

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OCTAGAM

50 mg/ml, Soluzione per infusione

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Immunoglobulina umana normale (IVIg)

1 ml di soluzione contiene:

Immunoglobulina umana normale (IVIg) * 50 mg

* Corrispondente al contenuto di proteine totali, di cui almeno il 95% è costituito da immunoglobulina G umana

Distribuzione delle sottoclassi di IgG:

IgG₁ circa 60%

IgG₂ circa 32%

IgG₃ circa 7%

IgG₄ circa 1%

Massimo contenuto di IgA: 200 microgrammi/ml.

Ciascun flaconcino da 20 ml contiene 1 g immunoglobulina umana normale.

Ciascun flacone da 50 ml contiene 2,5 g immunoglobulina umana normale.

Ciascun flacone da 100 ml contiene 5 g immunoglobulina umana normale.

Ciascun flacone da 200 ml contiene 10 g immunoglobulina umana normale.

Ciascun flacone da 500 ml contiene 25 g immunoglobulina umana normale.

Prodotto da plasma di donatori umani.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

La soluzione è da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro. Il pH della soluzione è di 5,1 - 6,0 e l'osmolalità è ≥ 240 mosmol/kg.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) in:

- Sindromi da immunodeficienza primaria con produzione di anticorpi compromessa (vedere il paragrafo 4.4).
- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica che non hanno risposto alla profilassi antibiotica.

- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo in fase di plateau che non hanno risposto alla vaccinazione antipneumococcica.
- Ipogammaglobulinemia in pazienti che hanno subito un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT).
- AIDS congenito con infezioni batteriche ricorrenti.

Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) in:

- Trombocitopenia immune primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici per la correzione della conta piastrinica.
- Sindrome di Guillain Barré
- Malattia di Kawasaki
- Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP). Esistono solo esperienze limitate sull'uso delle immunoglobuline endovenose nei bambini con CIDP.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia sostitutiva deve essere iniziata e monitorata sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento dell'immunodeficienza.

Posologia

La dose e lo schema posologico dipendono dall'indicazione.

Nella terapia sostitutiva, può essere necessario stabilire un dosaggio specifico per ciascun paziente in relazione alla farmacocinetica e alla risposta clinica.

Gli schemi posologici descritti di seguito sono da intendersi unicamente come una linea guida:

Terapia sostitutiva nelle sindromi da immunodeficienza primaria

- Lo schema posologico deve consentire di raggiungere un livello minimo di IgG (misurato prima dell'infusione successiva) di almeno 5 - 6 g/l. Sono necessari da tre a sei mesi dall'inizio della terapia per raggiungere un equilibrio. La dose iniziale consigliata è di 0,4 - 0,8 g/kg, somministrata una volta sola, seguita da una dose di almeno 0,2 g/kg ogni tre- quattro settimane.
- La dose necessaria a raggiungere un livello minimo di 5 - 6 g/l è nell'ordine di 0,2 - 0,8 g/kg/mese.
- L'intervallo tra i dosaggi, dopo il raggiungimento dello stato stazionario varia da 3 a 4 settimane.
- I livelli base devono essere misurati e valutati insieme all'incidenza di infezioni. Può essere necessario aumentare la dose e raggiungere livelli base più elevati per ridurre la frequenza di infezioni.

*Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica che non hanno risposto alla profilassi antibiotica;
ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo*

in fase di plateau che non hanno risposto alla vaccinazione antipneumococcica; AIDS congenito con infezioni batteriche ricorrenti.

- La dose raccomandata è di 0,2 - 0,4 g/kg ogni 3 - 4 settimane.

Ipogammaglobulinemia in pazienti che hanno subito un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche

- La dose raccomandata è 0,2-0,4 g/kg ogni 3-4 settimane. I livelli base devono essere mantenuti superiori a 5g/l.

Trombocitopenia immune primaria

Esistono due schemi di trattamento alternativi:

- 0,8-1g/kg somministrati il giorno 1; questa dose può essere ripetuta una volta entro 3 giorni;
- 0,4 g/kg al giorno per 2-5 giorni.

Il trattamento può essere ripetuto in caso di recidiva.

Sindrome di Guillain Barré:

- 0,4 g/kg/die per 5 giorni.

Malattia di Kawasaki:

- Somministrare 1,6 - 2,0 g/kg in dosi frazionate nell'arco di 2 - 5 giorni oppure 2,0 g/kg come dose singola. I pazienti devono essere trattati contemporaneamente con acido acetilsalicilico.

Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)

- 2 g (40 ml)/kg p.c. come dose iniziale in dosi frazionate fino a 5 giorni consecutivi ogni 4 settimane.
- La dose di mantenimento (dose e intervallo di dosaggio) deve essere adattata alla risposta clinica individuale. Se non vi è alcun miglioramento nei primi 3 mesi, la terapia tentata deve essere interrotta.

I dosaggi raccomandati sono riepilogati nella tabella che segue:

Indicazione	Dose	Frequenza delle iniezioni
Terapia sostitutiva in caso di immunodeficienza primaria	- Dose iniziale: 0,4 - 0,8 g/kg - quindi: 0,2 - 0,8 g/kg	ogni 3 - 4 settimane per ottenere un livello minimo di IgG di almeno 5 - 6 g/l
Terapia sostitutiva in caso di immunodeficienza secondaria	0,2 - 0,4 g/kg	ogni 3 - 4 settimane per ottenere un livello minimo di IgG di almeno 5 - 6 g/l

Indicazione	Dose	Frequenza delle iniezioni
AIDS congenito	0,2 - 0,4 g/kg	ogni 3 - 4 settimane
Ipogammaglobulinemia (< 4 g/l) in pazienti che hanno subito un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche	0,2 – 0,4 g/kg	ogni 3 - 4 settimane per ottenere un livello base di IgG superiore a 5g/l.
Immunomodulazione:		
Trombocitopenia immune primaria	0,8 - 1.0 g/kg oppure 0,4 g/kg/die	il primo giorno, con possibilità di ripetizione una volta entro 3 giorni per 2-5 giorni
Sindrome di Guillain Barré	0,4 g/kg/die	per 5 giorni
Malattia di Kawasaki	1,6 – 2 g/kg oppure 2 g/kg	in dosi frazionate per 2 - 5 giorni in associazione ad acido acetilsalicilico in un'unica dose in associazione ad acido acetilsalicilico
Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)	Dose iniziale 2 g/kg Dose di mantenimento	in dosi frazionate fino a 5 giorni consecutivi ogni 4 settimane. la dose e l'intervallo di dosaggio devono essere adeguati alla risposta clinica individuale.

Popolazione pediatrica

La posologia nei bambini e negli adolescenti (0-18 anni) non è diversa da quella degli adulti poiché la posologia per ciascuna indicazione è data per peso corporeo e adeguata in base all'esito clinico delle suddette condizioni.

Esistono solo esperienze limitate sull'uso delle immunoglobuline endovenose nei bambini con CIDP. I dati pubblicati mostrano che le immunoglobuline endovenose sono efficaci in ugual modo nei bambini e negli adulti con CIDP.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

OCTAGAM deve essere somministrato per via endovenosa ad una velocità iniziale di 1 ml/kg/ora per 30 minuti. Se ben tollerata, la velocità di somministrazione può essere gradualmente aumentata fino ad un massimo di 5 ml/kg/ora.

OCTAGAM non richiede filtrazione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere anche il paragrafo 4.4).

Ipersensibilità alle immunoglobuline umane, specialmente in pazienti con anticorpi anti-IgA.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Questo prodotto contiene 100 mg di maltosio per ml come eccipiente. L'interferenza del maltosio con i test della glicemia può portare ad una sovrastima dei valori di glucosio e, di conseguenza, ad una inappropriata somministrazione di insulina, che può causare uno stato di ipoglicemia con rischio di vita e la morte del paziente. Inoltre, i casi di reale ipoglicemia possono non essere trattati se lo stato ipoglicemico è mascherato da valori di glucosio falsamente elevati (vedere il paragrafo 4.5). Per l'insufficienza renale acuta vedere sotto.

OCTAGAM contiene maltosio, uno zucchero disaccaride ricavato dai cereali. In associazione all'infusione di altri prodotti correlati al maltosio/amido di cereali sono state riportate reazioni anafilattiche/anafilattoidi. I pazienti con allergie ai cereali diagnosticate devono astenersi dall'utilizzare OCTAGAM oppure essere sottoposti ad una stretta osservazione per individuare segni e sintomi di reazioni di ipersensibilità acuta.

Alcune gravi reazioni avverse possono essere correlate alla velocità di infusione. Attenersi scrupolosamente alla velocità di infusione indicata nel paragrafo 4.2. I pazienti devono essere attentamente monitorati e tenuti sotto osservazione per verificare la comparsa di sintomi durante l'intero periodo di infusione.

Alcune reazioni avverse possono presentarsi con maggiore frequenza:

- in caso di velocità di infusione elevata
- in pazienti che ricevono immunoglobulina umana normale per la prima volta oppure, in rari casi, quando il prodotto a base di immunoglobulina umana normale viene sostituito o è trascorso un lungo periodo di tempo dalla precedente infusione.

Spesso è possibile evitare potenziali complicazioni assicurandosi che i pazienti:

- non siano sensibili all'immunoglobulina umana, iniettando inizialmente il prodotto lentamente (1 ml/kg/ora);
- siano attentamente monitorati per rilevare l'eventuale comparsa di sintomi durante l'intero periodo di infusione. In particolare, i pazienti mai trattati con immunoglobulina umana normale, i pazienti trattati con un altro prodotto IVIg prima di passare a OCTAGAM o i pazienti per i quali è trascorso un lungo periodo dalla precedente infusione devono essere monitorati durante la prima infusione e per tutta la prima ora successiva, al fine di rilevare eventuali segni di reazioni avverse. Tutti gli altri pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

In caso di reazione avversa, la velocità di somministrazione deve essere ridotta oppure l'infusione deve essere interrotta. Il trattamento necessario dipende dalla natura e dalla gravità della reazione avversa.

In caso di shock, devono essere applicati gli standard medici per il trattamento dello shock.

In tutti i pazienti, la somministrazione di IVIg richiede:

- adeguata idratazione prima dell'inizio dell'infusione di IVIg

- monitoraggio della diuresi
- monitoraggio dei livelli sierici di creatinina
- di evitare il concomitante uso di diuretici dell'ansa.

Questo prodotto contiene non più di 0,015 mmol (ovvero 0,35 mg) di sodio per ml. I pazienti che seguono una dieta iposodica devono tenerlo in considerazione.

Ipersensibilità

Vere reazioni di ipersensibilità sono rare. Queste possono verificarsi in pazienti con anticorpi anti-IgA.

Il trattamento con IVIg non è indicato nei pazienti con deficit selettivo di IgA quando il deficit di IgA è l'unica anomalia di interesse.

Raramente, l'immunoglobulina umana normale può indurre una brusca caduta della pressione arteriosa con reazione anafilattica, anche in pazienti che avevano tollerato trattamenti precedenti con immunoglobulina umana normale.

Tromboembolismo

Esistono evidenze cliniche di un'associazione tra somministrazione di IVIg ed eventi tromboembolici quali infarto miocardico, accidente cerebrovascolare (incluso ictus), embolia polmonare e trombosi venosa profonda che si presume correlata a un aumento relativo della viscosità ematica in seguito all'elevato afflusso di immunoglobulina in pazienti a rischio. Si deve prestare particolare attenzione nella prescrizione e infusione di IVIg in pazienti obesi e in pazienti con fattori di rischio preesistenti per eventi trombotici (quali età avanzata, ipertensione, diabete mellito e anamnesi di malattia vascolare o episodi trombotici, pazienti con disturbi trombofilici acquisiti o congeniti, pazienti immobilizzati per periodi prolungati, pazienti gravemente ipovolemici e pazienti con disturbi che provocano l'incremento della viscosità ematica).

In pazienti a rischio di reazioni avverse tromboemboliche, i prodotti a base di IVIg devono essere somministrati alla minima velocità di infusione e dose praticabili.

Insufficienza renale acuta

Sono stati riportati casi di insufficienza renale acuta in pazienti che ricevono una terapia con IVIg. Nella maggior parte dei casi sono stati identificati dei fattori di rischio, quali insufficienza renale preesistente, diabete mellito, ipovolemia, sovrappeso, concomitanza di farmaci nefrotossici o età superiore a 65 anni.

In caso di funzione renale ridotta, si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con IVIg. Sebbene questi episodi di disfunzione renale e insufficienza renale acuta siano stati associati all'uso di molti dei prodotti IVIg autorizzati che contengono vari eccipienti, quali saccarosio, glucosio e maltosio, quelli che contengono saccarosio come stabilizzante rappresentano un'altissima percentuale del numero complessivo. Nei pazienti

a rischio, è possibile prendere in considerazione l'uso di prodotti IVIg che non contengono questi eccipienti. Octagam contiene maltosio (vedere sopra gli eccipienti).

In pazienti a rischio di insufficienza renale acuta, somministrare i prodotti IVIg alla velocità di infusione e alla dose minime praticabili.

Sindrome da meningite asettica (AMS)

La sindrome da meningite asettica può manifestarsi in associazione al trattamento con IVIg. L'interruzione del trattamento con IVIg ha portato alla risoluzione dell'AMS entro alcuni giorni, senza conseguenze. Generalmente la sindrome inizia in un periodo che varia da diverse ore a 2 giorni dopo il trattamento con IVIg. Le analisi del liquido cerebrospinale sono spesso positive per pleiocitosi fino a diverse migliaia di cellule per mm³, soprattutto granulociti, e presentano livelli di proteine elevati fino a diverse centinaia di mg/dl.

L'AMS si può manifestare più frequentemente in associazione con alte dosi di IVIg (2 g/kg).

Anemia emolitica

I prodotti a base di IVIg possono contenere anticorpi gruppo sanguigno-specifici che possono agire come emolisine e indurre il rivestimento *in vivo* dei globuli rossi da parte delle immunoglobuline, causando una reazione antiglobulinica diretta positiva (test di Coombs) e, raramente, l'emolisi. L'anemia emolitica può svilupparsi a seguito della terapia con IVIg a causa dell'aumentato sequestro dei globuli rossi. Lo sviluppo di emolisi è associato ai seguenti fattori di rischio: dosi elevate di IVIg somministrate in dose singola o in dosi frazionate nell'arco di diversi giorni; gruppi sanguigni diversi dal gruppo 0; malattia infiammatoria sottostante. L'emolisi è stata osservata solo raramente in pazienti sottoposti a terapia sostitutiva per la PID. I pazienti che ricevono IVIg devono essere sottoposti a monitoraggio per la rilevazione di segni clinici e sintomi di emolisi. (Vedere il paragrafo 4.8).

Interferenza con test sierologici

Dopo l'infusione di immunoglobulina, l'incremento transitorio dei vari anticorpi trasferiti passivamente nel sangue del paziente può causare risultati falsamente positivi nei test sierologici.

La trasmissione passiva di anticorpi contro antigeni eritrocitari, ad esempio A, B, D, può interferire con alcuni test sierologici per anticorpi eritrocitari, ad esempio il test diretto dell'antiglobulina (DAT, test diretto di Coomb).

Agenti trasmissibili

Le misure standard atte a prevenire le infezioni derivanti dall'uso di prodotti medicinali preparati con sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per individuare l'eventuale presenza di marker specifici di infezione e l'integrazione di fasi di produzione efficaci per

l'inattivazione/rimozione di virus. Ciononostante, quando si somministrano prodotti medicinali preparati con sangue o plasma umano, la possibilità di trasmettere agenti infettivi non può essere esclusa completamente. Ciò riguarda anche virus sconosciuti o emergenti e altri agenti patogeni.

Le misure intraprese sono considerate efficaci per virus capsulati, quali HIV, HBV e HCV. Le procedure intraprese possono avere valore limitato nei confronti di virus non capsulati, quali HAV e parvovirus B19.

Vi sono esperienze cliniche rassicuranti relative alla mancata trasmissione di epatite A o parvovirus B19 con le immunoglobuline e si presume inoltre che il contenuto di anticorpi contribuisca in modo notevole alla sicurezza virale.

Ogni volta che OCTAGAM viene somministrato a un paziente, è fortemente consigliato registrare il nome e il numero di lotto del prodotto, in modo tale da mantenere un legame tra il paziente e il lotto del prodotto.

Danno polmonare acuto da trasfusione (TRALI)

Ci sono state segnalazioni di edema polmonare non cardiogeno [danno polmonare acuto da trasfusione (TRALI)] in pazienti trattati con IVIg, quindi questo effetto indesiderato non può essere escluso totalmente per Octagam anche se finora non sono stati osservati casi di TRALI con l'uso di Octagam. Il TRALI è caratterizzato da distress respiratorio grave, edema polmonare, ipossiemia, funzionalità normale del ventricolo sinistro e febbre, e si manifesta in genere entro 1-6 ore dopo la trasfusione.

Valori falsamente elevati della velocità di eritrosedimentazione (VES)

Nei pazienti sottoposti a terapia con IVIg, la velocità di eritrosedimentazione (VES) può avere valori falsamente elevati (incremento non infiammatorio).

Sovraccarico circolatorio (ipervolemia)

Può manifestarsi sovraccarico circolatorio (ipervolemia) quando il volume infuso di IVIg (o di qualsiasi altro prodotto emoderivato o plasmaderivato) e altre infusioni concomitanti provocano ipervolemia acuta ed edema polmonare acuto.

Reazioni locali a carico del sito di iniezione:

Sono state identificate reazioni locali a carico del sito di iniezione che possono includere stravaso, eritema del sito di infusione, prurito del sito di infusione e sintomi simili.

Popolazione pediatrica

Non ci sono avvertenze specifiche o aggiuntive o precauzioni applicabili per la popolazione pediatrica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La linea di infusione deve essere lavata prima e dopo la somministrazione di OCTAGAM con soluzione salina normale o con una soluzione d'acqua e destrosio al 5%.

Vaccini con virus vivi attenuati

La somministrazione di immunoglobulina può compromettere per un periodo che va da almeno 6 settimane sino a 3 mesi l'efficacia di vaccini con virus vivi attenuati, quali morbillo, rosolia, parotite e varicella. Dopo la somministrazione del prodotto deve pertanto essere rispettato un intervallo di 3 mesi prima di eseguire una vaccinazione con vaccini con virus vivi attenuati. In caso di morbillo, questo periodo di ridotta efficacia può persistere fino ad 1 anno. Nei pazienti che ricevono il vaccino contro il morbillo è pertanto necessario controllare lo stato degli anticorpi.

Test della glicemia

Alcuni tipi di sistemi per il controllo della glicemia (ad esempio, quelli basati sui metodi della glucosio-deidrogenasi-pirrolochinolina equinone (GDH-PQQ) o glucosio-colorante-ossidoreduttasi) interpretano erroneamente il maltosio (100 mg/ml) contenuto in OCTAGAM scambiandolo per glucosio. Questa condizione può dare luogo a letture erroneamente elevate dei livelli glicemici durante un'infusione e per un periodo di circa 15 ore dopo il termine dell'infusione e, di conseguenza, ad una somministrazione inadeguata di insulina, che comporta un'ipoglicemia in grado di mettere a rischio la vita del paziente. Oltre a ciò, è possibile che casi di effettiva ipoglicemia vengano trascurati, se lo stato ipoglicemico viene mascherato da letture di glucosio erroneamente elevate. Pertanto, quando si somministra OCTAGAM o altri prodotti parenterali contenenti maltosio, i livelli ematici di glucosio devono essere misurati con sistemi di test che utilizzano un metodo specifico per il glucosio. È necessario leggere con la massima attenzione le informazioni sul prodotto del sistema di test del glucosio, ivi comprese quelle delle strisce di prova, in modo tale da determinare se il sistema è idoneo all'impiego con prodotti parenterali contenenti maltosio. In caso di dubbio, rivolgersi al produttore del sistema di test per stabilire se questo è adatto per essere utilizzato con prodotti parenterali contenenti maltosio.

Popolazione pediatrica

Non sono state osservate interazioni specifiche o aggiuntive nella popolazione pediatrica.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

La sicurezza di questo prodotto medicinale in caso di uso durante la gravidanza nell'essere umano non è stata valutata in studi clinici controllati, quindi deve essere somministrato con estrema cautela nelle donne in gravidanza o in allattamento. I prodotti a base di IVIg attraversano la placenta in modo crescente durante il terzo trimestre di gravidanza. L'esperienza clinica con immunoglobuline suggerisce che non sono prevedibili effetti nocivi sul decorso della gravidanza o sul feto e il neonato.

Allattamento

Le immunoglobuline vengono secrete nel latte materno e possono contribuire al trasferimento di anticorpi protettivi al neonato.

Fertilità

L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce che non si devono attendere effetti dannosi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di guidare veicoli e di usare macchinari può essere alterata da alcune reazioni avverse associate a OCTAGAM. I pazienti che manifestano reazioni avverse durante il trattamento devono aspettare la loro risoluzione prima di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

Si manifestano occasionalmente reazioni avverse come brividi, cefalea, vertigini, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia, bassa pressione arteriosa e lombalgia moderata. Le reazioni alle immunoglobuline per uso endovenoso tendono ad essere correlate alla dose e alla velocità di infusione.

Raramente le immunoglobuline umane normali possono causare una caduta improvvisa della pressione arteriosa e, in casi isolati, uno shock anafilattico, anche quando il paziente non ha mostrato alcuna ipersensibilità a precedenti somministrazioni.

Casi di meningite asettica reversibile e casi rari di reazioni cutanee transitorie (compreso il lupus eritematoso cutaneo - frequenza non nota) sono stati osservati con l'uso di immunoglobulina umana normale. Reazioni emolitiche reversibili sono state osservate soprattutto in pazienti con gruppi sanguigni A, B e AB. Raramente, dopo il trattamento con alte dosi di IVIg si può sviluppare anemia emolitica che rende necessaria una trasfusione (vedere anche il paragrafo 4.4).

Sono stati osservati aumento della creatinina sierica e/o insufficienza renale acuta.

Molto raramente: reazioni tromboemboliche come infarto miocardico, ictus, embolia polmonare, trombosi venosa profonda.

Non è possibile escludere totalmente la possibilità di trasmissione di agenti infettivi quando vengono somministrati prodotti emoderivati o plasmaderivati di origine umana. Ciò vale anche per virus e altri agenti patogeni sconosciuti o emergenti. Per la sicurezza riguardo agli agenti trasmissibili, vedere il paragrafo 4.4.

Elenco delle Reazioni Avverse

La tabella seguente è stata stilata in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC e livello termine preferito).

Le frequenze sono state valutate sulla base delle seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $<$

1/1000); molto raro (< 1/10.000) e non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le frequenze riportate nella seguente tabella sono derivate da studi clinici condotti con Octagam (Frequenza: “comune” e “non comune”) e da esperienze postmarketing con Octagam (Frequenza: “molto raro”).

All’interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC)	Reazione avversa (livello termine preferito)	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	anemia emolitica; leucopenia;	molto raro molto raro
Disturbi del sistema immunitario (vedere il paragrafo 4.4)	shock anafilattico; ipersensibilità; reazione anafilattica; reazione anafilattoide; angioedema; edema facciale	molto raro comune molto raro molto raro molto raro molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	sovraccarico di fluidi; (pseudo) iponatremia	molto raro molto raro
Disturbi psichiatrici	stato confusionale; agitazione; ansia; nervosismo	molto raro molto raro molto raro molto raro
Patologie del sistema nervoso	accidente cerebrovascolare (vedere il paragrafo 4.4); meningite asettica; perdita di coscienza; disturbi del linguaggio; emicrania; cefalea; capogiri; ipoestesia; parestesia; fotofobia; tremore	molto raro molto raro molto raro molto raro comune molto raro molto raro molto raro molto raro molto raro
Patologie dell'occhio	<u>indebolimento della vista</u>	molto raro
Patologie cardiache	infarto miocardico (vedere il paragrafo 4.4); angina pectoris; bradicardia; tachicardia; palpitazioni;	molto raro molto raro molto raro molto raro molto raro

	cianosi	
Patologie vascolari	trombosi (vedere il paragrafo 4.4); collasso circolatorio; insufficienza circolatoria periferica; flebite; ipotensione; ipertensione; pallore	molto raro molto raro molto raro molto raro molto raro molto raro molto raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	insufficienza respiratoria; embolia polmonare (vedere il paragrafo 4.4); edema polmonare; broncospasmo; ipossia; dispnea; tosse	molto raro molto raro molto raro molto raro molto raro molto raro
Patologie gastrointestinali	vomito; diarrea; dolore addominale; nausea	molto raro molto raro molto raro comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	esfoliazione cutanea; orticaria; eruzione cutanea; eruzione cutanea eritematosa; dermatite; eczema; prurito; alopecia; eritema	molto raro molto raro molto raro molto raro molto raro non comune molto raro molto raro molto raro
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	artralgia; mialgia; dolore alle estremità; dolore alla schiena; dolore al collo; spasmi muscolari; debolezza muscolare; rigidità muscoloscheletrica	molto raro molto raro molto raro non comune molto raro molto raro molto raro molto raro
Patologie renali e urinarie	insufficienza renale acuta (vedere il paragrafo 4.4); dolore ai reni	molto raro molto raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede	dolore toracico; fastidio al torace;	non comune molto raro

di somministrazione	edema; malattia simil-influenzale; febbre; brividi; senso di calore; vampate; sensazione di freddo; sensazione di calore; iperidrosi; astenia; letargia; sensazione di bruciore; reazione in corrispondenza del sito di iniezione; affaticamento; malessere	molto raro molto raro comune non comune molto raro molto raro molto raro molto raro molto raro molto raro molto raro comune comune molto raro
Esami diagnostici	aumento degli enzimi epatici; glicemia falsamente elevata (vedere il paragrafo 4.4);	molto raro molto raro

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Per la descrizione di reazioni avverse selezionate, vedere il paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

Negli studi clinici con OCTAGAM la maggior parte delle reazioni avverse osservate nei bambini sono state classificate come lievi e molte di esse rispondevano a semplici misure come la riduzione della velocità di infusione o l'interruzione temporanea dell'infusione. Con riferimento al tipo di reazione avversa, tutte erano riconosciute per i preparati a base di IVIg. La reazione avversa più frequente osservata nella popolazione pediatrica era la cefalea.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web:

<http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può causare un sovraccarico di liquidi ed iperviscosità, in particolare nei pazienti a rischio, inclusi i pazienti in età avanzata e con ridotta funzionalità cardiaca o renale.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sieri immuni e immunoglobuline: immunoglobuline umane normali per somministrazione endovascolare

Codice ATC: J06B A02

L'immunoglobulina umana normale contiene principalmente immunoglobulina G (IgG) con un ampio spettro di anticorpi contro agenti infettivi.

L'immunoglobulina umana normale contiene gli anticorpi IgG riscontrabili nella normale popolazione.

Viene preparata utilizzando pool di plasma ottenuti da non meno di 1000 donazioni. Ha una distribuzione di sottoclassi di immunoglobulina G strettamente proporzionale a quella nel plasma umano nativo. Dosi adeguate di questo prodotto medicinale consentono di ripristinare livelli di immunoglobuline G anormalmente bassi riportandoli nel range normale.

Il meccanismo di azione in indicazioni diverse dalla terapia sostitutiva non è ben chiaro, ma include effetti immunomodulatori.

Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)

Uno studio retrospettivo ha incluso i dati relativi a 46 pazienti con polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), che erano stati trattati con OCTAGAM. L'analisi dell'efficacia ha incluso 24 pazienti, 11 dei quali non erano stati trattati in precedenza (gruppo 1) e 13 dei quali non avevano ricevuto immunoglobuline nelle 12 settimane precedenti l'inizio della terapia con OCTAGAM (gruppo 2). Il gruppo 3 comprendeva altri 13 pazienti che erano stati pretrattati con immunoglobuline (immunoglobuline somministrate nelle 12 settimane precedenti l'inizio della somministrazione di OCTAGAM). Il trattamento è stato considerato efficace se la scala di limitazione globale delle neuropatie (ONLS) veniva ridotta di almeno un punto nell'arco di 4 mesi dall'inizio del trattamento. Nei gruppi 1 e 2, il punteggio si era ridotto significativamente nel 41,7% dei pazienti ($p = 0,02$). Solo 3 dei 13 pazienti (23,08%) del gruppo 3 (pretrattati con IVIg) hanno esibito un miglioramento dell'ONLS; 10 pazienti sono rimasti stabili. Non si prevedevano miglioramenti più marcati dell'ONLS per i pazienti pretrattati con IVIg.

L'età media dei pazienti esaminati era di 65 anni, che è superiore a quella degli altri studi sulla CIDP. Nei pazienti di età superiore a 65 anni, il tasso di risposta era inferiore a quello riscontrato nei pazienti più giovani. Ciò è conforme ai dati pubblicati.

Popolazione pediatrica

E' stato condotto uno studio prospettico in aperto di fase III con OCTAGAM in 17 pazienti pediatrici/adolescenti (età mediana 14,0 anni, range da 10,5 a 16,8) affetti da immunodeficienza primaria. I pazienti precedentemente trattati hanno ricevuto 0,2 g/kg ogni 3 settimane per il periodo di studio di 6 mesi. I pazienti naive hanno ricevuto 0,4 g/kg ogni 3 settimane per i primi 3 mesi, seguiti da 0,2 g/kg per il resto del periodo di studio. I dosaggi sono stati adeguati per mantenere un livello minimo delle IgG di almeno 4 g/L.

- N° di giorni di scuola persi: 11,2 giorni/paziente/anno
- N° di giorni con febbre: 4,1 giorni/paziente/anno
- N° di giorni di terapia antibiotica: 19,3 giorni/paziente/anno
- N° di giorni con infezioni: 29,1 giorni/paziente/anno.

La gravità delle infezioni è stata giudicata lieve. Non sono state osservate infezioni gravi che hanno portato al ricovero in ospedale. Non sono state osservate infezioni gravi che hanno portato al ricovero in ospedale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'immunoglobulina umana normale risulta immediatamente e completamente biodisponibile nella circolazione del ricevente dopo la somministrazione per via endovenosa. Si distribuisce in modo relativamente rapido tra plasma e liquido extravascolare e, dopo circa 3-5 giorni, si raggiunge l'equilibrio tra i compartimenti intra ed extravascolare.

L'immunoglobulina umana normale ha un'emivita di circa 40 giorni. Questa emivita può variare da paziente a paziente, in particolare in presenza di immunodeficienza primaria.

L'IgG e i complessi di IgG vengono catabolizzati nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale.

Popolazione pediatrica

E' stato condotto uno studio prospettico in aperto di fase III con OCTAGAM in 17 pazienti pediatrici/adolescenti (età mediana 14,0 anni, range da 10,5 a 16,8) affetti da immunodeficienza primaria. I pazienti sono stati trattati per un periodo di 6 mesi. Durante il periodo di trattamento, la Cmax media allo stato stazionario era $11,1 \pm 1,9$ g/L; il livello base medio era $6,2 \pm 1,8$ g/L. L'emivita terminale media delle IgG totali era di $35,9 \pm 10,8$ giorni con una mediana di 34 giorni. Il volume medio di distribuzione delle IgG totali era $3,7 \pm 1,4$ L e la clearance totale corporea era di $0,07 \pm 0,02$ L/die.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le immunoglobuline sono normali costituenti del corpo umano.

Studi di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, e tossicità riproduttiva negli animali sono impraticabili a causa dell'induzione e dell'interferenza di anticorpi rivolti verso le proteine eterologhe. Dal momento che dall'esperienza clinica non si evincono potenziali effetti

cancerogeni o mutageni delle immunoglobuline, non sono stati effettuati studi sperimentali in specie eterologhe.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Maltosio	100 mg/ml
Acqua per preparazioni iniettabili	qb a 1 ml

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

Tenere il flacone nell'imballaggio esterno, in modo tale da tenerlo a riparo dalla luce.

Non usare dopo la data di scadenza.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

<i>Formato della confezione</i>	<i>Contenuto</i>	<i>Contenitore</i>
OCTAGAM 1 g	20 ml	Flaconcino per infusione da 30 ml
OCTAGAM 2,5 g	50 ml	Flacone per infusione da 70 ml
OCTAGAM 5 g	100 ml	Flacone per infusione da 100 ml
OCTAGAM 10 g	200 ml	Flacone per infusione da 250 ml
OCTAGAM 2 x 10 g	2 x 200 ml	2 flaconi per infusione da 250 ml
OCTAGAM 3 x 10 g	3 x 200 ml	3 flaconi per infusione da 250 ml
OCTAGAM 25g	500 ml	Flacone per infusione da 500ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Il contenitore primario è in vetro di tipo II ai sensi della Farmacopea Europea e chiuso con tappo in gomma bromobutilica.

I componenti utilizzati nella confezione di OCTAGAM sono privi di lattice.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto deve essere portato a temperatura ambiente o corporea prima dell'utilizzo.

La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente e da incolore a giallo chiaro.

Non usare soluzioni torbide o con sedimenti.

A causa della possibilità di contaminazione batterica, qualsiasi residuo deve essere scartato.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in accordo con la normativa vigente locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

OCTAPHARMA Italy S.p.A.

Via Cisanello 145,

56100 Pisa

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

OCTAGAM “50 mg/ml soluzione per infusione” 1 flaconcino in vetro da 20 ml AIC n°
035143054

OCTAGAM “50 mg/ml soluzione per infusione” 1 flacone in vetro da 50 ml AIC n°
035143015

OCTAGAM “50 mg/ml soluzione per infusione” 1 flacone in vetro da 100 ml AIC n°
035143027

OCTAGAM 1 “50 mg/ml soluzione per infusione” 1 flacone in vetro da 200 ml AIC n°
035143039

OCTAGAM 1 “50 mg/ml soluzione per infusione” 2 flaconi in vetro da 200 ml AIC n°
035143066

OCTAGAM 1 “50 mg/ml soluzione per infusione” 3 flaconi in vetro da 200 ml AIC n°
035143078

OCTAGAM “50 mg/ml soluzione per infusione” 1 flacone in vetro da 500 ml AIC n°
035143041

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 4 Agosto 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO