

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Octagam 100 mg/ml raztopina za infundiranje

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig)

1 ml vsebuje:

humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig)	100 mg
(čistost vsaj 95 % IgG)	

Ena viala z 20 ml vsebuje 2 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena steklenica s 50 ml vsebuje 5 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena steklenica s 60 ml vsebuje 6 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena steklenica s 100 ml vsebuje 10 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena steklenica z 200 ml vsebuje 20 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena steklenica s 300 ml vsebuje 30 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Porazdelitev podrazredov IgG (približne vrednosti):

IgG₁ cca. 60 %

IgG₂ cca. 32 %

IgG₃ cca. 7 %

IgG₄ cca. 1 %

Najnižja raven IgG proti ošpicam je 9 i.e./ml.

Največja vsebnost IgA je 400 mikrogramov/ml

Izdelano iz plazme človeških darovalcev.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 69 mg natrija na 100 ml, kar je enako 3,45 % 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 tekočega pripravka je 4,5 do 5,0, 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 immunodeficiency) 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 ravniyo protiteles IgG v serumu < 4 g/l.

*PSAF = nezmožnost vsaj 2-kratnega povečanja titra protiteles IgG proti pnevmokoknemu polisaharidu in polipeptidnim antigenim 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
- Kawasakijski bolezni (skupaj z acetilsalicilno kislino; glejte poglavje 4.2)
- Kronični vnetni demielinizacijski poliradikulonevropatiji (CIDP – *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*)
- Multifokalni motorični nevropatiji (MMN)

Imunska modulacija pri odraslih z:

- Aktivnim dermatomiozitisom, zdravljenim z imunosupresivi, vključno s kortikosteroidi, ali z neprenašanjem teh zdravil ali kontraindikacijo zanje

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 naj bi dosegli najnižjo raven IgG (merjeno pred naslednjo infuzijo) vsaj 6 g/L ali v okviru referenčnih vrednosti za starost populacije. Ravnovesno stanje (ravni IgG v stanju dinamičnega ravnovesja) je doseženo 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 za doseganje najnižje vrednosti 6 g/L, 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 glede na pojavnost okužbe. Da bi zmanjšali pogostnost bakterijskih okužb, bo morda treba povečati odmerek, da bi dosegli višje ravni.

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 0,8-1 g/kg 1. dan; odmerek se lahko ponovi enkrat v času treh dni.
- odmerek 0,4 g/kg vsak dan v času 2-5 dni.

Zdravljenje lahko ponovite, če pride do ponovitve bolezni.

Guillain Barréjev sindrom

- 0,4 g/kg na dan, v času petih 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 demielinizacijska 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 oceniti po vsakem ciklu; če po 6 mesecih ni opaziti učinka zdravljenja, je treba zdravljenje prekiniti.

Če je zdravljenje učinkovito, je odločitev za dolgotrajno zdravljenje v presoji zdravnika, in mora temeljiti na bolnikovem odzivu in vzdrževalnem odzivu. Odmerjanje in intervale bo morda treba prilagoditi glede na posameznikov potek bolezni.

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 oceniti po vsakem ciklu; če po 6 mesecih ni opaziti učinka zdravljenja, je treba zdravljenje prekiniti.

Če je zdravljenje učinkovito, je odločitev za dolgotrajno zdravljenje v presoji zdravnika, in mora temeljiti na bolnikovem odzivu in vzdrževalnem odzivu. Odmerjanje in intervale bo morda treba prilagoditi glede na posameznikov potek bolezni.

Dermatomiozitis (DM)

2 g/kg, razdeljena v enakomerna odmerka, v 2–5 zaporednih dneh vsake 4 tedne.

Učinek zdravljenja je treba oceniti po vsakem ciklu; če po 6 mesecih ni opaziti učinka zdravljenja, je treba zdravljenje prekiniti.

Če je zdravljenje učinkovito, je odločitev za dolgotrajno zdravljenje v presoji zdravnika, in mora temeljiti na bolnikovem odzivu in vzdrževalnem odzivu (glejte poglavje 5.1). Odmerjanje in intervale bo morda treba prilagoditi glede na posameznikov potek bolezni.

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 za 2 do 5 dni
Guillain-Barréjev sindrom	0,4 g/kg/d	za 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	v deljenih odmerkih v obdobju 2–5 zaporednih dni vsake 2–4 tedne ali

Indikacija	Odmerek	Pogostnost odmerjanja
	2 g/kg	vsakih 4–8 tednov v deljenih odmerkih v obdobju 2–5 dni
Dermatomiozitis (DM) pri odraslih	2 g/kg	vsake 4 tedne, razdeljeno v enakomerne odmerke, ki se dajejo 2–5 zaporednih 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 100 mg/ml infundirajte intravensko z začetno hitrostjo 0,6 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 7,2 ml/kg/h.

Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za trombembolične neželene učinke, je treba i.v. Ig zdravila dajati z najmanjšo hitrostjo infundiranja in odmerkom.

Bolniki z dermatomiozitisom veljajo za bolnike s povečanim tveganjem za trombembolične dogodke (glejte poglavje 4.4), zato jih je treba skrbno spremljati, hitrost infuzije pa ne sme presegati 2,4 ml/kg/h.

Če želite infundirati morebitni preostanek zdravila v cevki po koncu infuzije, lahko cevko izperete z 0,9 % fiziološko raztopino ali 5 % raztopino dekstroze.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino (humani imunoglobulini) ali katerokoli pomožno snov (glejte 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 90 mg maltoze na ml kot pomožne snovi. Moteča prisotnost maltoze v testih ravni glukoze v krvi lahko povzroči lažno povečane odčitke koncentracije in posledično neustrezno odmerjanje insulina, kar lahko povzroči 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 pri uporabi

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 (0,6 do 1,2 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:

- zadostno hidracijo 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.

Trombembolija

Obstajajo klinični dokazi za povezavo med dajanjem intravenskih imunoglobulinov in trombemboličnimi učinki, 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 sopojeve (npr. večja starost, hipertenzija, sladkorna bolezen, dermatomiozitis 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 tromboembolične 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 na terapiji z intravenskimi zdravili, ki vsebujejo imunoglobuline, 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 se oceni, 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: če je potrebno, ukinite intravensko zdravilo z imunoglobulini.

Poročila o motnjah delovanja ledvic in akutni ledvični odpovedi so bila sicer povezana z uporabo mnogih odobrenih intravenskih zdravil z imunoglobulini, ki 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 po lastni presoji uporabite intravensko zdravilo z imunoglobulini, ki ne vsebuje teh pomožnih snovi. Zdravilo Octagam 100 mg/ml vsebuje maltozo (glejte zgoraj navedene pomožne snovi).

Sindrom aseptičnega meningitisa (AMS)

Simptom aseptičnega meningitisa se lahko pojavi v povezavi z zdravljenjem z i.v. Ig.

Sindrom ponavadi nastopi v nekaj urah do 2 dni 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 pogostejše 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 neposredno 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 značilni 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 dajanju 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 protitelesa 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 infektivnih 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 omejene vrednosti 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 69 mg natrija v 100 ml, kar je enako 3,45 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

(Lažna) povišana hitrost sedimentacije eritrocitov

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

Cirkulatorna preobremenitev (volumen)

Cirkulatorna preobremenitev (volumen) 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 ekstrapazacije, 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. Pri bolnikih, ki so prejeli cepivo proti ošpicam, morate zato preveriti vrednosti protiteles.

Diuretiki Henlejeve zanke

Izogibanje sočasni uporabi diuretikov Henlejeve zanke.

Določanje glukoze v krvi

Pri nekaterih vrstah sistemov za merjenje glukoze v krvi (na primer pri tistih, ki temeljijo na glukozni dehidrogenazi in pirolokinolin kinonu (GDH-PQQ) ali na gluksoza-oksido-reduktazni metodi z barvilom) pride do napačnega tolmačenja maltoze (90 mg/ml) v zdravilu Octagam 100 mg/ml, ki ga sistem prepozna 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 100 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 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 sistem 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 preskušnji, zato ga smete dajati nosečim ženskam 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 nikakršnih 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 strojev

Zdravilo Octagam 100 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 ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$), občasni ($\geq 1/1,000$ do $<1/100$), redki ($\geq 1/10,000$ 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 100 mg/ml:

Razvrstitev organskih sistemov po MedDRA (SOC)	Neželeni učinek	Pogostnost na bolnika	Pogostnost na infundiranje
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija, levkopenija, limfopenija	občasno	občasno
Bolezni imunskega sistema (glejte poglavje 4.4)	preobčutljivost	pogosto	pogosto
Očesne bolezni	zamegljen vid	občasno	občasno
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosto	pogosto
	omotica	pogosto	občasno
	parestezija, tremor	občasno	občasno
	cerebrovaskularni inzult (glejte poglavje 4.4), hipoestezija, možganska kap	občasno	redko
Srčne bolezni	tahikardija	pogosto	občasno
Žilne bolezni	hipertenzija	pogosto	pogosto
	tromboza (glejte poglavje 4.4)	občasno	redko
Bolezni prebavil	slabost	pogosto	pogosto
	bruhanje	pogosto	občasno
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, bolečina v okončini	pogosto	občasno

Razvrstitev organskih sistemov po MedDRA (SOC)	Neželeni učinek	Pogostnost na bolnika	Pogostnost na infundiranje
	bolečina v hrbtu, artralgiya, mišični spazmi	občasno	občasno
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	občasno	občasno
	pljučna embolija (glejte poglavje 4.4)	občasno	redko
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura	pogosto	pogosto
	utrujenost, reakcija na mestu injiciranja, mrzlica	pogosto	občasno
	bolečina v prsnem košu, astenija, periferno otekanje, splošno slabo počutje	občasno	občasno
Preiskave	zvišani jetrni encimi, pozitiven Coombsov test	pogosto	občasno
	zmanjšanje hemoglobina	občasno	občasno

O naslednjih neželenih učinkih so poročali v obdobju trženja zdravila Octagam 100 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	neznana
	anafilaktična reakcija	neznana
	anafilaktoidna reakcija	neznana
	angioedem	neznana
	obrazni edem	neznana
Presnovne in prehranske motnje	preobremenitev s tekočino (psevdo)hiponatriemija	neznana neznana
Psihiatrične motnje	stanje zmedenosti	neznana
	vznemirjenost	neznana
	tesnoba	neznana
	živčnost	neznana
Bolezni živčevja	aseptični meningitis	neznana
	izguba zavesti	neznana
	motnje govora	neznana
	migrena	neznana
	fotofobija	neznana
Očesne bolezni	okvara vida	neznana
Srčne bolezni	miokardni infarkt (glejte poglavje 4.4)	neznana
	angina pectoris	neznana
	bradikardija	neznana
	palpitacije	neznana
	cianoza	neznana
Žilne bolezni	cirkulatorni kolaps	neznana
	odpoved perifernega krvnega obtoka	neznana
	flebitis	neznana
	hipotenzija	neznana
	bledica	neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	odpoved dihanja pljučni edem bronhospazem hipoksija kašelj	neznana neznana neznana neznana neznana

Razvrstitev organskih sistemov po MedDRA (SOC)	Neželeni učinek (PT - prednostni izrazi)	Pogostnost
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	bolečine v vratu mišična oslabeledost mišično-skeletna togost	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 neprijeten občutek v prsnem košu letargija pekoč občutek	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, trombembolija, 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 spoznani 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 intravaskularno 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 demielinizacijska poliradikulonevropatija (CIDP)

Retrospektivna študija je vključevala podatke 46 bolnikov s kronično vnetno demielinizacijsko poliradikulonevropatijo (CIDP), ki so jih zdravili z zdravilom Octagam 50 mg/ml. Analiza učinkovitosti je vključevala 24 bolnikov, z 11 nezdravljenimi bolniki (1. skupina) in s 13 bolniki, ki niso prejeli imunoglobulina 12 tednov pred začetkom zdravljenja z zdravilom Octagam 50 mg/ml (2. skupina). 3. skupina je vključevala 13 drugih bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni z imunoglobulini (imunoglobulini, odmerjani 12 tednov 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. Povprečna starost preiskovanih bolnikov je bila 65 let, stopnja odzivnosti je bila nižja kot pri mlajših bolnikih. To je v skladu z objavljenimi podatki.

Dermatomiozitis (DM):

V prospektivno, dvojno slepo, randomizirano, s placebom nadzorovano multicentrično študijo je bilo vključenih 95 odraslih bolnikov (povprečna starost 53 let, razpon 22–79 let; 75 % žensk) z dermatomiozitisom.

V prvem obdobju (16 tednov) so preiskovanci prejeli 2 g/kg zdravila Octagama 100 mg/ml ali placebo vsake 4 tedne v 4 infuzijskih ciklih.

Preiskovanci bi lahko ostali na prejšnjih zdravilih za zdravljenje DM (največje odmerjanje, npr. za kortikosteroide: 20 mg/dan ekvivalent prednizona), če so bili na stabilnem odmerjanju pred vključitvijo. V prvem obdobju je bilo treba ohranjati stabilno sočasno zdravljenje z DM in približno 93 % je prejelo kortikosteroide (približno 50 % jih je prejelo ekvivalent prednizona ≤ 10 mg/dan)

Delež odzivnih oseb ((izboljšanje za ≥ 20 točk po TIS) v 16. tednu v celotnem naboru za analizo (FAS, Full Analysis Set), je bil v skupini z zdravilom Octagam 100 mg/ml značilno večji kot v skupini, ki je prejela placebo (78,72 % v primerjavi s 43,75 %; razlika: 34,97 % [95 % IZ: 16,70; 53,24; $p = 0,0008$], glejte preglednico 1).

Preglednica 1. Skupni rezultat izboljšanja - delež odzivnih oseb v 16. tednu

Analiza	Odziv TIS	Octagam 100 mg/ml N = 47	Placebo N = 48	Razlika Octagam 100 mg/ml – placebo
Primarni (vsaj minimalno izboljšanje)	Število (%) odzivnih oseb	37 (78,72 %)	21 (43,75 %)	

	Razlika v stopnjah odziva		34,97
	[95 % IZ] vrednost p ^a		[16,70; 53,24] 0,0008
Sekundarni Vsaj zmerno izboljšanje	Število (%) odzivnih oseb	32 (68,09%)	11 (22,92%)
	Razlika v stopnjah odziva		45,17
	[95 % IZ] vrednost p ^a		[27,31; 63,03] < 0,0001
Sekundarni Vsaj bistveno izboljšanje	Število (%) odzivnih oseb	15 (31,91 %)	4 (8,33 %)
	Razlika v stopnjah odziva		23,58
	[95 % IZ] vrednost p ^a		[8,13; 39,03] 0,0062

^aCochran-Mantel-Haenszel test

‘Vsaj zmerno izboljšanje’ je opredeljeno kot ≥ 40 točk na TIS in ‘Vsaj bistveno izboljšanje’ je opredeljeno kot ≥ 60 točk na TIS, na podlagi šestih osnovnih sklopov ukrepov (CSM, Core Set Measures): ročno testiranje mišic MMT-8 (Manual Muscle Testing), zdravnikova globalna ocena aktivnosti bolezni (GDA, Global Disease Activity), zunajmišična aktivnost, bolnikova GDA, vprašalnik o zdravstveni oceni (HAQ, Health Assessment Questionnaire), mišični encimi.

IZ = interval zaupanja; N = število bolnikov; TIS = skupni rezultat izboljšanja.

V obdobju 24-tedenskega odprtega podaljšanja (OLE, Open Label Extension) je 91 preiskovancev prejelo nadaljnjih 6 infuzijskih ciklov zdravila Octagam 100 mg/ml vsake 4 tedne. V tem obdobju je bilo dovoljeno zmanjševanje sočasnega imunosupresivnega zdravljenja in pri 15 % preiskovancev je bilo mogoče odmerjanje kortikosteroidov zmanjšati.

Za vse končne opazovane dogodke učinkovitosti do konca 40. tedna se je odziv v skupini z zdravilom Octagam 100 mg/ml ohranil od prvega obdobja. Preiskovanci v skupini, ki je prejela placebo, so dosegli podoben odziv po prehodu na zdravilo Octagam 100 mg/ml v obdobju podaljška (glejte preglednico 2).

Preglednica 2. Skupni rezultat izboljšanja –delež odzivnih oseb v 40. tednu

Odziv TIS v 40. tednu	Octagam 100 mg/ml	Placebo/Octagam 100 mg/ml	Skupaj
Število (%) odzivnih oseb			
Vsaj minimalno izboljšanje	32/45 (71,11 %)	32/46 (69,57 %)	64/91 (70,33 %)
95 % IZ	57,87; 84,35	56,27; 82,86	60,94; 79,72

Skupaj je bilo danih 664 infuzijskih ciklov zdravila Octagam 100 mg/ml v celotni študiji. Skupaj je imelo neželene učinke zaradi zdravljenja, ki so se obravnavali kot povezani s študijskim zdravilom, 62 (65,3 %) preiskovancev; večina je bila po intenzivnosti blaga (207/282).

Med študijo ni noben od bolnikov izpolnjeval meril za intravaskularno hemolizo.

Med študijo je bila največja dovoljena hitrost infundiranja zmanjšana z 0,12 ml/kg/min na 0,04 ml/kg/min. Za obdobje, nadzorovano s placebom in za celotno študijo so bile stopnje incidence, prilagojene za izpostavljenost, za trombembolične dogodke dosledno manjše v

analizah »po zmanjšanju« (1,54 na 100 bolnikov-mesecev ter 0,54 po zmanjšanju za celotno študijo). Zato se priporoča uporaba najmanjše možne hitrosti infundiranja pri bolnikih z DM z dejavniki tveganja (glejte tudi poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Na pediatrični populaciji niso opravili posebnih študij z zdravilom Octagam 100 mg/ml.

Vendar pa je bila prospektivna, odprta študija faze III 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. Klinična učinkovitost je bila zadovoljiva, saj je bilo število dni z okužbami ali zvišano telesno temperaturo in število dni izostajanja od pouka nizko, vrsta in resnost okužb pa je bila primerljiva s tistimi pri normalni populaciji. Niso ugotovili hudih okužb, ki bi zahtevale hospitalizacijo. Omembe vredno je tudi, da je bilo število okužb manjše, ko se je vzdrževala raven IgG v plazmi okrog vrednosti 6 g/l, v primerjavi s primeri, ko je bila raven IgG v plazmi okoli 4 g/l.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Humani polispecifični imunoglobulin je takoj po intravenski uporabi 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 imunskim sistemom. Njegova razpolovna doba se lahko razlikuje med bolniki, še posebej pri bolnikih s primarno imunsko pomanjkljivostjo. Pri zdravilu Octagam 100 mg/ml niso bili zbrani formalni farmakokinetični podatki za bolnike z imunsko pomanjkljivostjo.

IgG in kompleksi IgG se razgradijo v celicah retikuloendotelijskega sistema.

Pediatrična populacija

Na pediatrični populaciji niso opravili posebnih študij z zdravilom Octagam 100 mg/ml.

Vendar pa je bila prospektivna, odprta študija faze III 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 C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja $11,1 \pm 1,9$ g/l; povprečna najmanjša raven je bila $6,2 \pm 1,8$ g/l. Končna razpolovna doba IgG v celotni vrednosti je bila 36 ± 11 dni z mediano 34 dni. Volumen porazdelitve za IgG v celotni vrednosti je bil $3,7 \pm 1,4$ l, celoten telesni očistek je $0,07 \pm 0,02$ 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 100 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 ($t_{1/2}$) = 180 mi.e./ml (odmerek: 0,4 g/kg);
- serumski titer po 22 dneh ($t_{1/2}$) = 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, pa 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

3 leta

Po prvem odprtju je treba zdravilo takoj porabiti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Vsebnik shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko vzamete iz hladilnika za obdobje do 9 mesecev (pri čemer ne smete preseči datuma izteka roka uporabnosti) in shranjujete pri temperaturi $\leq 25^{\circ}\text{C}$. Ob koncu tega obdobja zdravila ne smete ponovno ohladiti in ga je treba zavreči. Datum, ko je bilo zdravilo vzeto iz hladilnika, zabeležite na zunanjo ovojnino.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Velikost pakiranja:

2 g	v	20 ml
5 g	v	50 ml
6 g	v	60 ml
10 g	v	100 ml
20 g	v	200 ml
3 x 10 g	v	3 x 100 ml
3 x 20 g	v	3 x 200 ml
30 g	v	300 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

20 ml raztopine v 30 ml viali.

50 ml raztopine v 70 ml steklenici.

60 ml raztopine v 70 ml steklenici.

100 ml raztopine v 100 ml steklenici.

200 ml raztopine v 250 ml steklenici.

300 ml raztopine v 300 ml steklenici.

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

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 blede 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/09/01142/001-008

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18.12.2009

Datum zadnjega podaljšanja: 26.02.2018

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

01.01.2025