

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

OCTAGAM 50 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Imunoglobulin normalni, ljudski (IVIg)

Jedan ml sadrži:

Imunoglobulin normalni, ljudski 50 mg
(čistoća najmanje 95% IgG)

Jedna bočica od 20 ml sadrži 1 g normalnog ljudskog imunoglobulina.
Jedna boca od 50 ml sadrži 2,5 g normalnog ljudskog imunoglobulina.
Jedna boca od 100 ml sadrži 5 g normalnog ljudskog imunoglobulina.
Jedna boca od 200 ml sadrži 10 g normalnog ljudskog imunoglobulina.
Jedna boca od 500 ml sadrži 25 g normalnog ljudskog imunoglobulina.

Distribucija podrazreda imunoglobulina G (IgG) (pribl. vrijednosti):

IgG₁ oko 60%

IgG₂ oko 32%

IgG₃ oko 7%

IgG₄ oko 1%

Minimalni sadržaj IgG protutijela protiv ospica je 4,5 IU/ml.

Maksimalni sadržaj IgA je 200 mikrograma/ml.

Proizvedeno iz ljudske plazme.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 35 mg natrija u 100 ml otopine, što odgovara 1,75% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju

Otopina je bistra ili blago opalescentna te bezbojna ili blijedožuta. pH vrijednost otopine je od 5,1 do 6,0 a osmolalnost je ≥ 240 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Nadomjesna terapija u odraslih, djece i adolescenata (0-18 godina) kod:

- sindroma primarne imunodeficijencije (PID) s poremećenom proizvodnjom protutijela;

- sekundarnih imunodeficijencija (SID) u bolesnika koji pate od teških ili opetovanih infekcija, nedjelotvornog antimikrobnog liječenja te **dokazanog zatajenja specifičnih protutijela (engl. proven specific antibody failure, PSAF)*** ili razine IgG-a u serumu < 4 g/l.
*PSAF = nemogućnost postizanja najmanje 2-strukog povećanja titra protutijela IgG protiv pneumokoknog cjepiva s polisaharidnim i polipeptidnim antigenima

Pre- i postekspozicijska profilaksa ospica u osjetljivih odraslih osoba, djece i adolescenata (0 – 18 godina) u kojih je aktivna imunizacija kontraindicirana ili se ne preporučuje.
Potrebno je uzeti u obzir i službene preporuke o intravenskoj primjeni ljudskih imunoglobulina u svrhu pre- i postekspozicijske profilakse ospica te aktivnoj imunizaciji protiv ospica.

Imunomodulacija u odraslih, djece i adolescenata (0-18 godina) kod:

- primarne imune trombocitopenije (ITP) u bolesnika s visokim rizikom od krvarenja ili prije kirurškog zahvata kako bi se popravio broj trombocita;
- Guillain Barréovog sindroma;
- Kawasakijske bolesti (u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom; vidjeti dio 4.2);
- Kronične upalne demijelinizirajuće poliradikuloneuropatije (KUDP);
- multifokalne motorne neuropatije (MMN).

4.2. Doziranje i način primjene

Terapiju IVIg-om treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju poremećaja imunološkog sustava.

Doziranje

Doza i režim doziranja su ovisni o indikaciji.

Dozu treba individualno prilagoditi svakom bolesniku, ovisno o kliničkom odgovoru. Dozu na temelju tjelesne težine možda će trebati prilagoditi u pothranjenih ili pretelih bolesnika. Dozu u pretelih bolesnika treba temeljiti na fiziološkoj standardnoj tjelesnoj težini.

Kao smjernica dani su sljedeći režimi doze:

Nadomjesna terapija kod sindroma primarne imunodeficijencije (PID):

- Režimom doziranja treba postići najnižu koncentraciju IgG od najmanje 6 g/l ili unutar normalnog referentnog raspona za dob populacije (mjereno prije sljedeće infuzije). Za postizanje stanja ravnoteže (razine IgG-a u stanju dinamičke ravnoteže) potrebno je 3 – 6 mjeseci od početka terapije. Preporučena početna doza je 0,4 – 0,8 g/kg, primijenjena odjednom, a nakon toga slijedi najmanje 0,2 g/kg koji se daju svaka 3 – 4 tjedna.
- Doza potrebna za postizanje najniže koncentracije lijeka od 6 g/l iznosi 0,2 – 0,8 g/kg/mjesec.
- Nakon što je postignuta dinamička ravnoteža, interval između doza varira u rasponu od 3 do 4 tjedna.
- Najniže razine IgG-a potrebno je mjeriti i procjenjivati u kombinaciji s incidencijom infekcije. Radi smanjivanja stope bakterijskih infekcija može biti potrebno povećati doziranje i posegnuti za višim vrijednostima najnižih razina.

Nadomjesna terapija kod sekundarne imunodeficijencije (kako je definirano u dijelu 4.1):
Preporučena doza je 0,2-0,4 g/kg svaka 3 – 4 tjedna.

Najniže razine IgG-a potrebno je mjeriti i procjenjivati u kombinaciji s incidencijom infekcije. Dozu treba prilagoditi prema potrebi radi postizanja optimalne zaštite protiv infekcija, a u bolesnika s postojanom infekcijom može biti potrebno povećanje doze; smanjivanje doze može se razmotriti kada bolesnik više nema infekciju.

Pre- i postekspozicijska profilaksa ospica:

Postekspozicijska profilaksa

Ako je osjetljivi bolesnik bio izložen ospicama, potrebno je postići razinu protutijela protiv ospica u serumu > 240 mIU/ml tijekom najmanje 2 tjedna davanjem doze od 0,4 g/kg što je prije moguće unutar 6 dana od izloženosti. Nakon 2 tjedna potrebno je izmjeriti i dokumentirati razinu protutijela u serumu. Može biti potrebna primjena još jedne doze od 0,4 g/kg nakon 2 tjedna kako bi se održala razina protutijela u serumu >240 mIU/ml.

Ako je ospicama bio izložen bolesnik s PID-om ili SID-om koji redovito prima infuzije IVIg-a može se razmotriti primjena dodatne doze IVIg-a što je prije moguće unutar 6 dana od izloženosti. Dozom od 0,4 g/kg trebala bi se postići razina protutijela protiv ospica u serumu > 240 mIU/ml tijekom najmanje 2 tjedna.

Preekspozicijska profilaksa

Ako u bolesnika s PID-om ili SID-om postoji rizik od izloženosti ospicama, a on prima dozu održavanja IVIg-a manju od 0,53 g/kg svaka 3 – 4 tjedna, tu dozu treba jednokratno povećati na 0,53 g/kg. Time bi razina protutijela protiv ospica u serumu trebala porasti > 240 mIU/ml tijekom najmanje 22 dana nakon infuzije.

Imunomodulacija u sljedećim slučajevima:

Primarna imuna trombocitopenija (ITP):

Postoje dva alternativna rasporeda liječenja:

- 0,8–1 g/kg 1. dana; ova se doza može ponoviti jedanput unutar 3 dana
- 0,4 g/kg primjenjivana dnevno tijekom 2 – 5 dana.

U slučaju relapsa liječenje se može ponoviti.

Guillain-Barréov sindrom:

- 0,4 g/kg/dan tijekom 5 dana (u slučaju relapsa može se ponoviti doziranje).

Kawasakijeva bolest:

- 2,0 g/kg treba primijeniti kao jednokratnu dozu. Bolesnici bi trebali istodobno primiti acetilsalicilatnu kiselinu.

Kronična upalna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija (KUDP)

Početna doza: 2 g/kg u podijeljenim dozama tijekom 2-5 uzastopna dana.

Doze održavanja:

1 g/kg tijekom 1-2 uzastopna dana svaka 3 tjedna.

Nakon svakog ciklusa potrebno je ocijeniti učinak liječenja; ako nakon 6 mjeseci nije vidljiv učinak liječenja, liječenje treba prekinuti.

Ako je liječenje djelotvorno, liječnik treba odlučiti o dugotrajnom liječenju na temelju odgovora bolesnika i odgovora na terapiju održavanja. Možda će trebati prilagoditi doziranje i intervale prema pojedinačnom tijeku bolesti.

Multifokalna motorna neuropatija (MMN)

Početna doza: 2 g/kg podijeljeno na 2-5 uzastopnih dana.

Doze održavanja: 1 g/kg tijekom svaka 2 do 4 tjedna ili 2 g/kg svakih 4 do 8 tjedana. Nakon svakog ciklusa potrebno je ocijeniti učinak liječenja; ako nakon 6 mjeseci nije vidljiv učinak liječenja, liječenje treba prekinuti. Ako je liječenje djelotvorno, liječnik treba odlučiti o dugotrajnom liječenju na temelju odgovora bolesnika i odgovora na terapiju održavanja. Možda će trebati prilagoditi doziranje i intervale prema pojedinačnom tijeku bolesti.

Preporuke o doziranju sažete su u sljedećoj tablici:

Indikacija	Doza	Učestalost injekcije
Nadomjesna terapija		
Sindromi primarne imunodeficiencije	Početna doza: 0,4-0,8 g/kg Doza održavanja: 0,2-0,8 g/kg	svaka 3-4 tjedna
Sekundarne imunodeficiencije (kao što je definirano u 4.1)	0,2-0,4 g/kg	svaka 3-4 tjedna
Pre/postekspozicijska profilaksa ospica:		
Postekspozicijska profilaksa u osjetljivih bolesnika	0,4 g/kg	Što je prije moguće unutar 6 dana, moguće ponoviti još jednom nakon 2 tjedna kako bi se razina protutijela protiv ospica održala > 240 mIU/ml
Postekspozicijska profilaksa u bolesnika s PID-om/SID-om	0,4 g/kg	Dodatno uz terapiju održavanja, primijenjeno kao dodatna doza unutar 6 dana od izloženosti
Preekspozicijska profilaksa u bolesnika s PID-om/SID-om	0,53 g/kg	Ako bolesnik prima dozu održavanja manju od 0,53 g/kg svaka 3 – 4 tjedna, dozu treba jednokratno povećati na najmanje 0,53 g/kg
Imunomodulacija		
Primarna imuna trombocitopenija	0,8-1 g/kg ili 0,4 g/kg/dan	na dan 1, može se ponoviti jedanput unutar 3 dana tijekom 2-5 dana
Guillain-Barréov sindrom	0,4 g/kg/dan	tijekom 5 dana
Kawasakijeva bolest	2 g/kg	jednokratno, istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom
Kronična upalna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija (KUDP)	Početna doza 2 g/kg Doza održavanja: 1 g/kg	u podijeljenim dozama tijekom 2-5 dana svaka 3 tjedna podijeljeno u doze tijekom 1-2 dana
Multifokalna motorna neuropatija (MMN)	Početna doza: 2 g/kg Doza održavanja: 1 g/kg	Podijeljeno u doze tijekom 2-5 uzastopnih dana svaka 2-4 tjedna

	ili 2 g/kg	ili svakih 4-8 tjedana podijeljeno u doze tijekom 2-5 dana
--	---------------	---

Pedijatrijska populacija

Doziranje u djece i adolescenata (0-18 godina) nije različito od onog u odraslih jer je doziranje za svaku indikaciju dano prema tjelesnoj težini i mora biti prilagođeno kliničkom ishodu prethodno spomenutih stanja.

Oštećenje jetre

Nema dostupnih dokaza da bi se zahtijevala prilagodba doze.

Oštećenje bubrega

Nije potrebna prilagodba doze osim u slučaju kliničke opravdanosti, vidjeti dio 4.4.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze osim u slučaju kliničke opravdanosti, vidjeti dio 4.4.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Octagam 50 mg/ml trebalo bi primijeniti infuzijom intravenski, s početnom brzinom infuzije od 1 ml/kg/sat tijekom 30 minuta. Vidjeti dio 4.4. U slučaju pojave nuspojave mora se smanjiti brzina primjene ili prekinuti infuzija. Ako se dobro podnosi, brzina infuzije može se postupno povećavati do najviše 5 ml/kg/sat.

Infuzijska linija može se isprati 0,9% fiziološkom otopinom ili 5% otopinom dekstroze prije i nakon primjene lijeka Octagam 50 mg/ml.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar (ljudske imunoglobuline) ili neku od pomoćnih tvari (vidjeti dijelove 4.4 i 6.1).
- Bolesnici s izoliranim manjkom IgA koji su razvili protutijela na IgA, jer primjena lijekova koji sadrže IgA može izazvati anafilaksu.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ovaj lijek kao pomoćnu tvar sadrži 100 mg maltoze po mililitru. Utjecaj maltoze na testove koji određuju razinu glukoze u krvi može dovesti do lažno povišenih vrijednosti glukoze, te posljedično, do neodgovarajuće primjene inzulina, što može dovesti do hipoglikemije opasne po život i do smrti. Također je moguće da se ne liječe slučajevi prave hipoglikemije ukoliko je hipoglikemija maskirana lažno povišenim vrijednostima glukoze (vidjeti dio 4.5). Za akutno zatajenje bubrega vidjeti dolje.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Mjere opreza pri uporabi

Potencijalne komplikacije često se mogu izbjeći ako se osigura da bolesnici:

- nisu osjetljivi na normalni ljudski imunoglobulin početnim sporim injiciranjem lijeka (1,0 ml/kg/sat);
- budu pod pažljivim praćenjem kako bi se uočila pojava svih simptoma tijekom infuzije. Bolesnike koji nikad nisu primili ljudski normalni imunoglobulin, bolesnike koji su prešli s drugog IVIg lijeka ili kod dugog intervala nakon prethodne infuzije mora se tijekom prve infuzije i tijekom prvih sat vremena nakon prve infuzije osobito pažljivo nadzirati u kontroliranom okruženju zdravstvene institucije radi otkrivanja potencijalno štetnih znakova i da bi se u slučaju hitnosti moglo što prije započeti s liječenjem. Sve druge bolesnike nužno je nadzirati tijekom najmanje 20 minuta nakon primjene.

U svih bolesnika, primjena IVIg zahtijeva:

- odgovarajuću hidraciju prije infuzije IVIg
- kontrolu izlučivanja urina
- kontrolu razine kreatinina u serumu
- izbjegavanje istodobne primjene diuretika Henleove petlje (vidjeti 4.5).

U slučaju nuspojave, treba ili smanjiti brzinu infuzije ili je zaustaviti. Potrebno liječenje ovisi o prirodi i ozbiljnosti nuspojave.

Infuzijska reakcija

Određene nuspojave (npr. glavobolja, crvenilo kože, zimica, mialgija, piskanje, tahikardija, bol u donjem dijelu leđa, mučnina i hipotenzija) mogu biti povezane s brzinom infuzije. Preporučena brzina navedena u dijelu „4.2“ mora se pažljivo pratiti. Bolesnike se mora pažljivo nadzirati i promatrati zbog pojave bilo kojih simptoma za vrijeme infuzije.

Nuspojave se mogu javiti češće:

- u bolesnika koji primaju normalni ljudski imunoglobulin po prvi put ili, u rijetkim slučajevima, kod prelaska na drugi normalni ljudski imunoglobulin ili kod dugog intervala nakon prethodne infuzije
- u bolesnika s neliječenom infekcijom ili postojećom kroničnom upalom.

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti su rijetke.

Može se razviti anafilaksa u bolesnika

- s nedetektibilnim IgA koji imaju protutijela protiv IgA
- koji su tolerirali prethodno liječenje normalnim ljudskim imunoglobulinom.

U slučaju šoka, potrebno je provesti standardno medicinsko liječenje šoka.

Tromboembolija

Postoje klinički dokazi o povezanosti primjene IVIg i tromboembolijskih epizoda, kao što su infarkt miokarda, cerebrovaskularnog događaja (uključujući moždani udar), plućna embolija i tromboza duboke vene, za koje se pretpostavlja da su povezane s relativnim povećanjem viskoznosti krvi kroz veliki priljev imunoglobulina u rizičnih bolesnika. Oprez je potreban kod propisivanja i primjene IVIg u pretelih bolesnika i u bolesnika s postojećim faktorima rizika od trombotskih epizoda (kao što su poodmakla dob, hipertenzija, diabetes mellitus i krvožilne bolesti ili trombotske epizode u anamnezi, bolesnici sa stečenim ili nasljednim trombofilijskim poremećajima, bolesnici koji su duže vrijeme bili nepokretni, bolesnici s ozbiljnom hipovolemijom, bolesnici s bolestima koje povećavaju viskoznost krvi).

U bolesnika s tromboembolijskim nuspojavama nužno je primijeniti i.v.Ig-e pri najmanjoj mogućoj brzini infuzije i dozi.

Akutno zatajenje bubrega

Slučajevi akutnog zatajenja bubrega prijavljeni su u bolesnika koji su primali IVIg. Faktori rizika, kao što su postojeća insuficijencija bubrega, diabetes mellitus, hipovolemija, prekomjerna tjelesna težina, istodobna primjena nefrotoksičnih lijekova ili dob preko 65 godina, su identificirani u većini slučajeva.

Prije infuzije IVIg i ponovno u odgovarajućim intervalima potrebno je ocijeniti parametre bubrega, osobito u bolesnika za koje je ocijenjeno da imaju potencijalno povećani rizik za nastanak akutnog zatajenja bubrega. U bolesnika s rizikom od akutnog zatajenja bubrega IVIg lijekove trebalo bi primijeniti najmanjom brzinom i u najmanjoj primjenjivoj dozi. U slučaju oštećenja bubrega, potrebno je razmotriti prekid terapije i.v.Ig-a.

Iako su izvješća o bubrežnoj disfunkciji i akutnom zatajenju bubrega povezana s uporabom mnogih odobrenih i.v.Ig lijekova koji sadrže različite pomoćne tvari poput saharoze, glukoze i maltoze, oni koji sadrže saharozu kao stabilizator odgovorni su za nesrazmjerni udio od ukupnog broja. U bolesnika pod rizikom, potrebno je razmotriti uporabu i.v.Ig lijekova koji ne sadrže te pomoćne tvari. Octagam 50 mg/ml sadrži maltozu (vidjeti pomoćne tvari gore).

Sindrom aseptičnog meningitisa (AMS)

Opisano je da se sindrom aseptičnog meningitisa javlja u kombinaciji s i.v.Ig liječenjem. Sindrom obično započinje unutar nekoliko sati do 2 dana nakon i.v.Ig liječenja. Ispitivanja cerebrospinalne tekućine (engl. *cerebrospinal fluid*, CSF) često su pozitivna s pleocitozom od nekoliko tisuća stanica po mm³, poglavito iz granulocitnih serija te s povišenim razinama proteina do nekoliko stotina mg/dl.

AMS se može javiti češće u kombinaciji s visokim dozama (2 g/kg) u i.v.Ig liječenju.

U bolesnika koji pokazuju takve znakove i simptome treba napraviti temeljiti neurološki pregled, uključujući ispitivanje CSF-a kako bi se isključili drugi uzroci meningitisa.

Prekid i.v.Ig liječenja rezultirao je remisijom AMS-a unutar nekoliko dana bez posljedica.

Hemolitička anemija

IVIg lijekovi mogu sadržavati protutijela krvnih grupa koja mogu djelovati kao hemolizini i inducirati in vivo oblaganje crvenih krvnih stanica (engl. *red blood cells*, RBC) imunoglobulinima, uzrokujući pozitivnu direktnu antiglobulinsku reakciju (Coombsov test) te rijetko hemolizu. Nakon i.v.Ig terapije može se razviti hemolitička anemija zbog pojačane sekvencijacije crvenih krvnih stanica. Primatelje i.v.Ig-a nužno je nadzirati kako bi se uočili klinički znakovi i simptomi hemolize (vidjeti dio 4.8).

Neutropenija/leukopenija

Prolazno smanjenje broja neutrofila i/ili epizode neutropenije, ponekad teške, prijavljeni su nakon liječenja IVIg-om. Ovo se obično javlja unutar nekoliko sati ili dana nakon primjene IVIg-a i spontano nestaje unutar 7 do 14 dana.

Akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (TRALI)

Postoje izvješćaji o nekardiogenom plućnom edemu [akutnom oštećenju pluća povezanom s transfuzijom (TRALI)] u bolesnika liječenih IVIg-om. TRALI je obilježen teškom hipoksijom, dispnejom, tahipnejom, cijanozom, vrućicom i hipotenzijom. Simptomi TRALI tipično nastaju tijekom transfuzije ili unutar 6 sati nakon nje, često unutar 1-2 sata. Stoga se primatelji IVIg infuzije moraju nadzirati radi uočavanja plućnih nuspojava, a u slučaju njihove pojave IVIg infuzija mora se odmah prekinuti. TRALI je stanje potencijalno opasno po život koje zahtijeva hitno zbrinjavanje na jedinici intenzivnog liječenja.

Utjecaj na serološke testove

Nakon primjene imunoglobulina, prolazni porast raznih pasivno unesenih antitijela u krvi bolesnika može rezultirati pogrešno pozitivnim rezultatima u serološkom testiranju.

Pasivni prijenos antitijela na antigene eritrocita, npr. A, B ili D može utjecati na neke serološke testove za eritrocitna aloantitijela, (npr. Coombsov test), broj retikulocita i haptoglobin.

Prenosivi agensi

Standardne mjere za sprječavanje infekcija koje su posljedica uporabe lijekova pripremljenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju odabir donora, probir pojedinačnih donacija i pulova plazme na specifične markere infekcije i uključivanje učinkovitih koraka tijekom proizvodnje za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Unatoč tome, kada se primjenjuju lijekovi pripremljeni iz ljudske krvi ili plazme, ne može se potpuno isključiti mogućnost prijenosa infektivnih agensa. To se također odnosi na nepoznate ili nove viruse i druge patogene.

Poduzete mjere smatraju se učinkovitima protiv virusa s ovojnicom, kao što su HIV, HBV i HCV.

Poduzete mjere mogu biti ograničene učinkovitosti protiv virusa bez ovojnice, kao što su HAV i parvovirus B19.

Kliničko iskustvo neprenošenja hepatitisa A i parvovirusa B19 imunoglobulinima ohrabrujuće je, a pretpostavlja se također da sadržaj antitijela daje važan doprinos virusnoj sigurnosti.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 35 mg natrija u 100 ml otopine, što odgovara 1,75% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

(Lažno) povišene vrijednosti sedimentacije eritrocita

U bolesnika koji u liječenju primaju IVIg, sedimentacija eritrocita (ESR) može biti lažno povišene (neupalno povišenje).

Preopterećenje cirkulacije (volumenom)

Preopterećenje cirkulacije (volumenom) može se pojaviti kada volumen infundiranog IVIg-a (ili bilo kojeg drugog proizvoda porijeklom iz krvi ili plazme) i drugih istovremenih infuzija uzrokuju akutnu hipervolemiju i akutni plućni edem.

Lokalne reakcije na mjestu injekcije:

Opisane su lokalne reakcije na mjestu injekcije koje mogu uključivati ekstravazaciju, eritem na mjestu infuzije, svrbež na mjestu infuzije i slične simptome.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se i na odrasle i na djecu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Živa atenuirana virusna cjepiva

Primjena imunoglobulina može u vremenu od najmanje 6 tjedana do 3 mjeseca umanjiti djelotvornost živih, atenuiranih virusnih cjepiva, kao što su ospice, rubeola, zaušnjaci i vodene kozice. Prije cijepljenja živim, atenuiranim virusnim cjepivima treba proći period od 3 mjeseca nakon primjene ovog lijeka. U slučaju cjepiva protiv ospica, smanjena djelotvornost može trajati i do godinu dana. Bolesnici koji se cijepu protiv ospica trebali bi stoga provjeriti status svojih antitijela.

Diuretici Henleove petlje

Izbjegavati istodobnu primjenu diuretika Henleove petlje.

Određivanje glukoze u krvi

Određene vrste aparata za određivanje glukoze u krvi [npr. oni temeljeni na metodi glukoza-dehidrogenaza-pirolokvinolinekvinon (GDH-PQQ) ili glukoza-boja-oksidoreduktaza] mogu pogrešno interpretirati maltozu (100 mg/ml) sadržanu u lijeku Octagam 50 mg/ml kao glukozu. To može rezultirati lažno povišenim nalazom glukoze tijekom trajanja infuzije i u periodu od oko 15 sati nakon prestanka infuzije i, posljedično, neodgovarajućom primjenom inzulina koja može dovesti do hipoglikemije opasne po život. Isto tako, slučajevi prave hipoglikemije mogu ostati neliječeni ako je stanje hipoglikemije maskirano lažno povišenim nalazom glukoze. Prema tome se kod primjene lijeka Octagam 50 mg/ml ili drugih parenteralnih lijekova koji sadrže maltozu, glukoza u krvi mora odrediti glukoza-specifičnom metodom.

Upute za uporabu aparata za određivanje glukoze u krvi, kao i za test-trake, trebale bi se pažljivo proučiti kako bi se moglo odlučiti da li su primjereni za uporabu kod parenteralnih lijekova koji sadrže maltozu. Ako postoje dvojbe, potrebno je kontaktirati proizvođača aparata kako bi se moglo odlučiti da li je aparat primjeren za uporabu kod parenteralnih lijekova koji sadrže maltozu.

Pedijatrijska populacija

Navedene interakcije odnose se i na odrasle i na djecu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene ovog lijeka u trudnoći u ljudi nije ustanovljena u kontroliranim kliničkim ispitivanjima, te se stoga u trudnoći smije primijeniti samo uz oprez. Dokazano je da i.v.Ig lijekovi prolaze kroz posteljicu i to povećano tijekom trećeg trimestra. Kliničko iskustvo s imunoglobulinima upućuje da ne treba očekivati štetne učinke na tijek trudnoće, plod ili novorođenče.

Dojenje

Sigurnost primjene ovog lijeka u trudnoći u ljudi nije ustanovljena u kontroliranim kliničkim ispitivanjima, te se stoga u dojlju smije primijeniti samo uz oprez. Imunoglobulini se izlučuju u majčino mlijeko. Ne očekuju se negativni učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad.

Plodnost

Kliničko iskustvo s imunoglobulinima sugerira da se ne trebaju očekivati štetni učinci na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Octagam 50 mg/ml ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, bolesnici kod kojih se pojave nuspojave tijekom liječenja trebaju pričekati da se one povuku prije vožnje ili upravljanja strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave uzrokovane normalnim ljudskim imunoglobulinima (u padajućoj učestalosti) obuhvaćaju (vidjeti također dio 4.4):

- zimicu, glavobolju, omaglicu, vrućicu, povraćanje, alergijske reakcije, mučninu, artralgiu, niski krvni tlak i umjerenu bol u donjem dijelu leđa
- reverzibilne hemolitičke reakcije; naročito u bolesnika s krvnim grupama A, B i AB te (rijetko) hemolitičku anemiju koja zahtijeva transfuziju
- (rijetko) iznenadni pad krvnog tlaka, a u izoliranim slučajevima anafilaktički šok, čak i kada bolesnik nije pokazao preosjetljivost u prethodnim primjenama
- (rijetko) prolazne kožne reakcije (uključujući kožni eritemski lupus - učestalost nepoznata)
- (vrlo rijetko) tromboembolijske reakcije poput infarkta miokarda, moždanog udara, plućne embolije, dubokih venskih tromboza
- slučajeve reverzibilnog aseptičkog meningitisa
- slučajeve povećane razine serumskog kreatinina i/ili pojavu akutnog zatajenja bubrega
- slučajeve akutnog oštećenja pluća povezanog s transfuzijom (TRALI).

Tablični popis nuspojava

Tablica prikazana u nastavku u skladu je s MedDRA klasifikacijom organskih sustava (SOC i razina preporučenog pojma (eng. *Preferred Term Level*)).

Učestalosti su procijenjene u skladu sa sljedećim konvencijama: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svakog organskog sustava nuspojave su prikazane prema ozbiljnosti (od ozbiljnijih prema maje ozbiljnim).

Učestalost nuspojava u kliničkim ispitivanjima s lijekom Octagam 50 mg/ml:

MedDRA klasifikacija organskih sustava prema redosljedu:	Nuspojava	Učestalost po bolesniku	Učestalost po infuziji
Poremećaji krvi i limfnog sustava	leukopenija	manje često	manje često
Poremećaji imunološkog sustava (vidjeti dio 4.4)	preosjetljivost	vrlo često	često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često	često
Srčani poremećaji	tahikardija	manje često	manje često
Krvožilni poremećaji	hipertenzija	često	manje često
Poremećaji probavnog sustava	mučnina povraćanje	često često	manje često manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima	često	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica; umor; reakcije na mjestu injiciranja; zimica; bol u prsima;	često često često često često	manje često manje često manje često manje često manje često

		manje često	manje često
Pretrage	povišene vrijednosti jetrenih enzima	često	manje često

Sljedeće nuspojave prijavljene su nakon stavljanja lijeka Octagam 50 mg/ml u promet. Učestalosti nuspojava prijavljenih nakon stavljanja lijeka u promet ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka.

MedDRA klasifikacija organskih sustava prema redoslijedu:	Nuspojava (razina preporučenog pojma)	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	hemolitička anemija	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava (vidjeti dio 4.4)	anafilaktički šok; anafilaktičke reakcije; anafilaktoidne reakcije; angioedem; edem lica	nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	preopterećenje tekućinom (pseudo)hiponatrijemija	nepoznato nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	stanje konfuzije agitacija anksioznost nervoza	nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	cerebrovaskularni događaj (vidjeti dio 4.4); aseptički meningitis; gubitak svijesti; poremećaj govora; migrena; omaglica; hipoestezija; parestezije fotofobija; tremor	nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato
Poremećaji oka	oštećenje vida	nepoznato
Srčani poremećaji	infarkt miokarda (vidjeti dio 4.4); angina pectoris; bradikardija; palpitacije; cijanoza	nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato
Krvožilni poremećaji	tromboza (vidjeti dio 4.4); cirkulatorni kolaps; zatajenje periferne cirkulacije; flebitis; hipotenzija; bljedilo	nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	respiratorno zatajenje; plućna embolija (vidjeti dio 4.4); edem pluća; bronhospazam;	nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato

	hipoksija; dispneja; kašalj	nepoznato nepoznato nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	proljev; bol u abdomenu	nepoznato nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	eksfolijacija kože; urtikarija; osip; eritematozni osip; dermatitis; pruritus; alopecija eritem	nepoznato nepoznato o nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija; mialgija bol u ekstremitetu bol u leđima; spazam mišića; mišićna slabost; mišićno-koštana ukočenost	nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	akutno zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4) ; bol u bubregu	nepoznato nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	edem; bolest nalik gripi valovi vrućine; crvenilo kože; osjećaj hladnoće; osjećaj vrućine; hiperhidroza; malaksalost; nelagoda u prsima; astenija; letargija; osjećaj pečenja;	nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato
Pretrage	lažno pozitivan nalaz glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4);	nepoznato

Opis odabranih nuspojava

Za opis odabranih nuspojava, kao što su reakcije preosjetljivosti, tromboembolija, akutno zatajenje bubrega, sindrom aseptičnog meningitisa i hemolitička anemija, vidjeti dio 4.4.

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima s lijekom Octagam 50 mg/ml najveći dio nuspojava opaženih u djece bile su označene kao blage i mnoge su odgovarale na jednostavne mjere poput smanjenja brzine infuzije ili privremeno zaustavljanje infuzije. Prema tipu nuspojave, sve su bile prepoznate da su u vezi s preparatima IVIg. Najčešća nuspojava opažena u pedijatrijskoj populaciji bila je glavobolja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Predoziiranje može dovesti do preopterećenja tekućinom i hiperviskoznosti, osobito u rizičnih bolesnika, uključujući dojenčad, starije bolesnike ili bolesnike s oštećenjem srca ili bubrega (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunoserumi i imunoglobulini: imunoglobulini, normalni ljudski, za intravensku primjenu.

ATK oznaka: J06BA02.

Normalni ljudski imunoglobulin većinom sadrži imunoglobulin G (IgG) sa širokim spektrom antitijela protiv uzročnika zaraznih bolesti.

Normalni ljudski imunoglobulin sadrži antitijela IgG prisutna kod normalne populacije.

Lijek se obično proizvodi iz „pool-a“ plazme od najmanje 1000 donora. Ima distribuciju podrazreda imunoglobulina G proporcionalnu onoj u nativnoj ljudskoj plazmi. Odgovarajuće doze ovog lijeka mogu vratiti abnormalno niske razine imunoglobulina G na normalu. Mehanizam djelovanja u indikacijama koje se ne odnose na nadomjesno liječenje nije u potpunosti razjašnjen.

Klinička ispitivanja

Djelotvornost i sigurnost Octagama 10% ispitane su u prospektivnom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze III u bolesnika koji boluju od idiopatske (imunone) trombocitopenične purpore (ITP). Octagam 10% primijenjen je infuzijom u 2 uzastopna dana u dozi od 1 g/kg na dan, a bolesnike se promatralo tijekom 21 dan te na kontrolnom pregledu u sklopu ispitivanja 63. dana nakon infuzije. Hematološki parametri mjereni su od 2. do 7. dana te 14. i 21. dan.

U analizu je ukupno bilo uključeno 116 ispitanika; 66 ispitanika imalo je kronični ITP, 49 je bilo novodijagnosticirano, a 1 je ispitanik bio pogrešno uključen u ispitivanje (nije imao ITP) pa je stoga bio isključen iz analize djelotvornosti.

Ukupna stopa odgovora u potpunom skupu podataka za analizu iznosila je 80% (95% raspon pouzdanosti: od 73% do 87%). Stope kliničkog odgovora bile su slične u obje skupine: 82% u skupini s kroničnim ITP-om i 78% u skupini novodijagnosticiranih ispitanika. U ispitanika s odgovorom, medijan vremena do odgovora trombocita iznosio je 2 dana, uz raspon od 1 do 6 dana.

Ukupna maksimalna brzina infuzije iznosila je 0,12 ml/kg po minuti. U skupini ispitanika u kojih je bila dopuštena maksimalna brzina infuzije od 0,12 ml/kg po minuti (n=90) postignut je medijan maksimalne brzine infuzije od 0,12 ml/kg po minuti (srednja vrijednost od 0,10 ml/kg po minuti). Sveukupno je u 55% ispitanika zabilježen štetni događaj povezan s lijekom, sa sličnom incidencijom u skupini s kroničnim ITP-om i skupini s novodijagnosticiranim ITP-om. Svi su štetni događaji povezani s lijekom bili blagog do umjerenog intenziteta i svi su se povukli. Najčešći štetni događaji bili su glavobolja, ubrzan rad srca (zabilježene su promjene brzine pulsa od samo > 10 otkucaja/min) i pireksija. Štetni događaji povezani s infuzijom lijeka tijekom ili unutar 1 sata od infuzije primijenjene brzinom od $\leq 0,08$ ml/kg po minuti nastali su u 32 od 116 ispitanika (28%), dok je samo 6 od

54 ispitanika (11%) imalo takve štetne događaje pri brzini infuzije od 0,12 ml/kg po minuti (ako je štetni događaj nastupio nakon završetka infuzije, pripisan je zadnjoj brzini primjene). Nije bilo slučajeva hemolize povezane s ispitivanim lijekom. Premedikacija za ublažavanje simptoma nepodnošenja infuzije nije primijenjena, osim u 1 ispitanika.

Kronična upalna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija (KUDP):

Retrospektivno ispitivanje uključilo je podatke od 46 bolesnika s kroničnom upalnom demijelinizirajućom poliradikuloneuropatijom (KUDP), koji su liječeni lijekom Octagam 50 mg/ml. Analiza učinkovitosti uključila je 24 bolesnika s 11 neliječenih bolesnika (skupina 1) i 13 bolesnika koji u zadnjih 12 tjedana prije početka liječenja lijekom Octagam 50 mg/ml nisu primali imunoglobuline (skupina 2). Skupina 3 uključivala je drugih 13 bolesnika koji su primali prethodno liječenje imunoglobulinima (imunoglobulini su primijenjeni unutar 12 tjedana prije početka liječenja lijekom Octagam 50 mg/ml). Liječenje se smatralo učinkovitim ukoliko se ONLS (engl. *Overall Neuropathy Limitations Scale*) smanjio za najmanje jedan bod unutar 4 mjeseca od početka liječenja. U skupinama 1 i 2 vrijednost je značajno smanjena u 41,7% bolesnika ($p=0.02$). Samo 3 od 13 bolesnika (23.08%) u skupini 3 (prethodno liječenih s IVIg) pokazali su poboljšanje u ONLS; 10 bolesnika bilo je stabilno. Za bolesnike koji su prethodno liječeni s IVIg nije se očekivalo vidljivo poboljšanje parametra ONLS. Srednja dob ispitivanih bolesnika bila je 65 godina, što je više nego u drugim ispitivanjima KUDP. U bolesnika starijih od 65 godina, stopa odgovora bila je niža nego u mlađih bolesnika. Ovo je u skladu s objavljenim podacima.

Pedijatrijska populacija

Prospektivno otvoreno ispitivanje faze III provedeno je s lijekom Octagam 50 mg/ml u 17 djece/adolescenata (medijan dobi 14,0 godina, raspon 10,5 do 16,8) koji su bolovali od primarnih poremećaja imunodeficijencije. Bolesnici koji su već bili liječeni primali su 0,2 g/kg svaka 3 tjedna tijekom 6 mjeseci trajanja ispitivanja. Bolesnici koji prije nisu bili liječeni primali su 0,4 g/kg svaka 3 tjedna prva 3 mjeseca, a potom 0,2 g/kg tijekom ostatka trajanja ispitivanja. Doze je trebalo prilagođavati kako bi se održala razina IgG od najmanje 4 g/L.

- Broj dana izostanka iz škole: 11,2 dana po bolesniku po godini
- Broj dana s vrućicom: 4,1 dana po bolesniku po godini
- Broj dana na antibioticima: 19,3 dana po bolesniku po godini
- Broj dana s infekcijama: 29,1 dana po bolesniku po godini,

Težina infekcija procijenjena je kao blaga. Nisu opažene teške infekcije koje bi zahtijevale hospitalizaciju.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Normalni ljudski imunoglobulin je nakon intravenske primjene odmah i u potpunosti bioraspoloživ u cirkulaciji primatelja.

Distribucija

Distribuirao se relativno brzo između plazme i ekstravaskularne tekućine; ravnoteža između intra- i ekstravaskularnog prostora postiže se nakon 3 - 5 dana.

Eliminacija

Normalni ljudski imunoglobulin ima prosječno poluvrijeme u rasponu od 26 do 41 dana prema mjerenju u imunodeficientnih bolesnika. Ovo poluvrijeme može varirati od bolesnika do bolesnika, osobito kod primarne imunodeficijencije.

IgG i kompleksi IgG razgrađuju se u stanicama retikuloendotelnog sustava.

Pedijatrijska populacija

Prospektivno otvoreno ispitivanje faze III provedeno je s lijekom Octagam 50 mg/ml u 17 djece/adolescenata (medijan dobi 14,0 godina, raspon 10,5 do 16,8) koji su bolovali od primarnih poremećaja imunodeficijencije. Bolesnici su liječeni tijekom 6 mjeseci. Tijekom trajanja liječenja, srednja vrijednost C_{max} u stanju ravnoteže bila je $6,2 \pm 1,8$ g/L. Srednji konačni poluživot ukupnog IgG iznosio je $35,9 \pm 10,8$ dana s medijanom od 34 dana. Srednji volumen distribucije za ukupni IgG bio je $3,7 \pm 1,4$ L a ukupni tjelesni klirens bio je $0,07 \pm 0,02$ L/dan.

Pre-/postekspozicijska profilaksa ospica

Nisu provedena klinička ispitivanja *pre-/postekspozicijske profilakse ospica* u osjetljivih bolesnika.

Lijek Octagam 50 mg/ml zadovoljava minimalni prag potentnosti protutijela protiv ospica od 0,36 x standard Centra za procjenu i istraživanje bioloških lijekova (engl. *Center for Biologics Evaluation and Research*, CBER). Doziranje se temelji na farmakokinetičkim izračunima koji uzimaju u obzir tjelesnu težinu, volumen krvi i poluvijek imunoglobulina. Prema tim izračunima predviđa se:

- Titar u serumu za 13,5 dana = 270 mIU/ml (doza: 0,4 g/kg), što ostavlja više nego dvostruku sigurnosnu marginu u odnosu na zaštitni titar prema SZO-u od 120 mIU/ml
- Titar u serumu za 22 dana ($t_{1/2}$) = 180 mIU/ml (doza: 0,4 g/kg)
- Titar u serumu za 22 dana ($t_{1/2}$) = 238,5 mIU/ml (doza: 0,53 g/kg; preekspozicijska profilaksa)

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Imunoglobulini su normalni sastavni dijelovi ljudskog tijela. Ispitivanja toksičnosti, genotoksičnosti ponovljenih doza i reprodukcije toksičnosti u životinja su teško provedive zbog utjecaja koji imaju protutijela koja se stvaraju na heterologne proteine. Budući da kliničko iskustvo ne upućuje na tumorogene ili mutagene učinke imunoglobulina, eksperimentalne studije, posebice u heterolognih vrsta, ne smatraju se potrebnima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Maltoza
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, kao ni s bilo kojim drugim IVIg lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine
Lijek je potrebno primijeniti odmah nakon prvog otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.
Ne zamrzavati.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Ne koristiti nakon isteka roka valjanosti.
Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

<i>Pakiranje</i>	<i>Sadržaj</i>	<i>Spremnik</i>
1 g	20 ml	Bočica za injekciju od 30 ml
2,5 g	50 ml	Boca za infuziju od 70 ml
5 g	100 ml	Boca za infuziju od 100 ml
10 g	200 ml	Boca za infuziju od 250 ml
2 x 10 g	2 x 200 ml	2 x Boca za infuziju od 250 ml
3 x 10 g	3 x 200 ml	3 x Boca za infuziju od 250 ml
25 g	500 ml	Boca za infuziju od 500 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.
Primarni spremnik je od stakla tip II, Ph. Eur, zatvoren čepom od bromobutil gume.
Sastavnice korištene za pakiranje lijeka Octagam 50 mg/ml ne sadrže lateks.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek treba zagrijati na sobnu ili tjelesnu temperaturu prije uporabe.
Otopina treba biti bistra ili blago opalescentna i bezbojna do blijedo žuta.
Otopine koje su zamucene ili imaju talog ne smiju se primijeniti.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JANA PHARM d.o.o.
Lopašićeva 6
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-315670569

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA// DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06. veljače 2019.
Datum obnove odobrenja: 17. svibnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

19.07.2024.