

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Octagam®10%, Solución para Perfusión
(Inmunoglobulina humana normal 100 mg/mL)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL de solución contiene:

Inmunoglobulina humana normal* para administración intravenosa (IgIV) 100 mg

* correspondiendo al contenido total de proteína en el cual al menos 95% es Inmunoglobulina G humana normal.

Excipientes: maltosa y agua para inyección c.s.

Contenido máximo de IgA: es 400 microgramos/mL

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

IgG₁ 60%

IgG₂ 32%

IgG₃ 7%

IgG₄ 1%

Preparado a partir de plasma de donantes humanos.

Excipiente(s) con efecto conocido

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

El preparado líquido es claro o ligeramente opalescente, e incoloro o ligeramente coloreado. El pH del preparado líquido es 4,5 – 5,0; la osmolalidad es ≥ 240 mosmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Terapia de sustitución en adultos, así como en niños y adolescentes (de 0 a 18 años) con:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción deficiente 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, así como niños y adolescentes (de 0 a 18 años) con:

- Púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), en pacientes con un alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica para corregir el recuento plaquetario.
- 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 reemplazo deben ser iniciados y monitorizados bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y la pauta posológica dependen de la indicación.

Es posible que se deba individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de su respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso bajo o elevado. Así pues, en pacientes con sobrepeso, la dosis se debe basar en el peso corporal estándar fisiológico.

Las siguientes pautas posológicas se pueden usar como referencia:

Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

- La pauta posológica debe alcanzar un nivel valle de IgG (medido antes de la perfusión siguiente) de al menos 6 g/L o dentro del intervalo de referencia normal para la edad de la población. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para llegar al equilibrio (concentraciones de IgG en estado estacionario). La dosis inicial recomendada es de 0,4 – 0,8 g/kg en una sola dosis, seguida de al menos 0,2 g/kg cada tres o cuatro semanas.
- La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 6 g/L es del orden de 0,2 – 0,8 g/kg/mes.
- El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía de 3 a 4 semanas.
- Deberían medirse y evaluarse los niveles mínimos de IgG, junto con la incidencia de las infecciones bacterianas. Para reducir la tasa de infección puede resultar necesario incrementar la dosificación y perseguir niveles mínimos mayores.

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.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria:

Existen dos pautas de tratamiento alternativas:

- 0,8 - 1g/kg administrado una vez al día; esta dosis debería repetirse una vez en el plazo de 3 días
- 0,4 g/kg administrado 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 (posible repetición de la administración en caso de recaída).

Enfermedad de Kawasaki:

- Deben administrarse 2,0 g/kg en una sola dosis. Los pacientes han de recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polineuropatía 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.

Se debe evaluar el efecto del tratamiento después de cada ciclo. Si no se observa un efecto del tratamiento después de 6 meses, se debe interrumpir el tratamiento.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico basado en la respuesta del paciente y la respuesta de mantenimiento. Puede ser necesario adaptar la posología y los intervalos en función del curso de la enfermedad en cada paciente.

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.

Se debe evaluar el efecto del tratamiento después de cada ciclo. Si no se observa un efecto del tratamiento después de 6 meses, se debe interrumpir el tratamiento.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico basado en la respuesta del paciente y la respuesta de mantenimiento. Puede ser necesario adaptar la posología y los intervalos en función del curso de la enfermedad en cada paciente.

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

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: entre 0,2 y 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunodeficiencia secundaria (tal como se define en 4.1.)	entre 0,2 y 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunomodulación		
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.
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 inflamatoria crónica (CIDP)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	en dosis divididas durante 2-5 días cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg o 2 g/kg	durante 2-5 días consecutivos cada 2-4 semanas o cada 4-8 semanas durante 2-5 días

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (de 0 a 18 años) no se diferencia de la de los adultos, dado que la posología correspondiente a cada indicación viene dada por el peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las enfermedades mencionadas 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

Para uso intravenoso.

Octagam® 10% debe administrarse como perfusión intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 mL/kg de peso corporal por minuto durante 30 minutos. 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 aumentar gradualmente hasta un máximo de 0,12 mL/kg de peso corporal por minuto.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo (inmunoglobulinas humanas) o a alguno de los excipientes (ver sección 4.4 y 6.1).

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

Esta especialidad farmacéutica contiene 90 mg de maltosa por mL a modo de excipiente. La interferencia de la maltosa en los análisis de glucosa en sangre puede provocar falsos valores elevados de glucosa y, como consecuencia, conducir a la administración inadecuada de insulina, dando lugar a una grave hipoglucemia e incluso la muerte. Asimismo, casos reales de hipoglucemia podrían quedarse sin tratamiento si el estado de la hipoglucemia queda enmascarado por los falsos valores elevados de glucosa (ver sección 4.5). Consulte más adelante la información sobre el fallo renal agudo.

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 0,01 y 0,02 mL/kg/minuto).
- 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 sección 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 adversas (p. ej., cefalea, rubor, escalofríos, mialgias, sibilancias, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. Debe seguirse rigurosamente la velocidad de perfusión recomendada indicada bajo sección 4.2. Los pacientes han de ser atentamente controlados y cuidadosamente observados por si aparece algún síntoma durante el periodo de perfusión.

Las reacciones adversas pueden aparecer con mayor frecuencia:

- en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en casos raros, cuando se cambia el producto de inmunoglobulina humana normal o cuando ha transcurrido un intervalo prolongado desde la perfusión anterior.
- en pacientes con una infección no tratada o con una inflamación crónica subyacente.

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, deberá aplicarse el tratamiento médico estándar para la terapia de shocks.

Esta especialidad farmacéutica no contiene más de 0,03 mmol (o 0,69 mg) de sodio por mL. Dato que deben tener en cuenta aquellos pacientes que estén sometidos a una dieta de sodio controlada.

Tromboembolismo

Existen pruebas clínicas de una asociación entre la administración de IGIV y eventos tromboembólicos (ETE), como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (incluido ictus), embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda, que se supone que están relacionados con un aumento relativo de la viscosidad sanguínea por el flujo elevado de inmunoglobulina en pacientes de riesgo. Debe tenerse precaución al prescribir e administrar por perfusión IGIV a pacientes obesos y a pacientes con factores de riesgo preexistentes de eventos trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus, y un historial de enfermedades vasculares o episodios trombóticos, pacientes con alteraciones trombofílicas adquiridas o heredadas, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con enfermedades que aumentan la viscosidad sanguínea).

En pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, los productos IGIV deberían administrarse a las dosis y velocidades mínimas posibles.

Insuficiencia renal aguda

Se ha informado de casos de insuficiencia renal aguda en pacientes a los que se les estaba administrando una terapia de IGIV. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, productos medicinales nefrotóxicos concomitantes o una 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 insuficiencia renal aguda 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 insuficiencia renal, debe considerarse la posibilidad de interrumpir la terapia con IGIV.

A pesar de que los informes de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos de IGIV autorizados que contienen varios excipientes como la sacarosa, la glucosa y la maltosa, los que contienen sacarosa como estabilizante representan una parte desproporcionada del número total. En los pacientes de riesgo, debe considerarse el uso de productos de IGIV que no contengan tales excipientes. Octagam® 10% contiene maltosa (ver excipientes).

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se ha notificado la aparición del síndrome de meningitis aséptica asociada con el tratamiento IGIV. . El síndrome suele comenzar entre unas horas y 2 días después del tratamiento con IGIV. Los estudios del líquido cefalorraquídeo son a menudo positivos, mostrando pleocitosis de hasta varios miles de células por mm³ , predominantemente de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteínas hasta varios cientos de mg/dl.

El SMA puede darse con más frecuencia asociado a tratamientos 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 IGIV pueden contener anticuerpos de grupo sanguíneo que pueden actuar como hemolisinas, induciendo un recubrimiento in vivo de los glóbulos rojos con inmunoglobulina, causando una reacción de antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, rara vez, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse a consecuencia del tratamiento con IGIV, debido al aumento del secuestro de glóbulos rojos. Deben monitorizarse los signos y síntomas clínicos de hemólisis en los receptores de IGIV (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)], por lo tanto, este efecto adverso no puede excluirse totalmente para Octagam[®] aunque no se haya observado ningún caso hasta ahora.. 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 pruebas serológicas

Tras la administración de inmunoglobulina, el aumento transitorio de diversos anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre de los pacientes puede dar lugar a falsos positivos en pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ejemplo la prueba directa de antiglobulina (DAT, prueba directa de Coombs).

Agentes susceptibles de transmisión

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándar como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar / inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Estas medidas se consideran efectivas para virus envueltos como VIH, VHB y VHC. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos, como el VHA y parvovirus B19. Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con las inmunoglobulinas y se asume asimismo que el contenido de anticuerpos constituye una importante contribución a la seguridad vírica.

Información importante sobre algunos de los componentes de Octagam[®] 10%

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

Velocidad de sedimentación globular (falsamente) elevada

En pacientes que estén recibiendo IGIV como terapia, la velocidad de sedimentación globular (VSG) puede verse falsamente incrementada (aumento no inflamatorio).

Sobrecarga (de volumen) circulatorio

La sobrecarga (de volumen) de la circulación puede producirse cuando el volumen perfundido de IGIV (o de cualquier otro producto derivado de plasma o sangre) y otras transfusiones coincidentes causan hipervolemia aguda y edema pulmonar agudo.

Reacciones locales en el lugar de la inyección:

Se han identificado reacciones locales en el lugar de la inyección entre las que se que podrían incluir extravasación, eritema en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección y síntomas similares.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se refieren tanto a adultos como a niños.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede disminuir durante un periodo de como mínimo 6 semanas y hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados, tales como el sarampión, la rubéola, las paperas y la varicela. Tras la administración de este medicamento, deberá transcurrir un período de 3 meses antes de la vacunación con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta disminución puede persistir hasta un año. Por lo tanto, en los pacientes a los que se les administre la vacuna contra el sarampión deberá controlarse el estado de sus anticuerpos.

Diuréticos del asa

Evitar el uso simultáneo de diuréticos del asa

Prueba de glucosa en sangre

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa (por ejemplo, los basados en los métodos de la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolinequinona (GDH PQQ) o la glucosa-coloranteoxidoreductasa) interpretan de forma errónea la maltosa (90 mg/mL) contenida en Octagam® 10% como glucosa. Esto puede provocar lecturas elevadas de glucosa falsas durante una perfusión o un periodo de unas 15 horas tras finalizar la perfusión y, como consecuencia, conducir a la administración inadecuada de insulina, dando lugar a una hipoglucemia que puede provocar la muerte. Asimismo, los casos de hipoglucemia auténtica pueden ser pasados por alto y no ser tratados si el estado hipoglucémico queda enmascarado por lecturas elevadas de glucosa falsas. Como consecuencia, a la hora de administrar Octagam® 10% u otros productos parenterales que contengan maltosa, la medición de la glucosa en sangre debe realizarse con un método específico para la glucosa.

Debe revisarse detenidamente la información del material del Kit de ensayo para las pruebas de glucosa en sangre, incluyendo las tiras de glucosa, para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contengan maltosa. Si tiene alguna duda, contacte con el fabricante del sistema de pruebas, para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contengan maltosa.

Población pediátrica

Las interacciones enumeradas se refieren tanto a adultos como a niños.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad de este producto durante el embarazo no se ha determinado en ensayos clínicos controlados y, por lo tanto, debe administrarse con precaución a mujeres embarazadas y lactantes. Se ha demostrado que los productos IGIV atraviesan con frecuencia la placenta, especialmente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no deben esperarse efectos perjudiciales durante el embarazo, ni en el feto ni en el recién nacido.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna humana. No se esperan efectos negativos en los recién nacidos que estén siendo amamantados o en los lactantes.

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

Octagam® 10% 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 deberán esperar a que éstas 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):

- escalofríos, dolor de cabeza, mareos, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión arterial baja y lumbalgia moderada
- reacciones hemolíticas reversibles; especialmente en aquellos pacientes con los grupos sanguíneos A, B y AB y (en raras ocasiones), anemia hemolítica que requiera transfusión.
- (raramente) un descenso repentino de la presión arterial y, en casos aislados, shocks anafilácticos, incluso aunque el paciente no haya demostrado ningún tipo de hipersensibilidad en administraciones previas.
- (raramente) reacciones cutáneas transitorias (incluido lupus eritematoso cutáneo: frecuencia no conocida)
- (muy raramente) reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, trombosis venosas profundas
- Casos de meningitis aséptica reversible.
- Casos de un aumento del nivel de creatinina en el suero y/o una 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 por grupos y sistemas de MedDRA (Grupo SOC -del inglés System Organ Class, Grupo Sistémico- y Nivel de Término Preferente).

Las frecuencias han sido evaluadas conforme a los 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).

En cada SOC (clasificación por grupos y sistemas) , las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos en estudios clínicos con Octagam®:

Codificación MedDRA (Grupo SOC) de acuerdo con la secuencia:	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, leucopenia, linfopenia	poco frecuente	poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico (ver sección 4.4)	hipersensibilidad	frecuente	frecuente
Trastornos oculares	visión borrosa	poco frecuente	poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareo Parestesia, temblor Accidente cerebrovascular (ver 4.4), hipoestesia, infarto cerebral	muy frecuente frecuente poco frecuente poco frecuente	Frecuente poco frecuente poco frecuente rara
Trastornos cardíacos	taquicardia	frecuente	poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión Trombosis (ver 4.4.)	Frecuente Poco frecuente	frecuente rara
Trastornos gastrointestinales	Náuseas vómitos	Frecuente frecuente	frecuente poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, dolor en las extremidades dolor de espalda, artralgia, espasmos musculares	Frecuente Poco frecuente	poco frecuente poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disnea	poco frecuente	poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga;reacción en el lugar de la inyección;escalofríos; dolor en el pecho, astenia, hinchazón periférica, malestar	frecuente poco frecuente	poco frecuente poco frecuente
Exploraciones complementarias	aumento de las enzimas hepáticas, prueba de Coombs positiva Hemoglobina disminuida	Frecuente poco frecuente	poco frecuente poco frecuente

Se han notificado las siguientes reacciones a partir de una experiencia post- comercialización con Octagam®.

Las frecuencias de reacciones notificadas post-comercialización no se pueden estimar a partir de los datos disponibles.

Codificación MedDRA (Grupo SOC) de acuerdo con la secuencia:	Reacción adversa (nivel de términos preferentes)	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	anemia hemolítica	no conocida
Trastornos del sistema inmunológico (ver sección 4.4)	shock anafiláctico; reacción anafiláctica; reacción anafilactoide; angioedema; edema de cara	no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	sobrecarga de líquidos (pseudo)hiponatremia	no conocida no conocida
Trastornos psiquiátricos	estado de confusión agitación ansiedad nerviosismo	no conocida no conocida no conocida no conocida

Trastornos del sistema nervioso	meningitis aséptica; pérdida de la consciencia; trastorno del habla; migraña; fotofobia;	no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida
Trastornos oculares	Alteración visual	no conocida
Trastornos cardíacos	infarto de miocardio (ver sección 4.4); angina de pecho; bradicardia; palpitaciones; cianosis	no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida
Trastornos vasculares	colapso circulatorio; insuficiencia circulatoria periférica; flebitis; hipotensión; palidez	no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Insuficiencia respiratoria; edema pulmonar; broncoespasmo; hipoxia; tos	no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida
Trastornos gastrointestinales	diarrea; dolor abdominal	no conocida no conocida
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	exfoliación de la piel; urticaria; erupción; erupción eritematosa; dermatitis; prurito; alopecia eritema	no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor de cuello; espasmos musculares; debilidad muscular; rigidez musculoesquelética	no conocida no conocida no conocida no conocida
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda (ver sección 4.4); dolor renal	no conocida no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	edema; enfermedad de tipo gripal sofocos; rubor; sensación de frío; sensación de calor; hiperhidrosis; malestar torácico; letargia; sensación de quemazón;	no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida
Exploraciones complementarias	falso positivo de glucosa en sangre (ver sección 4.4)	no conocida

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Para ver la descripción de los eventos adversos seleccionados, como reacciones de hipersensibilidad, tromboembolismo, insuficiencia renal aguda, síndrome de meningitis aséptica y anemia hemolítica, ver sección 4.4.

Población pediátrica

En estudios clínicos con Octagam[®], la mayor parte de las reacciones adversas observadas en niños fueron clasificadas como leves y muchas de ellas respondían a medidas simples tales como la reducción de la velocidad de perfusión o la interrupción temporal de la misma. Respecto al tipo de reacción adversa, todas fueron reconocidas para preparados de IGIV. La reacción adversa más frecuente observada en la población pediátrica fue la cefalea.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Puede comunicarlos directamente a través del sistema de farmacovigilancia del titular del Registro Sanitario en Perú, Grey Inversiones S.A.C.: farmacovigilancia@greyinversiones.com; para informar las Reacciones Adversas al Medicamento (RAM), ayudando de esta manera a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

4.9 Sobredosis

Una sobredosis puede producir una sobrecarga de fluidos e hiperviscosidad, particularmente en pacientes de riesgo, incluyendo ancianos y pacientes con insuficiencias cardíacas o renales (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunoglobulinas y sueros inmunes: inmunoglobulinas humanas normales para administración intravascular

Código ATC: J06B A02

La inmunoglobulina humana normal contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un amplio espectro de anticuerpos contra agentes infecciosos.

La inmunoglobulina humana normal contiene los anticuerpos de IgG presentes en la población normal. Se prepara habitualmente a partir de plasma almacenado de no menos de 1000 donaciones. Tiene una distribución de las subclases G de inmunoglobulina prácticamente proporcional a la del plasma humano natural. Unas dosis adecuadas de este medicamento pueden devolver un nivel de inmunoglobulina G anormalmente bajo a la condición normal.

El mecanismo de acción en indicaciones distintas a la terapia de sustitución no se conoce totalmente.

Estudios clínicos

En un estudio prospectivo, abierto, multicéntrico, de fase III, se estudió la eficacia y la seguridad de Octagam[®] 10% en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (inmune) (PTI). Se administró Octagam[®] 10% por perfusión en 2 días consecutivos a una dosis de 1 g/kg/día, y se observó a los pacientes durante un periodo de 21 días y en una visita de seguimiento 63 días tras la perfusión. Los parámetros de hematología se evaluaron en los días 2 a 7, 14 y 21.

Se incluyó un total de 116 sujetos en el análisis; 66 sujetos padecían PTI crónica, 49 sujetos eran pacientes de nuevo diagnóstico, y 1 sujeto se inscribió por error en el estudio (no padecía PTI), por lo que fue excluido del análisis de eficacia.

La tasa de respuesta global en el conjunto de análisis completo fue del 80% (intervalo de confianza del 95%: 73% a 87%). Las tasas de respuesta clínica fueron similares en los 2 grupos

de sujetos: 82% en los sujetos con PTI crónica y 78% en los sujetos recién diagnosticados. En los sujetos que mostraron respuesta clínica, el plazo medio de respuesta plaquetaria fue de 2 días, con un margen de 1 a 6 días.

La velocidad de perfusión máxima global fue de 0,12 mL/kg/min. En el grupo de sujetos en los que se permitió una velocidad de perfusión máxima de 0,12 mL/kg/min (n=90), se alcanzó una velocidad de perfusión máxima mediana de 0,12 mL/kg/min (media: 0,10 mL/kg/min). En conjunto, el 55% de los sujetos presentaron una reacción adversa farmacológica, con una incidencia similar en los sujetos con PTI crónica y los sujetos de nuevo diagnóstico. Todas las reacciones adversas farmacológicas fueron de intensidad leve o moderada y todas se resolvieron. Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, frecuencia cardíaca aumentada (se debían notificar alteraciones en la velocidad del pulso tan pequeñas como >10 latidos/min) y pirexia. Se produjeron reacciones adversas farmacológicas a la perfusión durante o en un plazo de 1 hora tras la administración de las perfusiones a velocidades $\leq 0,08$ mL/kg/min en 32 de 116 sujetos (28%), mientras que solo 6 de 54 sujetos (11%) presentaron este tipo de reacciones adversas a una velocidad de 0,12 mL/kg/min (si el inicio de la reacción adversa se producía tras la finalización de la perfusión, se asignaba la última velocidad aplicada a la reacción adversa). No se produjeron casos de hemólisis relacionados con el fármaco del estudio. No se dio tratamiento previo para aliviar la intolerancia a la perfusión, excepto en 1 sujeto.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP):

Un estudio retrospectivo incluyó datos de 46 pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), que habían sido tratados con Octagam® 5%.

El análisis de eficacia incluía a 24 pacientes con 11 de ellos no tratados previamente (grupo 1) y 13 que no habían recibido inmunoglobulina en las 12 semanas previas al inicio de la terapia con Octagam® 5% (grupo2). El grupo 3 estaba compuesto por 13 pacientes que habían sido pretratados con inmunoglobulinas (administradas durante las 12 semanas previas al inicio de la administración de Octagam® 5%). El tratamiento fue considerado como eficaz si el ONLS - Overall Neuropathy Limitations Scale (escala global de limitaciones por neuropatía)- se reducía en al menos un punto dentro de los 4 primeros meses desde el inicio del tratamiento. En los grupos 1 y 2, la puntuación se redujo significativamente en un 41,7% de los pacientes (p = 0,02). Sólo 3 de los 13 pacientes (23,08%) del grupo 3 (pretratados con IgIV) mostraron una mejora en el ONLS; 10 pacientes se mantuvieron estables. No se esperaba una mejoría más marcada en la ONLS para los pacientes tratados previamente con IgIV.

La edad media de los pacientes examinados fue de 65 años, lo cual es mayor que en otros estudios CIDP. En pacientes mayores de 65 años, la tasa de respuesta fue menor que en pacientes más jóvenes. Esto está en concordancia con datos publicados.

Población pediátrica

No se han realizado estudios específicos con Octagam® 10% en población pediátrica.

Sin embargo, se realizó un estudio prospectivo abierto de fase III de Octagam® 5% con 17 niños/adolescentes (edad media de 14,0 años, rango de 10,5 a 16,8) que padecían desórdenes de inmunodeficiencia primaria. Los pacientes fueron tratados durante un período de 6 meses. La eficacia clínica fue satisfactoria, dado que el número de días con infecciones o fiebre, así como el número de días de absentismo escolar, fueron bajos, y el tipo y gravedad de las infecciones fue comparable a los observados en la población normal. No se observaron infecciones graves que conllevaran hospitalización. También es digno de mención que el número de episodios

infecciosos fue menor cuando los niveles de plasma IgG se mantuvieron alrededor de los 6 g/L que cuando estuvieron alrededor de los 4 g/L.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La inmunoglobulina humana normal está biodisponible inmediata y completamente en la circulación del individuo receptor tras la administración intravenosa. Se distribuye de modo relativamente rápido desde el plasma y el fluido extravascular. Al cabo de aproximadamente 3 – 5 días, se alcanza el equilibrio entre los compartimentos intra- y extravasculares.

La inmunoglobulina humana normal tiene una vida media que oscila de 26 a 41 días, según se ha determinado en pacientes inmunodeficientes. Esta vida media varía de un paciente a otro, en particular en la inmunodeficiencia primaria. Para Octagam® 10%, no se han obtenido datos formales de farmacocinética en pacientes inmunodeficientes.

La IgG y los complejos de IgG se fragmentan en las células del sistema reticuloendotelial.

Población pediátrica

No se han realizado estudios específicos con Octagam® 10% en población pediátrica.

Sin embargo, se realizó un estudio prospectivo abierto de fase III de Octagam® 5% con 17 niños/adolescentes (edad media de 14,0 años, rango de 10,5 a 16,8) que padecían desórdenes de inmunodeficiencia primaria. Los pacientes fueron tratados durante un período de 6 meses.

Durante el período de tratamiento, la C_{max} media en estado de equilibrio fue de $11,1 \pm 1,9$ g/L; el nivel mínimo medio fue de $6,2 \pm 1,8$ g/L. La vida media terminal del IgG total fue de 36 ± 11 días, con un promedio de 34 días. El volumen de distribución del IgG total fue de $3,7 \pm 1,4$ L, y el aclaramiento corporal total fue de $0,07 \pm 0,02$ L/al día.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las inmunoglobulinas son componentes normales del cuerpo humano. Estudios de toxicidad, genotoxicidad y toxicidad en la reproducción de animales con dosis repetidas, no se puede realizar, por la inducción e interferencia debida al desarrollo de anticuerpos ante las proteínas heterólogas. Dado que la experiencia clínica no evidencia un potencial carcinogénico o mutagénico de las inmunoglobulinas, no se han realizado estudios experimentales en especies heterólogas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Maltosa,

Agua para inyección c.s.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros productos medicinales ni con ningún otro producto de IgIV.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C. No congelar.

Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Durante su vida útil, el producto puede conservarse a una temperatura ≤ 25 °C durante un período máximo de 3 meses, sin ser refrigerado nuevamente durante este periodo, y debe ser desechado, si no fue utilizado. La fecha en la que el medicamento ha salido del refrigerador debe ser registrada en la caja exterior.

6.5 Naturaleza y contenido de su presentación

Octagam® 10% es una solución para perfusión y está disponible en:

- Caja de cartón conteniendo 1 vial de vidrio tipo II incoloro por 50 mL y 100 mL.

(No todas las presentaciones se encuentran disponibles en el mercado)

Venta bajo receta médica.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El producto debe llevarse a temperatura ambiente antes de usar.

No se deben utilizar soluciones que estén turbias o tengan sedimentos.

La eliminación de los medicamentos no utilizados o material de desecho se realizará de acuerdo con las normativas locales.

Debido a la posibilidad de contaminación bacteriana, el producto sobrante deberá ser desechado.

Fabricado por:

Octapharma Pharmazeutika
Produktionsges.m.b.H.
Viena, Austria.

Importado por:

Grey Inversiones S.A.C.
Lima, Perú

Fecha de Revisión: Mayo 2022