POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Octagam 50 mg/ml raztopina za infundiranje

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig)

1 ml raztopine vsebuje:

humani polispecifični imunoglobulin 50 mg
(čistost vsaj 95 % IgG)

Ena 20 ml viala vsebuje 1 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.
Ena 50 ml steklenica vsebuje 2,5 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.
Ena 100 ml steklenica vsebuje 5 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.
Ena 200 ml steklenica vsebuje 10 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.
Ena 500 ml steklenica vsebuje 25 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Porazdelitev podrazredov IgG (približne vrednosti):

IgG_1	cca. 60 %
IgG_2	cca. 32 %
IgG_3	cca. 7 %
IgG_4	cca. 1 %

Najnižja raven IgG proti ošpicam je 4,5 i.e./ml.

Največja vsebnost IgA je 200 mikrogramov/ml

Izdelana iz plazme človeških darovalcev.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:
To zdravilo vsebuje 35 mg natrija na 100 ml, kar je enako 1,75 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do svetlo rumenkasta. pH raztopine je 5,1 do 6,0, osmolarnost je ≥ 240 mOsmol/kg.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nadomestno zdravljenje pri odraslih ter pri otrocih in mladostnikih (0-18 let) pri:

- Sindromu primarne imunske pomanjkljivosti (PID - Primary immunodeficiencies) z zmanjšano tvorbo protiteles.

- Sekundarni imunski pomanjkljivosti (SID – Secondary immunodeficiencies) pri bolnikih z resnimi ali ponavljajočimi se okužbami, pri neuspešnem protimikrobnem zdravljenju in **bodisi dokazano nezmožnostjo tvorbe specifičnih protiteles (PSAF - proven specific antibody failure)*** ali ravnijo protiteles IgG v serumu < 4 g/l.

  *PSAF = nezmožnost vsaj 2-kratnega povečanja titra protiteles IgG proti pnevmokoknemu polisaharidu in polipeptidnim antigenskim cepivom.

Profilaksa ošpic pred izpostavljenostjo in po njej za dovzetne odrasle, otroke in mladostnike (0-18 let), pri katerih je aktivna imunizacija kontraindicirana ali ni priporočljiva.

Upoštevati je treba tudi uradna priporočila o intravenski uporabi humanega imunoglobulina pri profilaksi ošpic pred izpostavljenostjo in po njej ter o aktivni imunizaciji.

Imunska modulacija pri odraslih ter pri otrocih in mladostnikih (0-18 let) pri:

- Primarni imunski trombocitopeniji (ITP), pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitve ali pred kirurškimi posegi za povečanje števila trombocitov.
- Guillain-Barréjevem sindromu
- Kawasakijevi bolezeni (skupaj z acetilsalicilno kislino; glejte poglavje 4.2)
- Kronični vnetni demielinizirajoči poliradikulonevropatiji (CIDP – *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*).
- Multifokalni motorični nevropatiji (MMN)

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z i.v. Ig je treba uvesti in spremljati pod nadzorom zdravnika, izkušenega v zdravljenju bolezni imunskega sistema.

Odmerjanje

Odmerek zdravila in režim odmerjanja sta odvisna od indikacije.

Morda boste morali odmerek prilagoditi vsakemu bolniku posebej na podlagi kliničnega odziva. Odmerek, ki temelji na telesni masi, je morda treba prilagoditi pri bolnikih s prenizko ali prekomerno telesno maso.

Pri bolnikih s prekomerno telesno maso mora odmerek temeljiti na fiziološkem standardu telesne mase.

Kot smernice predlagamo naslednje režime odmerjanja:

Nadomestno zdravljenje pri sindromih primarne imunske pomanjkljivosti

- Z režimom odmerjanja je treba doseči, da vrednosti IgG v najnižji točki (merjeno pred naslednjo infuzijo) niso manjše od 6 g/L ali v okviru referenčnih vrednosti za starost populacije. Ravnovesno stanje se vzpostavi 3-6 mesecev po začetku zdravljenja. Priporočeni začetni odmerek je od 0,4 do 0,8 g/kg odmerjen enkrat, potem pa najmanj 0,2 g/kg na vsake 3-4 tedne.
- Odmerek, ki je potreben, da dosežemo vrednosti 6 g/L v najnižji točki, je v razponu od 0,2 do 0,8 g/kg na mesec.
- Ko enkrat dosežete ravnovesno stanje, je razmik med odmerki lahko od tri do štiri tedne.
- Najnižjo raven IgG je treba meriti in ocenjevati z upoštevanjem pogostosti pojavljanja okužb. Da bi zmanjšali pogostnost bakterijskih okužb, bo morda treba povečati odmerek, da bi dosegli želeno višjo raven.

Nadomestno zdravljenje pri sekundarnih imunskih pomanjkljivostih (kot je opredeljeno v poglavju 4.1)

Priporočeni odmerek je 0,2–0,4 g/kg vsake 3-4 tedne.

Najnižje ravni IgG morate meriti in ocenjevati v povezavi s pogostnostjo okužb. Za doseganje optimalne zaščite pred okužbami morate odmerek ustrezno prilagoditi; povečanje odmerka bo morda potrebno pri bolnikih s trajno okužbo, o nižanju odmerka pa je potrebno razmisliti pri bolnikih, ki ostanejo prosti okužb.

Profilaksa ošpic pred izpostavljenostjo in po njej

Profilaksa po izpostavljenosti

Če je bil dovzeten bolnik izpostavljen ošpicam, bo odmerek 0,4 g/kg, dan čimprej, znotraj 6 dni po izpostavljenosti, zagotovil serumsko koncentracijo > 240 mi.e./ml protiteles proti ošpicam za vsaj 2 tedna. Serumske ravni je treba čez 2 tedna preveriti in jih dokumentirati. Mogoče bo za vzdrževanje serumske koncentracije > 240 mi.e./ml po 2 tednih ponovno treba dati nadaljnji odmerek 0,4 g/kg.

Če je bil bolnik s PID/SID izpostavljen ošpicam in redno prejema infuzije i.v. Ig, lahko pride v poštev dajanje dodatnega odmerka i.v. Ig čimprej, znotraj 6 dni po izpostavljenosti. Odmerek 0,4 g/kg bo zagotovil serumsko koncentracijo > 240 mi.e./ml protiteles proti ošpicam za vsaj 2 tedna.

Profilaksa pred izpostavljenostjo

Če pri bolniku s PID/SID obstaja tveganje bodoče izpostavljenosti ošpicam in bolnik prejema vzdrževalni odmerek i.v. Ig manj kot 0,53 g/kg vsake 3-4 tedne, je treba ta odmerek zvečati enkrat na 0,53 g/kg. To bo zagotovilo serumsko koncentracijo > 240 mi.e./ml protiteles proti ošpicam za vsaj 22 dni po infuziji.

Imunomodulacija pri:

Primarna imunska trombocitopenija:

Na voljo sta dva režima zdravljenja:

- odmerek 0,8 do 1 g/kg 1. dan; kar lahko ponovite enkrat v naslednjih treh dneh.
- odmerek 0,4 g/kg na dan dajete 2-5 dni.

Zdravljenje lahko ponovite, če pride do ponovitve bolezni.

Guillain Barréjev sindrom:

- 0,4 g/kg na dan pet dni (možnost ponovitve odmerjanja, če pride do ponovitve bolezni).

Kawasakijeva bolezen:

- 2,0 g/kg dajte bolniku kot enkratni odmerek. Bolnik mora sočasno prejemati tudi acetilsalicilno kislino.

Kronična vnetna demielinizirajoča poliradikulonevropatija (CIDP)

Začetni odmerek: 2 g/kg razdeljen v več odmerkov v obdobju 2–5 zaporednih dni.
Vzdrževalni odmerki:
1 g/kg v obdobju 1–2 zaporednih dni vsake 3 tedne.
Učinek zdravljenja je treba ovrednotiti po vsakem ciklu; če po 6 mesecih zdravljenja učinka ni, je potrebno z zdravljenjem prenehati.
Če je zdravljenje učinkovito, naj zdravnik odloči o smiselnosti dolgotrajnega zdravljenja na podlagi bolnikovega odziva in učinka vzdrževalnega zdravljenja. Odmerjanje in odmerne intervale bo morda treba prilagoditi glede na potek bolezni vsakega posameznega bolnika.

Multifokalna motorična nevropatija (MMN)
Začetni odmerek: 2 g/kg, razdeljen v več odmerkov v obdobju 2–5 zaporednih dni.
Vzdrževalni odmerek: 1 g/kg vsake 2 do 4 tedne ali 2 g/kg vsake 4 do 8 tednov.
Učinek zdravljenja je treba ovrednotiti po vsakem ciklu; če po 6 mesecih zdravljenja učinka ni, je potrebno z zdravljenjem prenehati.

Če je zdravljenje učinkovito, naj zdravnik odloči o smiselnosti dolgotrajnega zdravljenja na podlagi bolnikovega odziva in učinka vzdrževalnega zdravljenja. Odmerjanje in odmerne intervale bo morda treba prilagoditi glede na potek bolezni vsakega posameznega bolnika.

Priporočila za odmerjanje so povzeta v spodnji preglednici:

Indikacija	Odmerek	Pogostnost odmerjanja
Nadomestno zdravljenje		
Sindrom primarne imunske pomanjkljivosti	Začetni odmerek: 0,4–0,8 g/kg Vzdrževalni odmerek: 0,2–0,8 g/kg	vsake 3–4 tedne
Sekundarna imunska pomanjkljivost (kot je opredeljena v poglavju 4.1)	0,2–0,4 g/kg	vsake 3–4 tedne
Profilaksa ošpic pred izpostavljenostjo in po njej:		
Profilaksa po izpostavljenosti pri dovzetnih bolnikih	0,4 g/kg	Čimprej (znotraj 6 dni), možna je enkratna ponovitev po 2 tednih za vzdrževanje serumske koncentracije protiteles proti ošpicam > 240 mi.e./ml.
Profilaksa po izpostavljenosti pri bolnikih s PID/SID	0,4 g/kg	Kot dodatek vzdrževalnemu zdravljenju se daje kot dodaten odmerek znotraj 6 dni po izpostavljenosti.
Profilaksa pred izpostavljenostjo pri bolnikih s PID/SID	0,53 g/kg	Če bolnik prejme vzdrževalni odmerek manj kot 0,53 g/kg vsake 3-4 tedne, je treba ta odmerek zvečati enkrat na vsaj 0,53 g/kg.
Imunomodulacija		
Primarna imunska trombocitopenija	0,8–1 g/kg ali 0,4 g/kg/d	prvi dan, možna ponovitev enkrat v treh dneh 2 do 5 dni
Guillain-Barréjev sindrom	0,4 g/kg/d	5 dni
Kawasakijeva bolezen	2 g/kg	v enem odmerku, ob sočasnem zdravljenju z acetilsalicilno kislino
Kronična vnetna demielinizacijska poliradikulonevropatija (CIDP)	Začetni odmerek: 2 g/kg Vzdrževalni odmerek: 1 g/kg	v deljenih odmerkih v obdobju 2–5 dni vsake 3 tedne v deljenih odmerkih v obdobju 1–2 dni
Multifokalna motorična nevropatija (MMN)	Začetni odmerek: 2 g/kg Vzdrževalni odmerek: 1 g/kg ali 2 g/kg	v deljenih odmerkih v obdobju 2–5 zaporednih dni vsake 2–4 tedne ali vsakih 4–8 tednov v deljenih odmerkih v obdobju 2–5 dni

Pediatrična populacija

Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih (0-18 let) se ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih, saj se odmerjanje za vsako indikacijo določi glede na telesno maso in ga je treba prilagoditi glede na klinični izid zgoraj navedenih stanj.

Okvara jeter
Dokazov za potrebo po prilagoditvi odmerka ni na voljo.

Okvara ledvic
Prilagoditev odmerka ni potrebna, razen kadar je klinično pomembna, glejte poglavje 4.4.

Starostniki
Prilagoditev odmerka ni potrebna, razen kadar je klinično pomembna, glejte poglavje 4.4.

Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Zdravilo Octagam 50 mg/ml infundirajte intravensko z začetno hitrostjo 1 ml/kg/h v času 30 minut. Glejte poglavje 4.4. Če pride do neželenih učinkov, je treba bodisi upočasniti hitrost infundiranja ali infundiranje prekiniti. Če bolnik dobro prenaša infuzijo, lahko hitrost infundiranja postopoma povečate na največ 5 ml/kg/h.

Pred dajanjem zdravila Octagam 50 mg/ml in po njem je dovoljeno infuzijsko linijo sprati z 0,9 % fiziološko raztopino ali 5 % raztopino dekstroze.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino (humani imunoglobulini) ali katero koli pomožno snov (glejte tudi poglavji 4.4 in 6.1).

Bolniki s selektivnim pomanjkanjem IgA, ki imajo protitelesa proti IgA, ker prejemanje zdravil, ki vsebujejo IgA, lahko privede do anafilakse.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo vsebuje 100 mg maltoze na ml kot pomožne snovi. Moteča prisotnost maltoze v testih ravni glukoze v krvi lahko povzroči lažno povečane odčitke koncentracije glukoze in posledično neustrezno odmerjanje inzulina, kar lahko vodi v smrtno nevarno hipoglikemijo in smrt. Prav tako lahko primeri dejanske hipoglikemije ostanejo nezdravljeni, če se hipoglikemično stanje prikrije z lažno povečanim odčitkom koncentracije (glejte poglavje 4.5). O akutni odpovedi ledvic si preberite spodaj.

Sledljivost
Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila

Previdnostni ukrepi
Možnim zapletom se je možno dostikrat izogniti tako, da se zagotovi, da:

- bolniki niso preobčutljivi na humani polispecifični imunoglobulin, in sicer tako, da zdravilo na začetku infundirate počasi (1 ml/kg/h),
- se bolnike skrbno spremlja ves čas trajanja infuzije, da bi se ugotovili morebitni simptomi. Posebej pozorno je treba spremljati bolnike, ki še niso prejeli humanega polispecifičnega imunoglobulina, bolnike, pri katerih poteka prehod z drugega i.v. Ig zdravila, ali tiste, pri katerih je od zadnje infuzije minilo več časa, in sicer med prvo infuzijo in v prvi uri po prvi infuziji, v nadzorovanem zdravstvenem okolju, da bi ugotovili znake morebitnih neželenih učinkov in zagotovili, da je nujno zdravljenje možno takoj, če se pojavijo težave. Vse druge bolnike je treba spremljati še najmanj 20 minut po prejemu infuzije.

Pri vseh bolnikih uporaba i.v. Ig zahteva:

- zadostna hidracija pred začetkom infundiranja i.v. Ig,
- spremljanje izločanja urina,
- spremljanje serumskih ravni kreatinina,
- izogibanje sočasni uporabi diuretikov Henlejeve zanke (glejte poglavje 4.5).

V primeru neželenih učinkov je treba bodisi zmanjšati hitrost infundiranja ali infundiranje prekiniti. Potrebno zdravljenje je odvisno od vrste in resnosti neželenih učinkov.

Z infuzijo povezane reakcije

Nekateri hudi neželeni učinki (npr. glavobol, vročinski oblivi, mrazenje, mialgija, sopenje, tahikardija, bolečine v ledvenem delu hrbta, navzea in hipotenzija) so lahko povezani s hitrostjo infundiranja zdravila. Strogo morate upoštevati priporočeno hitrost infundiranja, ki je navedena v poglavju 4.2. Bolnike morate ves čas infundiranja skrbno spremljati in jih natančno opazovati, da ugotovite morebitne simptome.

Neželeni učinki se lahko pojavijo pogosteje:

- pri bolnikih, ki prvič prejmejo humani polispecifični imunoglobulin, ali v redkih primerih prehoda na drugo zdravilo s humanim polispecifičnim imunoglobulinom ali če je od prejšnje infuzije minilo precej časa.
- pri bolnikih z nezdravljeno okužbo, ali pri tistih, ki imajo kronično vnetje.

Preobčutljivost

Preobčutljivostne reakcije so redke.

Anafilaksa se lahko pojavi pri bolnikih

- z nezaznavnim IgA, ki imajo protitelesi proti IgA
- ki so dobro prenašali predhodno zdravljenje s humanim polispecifičnim imunoglobulinom.

V primeru šoka je potrebno uvesti standardno medicinsko zdravljenje za šok.

Tromboembolija

Obstajajo klinični dokazi za povezavo med dajanjem intravenskih imunoglobulinov in tromboemboličnimi dogodki, kot so miokardni infarkt, cerebrovaskularni inzult (vključno z možgansko kapjo), pljučna embolija in globoka venska tromboza, za katere menijo, da so povezani z relativnim povečanjem viskoznosti krvi zaradi velikega dotoka imunoglobulinov pri rizičnih bolnikih. Pri predpisovanju in infundiranju intravenskih imunoglobulinov bolnikom s prekomerno telesno maso in bolnikom, ki že imajo dejavnike tveganja za trombotične dogodke (npr. visoka starost, hipertenzija, sladkorna bolezen in žilne bolezni ali trombotične epizode v anamnezi, bolnikom s pridobljenimi ali prirojenimi trombofilnimi motnjami, bolnikom med dolgotrajno imobilizacijo, bolnikom s hudo hipovolemijo ter bolnikom z boleznimi, ki povečajo viskoznost krvi), je potrebna previdnost.

Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za tromboemboličnе neželene učinke, je treba zdravilo z i.v. Ig dajati pri najmanjši možni hitrosti infundiranja in v najmanjšem možnem odmerku.

Akutna ledvična odpoved

Pri bolnikih zdravljenih z intravenskimi o imunoglobulini, so poročali o primerih akutne ledvične odpovedi. V večini teh primerov so ugotovili dejavnike tveganja (npr. obstoječo ledvično insuficienco, sladkorno bolezen, hipovolemijo, prekomerno telesno maso ali sočasno uporabo nefrotoksičnih zdravil) ali starost bolnika nad 65 let.

Predvsem pri bolnikih, pri katerih so ocenili, da imajo potencialno večje tveganje za akutno odpoved ledvic, je treba pred infuzijo i.v. Ig in nato v ustreznih presledkih ocenjevati ledvične parametre. Pri bolnikih s tveganjem za akutno odpoved ledvic morate i.v. Ig zdravila dajati z najmanjšo hitrostjo

infundiranja in v najmanjšem možnem odmerku.V primeru okvare ledvic morate razmisliti o prenehanju zdravljenja z intravenskimiimunoglobulinom.

Poročila o motnjah delovanja ledvic in akutni ledvični odpovedi so bila sicer povezana z uporabo mnogih odobrenih zdravil z intravenskimimunoglobulinom, ki kot pomožno snov vsebujejo saharozo, glukozo in maltozo, vendar pa je nesorazmerno velik delež skupnega števila poročil zadeval zdravila, ki vsebujejo saharozo kot stabilizator. Pri rizičnih bolnikih lahko razmislite o uporabi zdravila z intravenskim imunoglobulinom, ki ne vsebuje teh pomožnih snovi. Zdravilo Octagam 50 mg/ml vsebuje maltozo (glejte zgoraj navedene pomožne snovi).

Sindrom aseptičnega meningitisa (AMS)

Sindrom aseptičnega meningitisa se lahko pojavi v povezavi z zdravljenjem z i.v. Ig. Sindrom ponavadi nastopi v nekaj urah do 2 dneh po zdravljenju z i.v. Ig. Študije cerebrospinalne tekočine (CSF – cerebrospinal fluid) so pogosto pozitivne s pleocitozo do več tisoč celic na mm3, zlasti iz granulocitne linije, in povišanimi vrednostmi beljakovin do več sto mg/dl.

AMS se lahko pojavi pogosteje v povezavi z zdravljenjem z velikimi odmerki (2 g/kg) zdravila z i.v. Ig.

Bolnike, pri katerih pride do takih znakov in simptomov, je treba temeljito nevrološko pregledati, vključno z analizo cerebrospinalne tekočine, da izključimo druge vzroke meningitisa.

S prekinitvijo i.v. Ig zdravljenja je prišlo v nekaj dneh do remisije AMS brez posledic.

Hemolitična anemija

Zdravila z i.v. Ig lahko vsebujejo protitelesa krvne skupine, ki lahko delujejo kot hemolizini in sprožijo vezavo imunoglobulinov na eritrocite (RBC – red blood cells) in vivo, kar povzroči pozitivno direktno antiglobulinsko reakcijo (Coombsov test) in redko hemolizo. Hemolitična anemija se lahko pojavi po zdravljenju z zdravili z i.v. Ig zaradi povečane sekvestracije RBC. Pri bolnikih, ki jih zdravimo z zdravili z i.v. Ig, je potrebno spremljati klinične znake in simptome hemolize. (Glejte poglavje 4.8.).

Nevtropenija/levkopenija

Po zdravljenju z i.v. Ig so poročali o prehodnem zmanjšanju števila nevtrofilcev in/ali epizodah nevtropenije, včasih hudih. Navadno se to pojavi v urah ali dneh po zdravljenju z i.v. Ig in spontano mine v 7 do 14 dneh.

S transfuzijo povezana akutna poškodba pljuč (TRALI)

Pri bolnikih, ki prejemajo i.v. Ig so poročali o akutnem nekardiogenem pljučnem edemu [s transfuzijo povezana akutna poškodba pljuč (TRALI)]. Za TRALI so značilne huda hipoksija, dispneja, tahipneja, cianoza, povišana telesna temperatura in hipotenzija. Simptomi TRALI se navadno pojavijo v prvih 6 urah transfuzije, pogosto v 1–2 urah. Zato je treba prejemnike i.v. Ig opazovati in v primeru s transfuzijo povezane akutne poškodbe pljuč infundiranje i.v. Ig nemudoma zaustaviti. TRALI je potencialno življenje ogrožajoče stanje, ki zahteva takojšnjo obravnavo na oddelku za intenzivno nego.

Motnje seroloških preiskav

Po prejemanju imunoglobulinov se lahko prehodno povečajo količine različnih pasivno prenesenih protiteles v krvi bolnika, ki lahko povzročijo lažno pozitivne izvide seroloških preiskav.

Pasiven prenos protiteles proti antigenom eritrocitov (npr. A, B, D) lahko ovira nekatere serološke preiskave za prisotnost protiteles proti eritrocitom, na primer direktni antiglobulinski test (DAT, direktni Coombsov test).

Prenosljivi povzročitelji bolezni

Med ustaljene ukrepe za preprečevanje prenosa okužb zaradi uporabe zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, sodijo selekcija darovalcev, presejalno testiranje posameznih enot darovane krvi in plazme ter združene plazme na specifične označevalce okužbe in vključitev učinkovitih postopkov za inaktivacijo oz. odstranjevanje virusov v proizvodni proces. Kljub temu pa pri dajanju zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, ne moremo popolnoma izključiti možnosti prenosa povzročiteljev infekcijskih bolezni. To velja tudi za neznane ali porajajoče se viruse in druge povzročitelje bolezni.

Uvedeni ukrepi štejejo za učinkovite proti virusom z ovojnico, kot so HIV, HBV in HCV.

Postopki za odstranjevanje oz. inaktivacijo virusov so lahko manj učinkoviti proti virusom brez ovojnice, npr. proti virusu hepatitisa A ali parvovirusu B19.

Klinične izkušnje glede odsotnosti prenosa virusa hepatitisa A ali parvovirusa B19 z imunoglobulini so spodbudne in predpostavljajo, da tudi vsebnost protiteles pomembno prispeva k virusni varnosti.

Vsebnost natrija
To zdravilo vsebuje 35 mg natrija v 100 ml, kar je enako 1,75 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

(Lažna) povečana hitrost sedimentacije eritrocitov

Pri bolnikih, ki so prejemali i.v Ig kot terapijo, se lahko hitrost sedimentacije eritrocitov (ESR) lažno poveča (nevnetno povišanje).

Cirkulatorna preobremenitev (volumska)

Cirkulatorna preobremenitev (volumska) lahko nastane, ko obseg infundiranega i.v Ig(ali katerega koli drugega izdelka, pridobljenega iz krvi ali plazme) in drugih naključnih infundiranj povzroči akutno hipervolemijo in akutni pljučni edem.

Lokalne reakcije na mestu injiciranja:

Ugotovljene so bile lokalne reakcije na mestu infundiranja, ki lahko vključujejo ekstravazacije, eritem na mestu infundiranja, srbenje na mestu infundiranja in podobne simptome.

Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živa (oslabljena) virusna cepiva

Dajanje imunoglobulinov lahko oslabi učinkovitost živih oslabljenih virusnih cepiv, npr. cepiv proti ošpicam, rdečkam, mumpsu in noricam, in sicer za čas od najmanj šestih tednov do treh mesecev. Po dajanju tega zdravila morajo preteči trije meseci, preden lahko bolnika cepite z živimi (oslabljenimi) virusnimi cepivi. V primeru ošpic lahko učinek zmanjšanja učinkovitosti tovrstnih cepiv traja do enega leta. Zato morate bolniku pred dajanjem cepiva proti ošpicam preveriti vrednosti protiteles.

Diuretiki Henlejeve zanke
Izogibanje sočasni uporabi diuretikov Henlejeve zanke.

Določanje glukoze v krvi

Pri nekaterih vrstah testnih sistemov za merjenje glukoze v krvi (na primer pri tistih, ki temeljijo na glukozni dehidrogenazi in pirolokinolin kinonu (GDH-PQQ) ali na glukoza-oksidoreduktazni metodi

z barvilom) pride do napačnega tolmačenja maltoze (100 mg/ml) v zdravilu Octagam 50 mg/ml, ki jo testni sistem prepoznava kot glukozo. To lahko povzroči lažno zvišan rezultat glukoze približno 15 ur po koncu infuzije in vodi do neustreznega dajanja insulina, kar povzroči smrtno nevarno hipoglikemijo. Lahko se tudi zgodi, da pri bolniku ne boste zdravili resnične hipoglikemije, če bo hipoglikemično stanje prikrito z lažno zvišanim rezultatom glukoze. Pri uporabi zdravila Octagam 50 mg/ml ali drugih parenteralnih zdravil, ki vsebujejo maltozo, je treba merjenje glukoze v krvi torej opraviti z metodo, ki je specifična za glukozo.

Natančno preberite informacije za uporabo testnega sistema za merjenje glukoze v krvi in testnih lističev, da boste videli, ali je sistem primeren za uporabo pri bolnikih, ki prejemajo parenteralna zdravila z maltozo. Če imate kakršnekoli dvome, se posvetujte s proizvajalcem sistema za merjenje glukoze v krvi, da ugotovite, ali je primeren za uporabo s parenteralnimi zdravili, ki vsebujejo maltozo.

Pediatrična populacija

Navedeno medsebojno delovanje velja za odrasle in otroke.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnost tega zdravila za uporabo v času nosečnosti pri človeku ni bila ugotovljena s kontroliranimi kliničnimi preskušanji, zato ga smete dajati nosečim ženskam le s previdnostjo. Dokazano je bilo, da zdravila z i.v. Ig prehajajo skozi placento, do tega pa izraziteje prihaja v tretjem tromesečju. Klinične izkušnje z imunoglobulini kažejo, da ni pričakovati škodljivih učinkov na potek nosečnosti ter na plod ali novorojenčka.

Dojenje

Varnost tega zdravila za uporabo pri doječih materah v kontroliranih kliničnih preskusih ni bila dokazana, zato se ga sme doječim materam dajati le previdno. Imunoglobulini se izločajo v materino mleko. Ne pričakujemo negativnih učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke.

Plodnost

Klinične izkušnje z imunoglobulini ne kažejo škodljivih učinkov na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Octagam 50 mg/ml nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki, pri katerih se med zdravljenjem pojavijo neželeni učinki, morajo pred upravljanjem vozila ali stroja take učinke odpraviti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, ki so povezani s humanimi polispecifičnimi imunoglobulini (po padajoči pogostnosti) vključujejo (glejte tudi poglavje 4.4):

- mrzlico, glavobol, omotico, zvišano telesno temperaturo, alergijske reakcije, navzeo, artalgijo, nizek krvni tlak in zmerne bolečine v ledvenem delu hrbta
- reverzibilne hemolitične reakcije, zlasti pri tistih bolnikih s krvnimi skupinami A, B in AB in (v redkih primerih) hemolitično anemijo, zaradi katere je potrebna transfuzija
- (v redkih primerih) nenadno znižanje krvnega tlaka in, v posameznih primerih, anafilaktični šok, celo pri bolnikih, ki pri predhodnem zdravljenju niso pokazali znakov preobčutljivosti
- (v redkih primerih) prehodne kožne reakcije (vključno s kožnim eritematoznim lupusom – neznana pogostnost)
- (zelo redko) trombembolične reakcije, kot so miokardni infarkt, možganska kap, pljučna embolija in globoka venska tromboza
- primere reverzibilnega aseptičnega meningitisa
- primere povečanja serumske koncentracije kreatinina in/ali akutne ledvične odpovedi
- primere s transfuzijo povezane akutne poškodbe pljuč (TRALI)

Tabelarični prikaz neželenih učinkov

Spodnja preglednica temelji na podatkovni bazi MedDRA glede na organske sisteme (SOC in raven priporočenih izrazov).

Pogostnost je določena z naslednjimi merili: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do <1/10), občasni (≥ 1/1.000 do <1/100), redki (≥ 1/10.000 do <1/1.000), zelo redki (<1/10.000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V posameznih organskih sistemih so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov v kliničnih študijah zdravila Octagam 50 mg/ml:

Razvrstitev organskih sistemov po MedDRA (SOC)	**Neželeni učinek**	**Pogostnost na bolnika**	**Pogostnost na infundiranje**
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkopenija	občasno	občasno
Bolezni imunskega sistema (glejte poglavje 4.4)	preobčutljivost	zelo pogosto	pogosto
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosto	pogosto
Srčne bolezni	tahikardija	občasno	občasno
Žilne bolezni	hipertenzija	pogosto	pogosto
Bolezni prebavil	slabost bruhanje	pogosto pogosto	občasno občasno
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v hrbtu	pogosto	občasno
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura utrujenost reakcija na mestu injiciranja mrzlica	pogosto pogosto pogosto pogosto občasno	občasno občasno občasno občasno občasno

Razvrstitev organskih sistemov po MedDRA (SOC)	Neželeni učinek	Pogostnost na bolnika	Pogostnost na infundiranje
	bolečina v prsnem košu		
Preiskave	zvišani jetrni encimi	pogosto	občasno

O naslednjih neželenih učinkih so poročali v obdobju trženja zdravila Octagam 50 mg/ml.

Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali v obdobju trženja, ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Razvrstitev organskih sistemov po MedDRA (SOC)	Neželeni učinek (PT - prednostni izrazi)	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	hemolitična anemija	neznana
Bolezni imunskega sistema (glejte poglavje 4.4)	anafilaktični šok anafilaktična reakcija anafilaktoidna reakcija angioedem obrazni edem	neznana neznana neznana neznana neznana
Presnovne in prehranske motnje	preobremenitev s tekočino (psevdo)hiponatriemija	neznana neznana
Psihiatrične motnje	stanje zmedenosti vznemirjenost tesnoba živčnost	neznana neznana neznana neznana
Bolezni živčevja	cerebrovaskularni inzult (glejte poglavje 4.4) aseptični meningitis izguba zavesti motnje govora migrena omotica hipoestezija parastezije fotofobija tremor	neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana
Očesne bolezni	okvara vida	neznana
Srčne bolezni	miokardni infarkt (glejte poglavje 4.4) angina pektoris bradikardija palpitacije cianoza	neznana neznana neznana neznana neznana
Žilne bolezni	tromboza (glejte poglavje 4.4) cirkulatorni kolaps odpoved perifernega krvnega obtoka flebitis hipotenzija bledica	neznana neznana neznana neznana neznana neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	odpoved dihanja pljučna embolija (glejte poglavje 4.4)	neznana neznana

Razvrstitev organskih sistemov po MedDRA (SOC)	Neželeni učinek (PT - prednostni izrazi)	Pogostnost
	pljučni edem bronhospazem hipoksija dispneja kašelj	neznana neznana neznana neznana neznana
Bolezni prebavil	driska trebušne bolečine	neznana neznana
Bolezni kože in podkožja	luščenje kože urtikarija izpuščaj eritematozni izpuščaj dermatitis pruritus alopecija eritem	neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija mialgija bolečine v okončini bolečine v vratu mišični krči mišična oslabelost mišično-skeletna togost	neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana
Bolezni sečil	akutna ledvična odpoved (glejte poglavje 4.4) ledvične bolečine	neznana neznana
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	edem gripi podobna bolezen vročinski oblivi zardevanje občutek mraza občutek vročine hiperhidroza bolehnost neprijeten občutek v prsnem košu astenija letargija pekoč občutek	neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana
Preiskave	lažno pozitivna glukoza v krvi (glejte poglavje 4.4)	neznana

Opis izbranih neželenih učinkov

Za opis izbranih neželenih učinkov, kot so preobčutljivostne reakcije, tromboembolija, akutna odpoved ledvic, sindrom aseptičnega meningitisa in hemolitična anemija, glejte poglavje 4.4.

Pediatrična populacija

V kliničnih študijah z zdravilom Octagam 50 mg/ml je bila večina neželenih učinkov, opaženih pri otrocih, ocenjena za blage in veliko otrok se je odzvalo že na preproste ukrepe, kot sta zmanjšanje hitrosti infundiranja ali začasna prekinitev infuzije. Glede na vrsto neželenih učinkov so bili vsi prepoznani pri i.v. Ig pripravkih. Najpogostejši neželeni učinek, ki je bil opažen pri pediatrični populaciji, je bil glavobol.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje lahko vodi do tekočinske preobremenitve bolnika in hiperviskoznosti, predvsem pri bolnikih s povečanim tveganjem, vključno z dojenčki, starejšimi bolniki in bolniki s srčno ali ledvično okvaro (glejte poglavje 4.4).

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunski serumi in imunoglobulini: humani imunoglobulini za intravensko aplikacijo

Oznaka ATC: J06BA02

Humani polispecifični imunoglobulin vsebuje predvsem imunoglobulin G (IgG) s širokim spektrom protiteles proti povzročiteljem infekcijskih bolezni.

Humani polispecifični imunoglobulin vsebuje protitelesa IgG, ki so prisotna v normalni populaciji. Običajno ga pripravljamo iz plazme, zbrane od več kot 1000 darovalcev. Ima porazdelitev podrazredov IgG, ki je skoraj sorazmerna porazdelitvi v nativni človeški plazmi. Ustrezni odmerki tega zdravila lahko povrnejo nenormalno nizke koncentracije IgG na normalno vrednost.

Razen pri uporabi za nadomestno zdravljenje mehanizem delovanja ni v celoti pojasnjen.

Klinične študije

Pri prospektivnem, odprtem, večcentričnem preskušanju faze III so raziskovali učinkovitost in varnost zdravila Octagam 100 mg/ml pri bolnikih z idiopatsko (imunsko) trombocitopenično purpuro (ITP). Octagam 100 mg/ml so infundirali 2 dni zaporedoma v odmerku 1 g/kg/dan, bolnike pa so opazovali 21 dni in pri kontrolnem pregledu 63. dan po infuziji. Hematološki parametri so bili ocenjeni 2., 7., 14. in 21. dan.

V analizo je bilo vključenih 116 oseb, 66 oseb s kronično idiopatsko trombocitopenično purpuro (ITP), 49 oseb z novo diagnosticirano idiopatsko trombocitopenično purpuro, 1 oseba pa je bila nepravilno vključena v študijo (ni imela ITP) in je bila zato izključena iz analize učinkovitosti.

Celokupni odziv vseh analiziranih oseb je bil 80 % (95-odstotni interval zaupanja: 73 % do 87 %). Stopnji kliničnega odziva sta bili podobni v obeh skupinah: 82 % v skupini s kronično ITP in 78 % v skupini novo diagnosticiranih oseb. Pri osebah, ki so se odzvale, je bil povprečni čas odziva trombocitov 2 dni, z razponom od 1 do 6 dni.

Celokupna najvišja hitrost infuzije je bila 0,12 ml/kg/min. V skupini oseb, v kateri je bila dovoljena najvišja hitrost infuzije 0,12 ml/kg/min (n = 90), je bila dosežena povprečna največja hitrost infuzije 0,12 ml/kg/min (povprečje 0,10 ml/kg/min). Skupno se je pri 55 % oseb pojavil neželeni učinek, povezan z zdravilom, s podobno pogostnostjo v skupini s kronično ITP in v skupini oseb z novo diagnosticirano ITP. Vsi z zdravilom povezani neželeni učinki so bili po intenzivnosti blagi ali

zmerni in vsi so minili. Najpogostejši neželen učinek je bil glavobol, povišan srčni utrip (poročati je bilo treba že spremembe v hitrosti srčnega utripa > 10 utripov/min) in pireksija. Z zdravilom povezani neželeni učinki zaradi infundiranja, ki so se pojavili med infundiranjem ali v 1 uri po infundiranju pri hitrosti ≤ 0,08 ml/kg/min so se pojavili pri 32 od 116 oseb (28 %), pri hitrosti 0,12 ml/kg/min pa so se takšni neželeni učinki pojavili le pri 6 od 54 oseb (11 %) (če se je neželeni učinek začel po koncu infundiranja, je bila za neželeni učinek upoštevana zadnja uporabljena hitrost infundiranja). Zabeležili niso nobenega primera hemolize, ki bi bil povezan z zdravilom, vključenim v študijo. Predhodnega zdravljenja za ublažitev neprenašanja, povezanega z infuzijo, ni bilo, razen pri 1 osebi.

Kronična vnetna demielinizirajoča poliradikulonevropatija (CIDP)

Retrospektivna študija je vključevala podatke 46 bolnikov s kronično vnetno demielinizirajočo poliradikulonevropatijo (CIDP), ki so jih zdravili z zdravilom Octagam 50 mg/ml. Analizo učinkovitosti so izvedli pri 24 bolnikih, od katerih je bilo 11 nezdravljenih bolnikov (1. skupina) in 13 bolnikov, ki 12 tednov pred začetkom zdravljenja z zdravilom Octagam 50 mg/ml niso prejemali imunoglobulina Octagam 50 mg/ml (2. skupina). 3. skupina je vključevala 13 drugih bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni z imunoglobulini (imunoglobulini, odmerjani v 12 tedenskem obdobju pred začetkom dajanja zdravila Octagam 50 mg/ml). Zdravljenje se je štelo za učinkovito, če se je ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale) zmanjšal vsaj za eno točko v 4 mesecih od začetka zdravljenja. V 1. in 2. skupini se je rezultat bistveno zmanjšal pri 41,7 % bolnikov (p=0,02). Samo pri 3 izmed 13 bolnikov (23,08 %) v 3. skupini (predhodno zdravljeni z zdravilom z i.v. Ig) se je kazalo izboljšanje ONLS; 10 bolnikov je ostalo stabilnih. Ni pričakovati izrazitejšega izboljšanja ONLS pri bolnikih, predhodno zdravljenih z zdravili z i.v. Ig.
Povprečna starost pregledanih bolnikov je bila 65 let, kar je več kot v drugih študijah CIDP. Pri preiskovanih bolnikih starejših od 65 let je bila stopnja odzivnosti manjša kot pri mlajših bolnikih. To je v skladu z objavljenimi podatki.

Pediatrična populacija

Pri 17 bolnikih otrocih/mladostnikih (srednja starost 14,0 let, razpon od 10,5 do 16,8 let) s primarnimi motnjami imunske pomanjkljivosti je bila za zdravilo Octagam 50 mg/ml izvedena prospektivna, odprta študija faze III. Predhodno zdravljeni bolniki so v 6-mesečnem preiskovalnem obdobju vsake tri tedne prejeli 0,2 g/kg. Predhodno nezdravljeni bolniki so prve tri mesece študijskega obdobja vsake tri tedne prejeli 0,4 g/kg, v preostalem obdobju študije pa 0,2 g/kg. Odmerke je bilo treba prilagoditi zaradi ohranjanja najnižje ravni IgG vsaj 4 g/l.

- Št. dni izostanka od pouka: 11,2 dni/bolnik/leto
- Št. dni z zvišano telesno temperaturo: 4,1 dni/bolnik/leto
- Št. dni jemanja antibiotikov: 19,3 dni/bolnik/leto
- Št. dni z okužbami: 29,1 dni/bolnik/leto

Resnost okužb je bila ocenjena kot blaga. Hudih okužb, ki bi vodile v hospitalizacijo, niso opazili.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Humani polispecifični imunoglobulin je takoj po intravenskem dajanju že v celoti biološko uporaben v krvi prejemnika.

Porazdelitev

Sorazmerno hitro se porazdeli med plazmo in zunajžilno tekočino. Po približno treh do petih dneh je doseženo ravnovesje med znotrajžilnim in zunajžilnim prostorom.

Izločanje

Humani polispecifični imunoglobulin ima razpolovno dobo približno od 26 do 41 dni, kot je bilo izmerjeno pri bolnikih z oslabljenim imunskih sistemom. Njegova razpolovna doba se lahko razlikuje med bolniki, še posebej pri bolnikih s primarno imunsko pomanjkljivostjo.

IgG in kompleksi IgG se razgradijo v celicah retikuloendotelijskega sistema.

Pediatrična populacija

Odprta prospektivna študija faze III je bila izvedena z zdravilom Octagam 50 mg/ml pri 17 otrocih/mladostnikih (povprečna starost 14,0 let, razpon 10,5-16,8) s primarno imunsko pomanjkljivostjo. Bolniki so bili zdravljeni v obdobju 6 mesecev.

V času zdravljenja je bila povprečna vrednost Cmax v stanju dinamičnega ravnovesja 11,1 ± 1,9 g/l; povprečna najmanjša raven je bila 6,2 ± 1,8 g/l. Povprečni končni razpolovni čas skupnega IgG je bil 35,9 ± 10,8 dni z mediano 34 dni. Povprečni volumen porazdelitve skupnega IgG je bil 3,7 ± 1,4 l , skupni telesni očistek pa je bil 0,07 ± 0,02 l/dan.

Profilaksa ošpic pred izpostavljenostjo in po njej

Kliničnih študij pri dovzetnih bolnikih glede *profilakse ošpic pred izpostavljenostjo in po njej* niso izvedli.

Zdravilo Octagam 50 mg/ml izpolnjuje minimalni prag specifikacije jakosti protiteles proti ošpicam 0,36 x standarda Centra za vrednotenje in raziskave bioloških zdravil (Center for Biologics Evaluation and Research – CBER). Odmerjanje temelji na farmakokinetičnih izračunih, ki upoštevajo telesno maso, volumen krvi in razpolovni čas imunoglobulinov. Ti izračuni predvidevajo:

▪ serumski titer po 13,5 dneh = 270 mi.e./ml (odmerek: 0,4 g/kg). To zagotavlja več kot dvakrat večjo varnostno rezervo kot zaščitni titer po SZO 120 mi.e./ml;

▪ serumski titer po 22 dneh (t1/2) = 180 mi.e./ml (odmerek: 0,4 g/kg);

▪ serumski titer po 22 dneh (t1/2) = 238,5 mi.e./ml (odmerek: 0,53 g/kg – profilaksa pred izpostavljenostjo).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Imunoglobulini so normalne sestavine človeškega telesa. Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso izvedljive, ker pride do nastanka protiteles proti heterolognim beljakovinam, ki motijo preiskave. Ker klinične izkušnje niso dale nobenih dokazov o kancerogenosti ali mutagenosti imunoglobulinov, eksperimentalne študije pri heterolognih živalskih vrstah niso bile opravljene.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Maltoza
Voda za injiciranje

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti, zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, niti z drugimi zdravili i.v. Ig.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odprtju je treba zdravilo takoj porabiti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Vsebnik shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte po datumu izteka roka uporabnosti.
Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Velikost pakiranja	*Vsebina*	*Ovojnina*
1 g	20 ml	viala za injekcije 30 ml
2,5 g	50 ml	infuzijska steklenica 70 ml
5 g	100 ml	infuzijska steklenica 100 ml
10 g	200 ml	infuzijska steklenica 250 ml
2 x 10 g	2 x 200 ml	2 x infuzijska steklenica 250 ml
3 x 10 g	3 x 200 ml	3 x infuzijska steklenica 250 ml
25 g	500 ml	infuzijska steklenica 500 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Viale/steklenice so izdelane iz stekla tipa II (Ph. Eur.) in zaprte z zamaškom iz bromobutilne gume.

Sestavni deli ovojnine zdravila Octagam 50 mg/ml, ne vsebujejo lateksa.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo zdravilo ogrejte na sobno ali telesno temperaturo.

Raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna ali bledo rumenkasta.

Raztopin, ki so motne ali imajo usedlino, ne smete uporabljati.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Octapharma (IP) SPRL
Route de Lennik 451
1070 Anderlecht
Belgija

8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02536/001-007

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. 1. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 15. 5. 2023

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

01.01.2025