

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zygama 100 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Inmunoglobulina humana normal (IgIV)

Un ml contiene:

Inmunoglobulina humana normal.....100 mg
(La pureza es de al menos el 95 % de IgG)

Cada vial de 10 ml contiene: 1 g de inmunoglobulina humana normal.
Cada vial de 25 ml contiene: 2,5 g de inmunoglobulina humana normal.
Cada frasco de 50 ml contiene: 5 g de inmunoglobulina humana normal.
Cada frasco de 60 ml contiene: 6 g de inmunoglobulina humana normal.
Cada frasco de 100 ml contiene: 10 g de inmunoglobulina humana normal.
Cada frasco de 200 ml contiene: 20 g de inmunoglobulina humana normal.
Cada frasco de 300 ml contiene: 30 g de inmunoglobulina humana normal.

Distribución de las subclases de IgG (valores aprox.):

IgG ₁	65 %
IgG ₂	28 %
IgG ₃	3 %
IgG ₄	4 %

El contenido máximo en IgA es de 300 microgramos/ml.

Producido a partir de plasma de donantes humanos.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 69 mg de sodio por vial de 100 ml, equivalente al 3,45 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

La solución es transparente o ligeramente opalescente e incolora o de un color amarillo pálido. El pH de la solución es de entre 4,5 - 5,0; y la osmolalidad es ≥ 240 mosmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de sustitución en adultos, en niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con alteraciones en la producción de anticuerpos.
- Inmunodeficiencias secundarias (IDS) en pacientes que sufren infecciones graves o recurrentes, tratamiento antimicrobiano ineficaz y fracaso comprobado de anticuerpos específicos (PSAF, por sus siglas en inglés)* o concentración de IgG en suero de <4 g/l. *PSAF= incapacidad de lograr al menos un aumento de 2 veces en el título de anticuerpos IgG frente a polisacáridos neumocócicos y vacunas antigénicas polipeptídicas.

Inmunomodulación en adultos, en niños, y adolescentes (0-18 años) en:

- La trombocitopenia inmune primaria (PTI), en pacientes que tengan un riesgo alto de hemorragia o antes de la cirugía para corregir la cifra de plaquetas.
 - Síndrome de Guillain Barré.
 - Enfermedad de Kawasaki (junto con ácido acetilsalicílico; ver 4.2).
 - Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
- Neuropatía motora multifocal (NMM).

4.2 Posología y forma de administración

Los tratamientos de sustitución deberían iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y la pauta posológica dependen de la indicación.

Puede ser necesario ajustar de forma individual la dosis para cada paciente, dependiendo de la respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso bajo o elevado. En los pacientes con sobrepeso, la dosis se debe basar en el peso corporal fisiológico estándar.

Las siguientes pautas posológicas se proporcionan a modo de orientación.

Tratamiento de sustitución en los síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)

La pauta posológica debe alcanzar una concentración valle de IgG (medida antes de la siguiente perfusión) de, al menos, 6 g/l o dentro del intervalo de referencia normal para la edad de la población. Para que se produzca el equilibrio, es necesario que transcurran entre tres y seis meses tras el inicio del tratamiento. La dosis inicial recomendada es de 0,4 a 0,8 g/kg administrados en una sola dosis, seguidos de, al menos, 0,2 g/kg administrados cada tres o cuatro semanas.

La dosis necesaria para lograr una concentración valle de 5 a 6 g/l es del orden de 0,2 a 0,8 g/kg/mes. El intervalo de administración cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio oscila entre 3 y 4 semanas.

Las concentraciones valle deben medirse y evaluarse junto con la incidencia de infecciones. Para reducir la tasa de infecciones bacterianas, puede ser necesario aumentar la dosis y buscar concentraciones valle más altas.

Inmunodeficiencias secundarias (tal como se definen en 4.1.)

La dosis recomendada es de 0,2 – 0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

Las concentraciones valle de IgG se deben medir y evaluar junto con la incidencia de infección. La dosis se debe ajustar según sea necesario para lograr una protección óptima frente a las infecciones, y puede ser necesario un incremento en pacientes con infección persistente, así como también se debe considerar una reducción cuando el paciente permanezca sin infecciones.

Trombocitopenia inmune primaria (PTI)

Existen dos esquemas alternativos de tratamiento:

- Entre 0,8 y 1 g/kg administrados el día uno; esta dosis se puede repetir una vez en el plazo de 3 días
- 0,4 g/kg administrados diariamente durante 2-5 días.

El tratamiento se puede repetir si hay una recaída.

Síndrome de Guillain Barré

0,4 g/kg/día durante 5 días.

Enfermedad de Kawasaki

Se deben administrar de 2,0 g/kg en una sola dosis. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de entre 2 y 5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento:

1 g/kg a lo largo de 1 a 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM)

Dosis inicial: 2 g/kg administrados a lo largo de 2-5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Las dosis recomendadas se resumen en la tabla siguiente:

Indicación	Dosis	Frecuencia de inyección
Terapia de sustitución		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: entre 0,4 y 0,8 g/kg dosis de mantenimiento: 0,2 y 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunodeficiencia secundaria (tal y como se define en 4.1.)	entre 0,2 y 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Immunomodulación		
Trombocitopenia inmune primaria	entre 0,8 y 1 g/kg o 0,4 g/kg/día	el 1 ^{er} día, posiblemente repetidos una vez en el plazo de 3 días. durante 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/día	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg	en una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante	Dosis inicial:	en dosis divididas durante 2-5 días

Indicación	Dosis	Frecuencia de inyección
inflamatoria crónica (CIDP)	2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	cada 3 semanas durante 1-2 días durante 2-5 días consecutivos
Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg o 2 g/kg	cada 2-4 semanas o cada 4-8 semanas durante 2-5 días

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (entre 0 y 18 años) no es diferente a la de los adultos, ya que la posología para cada indicación se administra según el peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las enfermedades indicadas anteriormente.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos para que sea necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado, ver sección 4.4.

Pacientes de edad avanzada

No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado, ver sección 4.4.

Forma de administración

Vía intravenosa.

La inmunoglobulina humana normal se debe perfundir por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,6 ml/kg/h durante 30 min. Ver sección 4.4. En caso de reacción adversa, se debe reducir la velocidad de administración o detener la perfusión. Si se tolera bien, la velocidad de administración se puede incrementar de forma gradual hasta un máximo de 4,8 ml/kg/h.

En pacientes de IDP que hayan tolerado bien la velocidad de perfusión de 4,8 ml/kg/h, la velocidad se puede incrementar adicionalmente y de forma gradual hasta un máximo de 8,4 ml/kg/h.

Para perfundir cualquier producto que pueda quedar en el tubo de perfusión al finalizar la misma, este se debe lavar con solución salina al 0,9 % o con solución de dextrosa al 5 %.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 4.4).

Pacientes con deficiencia selectiva de IgA que desarrollen anticuerpos frente a la IgA, ya que la administración de un producto que contenga IgA puede dar lugar a anafilaxia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar con claridad el nombre y el número de lote del producto administrado.

Precauciones de uso

Con frecuencia, las complicaciones potenciales pueden evitarse si se asegura que los pacientes:

- no sean sensibles a las inmunoglobulina humana normal mediante una primera inyección lenta del producto (entre 0,6 y 1,2 ml/kg/h).
- se monitorizan cuidadosamente en busca de cualquier síntoma a lo largo del periodo de perfusión. En concreto, los pacientes que no han recibido inmunoglobulinas humanas normales con anterioridad, los pacientes que cambiaron de un producto de IgIV alternativo o cuando ha transcurrido un intervalo prolongado desde la perfusión anterior se deben monitorizar durante la primera perfusión y la primera hora tras la misma, a fin de detectar signos de potenciales efectos adversos. Se debe observar al resto de pacientes durante, al menos, 20 minutos tras la administración.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere:

- hidratación adecuada antes del inicio de la perfusión de IgIV
- monitorización de la excreción de orina
- monitorización de las concentraciones de creatinina sérica
- evitar el uso concomitante de diuréticos del asa (ver 4.5)

En caso de reacción adversa, se debe reducir la velocidad de administración o se debe detener la perfusión. El tratamiento necesario depende de la naturaleza e intensidad de la reacción adversa.

Reacción a la perfusión

Algunas reacciones farmacológicas adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. Debe seguirse rigurosamente la velocidad de perfusión recomendada que se indica en la sección 4.2. Los pacientes se deben supervisar estrechamente y observar con atención en busca de cualquier síntoma a lo largo del periodo de perfusión.

Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia:

- en caso de una velocidad de perfusión alta
- en pacientes que reciben inmunoglobulinas humanas normales por primera vez o, en casos raros, cuando se cambia el producto de inmunoglobulina humana normal o cuando ha habido un intervalo prolongado desde la perfusión anterior.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

La anafilaxia se puede desarrollar en pacientes

- con IgA indetectable que tengan anticuerpos frente a la IgA
- que hayan tolerado un tratamiento previo con inmunoglobulina normal humana

En caso de shock, se debe aplicar el tratamiento médico estándar para el mismo.

Tromboembolia

Existen pruebas clínicas de una asociación entre la administración de IgIV y los acontecimientos tromboembólicos como el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular (incluido el ictus), la embolia pulmonar y las trombosis venosas profundas que se asume que están relacionadas con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre por el flujo elevado de inmunoglobulinas en pacientes en riesgo. Se debe prestar atención al prescribir y perfundir IgIV en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para los acontecimientos trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes *mellitus* y antecedentes de enfermedad vascular o de episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con enfermedades que aumenten de la viscosidad de la sangre).

En pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, los productos de IgIV se deben administrar a la dosis y velocidad de perfusión mínimas posibles.

Fallo renal agudo

Se han notificado casos de fallo renal agudo en pacientes que recibían tratamiento con IgIV. En la mayoría de los casos, se han identificado los factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes *mellitus*, hipovolemia, sobrepeso, uso concomitante de fármacos nefrotóxicos o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales se deben evaluar antes de la perfusión de IgIV, especialmente en pacientes que se considera que tienen un riesgo potencial mayor de desarrollar fallo renal agudo y, de nuevo, a intervalos apropiados. En pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IgIV se deben administrar a la dosis y velocidad de perfusión mínimas posibles.

En caso de alteración renal, se debe considerar interrumpir el tratamiento con IgIV.

A pesar de estas notificaciones de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos productos de IgIV autorizados que contienen diferentes excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, los que contienen sacarosa como estabilizante representaron una parte desproporcionada del total. En pacientes de riesgo, se puede considerar el uso de productos de IgIV que no contengan estos excipientes. Zygama no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se ha notificado que se produce síndrome de meningitis aséptica en asociación con el tratamiento con IgIV. La interrupción del tratamiento con IgIV ha dado lugar a remisiones del SMA en varios días sin secuelas. El síndrome suele empezar en el plazo de varias horas hasta 2 días tras el tratamiento con IgIV. Con frecuencia, los estudios del líquido cefalorraquídeo son a menudo positivos con pleocitosis hasta de varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y elevación de las concentraciones de proteínas hasta varios cientos de mg/dl.

El SMA puede producirse con más frecuencia en asociación con tratamiento con altas dosis de IgIV (2 g/kg).

Los pacientes que muestren estos signos y síntomas, deben recibir una exploración neurológica exhaustiva, incluidos estudios de LCR, para descartar otras causas de meningitis.

La interrupción del tratamiento con IgIV ha dado lugar a remisiones del SMA en varios días sin secuelas.

Anemia hemolítica

Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas induciendo un recubrimiento *in vivo* de los eritrocitos con inmunoglobulina, dando lugar a una reacción de antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, en raras ocasiones, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse a consecuencia del tratamiento con IgIV debido al aumento del secuestro de los eritrocitos. Deben monitorizarse los receptores de IgIV en busca de signos y síntomas de hemólisis (ver sección 4.8).

Neutropenia/Leucopenia

Se ha informado una disminución transitoria en la cifra de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, a veces graves, después del tratamiento con IgIV. Esto se suele producir en el plazo de horas o días después de la administración de IgIV y se resuelve espontáneamente en el plazo de 7 a 14 días.

Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI, por sus siglas en inglés)

En pacientes que recibieron IgIV, hubo algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI)]. La TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI generalmente se desarrollan durante o en el plazo de 6 horas tras una transfusión, a menudo en el plazo de 1 a 2 horas. Por lo tanto, se deben supervisar los receptores de IgIV y la infusión de IgIV debe interrumpirse inmediatamente en caso de reacciones adversas pulmonares. La TRALI es una afección potencialmente mortal que requiere el tratamiento inmediato en la unidad de cuidados intensivos.

Interferencia con las pruebas serológicas

Tras la inyección de inmunoglobulinas, el aumento transitorio de varios anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede dar lugar a falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos para los antígenos eritrocitarios, p. ej., A, B, D puede interferir con algunas pruebas serológicas de los anticuerpos de los eritrocitos, por ejemplo, la prueba directa de antiglobulinas (DAT, prueba de Coombs).

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma y la inclusión de etapas eficaces de fabricación para la inactivación o eliminación de los virus. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir una infección no puede excluirse completamente. Esto también se refiere a virus desconocidos o emergentes y a otros tipos de patógenos.

Las medidas tomadas se consideran eficaces para los virus envueltos como el VIH, VHB y VHC y para los virus no envueltos como el VHA y el parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de transmisión de hepatitis A o de parvovirus B19 con las inmunoglobulinas y también se asume que el contenido en anticuerpos realiza una contribución importante a la seguridad frente a virus.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Zygamma a un paciente se registre el nombre y el número de lote del producto, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el número de lote del mismo.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene 69 mg de sodio por vial de 100 ml, equivalente al 3,45 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones indicadas son aplicables tanto para adultos como para niños.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulinas puede disminuir durante un periodo de, como mínimo, 6 semanas hasta 3 meses la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados como el sarampión, la rubéola, las paperas y la varicela. Tras la administración de este medicamento debe transcurrir un periodo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas que contengan virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta disminución puede persistir hasta 1 año. Por tanto, se debe comprobar el estado de los anticuerpos de los pacientes que reciban vacunas para el sarampión.

Diuréticos del asa

Evitar el uso simultáneo de diuréticos del asa.

Población pediátrica

Las interacciones indicadas corresponden tanto a adultos como a niños.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido en ensayos clínicos controlados la seguridad de este medicamento para su uso en el embarazo humano, por lo que únicamente debe administrarse con precaución a mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha demostrado que los productos de IgIV atraviesan la placenta, sobre todo durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos perjudiciales sobre el transcurso del embarazo o sobre el feto y el neonato.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos que penetren a través de las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no cabe esperar efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Zygama carece de influencia, o esta es insignificante, sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. No obstante, los pacientes que experimenten reacciones adversas durante el tratamiento, deben esperar a que estas se resuelvan antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas causadas por las inmunoglobulinas normales humanas (en frecuencia descendente) abarcan (ver también la Sección 4.4):

- como escalofríos, cefalea, mareos, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión y dolor lumbar moderado.
- reacciones hemolíticas reversibles; especialmente en aquellos pacientes con los grupos sanguíneos A, B y AB y (en raras ocasiones), anemia hemolítica que requiera transfusión.
- un descenso repentino de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no haya mostrado hipersensibilidad en administraciones previas.
- (en raras ocasiones) reacciones cutáneas transitorias (incluido lupus eritematoso cutáneo: frecuencia no conocida)
- (en muy raras ocasiones) reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, trombosis venosas profundas
- meningitis aséptica reversible.
- casos de aumento en la concentración de la creatinina sérica y/o aparición de insuficiencia renal aguda.
- casos de daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)

Tabla de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación ha sido elaborada conforme al sistema de clasificación de órganos del sistema MedDRA (Grupo SOC -del inglés System Organ Class, Grupo Sistémico- y Nivel de Término Preferente).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con los siguientes valores: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada clasificación de órganos, las reacciones adversas se presentan en orden descendente de gravedad.

Frecuencia de las reacciones farmacológicas adversas en los estudios clínicos con Zygamma:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC) según la secuencia:	Reacción adversa	Frecuencia por perfusión	Frecuencia por paciente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hemólisis†, anemia, leucopenia	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes	Muy frecuentes
	-----	Poco frecuentes	Frecuentes
	Meningitis aséptica, hipoestesia, mareos		
Trastornos oculares	Prurito ocular	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Dolor de oído	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos vasculares	Hipertensión	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes	Muy frecuentes
	-----	Poco frecuentes	Frecuentes
	Vómitos, dolor abdominal, molestias abdominales		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sarpullido	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia, dolor o rigidez musculoesquelética	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Frecuentes	Muy frecuentes
	-----	Poco frecuentes	Frecuentes
	Escalofrío, dolor torácico, sensación de frío, astenia, fatiga, prurito en el lugar de la perfusión		
Exploraciones complementarias	Aumento de las enzimas hepáticas	Poco frecuentes	Frecuentes

† caso subclínico

Clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC) según la secuencia:	Reacción adversa	Frecuencia por perfusión
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hemólisis†, anemia, leucopenia	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
	- Meningitis aséptica, hipoestesia, mareos	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Prurito ocular	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Dolor de oído	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hipertensión	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes
	Vómitos, dolor abdominal, molestias abdominales	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sarpullido	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia, dolor o rigidez musculoesquelética	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Frecuentes
	Escalofrío, dolor torácico, sensación de frío, astenia, fatiga, prurito en el lugar de la perfusión	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Aumento de las enzimas hepáticas	Poco frecuentes

† caso subclínico

Las siguientes reacciones se han notificado a partir de la experiencia posterior a la comercialización con Zygama.

La frecuencia de las relaciones notificadas durante la poscomercialización no se puede estimar a partir de los datos disponibles.

Clasificación de órganos del sistema (SOC) MedDRA de acuerdo con la secuencia:	Reacciones adversas (PT)	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones anafilácticas, hipersensibilidad	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Hipoestesia, parestesia, temblor	Frecuencia no conocida
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Hipertensión	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, disnea	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del	Eritema, prurito, erupción,	Frecuencia no conocida

tejido subcutáneo	urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares, cervicalgia, dolor en las extremidades	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, malestar torácico, dolor torácico, fatiga, sensación de calor, malestar general	Frecuencia no conocida

Se ha notificado que las siguientes reacciones se producen con el tratamiento con IgIV y que también se pueden producir tras la administración de Zygama:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafilactoide, edema angioneurótico, edema facial
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Sobrecarga de líquidos, (pseudo)hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	Agitación, estado de confusión, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Accidente cerebrovascular, coma, pérdida del conocimiento, convulsiones, encefalopatía, migraña, trastorno del habla, ftofobia
Trastornos cardiacos	Paro cardiaco, angina de pecho, bradicardia, palpitaciones, cianosis
Trastornos vasculares	Insuficiencia o colapso de la circulación periférica, flebitis, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Insuficiencia respiratoria, apnea, síndrome de distress respiratorio agudo, edema pulmonar, broncoespasmo, hipoxia, sibilancias
Trastornos hepatobiliares	Disfunción hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de Steven-Johnson, epidermólisis, exfoliación de la piel,, eccema, dermatitis (bullosa), alopecia
Trastornos renales y urinarios	Dolor renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de la inyección, acaloramiento, enfermedad tipo gripal, rubefacción, edema, letargia, sensación de quemazón, hiperhidrosis
Exploraciones complementarias	Prueba de Coombs directa positiva, velocidad sedimentación eritrocitaria falsamente elevada, disminución de la saturación de oxígeno

Descripción de determinadas reacciones adversas

Para la descripción de determinados acontecimientos adversos, como las reacciones de hipersensibilidad, tromboembolia, fallo renal agudo, síndrome de meningitis aséptica y anemia hemolítica, ver sección 4.4.

Población pediátrica

La frecuencia, tipo y severidad de las reacciones adversas en los niños fueron las mismas que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación. www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

Una sobredosis puede producir la sobrecarga de líquido e hiperviscosidad, en especial, en pacientes de riesgo, incluidos los pacientes de edad avanzada o los pacientes con alteración cardíaca o renal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sueros inmunes e inmunoglobulinas: inmunoglobulinas humanas normales, para la administración intravenosa, código ATC: J06B A02.

Las inmunoglobulinas humanas normales contienen principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un amplio espectro de anticuerpos contra agentes infecciosos.

Las inmunoglobulinas humanas normales contienen los anticuerpos de IgG presentes en la población normal. Habitualmente se preparan a partir de mezclas de plasma de no menos de 1.000 donaciones. Tiene una distribución de subclases de inmunoglobulinas G prácticamente proporcional a la del plasma humano nativo. Las dosis adecuadas de este medicamento pueden restaurar las concentraciones anormalmente bajas de inmunoglobulina G hasta el rango normal.

El mecanismo de acción en indicaciones diferentes al tratamiento de sustitución no se ha dilucidado en su totalidad, pero incluye efectos inmunomoduladores.

Estudios clínicos

Se realizó un estudio no controlado, abierto y prospectivo en 51 pacientes con síndrome de inmunodeficiencia primaria. Los pacientes se estratificaron por grupos de edad (≥ 2 años y < 12 años de edad, ≥ 12 años y < 16 años de edad y ≥ 16 años y ≤ 75 años). El objetivo primario del estudio fue la tasa de infecciones bacterianas graves (IBG) por persona-año en el tratamiento. Los pacientes recibieron un total de 17 o 13 perfusiones de Zygama a lo largo de este estudio, dependiendo de si sus intervalos regulares de tratamiento eran cada 3 o 4 semanas, respectivamente. La dosis fue de 0,2 a 0,8 g/kg a perfundir a velocidades de perfusión crecientes hasta un máximo de 0,08 ml/kg/min. Dos pacientes experimentaron 4 IBG. Con una exposición total de 49,2 pacientes-año, el resultado de este objetivo primario fue 0,08 IBG/año de seguimiento del paciente con un límite superior del intervalo de confianza del 99 % de 0,5. Además, los otros parámetros de eficacia calculados por año de seguimiento del paciente, como otras infecciones y días con uso de antibióticos, absentismo escolar o laboral, y hospitalización debida a infección, estuvieron de acuerdo con lo que se había publicado para otras IgIV desarrolladas con anterioridad.

Este estudio estuvo seguido de un estudio de extensión que se realizó para evaluar la tolerabilidad de Zygama cuando se administraba a velocidades de perfusión mayores (desde 0,08 ml/kg/min hasta 0,14 ml/kg/min). En total, se incorporaron 21 pacientes. El producto se toleró bien y todos los pacientes completaron el estudio tal y como estaba planificado. Se notificaron acontecimientos adversos relacionados con el medicamento del estudio en 2 niños y 2 adultos. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia fueron náuseas y cefalea.

Se realizó un estudio adicional no controlado, abierto y prospectivo en 40 pacientes con púrpura trombocitopénica inmunitaria con una duración de, al menos, 12 meses. Los pacientes recibieron una dosis diaria de 1 g/kg durante 2 días consecutivos. La respuesta (R) de acuerdo con la directriz de la EMA se definió como un aumento en el recuento de plaquetas hasta $\geq 30 \times 10^9/l$ y, al menos, el doble de la cifra inicial de plaquetas, confirmado en, al menos, 2 ocasiones por separado con, al menos, 7 días de diferencia, y ausencia de hemorragia. Se observó una RA en 24 pacientes (66,7 %).

La respuesta completa (RC) de acuerdo con la directriz de la EMA se definió como la consecución de recuentos de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$, logradas en, al menos, 2 visitas por separado con, al menos, 7 días de diferencia sin nuevas hemorragias. La RC se observó en 18 pacientes (50,0 %).

La pérdida de R/RC se aplicó si se cumplían los criterios para la R/RC pero se deterioraban posteriormente en forma de disminución en el recuento de plaquetas hasta $< 30 \times 10^9/l$ (R) o $< 100 \times 10^9/l$ (RC) o en forma de descenso en el recuento de plaquetas hasta menos del doble del recuento inicial o en forma de aparición de hemorragia. Respecto a la pérdida de R, 11 de los 24 pacientes (45,8 %) que cumplieron los criterios de R tuvieron una pérdida de la respuesta. La pérdida de la RC se observó en 14 de los 18 pacientes (77,8 %) que cumplieron los criterios de RC.

Para consultar la información de seguridad derivada de los estudios clínicos, ver sección 4.8.

Población pediátrica

No hubo diferencias importantes en la proporción de niños o adolescentes con acontecimientos adversos en comparación con los adultos. Los acontecimientos adversos relacionados con la clasificación de órganos del sistema «infecciones e infestaciones» fueron los más frecuentes observados en todos los grupos etarios. No obstante, se notificaron en un mayor porcentaje en niños y adolescentes. Se observó la misma diferencia para los acontecimientos adversos de trastornos gastrointestinales. Asimismo, se apreció un mayor porcentaje de pacientes en el grupo etario infantil que presentaron acontecimientos adversos de la clasificación de órganos del sistema «trastornos de la piel y del tejido subcutáneo».

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las inmunoglobulinas humanas normales están biodisponibles completa e inmediatamente en la circulación del receptor tras la administración intravenosa. Se distribuyen relativamente rápido entre el plasma y el líquido extravascular y, tras aproximadamente 3 - 5 días, se alcanza el equilibrio entre los compartimentos intra y extravascular.

Zygama tiene una semivida media de unos 26 a 39 días. Esta semivida puede variar de un paciente a otro, en especial, en la inmunodeficiencia primaria.

Las IgG y los complejos de IgG se degradan en las células del sistema reticuloendotelial.

Población pediátrica

Los resultados de los estudios de farmacocinética en los diferentes grupos de edad pediátricos se resumen en la tabla siguiente, con una comparación con los adultos.

Información general sobre las características farmacocinéticas de las IgG totales para Zygama dividida en los diferentes grupos etarios (medianas de los valores)

Parámetro	Unidad	Población pediátrica		Adultos	Todos los grupos etarios
		Niños	Adolescentes		
		≥ 2 a < 12 años	≥ 12 a < 16 años	≥ 16 a ≤ 75 años	
N		$N = 13$	$N = 12$	$N = 26$	$N = 51$
C_{max}	g/l	18,6	19,3	17,1	18,2
C_{min} [rango]	g/l	10,7 [7,2 – 16,8]	9,3 [7,4 – 20,4]	10,1 [6,8 – 20,6]	9,9 [6,8 – 20,6]
AUC_{0-tau}	h $\times$ g/l	6957	6826	7224	7182
$t_{1/2}$	días	36	33	37	36

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las inmunoglobulinas son componentes normales del cuerpo humano.

La seguridad de Zygama se ha demostrado en varios estudios preclínicos de seguridad farmacológica (efectos cardiovasculares, respiratorios y broncoespásticos, potencial trombogénico) y estudios de toxicología (toxicología aguda, tolerancia local). Los datos preclínicos no revelaron ningún riesgo especial para los seres humanos sobre la base de estos estudios convencionales de toxicidad y de seguridad farmacológica. No es posible realizar estudios a dosis repetidas de toxicidad, genotoxicidad ni de toxicidad para la reproducción en animales debido a la inducción y a la interferencia del desarrollo de anticuerpos hacia las proteínas heterólogas. Puesto que la experiencia clínica no proporciona signos de potencial carcinogénico de las inmunoglobulinas, no se han realizado estudios experimentales de genotoxicidad/carcinogénesis en especies heterogéneas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glicina, agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

El producto puede conservarse a temperaturas por encima de +8 °C y por debajo de +25 °C durante un máximo de 12 meses, sin refrigerarse de nuevo durante este periodo, y se debe eliminar si no se usa tras el mismo.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tamaños de envase:

1 g	en 10 ml	en un vial de 20 ml
2,5 g	en 25 ml	en un vial de 30 ml
5 g	en 50 ml	en un frasco de 70 ml
6 g	en 60 ml	en un frasco de 70 ml
10 g	en 100 ml	en un frasco de 100 ml
3 x 10 g	en 3 x 100 ml	en un frasco de 100 ml
20 g	en 200 ml	en un frasco de 250 ml
3 x 20 g	en 3 x 200 ml	en un frasco de 250 ml
30 g	en 300 ml	en un frasco de 300 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Los viales/frascos están hechos de vidrio tipo II, cerrados con tapones de goma de bromobutilo y sellados con tapas de aluminio Flip-off®.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El producto debe llevarse a temperatura ambiente o a la temperatura corporal antes de su uso.

La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente e incolora o de un color amarillo pálido.

No se deben usar soluciones turbias o que tengan sedimentos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Debido a la posibilidad de contaminación bacteriana, se debe desechar cualquier contenido sobrante.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Octapharma S.A.
Avda. Castilla, 2. (P.E. San Fernando)
Edif. Dublin – 2ª Planta
28830 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2019