

Anexo I

Lista das denominações, formas farmacêuticas, dosagens e vias de administração do medicamento e dos titulares das autorizações de introdução no mercado nos Estados-Membros

Estado-Membro EU/EEA	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
AT - Áustria	Octapharma Pharmazeutika Produktionsgesellschaft m.b.H. Oberlaaerstraße 235 A-1100 Wien Austria	Octagam 100 mg/ml Infusionslösung	100 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
AT - Áustria	Octapharma Pharmazeutika Produktionsgesellschaft m.b.H. Oberlaaerstraße 235 A-1100 Wien Austria	Octagam 50 mg/ml Infusionslösung	50 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
BE - Bélgica	OCTAPHARMA BENELUX SA Rue de Stalle 63 1180 Bruxelles (Brussels) Belgium	Octagam 10%, solution pour perfusion	10% (100mg/ml)	Solução para perfusão	Via intravenosa
BE - Bélgica	OCTAPHARMA BENELUX SA Rue de Stalle 63 1180 Bruxelles (Brussels) Belgium	Octagam 50mg/ml solution pour perfusion	50mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
BG - Bulgária	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	Octagam 10 %	100mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
CY - Chipre	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	OCTAGAM INFUSION 10%	10%	Solução para perfusão	Via intravenosa
CY - Chipre	Hospitec Co Ltd 5 Thessalonikis, Block B 2085 Lefkosia Cyprus	OCTAGAM INFUSION 5%	5%	Solução para perfusão	Via intravenosa
CZ - República Checa	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	OCTAGAM	50 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-Membro EU/EEA	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
CZ - República Checa	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	OCTAGAM 10%	100mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
DE - Alemanha	OCTAPHARMA GmbH Elisabeth-Selbert-Str. 11 40764 Langenfeld Germany	Octagam 50 mg/ml	50 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
DE - Alemanha	OCTAPHARMA GmbH Elisabeth-Selbert-Str. 11 40764 Langenfeld Germany	Octagam 5%	50 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
DE - Alemanha	OCTAPHARMA GmbH Elisabeth-Selbert-Str. 11 40764 Langenfeld Germany	Octagam 10%	100 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
DK - Dinamarca	Octapharma AB Elersvägen 40 SE-11275 Stockholm Sweden	Octagam	50 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
DK - Dinamarca	Octapharma AB Elersvägen 40 SE-11275 Stockholm Sweden	Octagam	100 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
EL - Grécia	Octapharma Hellas SA George Kalbitzer 60, posidonos Ave. 166 75 Glyfada Attiki Greece	OCTAGAM	5% (W/V)	Solução para perfusão	Via intravenosa
EL - Grécia	Octapharma Hellas SA George Kalbitzer 60, posidonos Ave. 166 75 Glyfada Attiki Greece	OCTAGAM	10% (100MG/ML)	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-Membro EU/EEA	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
ES - Espanha	OCTAPHARMA, S.A. C/ Velázquez, 150 28002 Madrid ESPAÑA	Octagamocta 100 mg/ml solución para perfusión	100 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
ES - Espanha	OCTAPHARMA, S.A. C/ Velázquez, 150 28002 Madrid ESPAÑA	Octagamocta 50 mg/ml solución para perfusión	50 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
ET - Estónia	Octapharma AB Elersvägen 40 SE-11275 Stockholm Sweden	OCTAGAM	50 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
ET - Estónia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	OCTAGAM 10%	100mg/1ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
FI - Finlândia	OCTAPHARMA Rajatorpantie 41 C 01640 Vantaa FINLAND	OCTAGAM	50 mg/ml 100 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
FR - França	Octapharma France SAS Laurent de Narbonne 62Bis Avenue André Morizet F- 92100 Boulogne Billancourt France	OCTAGAM 100 mg/ml, solution pour perfusion	100 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
FR - França	Octapharma France SAS Laurent de Narbonne 62Bis Avenue André Morizet F- 92100 Boulogne Billancourt France	OCTAGAM 50 mg/ml, solution pour perfusion	50 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
HU - Hungria	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	OCTAGAM 50 mg/ml oldatos infúzió	50mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-Membro EU/EEA	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
HU - Hungria	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	OCTAGAM 100 mg/ml oldatos infúzió	100mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
IS - Islândia	Octapharma AB Nordenflychtsvägen 55 SE-112 75 Stockholm Sweden	Octagam 5%	50 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
IS - Islândia	Octapharma AB Nordenflychtsvägen 55 SE-112 75 Stockholm Sweden	Octagam 10%	100 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
IT - Itália	Octapharma Ltd The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	OCTAGAM	5%	Solução para perfusão	Via intravenosa
LT - Lituânia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	octagam	100 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
LU - Luxemburgo	OCTAPHARMA BENELUX SA Rue de Stalle 63 1180 Bruxelles (Brussels) Belgium	Octagam	5%	Solução para perfusão	Via intravenosa
LU - Luxemburgo	OCTAPHARMA BENELUX SA Rue de Stalle 63 1180 Bruxelles (Brussels) Belgium	Octagam-10	10%	Solução para perfusão	Via intravenosa
LV - Letónia	Octapharma AB Elevsagen 40 Stockholm, S-112 75 Sweden	Octagam 50 mg/ml solution for infusion	1 g/20 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-Membro EU/EEA	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
LV - Letónia	Octapharma AB Elesvagen 40 Stockholm, S-112 75 Sweden	Octagam 50 mg/ml solution for infusion	2,5 g/50 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
LV - Letónia	Octapharma AB Elesvagen 40 Stockholm, S-112 75 Sweden	Octagam 50 mg/ml solution for infusion	5 g/100 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
LV - Letónia	Octapharma AB Elesvagen 40 Stockholm, S-112 75 Sweden	Octagam 50 mg/ml solution for infusion	10 g/200 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
LV - Letónia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	Octagam 100 mg/ml šķīdums infūzijām, 2 g/20 ml	2 g/20 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
LV - Letónia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	Octagam 100 mg/ml šķīdums infūzijām, 5 g/50 ml	5 g/50 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
LV - Letónia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	Octagam 100 mg/ml šķīdums infūzijām, 10 g/100 ml	10 g/100 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
LV - Letónia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	Octagam 100 mg/ml šķīdums infūzijām, 20 g/200 ml	20 g/200 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-Membro EU/EEA	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
MT - Malta	Octapharma (IP) Limited, The Zenith Building, 26 Spring Gardens, Manchester M2 1AB, United Kingdom	OCTAGAM 10%	1ml contains: protein 100mg (of which ≥95% is human Immunoglobulin G), IgA ≤0.4mg, IgM ≤0.3mg	Solução para perfusão	Via intravenosa
NL - Países Baixos	Octapharma GmbH Reinhard Rettinghaus Elisabeth-Selbert-Str. 11 40764 Langenfeld Germany	Octagam 10%	100 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
NL - Países Baixos	Octapharma GmbH Reinhard Rettinghaus Elisabeth-Selbert-Str. 11 40764 Langenfeld Germany	Octagam 5%	50 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
NO - Noruega	Octapharma AG Kim Björnstrup Seidenstraße 2 CH-8853 Lachen Switzerland	Octagam	50 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
NO - Noruega	Octapharma AG Kim Björnstrup Seidenstraße 2 CH-8853 Lachen Switzerland	Octagam	100 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
PL - Polónia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	Octagam	2,5 g/50 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
PL - Polónia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	Octagam	5 g/100 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-Membro EU/EEA	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
PL - Polónia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	Octagam 10%	20 g/200 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
PL - Polónia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	Octagam 10%	100 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
PT - Portugal	Octapharma Produtos Farmaceuticos, Lda. Paulo Castro Rua da Graca, 14 P-1170-169 Lisboa Portugal	Octagam	50 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
PT - Portugal	Octapharma Produtos Farmaceuticos, Lda. Paulo Castro Rua da Graca, 14 P-1170-169 Lisboa Portugal	Octagam	100 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
RO - Roménia	OCTAPHARMA (IP) Ltd. The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester, M2 1AB United Kingdom	OCTAGAM	50 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
RO - Roménia	OCTAPHARMA (IP) Ltd. The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester, M2 1AB United Kingdom	OCTAGAM 10%	100 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
SE - Suécia	Octapharma AB Olivier Clairotte Elersvägen 40 SE-11275 Stockholm Sweden	Octagem	50 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-Membro EU/EEA	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
SE - Suécia	Octapharma AB Olivier Clairotte Elersvägen 40 SE-11275 Stockholm Sweden	Octagem	100 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
SI - Eslovénia	Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino Šlajmerjeva 6 1000 Ljubljana Slovenija	Octagam 50 mg/ml raztopina za infundiranje	50 mg/ ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
SI - Eslovénia	Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino Šlajmerjeva 6 1000 Ljubljana Slovenija	Octagam 100 mg/ml raztopina za infundiranje	100 mg/ ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
SK - Eslováquia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	Octagam	20 ml mg/ml	50 Solução para perfusão	Via intravenosa
SK - Eslováquia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	Octagam	50 ml 50 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
SK - Eslováquia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	Octagam	100 ml 50 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
SK - Eslováquia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	Octagam	200 ml 50 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-Membro EU/EEA	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
SK - Eslováquia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	Octagam 10%	20 ml 100 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
SK - Eslováquia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	Octagam 10%	50 ml 100 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
SK - Eslováquia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	Octagam 10%	100 ml 100 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
SK - Eslováquia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	Octagam 10%	200 ml 100 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
UK - Reino Unido	Octapharma Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	Octagam Infusion	5% w/v	Solução para perfusão	Via intravenosa
UK - Reino Unido	Octapharma Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB United Kingdom	Octagam 10% solution for Infusion	10% w/v	Solução para perfusão	Via intravenosa

ANEXO II

Conclusões científicas e fundamentos da suspensão das autorizações de introdução no mercado

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

Resumo da avaliação científica do Octagam e denominações associadas (ver Anexo I)

O Octagam, e denominações associadas, é uma imunoglobulina humana normal para administração intravenosa (IVIg) com as seguintes indicações terapêuticas:

- Terapêutica de substituição em:
Síndromes de Imunodeficiência Primária tais como:
 - agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congénitas
 - imunodeficiência variável comum
 - imunodeficiência combinada grave
 - síndrome de Wiskott Aldrich.
- Mieloma ou leucemia linfocítica crónica associada a hipogamaglobulinemia secundária grave e infecções recorrentes.
- Crianças com SIDA congénita e infecções recorrentes
 - Imunomodulação
- Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) na criança ou no adulto em risco de hemorragia ou antes de cirurgia para correcção da contagem de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré
- Doença de Kawasaki
 - Transplante alogénico de medula óssea.

Os medicamentos contendo imunoglobulina humana normal Octagam e denominações associadas estão autorizados e são utilizados em todos os Estados membros do EEE, com excepção da Irlanda (ver lista de Octagam e denominações associadas autorizadas na UE no anexo I).

Em 16 de Setembro de 2010, a Alemanha informou a Agência Europeia de Medicamentos, nos termos do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, (1) da suspensão das autorizações de introdução no mercado da formulação mais baixa (5% e 50 mg/ml) do Octagam e denominações associadas e (2) da sua intenção de suspender a formulação mais elevada (10% e 100 mg/ml) do Octagam e formulações associadas, por motivo de risco acrescido de ocorrência de episódios tromboembólicos.

Além disso, em 17 de Setembro de 2010, a Suécia informou a Agência Europeia de Medicamentos, nos termos do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, da suspensão das autorizações de introdução no mercado de ambas as formulações naquele Estado-Membro pela mesma preocupação de segurança.

No mês de Setembro, o CHMP, em reunião plenária, apreciou o assunto em conformidade com o artigo 107.º, n.º 2, da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada.

Em 20 de Setembro de 2010, foram dadas explicações orais pelo titular da autorização de introdução no mercado.

Em 21 de Setembro de 2010, o titular da autorização de introdução no mercado forneceu informações suplementares. Além disso, em 22 de Setembro de 2010, o titular da autorização de introdução no mercado transmitiu duas propostas por carta.

Segurança

Os episódios tromboembólicos são uma complicação grave que implicam perigo de vida. Segundo o RCM principal da imunoglobulina humana normal para administração intravenosa (CPMP/BPWG/574/99), o risco de reacções tromboembólicas, nomeadamente enfarte do miocárdio, apoplexia, embolia pulmonar, trombose venosa profunda, é conhecido como evento adverso muito raro, com uma frequência inferior a 0,01% (menos de 1 em cada 10 000 doentes).

Desde Agosto de 2010, foram notificados à autoridade nacional competente da Alemanha 9 casos de episódios tromboembólicos, que deram origem à retirada dos lotes de Octagam 5% em causa pelas autoridades e à retirada voluntária por parte do titular da autorização de introdução no mercado. A autoridade nacional competente alemã, preocupada com a notificação deste número

inesperadamente elevado de episódios tromboembólicos com o Octagam 5%, investigou o assunto junto do titular da autorização de introdução no mercado.

Os documentos fornecidos pelo titular da autorização de introdução no mercado à autoridade nacional alemã indicavam que, noutros países, haviam sido reportados casos de episódios tromboembólicos com outros lotes. A avaliação das notificações espontâneas revelou um aumento constante dos casos episódios tromboembólicos reportados desde 2008. A taxa mais elevada de notificações foi registada no terceiro trimestre de 2010. Dados do titular da autorização de introdução no mercado revelam que a taxa mundial ajustada de notificações de episódios tromboembólicos foi a seguinte:

- um caso por 1,49 milhões de gramas de Octagam 5% em 2005,
- um caso por 1,53 milhões de gramas em 2006,
- um caso por 1,60 milhões de gramas em 2007.

Por outro lado, a taxa de notificações desde 2008 é a seguinte:

- um caso por 0,51 milhões de gramas em 2008,
- um caso por 0,46 milhões de gramas em 2009,
- um caso por 0,18 milhões de gramas de Octagam no período compreendido entre Janeiro e Julho de 2010.

Face a estes dados, o CHMP concluiu que estava confirmado um marcado aumento das notificações de episódios tromboembólicos durante a administração de Octagam 5% desde 2008.

O CHMP notou que, nos casos reportados, os episódios tromboembólicos tinham uma relação temporal com a perfusão e que alguns doentes apresentaram vários episódios tromboembólicos. Para além de episódios tromboembólicos venosos, foram igualmente reportados episódios tromboembólicos arteriais. Acresce que alguns dos episódios tromboembólicos mais graves foram registados em doentes que não tinham qualquer doença concomitante susceptível de contribuir para o aumento do risco de episódios tromboembólicos. Globalmente, o CHMP exprime a sua preocupação com o quadro clínico atípico dos episódios tromboembólicos (episódios tromboembólicos arteriais, por vezes múltiplos, durante ou imediatamente após a perfusão).

No decurso das explicações orais, o titular da autorização de introdução no mercado explicou o processo de fabrico: ambos os produtos finais são fabricados em três locais, Estocolmo (SE), Viena (AT) e Lingolsheim (FR). Uma outra unidade de produção, em Springe (DE), está autorizada a fabricar unicamente os produtos intermédios fracção I+II+III e pasta II. Desde 2008, o titular da autorização de introdução no mercado apresentou dois pedidos maiores de alterações relativas ao fabrico do Octagam. Em 23 de Junho de 2008 e 30 de Outubro de 2008, relativamente ao Octagam 5% e ao Octagam 10%, respectivamente, a empresa transferiu o fraccionamento com etanol modificado pelo método Kistler e Nitschmann (KN) das instalações de Springe para as unidades de produção de Viena (AT), Lingolsheim (FR) e Estocolmo (SE). Anteriormente, o titular da autorização de introdução no mercado fabricava o Octagam 5% pelo denominado método de Cohn nestas três unidades de produção. A partir de 27 de Novembro de 2009 e 12 de Maio de 2010, respectivamente para o Octagam 5% e o Octagam 10%, o titular da autorização de introdução no mercado harmonizou o processo de fabrico Kistler e Nitschmann nas quatro unidades de produção dos produtos intermédios (o denominado método KNH ("Kistler e Nitschmann Harmonizado")).

Com base no aumento da taxa de notificação de episódios tromboembólicos a nível mundial, o titular da autorização de introdução no mercado, em colaboração com a FDA, desenvolveu um teste gerador de trombina [*Thrombin generating Assay*] (TGA) para estudar a trombogenicidade do Octagam e para identificar eventualmente os lotes críticos. O TGA utilizado pelo titular da autorização de introdução no mercado recorre a um teste que permite identificar o potencial de trombina endógena em doentes submetidos a tratamento pró-coagulante ou anticoagulante. Após a activação definida (por exemplo, com factor tecidual), o TGA mede a activação da cascata de coagulação e a quantidade de trombina formada (um dos potenciais factores de activação é o factor XIa). O teste é utilizado essencialmente para avaliar a via final da cascata de coagulação em doentes com uma concentração suficiente de protrombina no plasma. A utilização do teste para identificar um potencial trombogénico anormal em produtos derivados do plasma em que a depleção da trombina vai ser realizada ainda não foi validada e não faz parte dos requisitos de análise para controlo lotes previstos na monografia da Farmacopeia Europeia *Human normal immunoglobulin for intravenous administration* [imunoglobulina humana normal para administração intravenosa] (0918). O processo de validação do teste ainda está em curso por iniciativa do titular da autorização de introdução no mercado.

O titular da autorização de introdução no mercado extraiu conclusões sobre eventuais efeitos trombogénicos dos lotes em causa especialmente dos resultados dos testes em lotes individuais com recurso ao TGA. Com base nos testes realizados aos lotes com recurso ao TGA e na avaliação dos resultados dos testes à luz dos valores-limite seleccionados pelo titular da autorização de

introdução no mercado (tempo de latência: ≥ 11 minutos e concentração máxima de trombina ≤ 500 nM), os lotes foram retirados do mercado em todo o mundo durante os últimos meses. Além disso, o titular da autorização de introdução no mercado não libertou quaisquer lotes que não estivessem conformes aos critérios definidos. No total, durante o período de produção de 2009 até Julho de 2010, foram testados com recurso ao TGA 236 lotes fabricados pelo processo KNH nas três unidades de produção, dos quais 101 (43%) foram classificados como críticos: 46 dos 75 (61%) lotes fabricados em Lingolsheim, 47 dos 84 (56%) lotes fabricados em Viena e 8 dos 77 (10%) lotes fabricados em Estocolmo não foram libertados internamente ou foram retirados do mercado. Simultaneamente, foi igualmente testada com recurso ao TGA uma parte dos lotes KN (n=52), 9 dos quais (17%) foram classificados como críticos. Dos apenas 25 lotes fabricados pelo processo Cohn testados até ao momento, 6 apresentaram valores críticos (24%).

O CHMP considera que o limite máximo proposto pelo titular da autorização de introdução no mercado não é aceitável, porquanto é arbitrário e não está validado. Em vários casos, havia lotes associados a episódios tromboembólicos, apesar de não terem sido revelados valores críticos pelo TGA.

No decurso de uma explicação oral, o titular da autorização de introdução no mercado expôs o seu ponto de vista sobre a eventual principal causa de o processo de fabrico dar origem a episódios tromboembólicos e apresentou medidas de minimização do risco, que são abordadas mais adiante.

Face à resposta do titular da autorização de introdução no mercado, o CHMP conclui que continuam a não ser conhecidas as causas da trombogenicidade acrescida de uma série de lotes de Octagam 5%. O teor acrescido de factor XIa em alguns lotes, indicado pelo titular da autorização de introdução no mercado, pode ser uma das causas, mas a causa principal pode não ficar assim circunscrita. Não foi estabelecida uma correlação entre os resultados do teste e os episódios tromboembólicos.

Além disso, dado que o teste TGA não está validado, os resultados devem ser interpretados com precaução. Os resultados das análises, bem como a retirada do mercado e a rejeição de lotes, indicam ao CHMP que, muito provavelmente, este problema está relacionado com as etapas de fabrico que foram introduzidas no processo de produção após 2007.

Do mesmo modo, o CHMP considera que a trombogenicidade acrescida não se limita aos lotes fabricados nas unidades de produção de Viena e de Lingolsheim. Embora tenha estado associado às notificações espontâneas de episódios tromboembólicos um menor número de lotes fabricados em Estocolmo, o titular da autorização de introdução no mercado não apresentou elementos que demonstrassem que as diferenças específicas a nível das unidades de produção que utilizam o mesmo processo de fabrico possam dar origem a produtos finais com um potencial trombogénico diferente. As diferenças nos ajustamentos do pH entre as unidades de produção de Lingolsheim e de Viena, por um lado, e a de Estocolmo, por outro, referida pelo titular da autorização de introdução no mercado, não foram convincentes, porquanto as gamas de pH se sobrepõem. Nestas circunstâncias, o CHMP considera que o titular da autorização de introdução no mercado não forneceu elementos suficientes para estabelecer que os lotes de Octagam 5% fabricados com produtos intermédios provenientes da unidade de Estocolmo apresentam menos riscos de episódios tromboembólicos do que os fabricados com produtos intermédios proveniente das unidades de Viena, de Lingolsheim ou de Springe.

Além disso, dado que o processo de fabrico do Octagam 10% é considerado idêntico ao processo de fabrico do Octagam 5%, com excepção da última etapa da formulação (ou seja, produtos intermédios idênticos para ambas as dosagens), o CHMP considera que o Octagam 10% tem o mesmo potencial trombogénico que o Octagam 5% e que o Octagam 10% representa um risco idêntico para os doentes. A ausência de notificações espontâneas associadas ao Octagam 10% não é aceite pelo CHMP como argumento para suportar a sua segurança, tendo em conta a natureza das notificações espontâneas, que funcionam como uma ferramenta geradora de sinais que não pode ser utilizada para confirmar/determinar a segurança de um produto.

Para além da explicação oral fornecida em 20 de Setembro de 2010, o titular da autorização de introdução no mercado forneceu ao CHMP informações escritas complementares em 21 de Setembro de 2010: o titular da autorização de introdução no mercado considera que a "incidência" reportada de episódios tromboembólicos resultantes de lotes de produtos intermédios fabricados nas unidades de produção de Estocolmo e Springe é de "1:30 300 doses em 2 anos e meio", pelo que, com base nos respectivos resultados do TGA, o titular da autorização de introdução no mercado sugere que os produtos intermédios fabricados em Estocolmo e Springe continuem a ser utilizados e que a produção nas unidades de Lingolsheim e de Viena seja suspensa. O CHMP analisou estes dados, mas considera que a principal causa continua a ser desconhecida. O CHMP

reconhece que a taxa de notificação (não a incidência) de episódios tromboembólicos respeitantes aos lotes fabricados a partir de produtos intermédios fabricados em Estocolmo é inferior à de Lingolsheim, Viena e Springe. Contudo, o CHMP não considera cientificamente justificada a conclusão de que os lotes (produtos intermédios) produzidos em Estocolmo são mais seguros do que os produtos intermédios fabricados em Viena e Lingolsheim. Regra geral, as notificações espontâneas de reacções adversas constituem uma ferramenta importante para detectar sinais, mas não para testar hipóteses, o que tem de ser efectuado por outros métodos. Além disso, tendo em conta as limitações da notificação espontânea, nomeadamente a subnotificação, diferenças nas taxas de notificação entre os Estados-Membros, mudanças na frequência de notificação devido à sensibilização da opinião pública, ausência de dados com um denominador preciso, etc., o CHMP considera que o padrão de notificação de reacções adversas a medicamentos (RAM), sob a forma de episódios tromboembólicos, relacionadas com lotes (produtos intermédios) fabricados em unidades diferentes deve ser interpretado com precaução. Em consequência, o CHMP considera que, na ausência de certezas em relação à causa principal e de controlo do processo de fabrico, o medicamento não pode ser administrado com segurança a doentes, considerando que os episódios referidos implicam perigo de vida.

Na carta supramencionada, o titular da autorização de introdução no mercado refere ainda que investigou a principal causa dos episódios tromboembólicos associados à pasta II produzida em Lingolsheim e Viena, e identificou várias diferenças no processo de fabrico autorizado. Foram observadas diferenças na filtragem da fracção I-II-III, apresentando as unidades de fabrico de Lingolsheim e de Viena uma temperatura das soluções pós-lavagem inferior à das de Estocolmo e Springe. O titular da autorização de introdução no mercado admitiu ainda diferenças no processo de lavagem/purificação do filtro e na forma de adicionar etanol ao produto intermédio, bem como em relação ao ajustamento do pH. O titular da autorização de introdução no mercado afirma ainda que o factor XIa está associado aos episódios tromboembólicos. No entanto, o CHMP continua a considerar que é ténue a correlação entre o factor XIa e a concentração de trombina, pelo que existe a possibilidade de estarem presentes no medicamento outros activadores da coagulação.

Em 22 de Setembro de 2010, o titular da autorização de introdução no mercado transmitiu uma nova carta, que continha as duas propostas seguintes:

1.^a proposta:

1 – “Propomos que o Octagam continue a ser fabricado para o mercado da União Europeia pelo processo actual, sendo todos os lotes a libertar submetidos aos critérios do teste TGA, com um valor máximo de 500. Os produtos serão fabricados unicamente nas nossas unidades de Estocolmo e de Springe, que, conforme demonstrámos, apresentam um nível de efeitos secundários de episódios tromboembólicos inferior ao normal. Quanto à nossa unidade de produção de Viena, não será colocado no mercado da União Europeia Octagam fabricado com pasta produzida em Viena até podermos provar, com elementos que a EMA considere aceitáveis, que esta unidade está em condições de produzir e libertar Octagam de qualidade similar à de Estocolmo.”

2.^a proposta:

2 – “No caso de a EMA não aceitar a nossa primeira proposta, sugerimos que as quatro unidades de produção comecem imediatamente a produzir com o processo de fabrico válido em 2007 (antes do aumento das notificações de episódios tromboembólicos). Isto significa que colocaremos no mercado um produto com um historial de segurança impecável, desde a sua introdução no mercado português em 1995.”

O CHMP examinou cuidadosamente as duas propostas:

1 – Em relação à primeira, o CHMP notou que o teste gerador de trombina (TGA) não está validado, nomeadamente - mas não apenas - no que respeita ao limite máximo proposto de 500 nM, que é arbitrário, e que a correlação entre os resultados do teste e os episódios tromboembólicos não foi estabelecida. Além disso, podem estar implicadas outras impurezas activadoras da cascata da coagulação ou activadoras das plaquetas, que, dessa forma, não seriam detectadas. O CHMP também não aceitou a proposta no sentido de utilizar exclusivamente as unidades de produção de Estocolmo e de Springe, uma vez que em todas as unidades de produção é utilizado um único processo de fabrico autorizado (KNH). Dado que a(s) principal/principais causa(s) do problema com o processo de fabrico autorizado KNH que origina o aumento de episódios tromboembólicos ainda não foi/foram identificada(s), o Comité concluiu que existe um risco aumento de episódios tromboembólicos, independentemente da unidade de produção e das formulações de dosagem. Em consequência, a proposta não é aceitável.

2 – Quanto à segunda proposta, a substituição por um processo de fabrico alternativo (mesmo por um anteriormente autorizado) exigiria controlos e garantias adequados em relação aos episódios tromboembólicos. Além disso, no caso de o titular da autorização de introdução no mercado decidir avançar com esta proposta, será necessária a autorização formal das autoridades reguladoras competentes. Entretanto, o processo de fabrico autorizado actual permanece válido e, tendo em conta as preocupações de segurança descritas *supra*, o CHMP considerou que a suspensão é a medida adequada.

Conclusão geral

O Octagam é uma imunoglobulina humana normal para administração intravenosa, indicado em terapêutica de substituição, imunomodulação e transplante alogénico de medula óssea.

Tendo em conta o que precede, o CHMP concluiu que existe um risco acrescido de episódios tromboembólicos nos doentes tratados com Octagam. Os episódios tromboembólicos são uma complicação grave que representa perigo de a vida.

A causa do aumento dos episódios tromboembólicos reportados ainda não está esclarecida; com base nos conhecimentos actuais, poderá estar relacionada com a presença de impurezas que podem funcionar como factores de coagulação no produto introduzido no decurso do processo de fabrico. O Comité concluiu que existe um risco acrescido de episódios tromboembólicos, independentemente da unidade de produção ou das formulações de dosagem em causa.

Tendo em conta estes elementos, o CHMP concluiu que o Octagam e denominações associadas são prejudiciais em condições de utilização normais, pelo que recomendou a suspensão das autorizações de introdução no mercado. Além disso, dada a natureza e a imprevisibilidade deste evento adverso grave e que implica perigo de vida, o CHMP considera que devem ser imediatamente adoptadas as seguintes medidas temporárias:

- devem ser retirados da cadeia de distribuição e ao nível das farmácias/hospitais/doentes todos os lotes de Octagam e denominações associadas provenientes de todas as unidades de produção;
- deve ser proibido o fornecimento de Octagam e denominações associadas;
- devem ser imediatamente suspensas todas as autorizações de introdução no mercado do Octagam e denominações associadas em todos os Estados-Membros da UE em causa.

Fundamentos da suspensão das autorizações de introdução no mercado

Considerando que,

- O Comité considerou o processo previsto no artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, para os medicamentos contendo a imunoglobulina humana normal, Octagam e denominações associadas (ver anexo I).
- O Comité analisou devidamente as informações fornecidas pelos Estados-Membros, as informações prestadas pelo titular da autorização de introdução no mercado durante as explicações orais, bem como as propostas por este apresentadas e as discussões no seio do Comité.
- O Comité concluiu que os dados revelam um risco acrescido de episódios tromboembólicos em indivíduos tratados com Octagam em condições normais de utilização desde 2008 e um aumento suplementar do risco nos segundo e terceiro trimestres de 2010. Segundo o RCM principal, a frequência de episódios tromboembólicos é inferior a 1 por 10 000 doentes. Ao nível dos Estados-Membros, calculou-se que a taxa de notificação de episódios tromboembólicos é significativamente superior à frequência referida no RCM principal. Os episódios tromboembólicos são um problema de saúde grave e que implicam perigo de vida; o Comité observou que alguns dos episódios tromboembólicos mais graves foram registados em doentes que não tinham qualquer doença concomitante susceptível de contribuir para o aumento do risco de episódios tromboembólicos.
- O Comité considerou que a causa do aumento dos episódios tromboembólicos reportados ainda não está suficientemente esclarecida; com base nos conhecimentos actuais, poderá estar relacionada com a presença de impurezas que podem funcionar como factores de coagulação no produto introduzido no decurso do processo de fabrico; o titular da autorização de introdução no mercado sugeriu que o factor de impureza XIa poderia ser o iniciador dos episódios tromboembólicos. Na ausência de uma análise da principal causa, é possível que outras impurezas e/ou aspectos do processo de fabrico contribuam para os episódios tromboembólicos.
- O único processo de fabrico harmonizado autorizado (KNH) utilizado para fabricar produtos intermédios para o fabrico de Octagam em dosagens de 5% e 10% é comum a todas as unidades de produção. A(s) principal/principais causa(s) do problema existente no processo de fabrico autorizado KNH que origina o aumento dos episódios tromboembólicos ainda não foi/foram identificada(s). Nestas circunstâncias, o Comité concluiu que existe um risco de aumento de episódios tromboembólicos, independentemente da unidade de produção ou das formulações de dosagem em causa.
- O Comité considerou que as medidas de minimização do risco propostas pelo titular da autorização de introdução no mercado não protegem convenientemente a saúde pública. Em especial, o teste gerador de trombina (TGA) não está validado, nomeadamente - mas não apenas - no que respeita ao limite máximo, que é arbitrário; e a correlação entre os resultados do teste e os episódios tromboembólicos não foi estabelecida. Embora o titular da autorização de introdução no mercado proponha o factor XIa como activador da cascata de coagulação, a(s) principal/principais causa(s) do aumento dos episódios tromboembólicos ainda não foi/foram identificada(s). Podem estar implicadas outras impurezas activadoras da cascata da coagulação ou activadoras das plaquetas.
- Tendo em conta o que precede, o Comité considerou o medicamento Octagam prejudicial em condições normais de utilização e, em consequência, recomendou a suspensão das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos Octagam 5% e 10%.

Por conseguinte, em conformidade com o disposto no artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência adoptou um parecer recomendando a suspensão de todas as autorizações de introdução no mercado dos medicamentos Octagam 5% e Octagam 10% (ver anexo 1).

Dada a natureza e a imprevisibilidade deste evento adverso grave e que implica perigo de vida, o CHMP considera que devem ser imediatamente adoptadas as seguintes medidas temporárias:
- devem ser retirados da cadeia de distribuição e ao nível das farmácias/hospitais/doentes todos os lotes de Octagam e denominações associadas provenientes de todas as unidades de produção;

- deve ser proibido o fornecimento de Octagam e denominações associadas;
- devem ser imediatamente suspensas todas as autorizações de introdução no mercado do Octagam e denominações associadas em todos os Estados-Membros da UE em causa.

Para a suspensão ser levantada, os titulares das autorizações de introdução no mercado deverão fornecer às autoridades nacionais competentes as informações estipuladas no anexo III.

ANEXO III

Condições para o levantamento da suspensão das autorizações de introdução no mercado

Para a suspensão ser levantada, os titulares das autorizações de introdução no mercado deverão fornecer às autoridades nacionais competentes os seguintes documentos:

A

A.1 – Um relatório geral da investigação da principal causa, com dados de apoio, que explique os episódios tromboembólicos observados e as medidas correctivas adequadas tomadas no quadro do actual processo de fabrico KNH,

A.2 – Dados analíticos/validação do método e:

- os resultados finais da investigação de TGA, NaPTT, NATEM, factor XIa em todos os lotes e nos respectivos produtos intermédios em todas as etapas do processo de fabrico e nas quatro unidades de produção identificadas (Estocolmo, Springe, Lingolsheim e Viena). Devem igualmente ser considerados outros testes de coagulação, por exemplo, pesquisa de factores de activação das plaquetas ou de outros factores que contribuam para a trombogenicidade do produto.

- a documentação pertinente para apoiar a validação do teste TGA e justificar o nível máximo proposto, e

A.3 – Uma proposta de protocolo para um estudo pós-introdução no mercado de episódios tromboembólicos, na sequência da melhoria do processo de fabrico do Octagam e denominações associadas.

Em alternativa,

B

B.1 – A substituição do actual processo de fabrico do Octagam por um processo alternativo, com os controlos e garantias adequados em relação aos episódios tromboembólicos, e

B.2 – Uma proposta de protocolo para um estudo pós-introdução no mercado dos episódios tromboembólicos, na sequência da melhoria do processo de fabrico do Octagam e denominações associadas.