

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Octagam 50 mg/ml soluție perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Imunoglobulină umană normală (Ig IV)

1 ml conține:

Imunoglobulină umană normală (Ig IV) 50 mg

(puritate cel puțin 95% IgG)

Fiecare flacon de 20 ml conține imunoglobulină umană normală 1 g.

Fiecare flacon de 50 ml conține imunoglobulină umană normală 2,5 g.

Fiecare flacon de 100 ml conține imunoglobulină umană normală 5 g.

Fiecare flacon de 200 ml conține imunoglobulină umană normală 10 g.

Fiecare flacon de 500 ml conține imunoglobulină umană normală 25 g.

Distribuția subclaselor de Ig G (valori aproximative):

IgG<sub>1</sub>   aproximativ 60%

IgG<sub>2</sub>   aproximativ 32%

IgG<sub>3</sub>   aproximativ 7%

IgG<sub>4</sub>   aproximativ 1%

Conținutul maxim de IgA este 200 micrograme/ ml.

Fabricat din plasmă de la donatori umani.

#### Excipient(ți)

Acest medicament conține 35 mg sodiu pe 100 ml, echivalent cu 1,75% 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 5,1 – 6,0, iar osmolalitatea este  $\geq 240$  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 pacienții care prezintă infecții severe sau recurente, cu ineficacitate a tratamentului antimicrobian și **fie eșec terapeutic dovedit al anticorpilor specifici (ETDAS)\***, fie valori 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.
- Sindrom 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 monitorizată 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 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 luate în considerare ca recomandări.

#### *Terapia de substituție în sindroamele de imunodeficiență primară*

Schema de administrare trebuie să atingă o valoare a concentrației 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 de IgG 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 mari.

#### *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.

Schemele terapeutice recomandate sunt prezentate pe scurt în următorul tabel:

<b>Indicație</b>	<b>Doză</b>	<b>Frecvența administrărilor</b>
<b>Tratament de substituție</b>		
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
<b>Imunomodulare</b>		
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

<b>Indicație</b>	<b>Doză</b>	<b>Frecvența administrărilor</b>
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**

Pentru administrare intravenoasă

Octagam trebuie administrat perfuzabil intravenos, cu o viteză inițială de perfuzare de 1 ml/kg și oră, timp de 30 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 perfuzare poate fi crescută treptat până la maxim 5 ml/kg și oră.

Linia de perfuzie poate fi spălată înainte și după administrarea Octagam, fie cu soluție salină normală, fie cu soluție de glucoză 5%.

#### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă (imunoglobulină umană) 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 maltoză 100 mg/ml, ca excipient. Maltoza poate interfera cu analizele pentru determinarea glicemiei, ducând la obținerea de rezultate eronate de glicemie crescută și, în consecință, la administrarea inadecvată de insulină, ceea ce poate determina stări periculoase de hipoglicemie și deces. De asemenea, cazurile reale de hipoglicemie pot rămâne netratate, dacă statusul hipoglicemic este mascat de rezultatele eronate de glicemie crescută (vezi pct. 4.5). Pentru insuficiență renală acută, vezi mai jos.

#### *Trasabilitate*

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

### *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 (1 ml/kg și oră).
- sunt monitorizați cu atenție, observând 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 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 ținuti 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, wheezing, 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 crescut de reacții adverse de tip tromboembolic, medicamentele care conțin imunoglobulină cu utilizare 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 practicabilă.

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, dintre toate medicamentele administrate, în cazul medicamentelor care conțin zahăr ca și conservant s-a înregistrat o rată disproporționată de reacții adverse. La pacienții cu risc poate fi luată în considerare administrarea i.v. de imunoglobuline care nu conțin astfel de excipienți. Octagam 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 de pleocitoză, de până la câteva mii de celule pe mm<sup>3</sup>, în mod predominant de tip granulocitar și concentrații crescute de proteine, de până la câteva sute de mg/dl.

Sindromul de meningită aseptică poate apărea mai frecvent în asociere cu tratamente cu doze mari (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, determinând 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 tratați 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.

### Afecțiune pulmonară acută legată de transfuzie (APALT)

La pacienții cărora li s-a administrat IgIV, au fost raportate câteva cazuri de edem pulmonar non-cardiogen acut [afecțiune pulmonară acută legată de transfuzie (APALT)], 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. APALT se manifestă prin hipoxie severă, dispnee, tahipnee, cianoză, febră și hipotensiune arterială. Simptomele de APALT 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. APALT este o afecțiune care poate pune viața în pericol, necesitând tratament de urgență într-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

Acest medicament conține 35 mg sodiu pe flacon de 100 ml, echivalent cu 1,75% 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 (volemă)

Supraîncărcarea circulatorie (volemă) 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 injecție:

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 (100 mg/ml) conținută în Octagam 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 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 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; anemie hemolitică care necesită transfuzie în special la pacienții cu grup sanguin A, B și AB (rar).
- (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 afecțiune pulmonară acută legată de transfuzie (APALT).

##### Reacțiile 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 per perfuzare 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 aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Frecvența reacțiilor adverse la medicamente în studiile clinice cu Octagam:

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe MeDRA (ASO) în funcție de secvență:</b>	<b>Reacție adversă</b>	<b>Frecvența per pacient</b>	<b>Frecvența per administrare</b>
Tulburări hematologice și limfatice	leucopenie	mai puțin frecvente	mai puțin frecvent
Tulburări ale sistemului imunitar (vezi pct. 4.4)	hipersensibilitate	foarte frecvente	frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	foarte frecvente	frecvente
Tulburări cardiace	tahicardie	mai puțin frecvente	mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	hipertensiune arterială	frecvente	mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	greață vărsături	frecvente frecvente	mai puțin frecvente mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	dureri lombare	frecvente	mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	febră; fatigabilitate; reacție la locul	frecvente frecvente frecvente	mai puțin frecvente mai puțin frecvente mai puțin frecvente

	injecții frisoane; dureri toracice	frecvente mai puțin frecvente	mai puțin frecvente mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	valori serice crescute ale enzimelor hepatice	frecvente	mai puțin frecvente

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.

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe MeDRA (ASO) în funcție de secvență</b>	<b>Reacție adversă (nivelul termenului preferat)</b>	<b>Frecvență</b>
Tulburări hematologice și limfatice	anemie hemolitică	cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar (vezi pct. 4.4)	șoc anafilactic; reacție anafilactică; reacție anafilactoidă; angioedem; edem facial	cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	supraîncărcare lichidiană (pseudo) hiponatremie	cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice	stare de confuzie agitație anxietate stare de nervozitate	cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	accident vascular cerebral (vezi pct. 4.4); meningită aseptică; pierdere a conștienței; tulburări de vorbire; migrenă; amețeli; hipoestezie; parestezii fotofobie; tremur	cu frecvență necunoscută  cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	afectare a vederii	cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace	infarct miocardic (vezi pct. 4.4); angină pectorală; bradicardie; palpitații; cianoză	cu frecvență necunoscută  cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	tromboză (vezi pct. 4.4); colaps circulator; insuficiență circulatorie periferică; flebită; hipotensiune arterială; paloare	cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută  cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	insuficiență respiratorie; embolism pulmonar (vezi pct. 4.4); edem pulmonar;	cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută

	bronhospasm; hipoxie; dispnee; tuse	cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	diaree; dureri abdominale	cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	exfoliere a pielii; urticarie; erupție; erupție cutanată eritematoasă; dermatită; prurit; alopecie eritem	cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	artralgie mialgie durere la nivelul extremităților dureri de gât; spasme musculare; slăbiciune musculară; rigiditate musculo-scheletică	cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută  cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	insuficiență renală acută (vezi pct. 4.4); durere renală	cu frecvență necunoscută  cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	edem; afecțiune asemănătoare gripei; bufeuri; eritem facial; senzație de frig; senzație de căldură; hiperhidroză; indispoziție; disconfort toracic; astenie; letargie; senzație de arsură;	cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută  cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	valori fals pozitive ale glicemiei (vezi pct. 4.4);	cu frecvență necunoscută

#### 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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.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 elucidată.

#### 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, în total, 116 subiecți; 66 prezentau PTI cronică, 49 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.

Rata de răspuns globală în cadrul setului complet de analiză a fost de 80% (interval de încredere 95%: între 73% și 87%). Ratele de răspuns clinic au fost similare în cele 2 cohorte: 82% în cohorta cu PTI cronică și 78% în cohorta de subiecți recent diagnosticați. 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 6 zile.

Rata de perfuzare maximă globală a fost de 0,12 ml/kg și min. În grupul de subiecți la care a fost permisă o rată de perfuzare maximă de 0,12 ml/kg și min (n=90), s-a obținut o rată de perfuzare mediană maximă de 0,12 ml/kg și min (medie 0,10 ml/kg și min). În ansamblu, 55% din subiecți au manifestat un EA legat de medicament, cu o incidență similară în cohorta cu PTI cronică și PTI recent diagnosticată. Toate EA legate de medicament au fost ușoare sau moderate ca intensitate și toate s-au rezolvat. Cele mai frecvente EA au fost cefaleea, frecvența cardiacă crescută (trebuiau raportate orice modificări ale pulsului începând cu >10 bătăi/min) și pirexia. EA legate de perfuzarea medicamentului sau apărute în decurs de 1 oră de la perfuziile administrate cu o rată  $\leq 0,08$  ml/kg și min au apărut la 32 din 116 subiecți (28%), în timp ce numai 6 din 54 subiecți (11%) au avut astfel de EA la o rată de perfuzare de 0,12 ml/kg și min (dacă EA a debutat

după încheierea perfuziei, ultima rată de perfuzare utilizată a fost atribuită EA). Nu au existat cazuri de hemoliză legate de medicamentul studiat. Nu au fost administrate tratamente prealabile pentru a diminua intolerabilitatea legată de administrarea perfuzabilă, cu excepția unui singur subiect.

#### 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 50 mg/ml. 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 50 mg/ml (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 50 mg/ml). Tratamentul a fost considerat ca fiind eficace dacă scala ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale) a scăzut cu cel puțin un punct în decurs 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

Un studiu deschis prospectiv, de faza III, a fost efectuat cu Octagam 50 mg/ml la 17 copii / adolescenți (vârsta medie 14,0 ani, intervalul 10,5 până la 16,8) diagnosticați cu tulburări de imunodeficiență primară. La pacienți tratați anterior s-a administrat doza de 0,2 g/kg la interval de 3 săptămâni, pentru perioada de studiu de 6 luni. La pacienți netratați anterior s-a administrat doza de 0,4 g/kg la interval de 3 săptămâni, pentru primele 3 luni, urmată de administrarea dozei de 0,2 g/kg pentru restul perioadei de studiu. Dozele au trebuit să fie ajustate pentru a menține un nivel minim al IgG de cel puțin 4 g/l.

- Numărul de zile de întrerupere a școlarizării: 11,2 zile/pacient/an
- Numărul de zile cu febră: 4,1 zile/pacient/an
- Numărul de zile cu tratament cu antibiotice: 19,3 zile/pacient/an
- Numărul de zile cu infecții: 29,1 zile/pacient/an.

Severitatea infecțiilor a fost evaluată ca fiind ușoară. Nu s-au observat infecții severe care să ducă la spitalizare.

## **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 mediu de cuprins în intervalul 26 și 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. Imunoglobulina G (IgG) și complexe IgG sunt distruse la nivelul celulelor sistemului reticuloendotelial.

#### Copii și adolescenți

Un studiu deschis prospectiv, de faza III a fost efectuat cu Octagam 50 mg/ml la un grup de 17 pacienți copii/adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10,5 și 16,8 ani și vârsta medie de 14,0 ani), diagnosticați cu imunodeficiențe primare. Pacienții au fost tratați pe o perioadă de 6 luni.

Pe parcursul perioadei de tratament, valoarea medie a concentrației  $C_{max}$  la starea de echilibru a fost de 11,1  $\pm$  1,9 g/l, concentrația plasmatică medie fiind de 6,2  $\pm$  1,8 g/l. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică a

cantității totale de IgG a fost de  $35,9 \pm 10,8$  zile, cu o medie de 34 de zile. Volumul mediu 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	100 mg/ml
Apă pentru preparate injectabile	până la 1 ml

### 6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente și cu niciun alt medicament care conține IgIV.

### 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.  
A se ține ambalajul primar în cutie pentru a fi protejat de lumină.  
A nu se utiliza după data de expirare.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

<i>Mărime de ambalaj</i>	<i>Conținut</i>	<i>Recipient</i>
Octagam 1 g	20 ml	Flacon pentru injecție a 30 ml
Octagam 2,5 g	50 ml	Recipient pentru perfuzare a 70 ml
Octagam 5 g	100 ml	Recipient pentru perfuzare a 100 ml
Octagam 10 g	200 ml	Recipient pentru perfuzare a 250 ml
Octagam 2 x 10 g	2 x 200 ml	Recipient pentru perfuzare 2 x 250 ml
Octagam 3 x 10 g	3 x 200 ml	Recipient pentru perfuzare 3 x 250 ml
Octagam 25 g	500 ml	Recipient pentru perfuzare a 500 ml

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

Ambalajele primare sunt fabricate din sticlă de tip II și sunt prevăzute cu dopuri din cauciuc bromobutilic.

Componentele utilizate la ambalajul OCTAGAM 50 mg/ml nu conțin latex.

### 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 până la ușor galbenă.  
Soluțiile care sunt turburi sau care prezintă depuneri, nu trebuie utilizate.  
Din cauza posibilității de contaminare bacteriană, orice conținut rămas trebuie aruncat.  
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**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**

15114/2023/01-07

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare – Ianuarie 2019  
Reînnoirea autorizației – August 2023

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2023