

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

OCTAGAM 10% soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Imunoglobulină umană normală (Ig IV)

Un ml conține:

Imunoglobulină umană normală (Ig IV)* 100 mg/ml
(puritate de cel puțin 95% IgG)

Fiecare flacon de 20 ml conține imunoglobulină umană normală 2 g.
Fiecare flacon de 50 ml conține imunoglobulină umană normală 5 g.
Fiecare flacon de 60 ml conține imunoglobulină umană normală 6 g.
Fiecare flacon de 100 ml conține imunoglobulină umană normală 10 g.
Fiecare flacon de 200 ml conține imunoglobulină umană normală 20 g.
Fiecare flacon de 300 ml conține imunoglobulină umană normală 30 g.

Distribuție a subclaselor de Ig G (valori aproximative):

IgG₁ aproximativ 60%

IgG₂ aproximativ 32%

IgG₃ aproximativ 7%

IgG₄ aproximativ 1%

Conținutul maxim de IgA este de 400 micrograme/ ml.

Fabricat din plasmă de la donatori umani.

Excipient(i)

Acest medicament conține 69 mg sodiu pe 100 ml, echivalent cu 3,45% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluția perfuzabilă este un lichid limpede până la ușor opalescent și incolor până la ușor galben. pH-ul soluției este 4,5 – 5,0, iar osmolalitatea este ≥ 240 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Terapie de substituție pentru adulți, copii și adolescenți (0-18 ani), în:

- Sindroame de imunodeficiență primară (IDP) cu producere scăzută de anticorpi (vezi pct. 4.4).

- Imunodeficiențe secundare (IDS) la pacienți care suferă de infecții severe sau recurente, cu ineficiența tratamentului antimicrobian și **fie eșec terapeutic dovedit al anticorpilor specifici (ETDAS)***, fie concentrații serice ale IgG de <4 g/l.

*ETDAS=eșecul obținerii unei creșteri de cel puțin 2 ori a titrului de anticorpi anti-IgG după administrarea de vaccinuri cu antigene pneumococice polizaharidice și polipeptidice

Imunomodulare la adulți, copii și adolescenți (0-18 ani) în:

- Trombocitopenie imună primară (TIP), la pacienții cu risc de sângerare crescut sau anterior intervențiilor chirurgicale, în vederea corectării numărului de trombocite.
- Sindromul Guillain Barré
- Boala Kawasaki (în asociere cu acid acetilsalicilic; vezi pct. 4.2)
- Poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC)
- Neuropatie motorie multifocală (NMM).

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia de substituție trebuie să fie inițiată și ținută sub observație sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul imunodeficiențelor.

Doze

Doza și schema de administrare depind de indicația terapeutică.

Poate fi necesar ca doza să fie individualizată pentru fiecare pacient în parte, în funcție de răspunsul clinic. Doza bazată pe greutatea corporală poate necesita ajustare la pacienții subponderali și supraponderali. La pacienții supraponderali, doza trebuie să se bazeze pe greutatea corporală standard fiziologică.

Următoarele scheme de administrare pot fi considerate ca recomandări.

Terapia de substituție în sindroamele de imunodeficiență primară

Schema de administrare trebuie să atingă o concentrație a imunoglobulinei G (IgG) (măsurată înainte de administrarea următoarei doze) de cel puțin 6 g/l sau încadrată în intervalul de referință al valorilor normale pentru vârsta populațională. Durata administrării trebuie să fie de cel puțin trei până la șase luni de la inițierea terapiei, până când se atinge echilibrul dorit (concentrațiile de IgG la starea de echilibru). Doza inițială recomandată este de 0,4 - 0,8 g/kg administrată o dată, urmată de o doză de cel puțin 0,2 g/kg administrată la intervale de trei până la patru săptămâni.

Doza necesară pentru a atinge concentrația de 6 g/l este de 0,2 - 0,8 g/kg și lună.

Intervalul dintre administrări, după ce s-a atins starea de echilibru, variază între 3 și 4 săptămâni.

Concentrațiile plasmatiche minime trebuie să fie măsurate și evaluate având în vedere frecvența infecției. Pentru a reduce frecvența infecțiilor bacteriene, poate fi necesară creșterea dozelor, pentru a obține concentrații plasmatiche minime mai ridicate.

Imunodeficiențe secundare (definite la pct. 4.1)

Doza recomandată este de 0,2 - 0,4 g/kg la intervale de trei până la patru săptămâni.

Concentrațiile plasmatiche minime de IgG trebuie să fie măsurate și evaluate în funcție de incidența infecției. Doza trebuie ajustată conform necesităților, pentru a se obține protecția optimă împotriva infecțiilor: poate fi necesară o creștere la pacienții cu infecție persistentă; poate fi luată în considerare o reducere a dozei odată ce infecția pacientului se remite complet.

Trombocitopenie imună primară

Există două scheme de tratament alternative:

- O doză de 0,8 - 1g/kg, administrată în prima zi. Această doză poate fi repetată o dată în decurs de 3 zile.
- O doză de 0,4 g/kg, administrată zilnic timp de două, până la cinci zile
- Tratamentul poate fi repetat dacă apar recăderi.

Sindromul Guillaine Barré

0,4 g/kg și zi, timp de 5 zile (cu posibilitatea repetării dozei în caz de recidivă).

Boala Kawasaki

O doză de 2 g/kg administrată ca doză unică. Pacienții trebuie tratați concomitent cu acid acetilsalicilic.

Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC):

Doză inițială: 2 g/kg, în prize divizate, pe parcursul a 2 - 5 zile consecutive.

Doză de întreținere: 1 g/kg pe parcursul a 1 - 2 zile consecutive, la interval de 3 săptămâni.

Efectul tratamentului trebuie evaluat după fiecare ciclu; dacă nu se observă niciun efect al tratamentului după 6 luni, tratamentul trebuie oprit.

Dacă tratamentul este eficace, tratamentul de lungă durată este la latitudinea medicului, pe baza răspunsului pacientului și a răspunsului la tratamentul de întreținere. Poate fi necesară adaptarea dozelor și intervalelor de administrare în funcție de evoluția individuală a bolii.

Neuropatie motorie multifocală (NMM)

Doză inițială: 2 g/kg administrate pe parcursul a 2 - 5 zile consecutive.

Doze de întreținere: 1 g/kg la interval de 2 - 4 săptămâni sau 2 g/kg la interval de 4 - 8 săptămâni.

Efectul tratamentului trebuie evaluat la fiecare ciclu; dacă nu se observă niciun efect al tratamentului după 6 luni, tratamentul trebuie oprit.

Dacă tratamentul este eficace, tratamentul de lungă durată este la latitudinea medicului, pe baza răspunsului pacientului și a răspunsului la tratamentul de întreținere. Poate fi necesară adaptarea dozelor și intervalelor de administrare în funcție de evoluția individuală a bolii.

Dozele recomandate sunt prezentate pe scurt în următorul tabel:

Indicație	Doză	Frecvența injectărilor
Tratamente de substituție		
Sindroame de imunodeficiență primară	Doză inițială: 0,4-0,8 g/kg Doză de întreținere: 0,2-0,8 g/kg	la interval de 3 - 4 săptămâni
Imunodeficiențe secundare (așa cum sunt definite la pct. 4.1)	0,2-0,4 g/kg	la interval de 3 - 4 săptămâni
Imunomodulare		
Trombocitopenie imună primară	0,8-1 g/kg sau 0,4 g/kg și zi	în prima zi; această doză se poate repeta o dată în decurs de 3 zile timp de 2 - 5 zile
Sindrom Guillain Barré	0,4 g/kg și zi	timp de 5 zile
Boala Kawasaki	2 g/kg	într-o singură doză, concomitent cu acid acetilsalicilic
Poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC)	Doză inițială: 2 g/kg Doză de întreținere: 1 g/kg	în prize divizate, pe parcursul a 2 - 5 zile consecutive la interval de 3 săptămâni, pe parcursul a 1 - 2 zile consecutive

Indicație	Doză	Frecvența injectărilor
Neuropatie motorie multifocală (NMM)	Doză inițială: 2 g/kg	pe parcursul a 2 - 5 zile consecutive
	Doză de întreținere: 1 g/kg	la interval de 2 -4 săptămâni
	sau 2 g/kg	la interval de 4 -8 săptămâni, pe parcursul a 2 - 5 zile

Copii și adolescenți

Schema terapeutică pentru copii și adolescenți (0-18 ani) nu este diferită de cea pentru adulți, deoarece dozele recomandate pentru fiecare indicație depind de greutatea corporală și sunt ajustate în funcție de evoluția clinică a afecțiunilor menționate mai sus.

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile dovezi care să impună o ajustare a dozei.

Insuficiență renală

Nicio ajustare a dozei, cu excepția cazului în care aceasta este justificată din punct de vedere clinic, vezi pct. 4.4.

Vârstnici

Nicio ajustare a dozei, cu excepția cazului în care aceasta este justificată din punct de vedere clinic, vezi pct. 4.4.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă

Octagam 10% trebuie administrat perfuzabil intravenos, cu o viteză inițială de administrare de 0,01 ml/kg pe minut, timp de 30 de minute. Vezi pct. 4.4. În cazul apariției unei reacții adverse, trebuie redusă viteza de perfuzare sau trebuie oprită perfuzia. Dacă este bine tolerată, viteza de administrare poate fi crescută progresiv, până la un maxim de 0,12 ml/kg pe minut.

Linia de perfuzie poate fi spălată înainte și după administrarea OCTAGAM, fie cu soluție salină normală, fie cu soluție apoasă de dextroză 5%.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă (imunoglobuline umane) sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 4.4 și pct. 6.1).

Pacienți cu deficit selectiv de IgA care au dezvoltat anticorpi anti-IgA, întrucât administrarea unui medicament care conține IgA poate duce la anafilaxie.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acest medicament conține 90 mg/ml maltoză, ca excipient. Maltoza poate interfera în analizele pentru determinarea glicemiei, ducând la obținerea de rezultate eronate de glicemie ridicată și, în consecință, la administrarea inadecvată de insulină, ceea ce poate determina stări periculoase de hipoglicemie și decesul. De asemenea, cazuri reale de hipoglicemie pot rămâne netratate, dacă starea de hipoglicemie este mascată de rezultatele eronate de glicemie ridicată (vezi pct. 4.5). Pentru insuficiență renală acută, a se vedea mai jos.

Trasabilitate

Pentru îmbunătățirea trasabilității medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate în mod clar.

Precauții de utilizare

Potențialele complicații pot fi prevenite adeseori dacă se asigură faptul că pacienții:

- nu prezintă sensibilitate la imunoglobulină umană normală după prima administrare lentă a medicamentului (0,01 până la 0,02 ml/kg pe minut).
- sunt atent monitorizați pentru orice simptom pe tot parcursul perioadei de administrare. În mod special, pacienții care nu au mai fost tratați cu imunoglobulină umană normală, pacienții cărora li s-a schimbat medicamentul alternativ conținând IgIV sau atunci când a trecut un interval lung de timp de la ultima administrare trebuie monitorizați în timpul perfuzării inițiale și în prima oră după administrarea primei perfuzii, pentru a observa eventualele reacții adverse. Toți ceilalți pacienți trebuie ținuți sub observație timp de cel puțin 20 minute după administrare.

La toți pacienții, administrarea i.v. de imunoglobuline necesită:

- hidratare adecvată înainte de inițierea perfuzării de IgIV
- monitorizarea diurezei
- monitorizarea concentrațiilor plasmaticice ale creatininei
- evitarea utilizării concomitente a diureticelor de ansă (vezi pct. 4.5).

În cazul apariției unei reacții adverse, trebuie redusă viteza de perfuzare sau trebuie oprită perfuzia. Tratamentul necesar depinde de natura și severitatea reacției adverse.

Reacție la perfuzie

Anumite reacții adverse (de exemplu cefalee, hiperemie facială, frisoane, mialgie, respirație șuierătoare, tahicardie, lombalgie, greață și hipotensiune arterială) pot fi legate de viteza de perfuzare. Viteza de perfuzare recomandată la pct. 4.2 trebuie respectată cu strictețe. Pacienții trebuie monitorizați atent și trebuie urmărite cu atenție orice simptome care pot să apară pe toată perioada administrării.

Reacțiile adverse pot să apară mai frecvent:

- la pacienții cărora li s-au administrat pentru prima dată imunoglobuline umane normale, în rarele cazuri în care este schimbat preparatul de imunoglobulină umană normală cu un altul sau când există un interval prea mare de la perfuzarea anterioară.
- la pacienții cu infecție netratată sau inflamație cronică de fond.

Hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate sunt rare.

Anafilaxia poate apărea în cazul pacienților

- cu IgA nedetectabilă sau care prezintă anticorpi anti-IgA
- care au tolerat un tratament anterior cu imunoglobulină umană normală.

În caz de șoc, se instituie tratamentul standard pentru șoc.

Tromboembolie

S-a evidențiat clinic o asociere între administrarea i.v. a imunoglobulinelor și evenimentele trombotice cum sunt infarct miocardic, accident vascular cerebral (inclusiv ischemie cerebrală), embolie pulmonară și tromboză venoasă profundă, care se presupune că sunt corelate cu o potențială creștere a vâscozității sângelui determinată de administrarea de doze mari de imunoglobulină la pacienții cu risc. Trebuie luate măsuri de precauție în cazul recomandării și perfuzării i.v. a imunoglobulinelor la pacienții cu obezitate și la pacienții cu factori de risc preexistenți pentru evenimente trombotice (cum sunt vârstă înaintată, hipertensiune arterială, diabet zaharat și antecedente de boli vasculare sau episoade trombotice, tulburări trombofilice existente sau dobândite, perioade prelungite de imobilizare, hipovolemie severă, boli care cresc vâscozitatea sângelui).

La pacienții care prezintă un risc ridicat de reacții adverse de tip tromboembolic, medicamentele care conțin imunoglobulină cu administrare pe cale intravenoasă trebuie să fie administrate la un debit minim de perfuzare și în doza eficientă cea mai redusă posibil.

Insuficiență renală acută

La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu imunoglobuline i.v s-au raportat cazuri de insuficiență renală acută. La majoritatea cazurilor au fost identificați factori de risc, cum sunt insuficiență renală preexistentă, diabet zaharat, hipovolemie, supraponderalitate, utilizarea concomitentă de medicamente cu potențial nefrototoxic sau vârsta peste 65 ani.

Parametrii renali trebuie evaluați înainte de perfuzia i.v. a imunoglobulinelor, în special la pacienții considerați a prezenta un risc potențial crescut de dezvoltare a insuficienței renale acute, și ulterior la intervale periodice. La pacienții cu risc de insuficiență renală acută, medicamentele care conțin IgIV trebuie administrate cu o viteză de perfuzare minimă și în doza minimă recomandată.

În caz de insuficiență renală trebuie luată în considerare întreruperea administrării i.v. a imunoglobulinelor.

Deoarece raportările de disfuncție renală și insuficiență renală acută au fost asociate cu utilizarea i.v. a mai multor tipuri de medicamente autorizate care conțin Ig și diverși excipienți cum sunt zahărul, glucoza și maltoza, în cazul medicamentelor care conțin zahăr ca și conservant s-a înregistrat o rată disproporționată de reacții adverse dintre toate medicamentele administrate. La pacienții cu risc poate fi luată în considerare administrarea i.v. de imunoglobuline care nu conțin astfel de excipienți. Octagam 10% conține maltoză (vezi lista excipienților de mai sus).

Sindrom de meningită aseptică (SMA)

S-a observat apariția de cazuri de sindrom de meningită aseptică în asociere cu tratamentele cu imunoglobulină administrată pe cale intravenoasă. Sindromul apare, de obicei, la un interval de timp cuprins între câteva ore și 2 zile după începerea tratamentului cu imunoglobulină administrată pe cale intravenoasă. Analizele lichidului cefalorahidian prezintă în mod frecvent rezultate pozitive la pleocitoză, de până la câteva mii de celule pe mm³, în mod predominant de tip granulocitar și niveluri ridicate de proteine de până la câteva sute de mg/dl.

Sindromul de meningită aseptică poate apărea mai frecvent în asociere cu tratamente cu doze ridicate (2 g/kg) de imunoglobulină administrată pe cale intravenoasă.

La pacienții care prezintă astfel de semne și simptome trebuie să se efectueze un consult neurologic amănunțit, inclusiv analize ale LCR, pentru a se exclude alte cauze ale meningitei.

Întreruperea tratamentului cu imunoglobulină administrată pe cale intravenoasă a dus la dispariția în timp de câteva zile a sindromului de meningită aseptică, fără să rămână sechele.

Anemie hemolitică

Medicamentele care conțin imunoglobulină, cu administrare pe cale intravenoasă, pot conține anticorpi de grup sanguin, care pot acționa ca hemolizine și pot induce aderarea *in vivo* a imunoglobulinei la eritrocite, detrimând o reacție antiglobulinică pozitivă directă (testul Coombs) și, rareori, hemoliză. Anemia hemolitică poate să apară după o terapie cu imunoglobulină administrată pe cale intravenoasă, din cauza accentuării sechestrării eritrocitelor. Pacienții sub tratament cu imunoglobulină administrată pe cale intravenoasă trebuie să fie supravegheați pentru a depista semnele clinice și simptomele hemolizei. (Vezi pct. 4.8).

Neutropenie/Leucopenie

După tratamentul cu IgIV, au fost raportate o scădere tranzitorie a numărului de neutrofile și/sau episoade de neutropenie, uneori severe. Acest efect se produce de obicei în interval de ore sau zile după administrarea IgIV și se remite spontan în interval de 7 - 14 zile.

Leziune pulmonară acută legată de transfuzie (LPALT)

La pacienții cărora li s-a administrat IgIV, au fost raportate câteva cazuri de edem pulmonar necardiogen acut [leziune pulmonară acută legată de transfuzie (LPALT)], prin urmare, această reacție adversă nu poate fi exclusă în totalitate pentru Octagam, chiar dacă nu a fost observat până în prezent niciun caz la administrarea de Octagam. LPALT este caracterizată de hipoxie severă, dispnee, tahipnee, cianoză, febră și hipotensiune arterială. Simptomele de LPALT apar de obicei în timpul sau în interval de 6 ore de la transfuzie, deseori în interval de 1 - 2 ore. Prin urmare, persoanele cărora li se administrează IgIV trebuie monitorizate în scopul depistării și perfuzia trebuie oprită imediat în caz de reacții adverse pulmonare. LPALT este o afecțiune potențial amenințătoare de viață, care necesită tratament imediat la o unitate de terapie intensivă.

Interferența cu testele serologice

După administrarea de imunoglobuline, din cauza transferului pasiv de diverși anticorpi în sângele pacientului, pot apărea rezultate fals pozitive la testările serologice.

Transmiterea pasivă a anticorpilor față de antigenele eritrocitare, de exemplu A, B, D, poate interfera cu anumite teste serologice pentru detectarea alo-anticorpilor eritrocitari, de exemplu cu testul antiglobulinic direct (DAT, testul Coombs direct).

Microorganisme transmisibile

Măsurile standard pentru prevenirea infecțiilor rezultate din utilizarea medicamentelor obținute din sânge uman sau plasmă includ selectarea donatorilor, screening-ul fiecărei donări și al rezervelor de plasmă pentru markerii infecțioși specifici și includerea în procesul de producție a procedurilor validate pentru inactivarea/îndepărtarea virusurilor. Când se administrează medicamente preparate din sânge uman sau plasmă nu se poate exclude în totalitate posibilitatea transmiterii unor microorganisme infecțioase. Același lucru este valabil și pentru virusurile nou-apărute și alte microorganisme patogene.

Măsurile aplicate sunt considerate eficiente pentru virusurile încapsulate cum sunt HIV, HBV și HCV.

Procedurile de inactivare/îndepărtare virală pot avea valoare limitată față de virusurile neîncapsulate cum sunt virusul hepatitei A sau parvovirusul B19.

Există o experiență clinică liniștitoare cu privire la imposibilitatea transmiterii hepatitei A sau a parvovirusului B19 prin intermediul medicamentelor care conțin imunoglobuline și se presupune, de asemenea, că anticorpii conținuți au o contribuție reală la siguranța virală.

Informații importante despre unele componente ale Octagam 10%

Acest medicament conține 69 mg sodiu pe flacon de 100 ml, echivalent cu 3,45% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Viteză de sedimentare a hematiilor crescută (test fals pozitiv)

La pacienții tratați cu IgIV, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) poate fi fals crescută (creștere fără cauze inflamatorii).

Supraîncărcare circulatorie (volemică)

Supraîncărcarea circulatorie (volemică) poate apărea când volumul IgIV perfuzat (sau orice alt medicament derivat din plasmă sau sânge) și alte soluții perfuzabile administrate concomitent determină hipervolemie acută și edem pulmonar acut.

Reacții la locul de injectare:

Au fost identificate reacții la locul injectării care pot include extravazare, eritem la locul de perfuzare, prurit la locul de perfuzare și simptome similare.

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile enumerate se aplică atât adulților, cât și copiilor.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vaccinuri care conțin virusuri vii atenuate

Administrarea de imunoglobuline poate diminua eficacitatea vaccinurilor cu virusuri vii atenuate cum sunt cele pentru rujeolă, rubeolă, oreion și varicelă, pentru o perioadă de cel puțin 6 săptămâni până la 3 luni. După administrarea acestui medicament este necesară o perioadă de cel puțin 3 luni înainte de utilizarea de vaccinuri cu virusuri vii atenuate. În cazul rujeolei, eficacitatea vaccinului poate fi diminuată pentru un interval de până la un an. Ca urmare, la pacienții cărora li se administrează vaccin rujeolic trebuie să se determine titrul anticorpilor.

Diuretice de ansă

A se evita administrarea concomitentă de diuretice de ansă.

Testarea glicemiei

Unele tipuri de sisteme de testare a glicemiei (de exemplu, sistemele care utilizează metode care se bazează pe glucozo-dehidrogenază piroloquinolin-quinonă (GDH PQQ) sau pe glucoză-colorant-oxidoreductază) pot interpreta în mod fals maltoza (90 mg/ml) conținută în Octagam 10% drept glucoză. Acest lucru poate duce la indicarea unei concentrații plasmatiche fals crescute a glucozei în perioada perfuzării și timp de încă 15 ore de la terminarea acesteia și, în consecință, poate determina administrarea inadecvată de insulină, care poate duce la hipoglicemie care poate pune viața în pericol sau poate fi chiar letală. De asemenea, cazurile reale de hipoglicemie pot rămâne netratate, dacă hipoglicemia este mascată de valorile fals crescute ale glicemiei. În consecință, când se utilizează Octagam 10% sau alte medicamente administrate parenteral care conțin maltoză, măsurarea glicemiei trebuie realizată printr-o metodă specifică pentru glucoză.

Informațiile sistemului de testare a glicemiei, incluzând testele tip strip, trebuie analizate cu atenție, pentru a stabili dacă sistemul este adecvat pentru utilizare în cazul în care se administrează parenteral medicamente care conțin maltoză. Pentru orice nelămuriri, vă rugăm să luați legătura cu producătorul sistemului de testare pentru glicemie, pentru a stabili dacă este adecvat pentru utilizare în cazul în care se administrează parenteral medicamente care conțin maltoză.

Copii și adolescenți

Interacțiunile enumerate se aplică atât adulților, cât și copiilor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța utilizării acestui medicament în timpul sarcinii nu a fost stabilită prin studii clinice controlate și, ca urmare, acesta trebuie administrat cu precauție la gravide și la mamele care alăptează. S-a demonstrat că medicamentele pe bază de imunoglobulină administrată pe cale intravenoasă traversează placenta, în proporție crescută în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină. Experiența clinică cu imunoglobuline sugerează că nu sunt de așteptat efecte nocive asupra evoluției sarcinii, fătului și nou-născutului.

Alăptarea

Imunoglobulinele se excretă în laptele uman. Nu se anticipează efecte negative asupra nou-născuților/sugarilor.

Fertilitatea

Experiența clinică de utilizare a imunoglobulinelor indică faptul că nu se preconizează efecte nocive asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Octagam 10% nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții care se confruntă cu reacții adverse în timpul tratamentului trebuie să aștepte ca acestea să dispară, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cauzate de imunoglobulinele umane normale (în ordine descrescătoare a frecvenței) includ (vezi și pct. 4.4):

- frisoane, cefalee, amețeli, febră, vărsături, reacții alergice, greață, artralgie, hipotensiune arterială și lombalgii moderate.
- reacții hemolitice reversibile; în special la pacienții cu grup sanguin A, B și AB și (rar) anemie hemolitică care necesită transfuzie.
- (rar) o scădere bruscă a tensiunii arteriale și, în cazuri izolate, șoc anafilactic, chiar dacă pacientul nu a prezentat hipersensibilitate la administrările anterioare.
- (rar) reacții cutanate tranzitorii (inclusiv lupus eritematos cutanat – cu frecvență necunoscută).
- (foarte rar) reacții tromboembolice cum sunt infarct miocardic, accident vascular cerebral, embolie pulmonară, tromboze venoase profunde.
- cazuri de meningită aseptică reversibilă.
- cazuri de creșteri ale creatininemiei și/sau apariția insuficienței renale acute.
- cazuri de leziune pulmonară acută legată de transfuzie (LPALT).

Racțiile adverse sub formă de tabel

Tabelul de mai jos conține reacțiile adverse clasificate conform MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termeni preferați).

Frecvența de apariție a fost evaluată conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Frecvența reacțiilor adverse la medicamente în studiile clinice cu Octagam

Clasificarea sistemică a organelor MeDRA (SOC) în funcție de secvență:	Reacție adversă	Frecvența per pacient	Frecvența per administrare
Tulburări ale sistemului imunitar (vezi pct. 4.4)	hipersensibilitate	foarte frecvent	frecvent
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	foarte frecvent	frecvent
Tulburări gastro-intestinale	greață	frecvent	mai puțin frecvent
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	eczemă	frecvent	mai puțin frecvent
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	dureri lombare	frecvent	mai puțin frecvent
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	febră; fatigabilitate; reacție la locul injecției frisoane; dureri toracice	frecvent frecvent frecvent frecvent mai puțin frecvent	mai puțin frecvent mai puțin frecvent mai puțin frecvent mai puțin frecvent mai puțin frecvent

Următoarele reacții au fost raportate pe baza experienței de după punerea pe piață a Octagam.

Frecvențele pentru reacțiile raportate după punerea pe piață nu pot fi estimate din datele disponibile.

Clasificarea sistemică a organelor MeDRA (SOC) în funcție de secvență	Reacție adversă (nivelul termenului preferat)	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	anemie hemolitică leucopenie;	necunoscut necunoscut
Tulburări ale sistemului imunitar (vezi pct. 4.4)	șoc anafilactic;	necunoscut

	reacție anafilactică; reacție anafilactoidă; angioedem; edemul feței	necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut
Tulburări metabolice și nutriționale	retenție de lichid (pseudo) hiponatremie	necunoscut necunoscut
Tulburări psihiatrice	stare de confuzie agitație anxietate stare de nervozitate	necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut
Tulburări ale sistemului nervos	accident vascular cerebral (vezi pct. 4.4); meningită aseptică; pierderea conștienței; tulburări ale vorbirii; migrenă; amețeli; hipoestezie; parestezii fotofobie; tremur	necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut
Tulburări oculare	afectarea vederii	necunoscut
Tulburări cardiace	infarct miocardic (vezi pct. 4.4); angină pectorală; bradicardie; tahicardie; palpitații; cianoză	necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut
Tulburări vasculare	tromboză (vezi pct. 4.4); colaps circulatoriu; insuficiență circulatorie periferică; flebită; hipotensiune; hipertensiune paloare	necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	insuficiență respiratorie; embolism pulmonar (vezi pct. 4.4); edem pulmonar; spasm bronșic; hipoxie; dispnee; tuse	necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut
Tulburări gastro-intestinale	vărsături; diaree; dureri abdominale	necunoscut necunoscut necunoscut
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	exfolierea pielii; urticarie; erupție; erupție cutanată eritematoasă; dermatită; prurit; alopecie eritem	necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	artralgie mialgie	necunoscut necunoscut

	durere la nivelul extremităților dureri de gât; spasme musculare; slăbiciune musculară; rigiditate musculo-scheletică	necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut
Tulburări renale și ale căilor urinare	insuficiență renală acută (vezi pct. 4.4); durere renală	necunoscut necunoscut
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	edem; afecțiuni asemănătoare gripei; bufeuri; eritem feței; senzație de frig; senzație de căldură; hiperhidroză; indispoziție; stare de disconfort toracic; astenie; letargie; senzație de arsură;	necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut necunoscut
Investigații diagnostice	valori serice crescute ale enzimelor hepatice; valori fals pozitive ale glicemiei (vezi pct. 4.4);	necunoscut necunoscut

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Pentru descrierea reacțiilor adverse selectate, cum ar fi reacțiile de hipersensibilitate, tromboembolismul, insuficiența renală acută, sindromul de meningită aseptică și anemia hemolitică vezi pct. 4.4.

Copii și adolescenți

În studiile clinice cu Octagam, cea mai mare parte a reacțiilor adverse observate la copii sunt considerate ușoare și multe dintre acestea au răspuns la măsuri simple, cum ar fi reducerea vitezei de perfuzare sau întreruperea temporară a perfuzării. Referitor la tipul acestor reacții adverse, toate au fost identificate ca fiind comune pentru medicamentele pe bază de imunoglobulină administrată pe cale intravenoasă. Cea mai frecventă reacție adversă observată la copii și adolescenți a fost cefalea.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate determina supraîncărcare volemică și hipervâscozitate, în special la pacienți cu risc, incluzând pacienți vârstnici sau pacienți cu insuficiență cardiacă sau renală (vezi pct. 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: ser imun și imunoglobuline, imunoglobulină umană normală pentru administrare intravasculară, codul ATC: J06BA02.

Imunoglobulina umană normală conține, în principal, imunoglobulină umană normală G (IgG) cu un spectru larg de anticorpi împotriva agenților patogeni.

Imunoglobulina umană normală conține toți anticorpii IgG prezenți la populația normală. Este preparată de obicei din rezerve de plasmă provenind de la minimum 1000 de donatori. Are o distribuție a subclaselor de imunoglobulină IgG care sunt într-o proporție similară cu cea a plasmei umane native. Administrarea acestui medicament în dozele recomandate poate restabili valorile normale ale imunoglobulinei G, scăzute patologic.

Mecanismul de acțiune pentru alte indicații decât terapia de substituție nu este pe deplin elucidat.

Studii clinice

Într-un studiu prospectiv, deschis, multicentric de fază III, a fost evaluată eficacitatea și siguranța Octagam 10% la pacienții cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) (PTI). Octagam 10% a fost administrat 2 zile consecutiv, în doze de câte 1 gram/kg și zi, iar pacienții au fost ținuți sub observație pe o perioadă de 21 de zile și au fost examinați în a 63-a zi după administrare. Parametrii hematologici au fost evaluați în zilele 2 până la 7, ziua 14 și ziua 21.

În acest studiu au fost incluși 31 de subiecți; 15 prezentau purpură trombocitopenică imună cronică, 15 erau recent diagnosticați, iar 1 subiect a fost inclus incorect în studiu (nu era diagnosticat cu PTI) și a fost în consecință exclus din analiza eficacității.

În total, 25 dintre subiecți (83%) au prezentat răspuns clinic. Un procent mai mare de subiecți care au prezentat răspuns clinic a fost observat în grupul celor recent diagnosticați (93%) comparativ cu grupul celor cu PTI cronică (73%). La subiecții care au prezentat un răspuns clinic, timpul mediu de răspuns al trombocitelor a fost de 2 zile, cu o oscilație cuprinsă în intervalul de 1 până la 5 zile.

La 24 dintre subiecți (77%), Octagam 10% a fost administrat cu viteza maximă admisă de perfuzare de 0,06 ml/kg pe minut. Conform modificării de protocol, la 2 dintre pacienții incluși în acest studiu, medicamentul a fost administrat cu o viteză de 0,08 ml/kg pe minut; acest tip de administrare a fost lipsit de evenimente la ambii subiecți. În continuarea acestui studiu în desfășurare, la 22 dintre subiecți medicamentul a fost administrat cu o viteză maximă permisă de perfuzare de 0,12 ml/kg pe minut.

La 9 din 62 de administrări (14,5%) au fost observate evenimente adverse la tratament legate de administrarea perfuzabilă. Cel mai frecvent eveniment advers legat de administrarea medicamentului a fost cefaleea, urmată de tahicardie și febră. Nu au existat cazuri de hemoliză legate de medicamentul studiat. Nu au fost administrate pretratamente pentru a diminua intolerabilitatea legată de administrarea perfuzabilă.

Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC):

Un studiu retrospectiv a fost efectuat pe baza datelor clinice provenind de la 46 de pacienți cu polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC), care au fost tratați cu Octagam 5%. Analiza eficacității a fost efectuată la un grup de 24 de pacienți, dintre care 11 netratați anterior (grupul 1), iar 13 nu au fost tratați cu imoglobuline în decurs de 12 săptămâni înainte de începerea terapiei cu Octagam 5% (grupul 2). Grupul 3 a fost alcătuit din alți 13 pacienți, care au fost tratați în prealabil cu imoglobuline (imoglobuline administrate timp de 12 săptămâni înainte de începerea administrării de Octagam 5%). Tratamentul a fost considerat ca fiind eficace dacă scala ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale) a scăzut cu cel puțin un punct în timp de 4 luni de la începerea tratamentului. La grupurile 1 și 2, rezultatele au indicat o reducere semnificativă ($p=0,02$) la 41,7% din pacienți. Din grupul 3 (pacienți tratați în prealabil cu IgIV), numai 3 din 13 pacienți (23,08%) au prezentat o ameliorare pe scala ONLS, în timp ce ceilalți 10 pacienți au rămas într-o stare stabilă. La pacienții tratați în prealabil cu IgIV nu mai era de așteptat nicio ameliorare semnificativă a rezultatelor ONLS.

Vârsta medie a pacienților examinați a fost de 65 de ani și este mai mare decât vârsta pacienților din alte studii referitoare la PDIC. Răspunsul la tratament a fost mai redus la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, față de pacienții mai tineri. Această observație corespunde datelor publicate anterior.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii clinice specifice cu Octagam 10% pentru copii și adolescenți.

Cu toate acestea, a fost efectuat un studiu clinic prospectiv deschis de fază III cu Octagam 5%, pe un lot de 17 pacienți copii/adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10,5 și 16,8 ani și vârsta medie de 14,0 ani), care sufereau de imunodeficiențe primare. Pacienții au fost tratați pe o perioadă de 6 luni.

Eficacitatea clinică a fost satisfăcătoare, numărul de zile cu infecții sau febră și numărul de zile de absență de la școală fiind scăzut, iar tipul și gravitatea infecțiilor fiind comparabil cu cele observate la populația normală. Nu s-au observat infecții grave, care să necesite spitalizare. De asemenea, este demn de luat în seamă faptul că numărul de episoade infecțioase a fost mai redus când concentrațiile de IgG în plasma sanguină au fost menținute la aproximativ 6 g/l, decât atunci când concentrațiile de IgG în plasma sanguină au fost menținute la aproximativ 4 g/l.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Imunoglobulina umană normală este imediat și complet biodisponibilă în circulația sistemică după administrarea intravenoasă. Este distribuită relativ rapid între plasmă și lichidul extravascular; după aproximativ 3-5 zile se atinge un echilibru între compartimentele intravascular și extravascular. Imunoglobulina umană normală are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare cuprins în intervalul 26 până la 41 zile, așa cum a fost determinat la pacienții cu imunodeficiențe. Acest timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare poate varia de la pacient la pacient, mai ales în cazurile de imunodeficiență primară. Pentru Octagam 10% nu au fost obținute informații privind studii formale de farmacocinetică la pacienții cu imunodeficiență.

Imunoglobulina G (IgG) și complexe IgG sunt distruse la nivelul celulelor sistemului reticuloendotelial.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii clinice specifice cu Octagam 10% pentru copii și adolescenți.

Cu toate acestea, a fost efectuat un studiu clinic prospectiv deschis de fază III cu Octagam 5%, pe un lot de 17 pacienți copii/adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10,5 și 16,8 ani și vârsta medie de 14,0 ani), care sufereau de imunodeficiențe primare. Pacienții au fost tratați pe o perioadă de 6 luni.

Pe parcursul perioadei de tratament, valoarea medie a concentrației C_{max} în stare stabilă a fost de $11,1 \pm 1,9$ g/l, concentrația plasmatică medie fiind de $6,2 \pm 1,8$ g/l. Timpul de înjumătățire plasmatică a cantității totale de IgG a fost de 36 ± 11 zile, cu o medie de 34 de zile. Volumul de distribuție a cantității totale de IgG a fost de $3,7 \pm 1,4$, iar viteza de eliminare din organism a fost de $0,07 \pm 0,02$ l/zi.

5.3 Date preclinice de siguranță

Imunoglobulinele sunt componente normale ale organismului uman. Apariția anticorpilor împotriva proteinelor heterogene nu permite efectuarea unor studii privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale. Deoarece experiența clinică nu a demonstrat potențial carcinogen pentru imunoglobuline, nu s-au efectuat studii experimentale la specii heterogene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Maltoză

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente și cu niciun alt produs pe bază de IgIV.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se ține ambalajul primar în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Medicamentul poate fi scos din frigider pentru o singură perioadă de până la 9 luni (fără a depăși data de expirare) și păstrat la o temperatură sub 25 °C. La finalul acestei perioade medicamentul nu va mai fi refrigerat și va fi aruncat. Data la care medicamentul a fost scos din frigider va fi menționată pe cutie.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Mărimi de ambalaj:

2 g	în	20 ml
5 g	în	50 ml
6 g	în	60 ml
10 g	în	100 ml
20 g	în	200 ml
3 x 10 g	în	3 x 100 ml
3 x 20 g	în	3 x 200 ml
30 g	în	300 ml

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

20 ml de soluție în flacon de 30 ml.

50 ml de soluție în flacon de 70 ml.

60 ml de soluție în flacon de 70 ml.

100 ml de soluție în flacon de 100 ml.

200 ml de soluție în flacon de 250 ml.

300 ml de soluție în flacon de 300 ml.

Flacoanele sunt fabricate din sticlă de tip II cu dopuri din cauciuc bromobutilic.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de utilizare, medicamentul trebuie adus la temperatura camerei sau temperatura corpului.

Soluția trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă și incoloră sau galben-deschis.

Soluțiile care sunt tulburi sau care prezintă depuneri nu trebuie utilizate.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Datorită posibilității de contaminare bacteriană, orice conținut rămas trebuie aruncat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Octapharma (IP) SPRL
Allée de la Recherche 65
1070 Anderlecht

Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10959/2018/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare-Septembrie 2009

Reînnoirea autorizației – August 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2019