

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Octagam 10%

roztwór do infuzji

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg)

1 ml roztworu zawiera:

Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg) 100 mg
(o czystości co najmniej 95% IgG)

Każda fiolka po 20 ml zawiera 2 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej.

Każda butelka po 50 ml zawiera 5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej.

Każda butelka po 60 ml zawiera 6 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej.

Każda butelka po 100 ml zawiera 10 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej.

Każda butelka po 200 ml zawiera 20 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej.

Każda butelka po 300 ml zawiera 30 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej.

Rozkład podklas IgG (wartości przybliżone):

IgG₁ około 60%

IgG₂ około 32%

IgG₃ około 7%

IgG₄ około 1%

Minimalne stężenie IgG przeciwko odrze wynosi 9 IU/ml.

Maksymalna zawartość IgA wynosi 400 mikrogramów/ml.

Wytwarzany z osocza ludzkiego pochodzącego od dawców.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 69 mg sodu na 100 ml, co odpowiada 3,45% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia sodu przez dorosłych, które wynosi 2 g.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Przezroczysty lub lekko opalizujący roztwór, bezbarwny lub lekko żółty. Wartość pH roztworu wynosi 4,5 – 5,0; jego osmolalność wynosi ≥ 240 mOsmol/kg.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie substytucyjne u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (0-18 lat) w przypadku:

- Zespołów pierwotnych niedoborów odporności (PID) z upośledzonym wytwarzaniem przeciwciał
- Zespołów wtórnych niedoborów odporności (SID) u pacjentów z ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami, nieskutecznym leczeniem przeciwdrobnoustrojowym lub **potwierdzoną swoistą nieskutecznością przeciwciał (PSAF)*** lub stężeniem IgG < 4 g/l.

*PSAF=niezdolność do osiągnięcia co najmniej 2-krotnego zwiększenia miana IgG w reakcji na szczepionki przeciwko pneumokokom zawierające antygen polisacharydowy i polipeptydowy.

Profilaktyka przeciwko odrze przed i po ekspozycji u podatnych dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku 0-18 lat), u których czynne szczepienie jest przeciwwskazane lub niezalecane.

Należy również wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące dożylnego stosowania immunoglobulin ludzkich w profilaktyce przed odrą i po ekspozycji oraz w ramach czynnej immunizacji.

Immunomodulacja u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (0-18 lat) w następujących przypadkach:

- Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu zwiększenia ilości płytek krwi.
- Zespół Guillaina-Barrégo
- Choroba Kawasaki (w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, patrz punkt 4.2)
- Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP). Dostępne jest tylko ograniczone doświadczenie w stosowaniu dożylnych immunoglobulin u dzieci z CIDP.
- Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

Immunomodulacja u dorosłych z:

- Czynnym zapaleniem skórno-mięśniowym leczonym lekami immunosupresyjnymi, w tym kortykosteroidami, lub z nietolerancją na tego typu leki, albo przeciwwskazaniami do ich stosowania.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie IVIg należy rozpocząć i monitorować pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń układu immunologicznego.

Dawkowanie

Dawka i sposoby dawkowania są zależne od wskazania.

Może być konieczne indywidualne ustalenie dawki dla pacjenta w zależności od odpowiedzi klinicznej. Dawka ustalana na podstawie masy ciała może wymagać modyfikacji w przypadku pacjentów z niedowagą lub nadwagą. U pacjentów z nadwagą dawka powinna być oparta na standardowej fizjologicznej masie ciała.

Poniższe schematy dawkowania są wskazówkami:

Leczenie substytucyjne w pierwotnych niedoborach odporności

- Schemat dawkowania powinien doprowadzić do osiągnięcia stężenia minimalnego IgG (oznaczony przed kolejną infuzją) wynoszącego co najmniej 6 g/l lub w normalnym zakresie referencyjnym dla wieku danej populacji. Leczenie wymaga prowadzenia przez okres 3-6 miesięcy od momentu rozpoczęcia do uzyskania stanu wyrównania niedoborów (stężenie IgG stanu stacjonarnego). Zalecaną dawką początkową jest 0,4 - 0,8 g/kg mc. podawaną jednorazowo, a następnie stosuje się 0,2g/kg mc. podawane co 3-4 tygodnie.
- Wymaganą dawką do osiągnięcia poziomu IgG 6 g/l jest 0,2-0,8 g/kg mc. na miesiąc. Odstępy pomiędzy dawkami, kiedy został osiągnięty stan stabilny, powinny wynosić od 3 do 4 tygodni.
- Oznaczenia i oceny stężeń minimalnych IgG należy dokonywać w odniesieniu do częstości występowania infekcji. W celu zmniejszenia częstości występowania infekcji bakteryjnych, konieczne może być zwiększenie dawki i dążenie do wyższego stężenia minimalnego.

Leczenie substytucyjne we wtórnych niedoborach odporności (zdefiniowanych w punkcie 4.1)

Zalecana dawka wynosi 0,2-0,4 g/kg mc. co 3-4 tygodni.

Stężenie minimalne IgG powinno być oznaczane i analizowane w odniesieniu do częstości występowania zakażeń. Dawkę należy zmodyfikować w razie potrzeby w celu osiągnięcia optymalnej ochrony przed zakażeniami; u pacjentów z uporczywymi zakażeniami konieczne może być zwiększenie dawki, natomiast u pacjentów bez zakażeń można rozważyć zmniejszenie dawki.

Profilaktyka przeciwko odrze przed lub po ekspozycji

Profilaktyka po ekspozycji

Jeśli podatny pacjent był narażony na odrę, wtedy dawka 0,4 g/kg mc. podana tak szybko, jak to możliwe i w ciągu 6 dni od chwili ekspozycji, powinna zapewnić stężenie przeciwciał przeciwko odrze w surowicy > 240 mIU/ml przez okres co najmniej 2 tygodni. Po 2 tygodniach należy sprawdzić i udokumentować stężenie w surowicy. W celu utrzymania stężenia w surowicy > 240 mIU/ml może być konieczne podanie kolejnej dawki 0,4 g/kg mc., co można powtórzyć raz po 2 tygodniach.

Jeśli pacjent z PID/SID był narażony na odrę i regularnie otrzymuje IVIg w postaci infuzji, należy rozważyć podanie dodatkowej dawki IVIg tak szybko, jak to możliwe i w ciągu 6 dni od chwili ekspozycji. Dawka 0,4 g/kg mc. powinna zapewnić stężenie przeciwciał przeciwko odrze w surowicy > 240 mIU/ml przez okres co najmniej 2 tygodni.

Profilaktyka przed ekspozycją

Jeśli u pacjenta z PID/SID istnieje ryzyko narażenia na odrę w przyszłości i otrzymuje on dawkę podtrzymującą IVIg mniejszą niż 0,53 g/kg co 3-4 tygodnie, dawkę tę należy zwiększyć jednorazowo do 0,53 g/kg. Powinno to zapewnić stężenie przeciwciał przeciwko odrze w surowicy wynoszące > 240 mIU/ml przez okres co najmniej 22 dni po infuzji.

Immunomodulacja w poniższych chorobach:

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna

Istnieją dwa alternatywne schematy leczenia:

- 0,8 - 1 g/kg mc. w 1. dniu leczenia; dawkę tę można powtórzyć jednorazowo w ciągu 3 dni.
- 0,4 g/kg mc. na dobę przez okres 2-5 pięciu dni.

- W przypadku nawrotu choroby leczenie można powtórzyć.

Zespół Guillaina-Barrégo:

- 0,4 g/kg mc. dziennie przez okres 5 dni (można powtórzyć dawkę w razie nawrotu).

Choroba Kawasaki:

- Podawać pojedynczą dawkę 2,0 g/kg mc. Pacjentom należy równocześnie podawać kwas acetylosalicylowy.

Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP):

Dawka początkowa: 2 g/kg podzielone na 2-5 kolejnych dni

Dawki podtrzymujące:

1 g/kg w ciągu 1-2 kolejnych dni co 3 tygodnie.

Efekt leczenia należy oceniać po każdym cyklu; jeśli po 6 miesiącach nie można zaobserwować żadnego efektu leczenia, leczenie należy przerwać.

Jeżeli leczenie jest skuteczne, decyzję o zastosowaniu leczenia długoterminowego podejmuje lekarz w zależności od odpowiedzi pacjenta i utrzymywania się odpowiedzi. Dawkowanie i odstępy między kolejnymi dawkami należy dostosować do przebiegu choroby w każdym przypadku.

Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

Dawka początkowa: 2 g/kg podzielone w ciągu 2-5 kolejnych dni

Dawka podtrzymująca: 1 g/kg co 2 do 4 tygodni lub 2 g/kg co 4 do 8 tygodni.

Efekt leczenia należy oceniać po każdym cyklu; jeśli po 6 miesiącach nie można zaobserwować żadnego efektu leczenia, leczenie należy przerwać.

Jeżeli leczenie jest skuteczne, decyzję o zastosowaniu leczenia długoterminowego podejmuje lekarz w zależności od odpowiedzi pacjenta i utrzymywania się odpowiedzi. Dawkowanie i odstępy między kolejnymi dawkami należy dostosować do przebiegu choroby w każdym przypadku.

Zapalenie skórno-mięśniowe (DM)

2 g/kg mc. podzielone na jednakowe dawki podawane w ciągu 2-5 kolejnych dni co 4 tygodnie.

Efekt leczenia należy oceniać po każdym cyklu; jeśli po 6 miesiącach nie można zaobserwować żadnego efektu leczenia, leczenie należy przerwać.

Jeżeli leczenie jest skuteczne, decyzję o zastosowaniu leczenia długoterminowego podejmuje lekarz w zależności od odpowiedzi pacjenta i utrzymywania się odpowiedzi (patrz punkt 5.1). Dawkowanie i odstępy między kolejnymi dawkami należy dostosować do przebiegu choroby w każdym przypadku.

Poniższa tabela zawiera podsumowanie odnośnie wskazówek dotyczących dawek leku:

Wskazanie	Dawka	Częstotliwość wstrzyknięć
<u>Leczenie substytucyjne</u>		
Pierwotne niedobory odporności	Dawka początkowa: 0,4-0,8 g/kg Dawka podtrzymująca: 0,2-0,8 g/kg	co 3 - 4 tygodnie
Wtórne niedobory odporności (zdefiniowane w punkcie 4.1)	0,2-0,4 g/kg	co 3 - 4 tygodnie
<u>Profilaktyka przeciwko odrze przed lub po ekspozycji:</u>		
Profilaktyka po ekspozycji u podatnych pacjentów	0,4 g/kg mc.	Tak szybko, jak to możliwe, w ciągu 6 dni, ewentualnie powtórzyć raz po 2 tygodniach, aby utrzymać stężenie przeciwciał przeciwko odrze w surowicy na poziomie > 240 mIU/ml
Profilaktyka po ekspozycji u pacjentów z PID/SID	0,4 g/kg mc.	Jako uzupełnienie leczenia podtrzymującego, podawane jako dodatkowa dawka w ciągu 6 dni od ekspozycji
Profilaktyka przed ekspozycją u pacjentów z PID/SID	0,53 g/kg mc.	Jeśli pacjent otrzymuje dawkę podtrzymującą mniejszą niż 0,53 g/kg mc. co 3-4 tygodnie, dawkę tę należy zwiększyć jednokrotnie do co najmniej 0,53 g/kg mc.
<u>Immunomodulacja:</u>		
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna	0,8 – 1 g/kg albo 0,4 g/kg mc./dobę	w 1. dniu, z możliwością powtórzenia w ciągu 3 dni przez 2-5 dni
Zespół Guillaina-Barrégo	0,4 g/kg mc./dobę	przez 5 dni
Choroba Kawasaki	2 g/kg mc.	w dawce jednorazowej w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym
Przewlekła zapalna poliradiokuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP)	Dawka początkowa: 2 g/kg mc. Dawka podtrzymująca: 1 g/kg mc.	W dawkach podzielonych w ciągu 2-5 dni co 3 tygodnie w dawkach podzielonych w ciągu 1-2 dni

Wskazanie	Dawka	Częstotliwość wstrzyknięć
Wielooogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)	Dawka początkowa: 2 g/kg mc. Dawka podtrzymująca: 1g/kg mc. albo 2 g/kg mc.	w dawkach podzielonych w ciągu 2-5 kolejnych dni co 2-4 tygodnie albo co 4-8 tygodni w dawkach podzielonych w ciągu 2-5 dni
Zapalenie skórno-mięśniowe (DM) u dorosłych	2 g/kg mc.	co 4 tygodnie, podzielone na jednakowe dawki podawane w ciągu 2-5 kolejnych dni

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0-18 lat) nie różni się od dawkowania u dorosłych, ponieważ dla każdego ze wskazań jest ono określone na podstawie masy ciała i musi być dostosowane do odpowiedzi klinicznych w stanach wymienionych powyżej.

Upośledzenie czynności wątroby

Nie ma dostępnych dowodów uzasadniających modyfikację dawki.

Upośledzenie czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki, chyba że jest to wymagane ze względów klinicznych, patrz punkt 4.4.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki, chyba że jest to wymagane ze względów klinicznych, patrz punkt 4.4.

Sposób podawania

Do podania dożylnego.

Produkt leczniczy Octagam 10% powinien być podawany dożylnie w postaci infuzji z szybkością początkową 0,6 ml/kg/godz. przez 30 minut. Patrz punkt 4.4. W razie wystąpienia działania niepożądanego należy zmniejszyć szybkość infuzji lub przerwać podawanie produktu. W przypadku dobrej tolerancji szybkość podawania może być stopniowo zwiększona, maksymalnie do 7,2 ml/kg/godz.

U pacjentów narażonych na ryzyko wystąpienia niepożądanych działań zakrzepowo-zatorowych produkty IVIg należy podawać z minimalną szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej dawce.

Uważa się, że pacjenci z zapaleniem skórno-mięśniowym są narażeni na większe ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz punkt 4.4) i w związku z tym należy ich ściśle monitorować, a szybkość infuzji nie powinna przekraczać 2,4 ml/kg/godz.

Linie do infuzji można przepłukać przed i po podaniu produktu Octagam 10% 0,9% roztworem soli fizjologicznej lub 5% roztworem dekstrozyw wodzie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (ludzkie immunoglobuliny) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkty 4.4 i 6.1).

Pacjenci z selektywnym niedoborem IgA, u których powstaną przeciwciała przeciwko IgA, bowiem podanie produktu zawierającego IgA może spowodować reakcję anafilaktyczną.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niniejszy produkt leczniczy zawiera 90 mg/ml maltozy jako substancję pomocniczą. Interakcja maltozy w oznaczeniach stężenia glukozy we krwi może prowadzić do fałszywie zawyżonych odczytów stężenia glukozy, a w konsekwencji do niewłaściwego podania insuliny prowadzącego do zagrażającej życiu hipoglikemii i zgonu. Ukrycie stanu hipoglikemicznego przez fałszywie zawyżone odczyty stężenia glukozy może również doprowadzić do nieleczenia prawdziwej hipoglikemii (patrz punkt 4.5). Informacje dotyczące ostrej niewydolności nerek zostały podane poniżej.

Możliwość identyfikacji

Należy wyraźnie zarejestrować nazwę i numer serii podanego produktu, aby poprawić możliwość identyfikacji biologicznych produktów leczniczych.

Środki ostrożności podczas stosowania

Można uniknąć potencjalnych powikłań, upewniając się, że pacjent:

- nie jest uczulony na normalną ludzką immunoglobulinę podając początkowo produkt z niewielką szybkością (0,6 do 1,2 ml/kg/godz.).
- jest starannie monitorowany pod kątem jakichkolwiek objawów przez cały czas infuzji. W szczególności przez cały czas pierwszej infuzji i przez jedną godzinę od jej zakończenia należy monitorować pacjentów nieleczonych uprzednio normalną ludzką immunoglobuliną, pacjentów, u których zmieniono produkt IVIg lub razie dużego odstępu czasowego od poprzedniej infuzji w kontrolowanej placówce opieki zdrowotnej w celu wykrycia objawów możliwych działań niepożądanych i zapewnienia możliwości natychmiastowego zastosowania leczenia w przypadku wystąpienia problemów. Wszyscy inni pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 20 minut po podaniu produktu.

U wszystkich pacjentów podawanie IVIg wymaga:

- odpowiedniego nawodnienia przed rozpoczęciem infuzji IVIg;
- monitorowania produkcji moczu;
- monitorowania stężenia kreatyniny w surowicy;
- unikania jednoczesnego podawania diuretyków pętlowych (patrz punkt 4.5).

W razie wystąpienia działania niepożądanego należy zmniejszyć szybkość infuzji lub przerwać podawanie produktu. Niezbędne leczenie zależy od charakteru i ciężkości działania niepożądanego.

Reakcje związane z infuzją

Niektóre działania niepożądane (np. ból głowy, uderzenia gorąca, dreszcze, ból mięśni, świszczący oddech, częstoskurcz, ból okolicy łędźwiowej, nudności i niedociśnienie) mogą być związane z szybkością infuzji. Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących szybkości podawania zawartych w punkcie 4.2. Pacjent musi być poddany ścisłej kontroli i obserwacji przez cały czas trwania infuzji.

Działania niepożądane mogą występować z większą częstotliwością w przypadku:

- pacjentów, którzy po raz pierwszy otrzymali normalną ludzką immunoglobulinę lub rzadziej w przypadku zastosowania innego produktu normalnej ludzkiej immunoglobuliny lub w przypadku, gdy od ostatniego podania upłynął długi czas.
- pacjentów z nieleczonym zakażeniem lub przewlekłym stanem zapalnym

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości występują rzadko.

Reakcja anafilaktyczna może wystąpić u pacjentów

- z niewykrywalną zawartością IgA, u których występują przeciwciała przeciwko IgA
- którzy uprzednio tolerowali leczenie normalną ludzką immunoglobuliną

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardową procedurę medyczną dotyczącą wstrząsu.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Istnieją kliniczne dowody odnośnie związku między podawaniem IVIg a incydentami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak: zawał mięśnia sercowego, epizod naczyniowo-mózgowy (w tym udar), zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich, które są uważane za związane ze względnym wzrostem lepkości krwi na skutek wysokiej podaży immunoglobuliny u pacjentów z grupy ryzyka. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania i podawania IVIg pacjentom z nadwagą oraz pacjentom z istniejącymi czynnikami ryzyka incydentów zakrzepowych (takich jak: podeszły wiek, nadciśnienie, cukrzyca, zapalenie skórno-mięśniowe i występowanie w przeszłości choroby naczyniowej lub epizodów zakrzepowych, pacjenci z nabytymi lub dziedzicznymi zaburzeniami zakrzepowymi, pacjenci unieruchomieni przez długi okres, pacjenci z ciężką hipowolemią, pacjenci z chorobami zwiększającymi lepkość krwi).

U pacjentów narażonych na niepożądane działania zakrzepowo-zatorowe produkty IVIg należy podawać z minimalną szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej dawce.

Ostra niewydolność nerek

U pacjentów poddawanych leczeniu IVIg odnotowano przypadki ostrej niewydolności nerek. U większości z nich występowały czynniki podwyższonego ryzyka, takie jak: istniejąca wcześniej niewydolność nerek, cukrzyca, hipowolemia, nadwaga, jednoczesne przyjmowania nefrotoksycznych produktów leczniczych lub wiek powyżej 65 lat.

Parametry czynności nerek należy ocenić przed infuzją IVIg, zwłaszcza u pacjentów z podejrzeniem zwiększonego ryzyka ostrej niewydolności nerek, a następnie w odpowiednich odstępach czasu. U pacjentów z ryzykiem ostrej niewydolności nerek produkty IVIg powinny być podawane z możliwie najmniejszą szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej dawce. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek należy rozważyć przerwanie stosowania IVIg.

Podczas gdy odnotowane przypadki zaburzenia czynności nerek oraz ostrej niewydolności nerek związane były ze stosowaniem wielu licencjonowanych produktów IVIg, które zawierają różne substancje pomocnicze, jak sacharoza, glukoza i maltoza, produkty zawierające sacharozę jako stabilizator były za nie odpowiedzialne nieproporcjonalnie częściej. U pacjentów z grupy ryzyka należy rozważyć zastosowanie produktów IVIg, które nie zawierają tych substancji pomocniczych. Produkt leczniczy Octagam 10% zawiera maltozę (patrz substancje pomocnicze powyżej).

Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (AMS)

W związku z terapią IVIg zgłaszano zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Zespół z reguły rozpoczynał się w ciągu od kilku godzin do 2 dni po terapii IVIg. W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) często stwierdza się pleocytozę do kilku tysięcy komórek na mm³, głównie granulocytów, oraz stężenia białka podwyższone do kilkuset mg/dl. AMS może występować częściej w związku z leczeniem dużymi dawkami IVIg (2 g/kg mc.).

Pacjenci z takimi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi powinni przejść dokładną ocenę neurologiczną, włącznie z badaniem PMR, w celu wykluczenia innych przyczyn zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Przerwanie leczenia IVIg powodowało remisję AMS w ciągu kilku dni bez żadnych następstw.

Niedokrwistość hemolityczna

Produkty IVIg mogą zawierać przeciwciała grup krwi, które mogą działać jak hemolizyny i indukować w warunkach *in vivo* opłaszczanie krwinek czerwonych immunoglobuliną, powodując dodatnią bezpośrednią reakcję antyglobulinową (test Coombsa), a w rzadkich przypadkach hemolizę. W wyniku terapii IVIg może rozwinąć się niedokrwistość hemolityczna spowodowana zwiększoną sekwestracją krwinek czerwonych. Pacjenci przyjmujący IVIg powinni być monitorowani pod kątem objawów klinicznych i symptomów hemolizy (patrz punkt 4.8.).

Neutropenia/leukopenia

Zgłoszono przypadki przejściowego zmniejszenia liczby neutrofili i/lub neutropenii, niekiedy ciężkie. Zwykle dochodzi do tego w ciągu godzin lub dni po podaniu IVIg i ustępuje samoistnie w ciągu 7 do 14 dni.

Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI)

Istnieją doniesienia o ostrym, niekardiogenym obrzęku płuc [ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI)] u pacjentów otrzymujących IVIg. TRALI charakteryzuje się ciężką hipoksją, dusznością, przyspieszonym oddechem, sinicą, gorączką i niedociśnieniem. Objawy TRALI zwykle występują w ciągu 6 godzin po infuzji, często w ciągu 1-2 godzin. W związku z tym pacjenci otrzymujący IVIg muszą być monitorowani, a w razie wystąpienia działań niepożądanych ze strony płuc, infuzja musi być natychmiast przerwana. TRALI jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu i wymaga natychmiastowego leczenia w warunkach oddziału intensywnej opieki.

Wpływ na wyniki testów serologicznych

Po podaniu immunoglobuliny, przejściowy wzrost we krwi pacjentów biernie przeniesionych różnych przeciwciał może dawać fałszywie dodatnie wyniki testów serologicznych.

Biernie przeniesione przeciwciała przeciwko antygenom erytrocytów (np. A, B lub D) mogą zaburzać wyniki niektórych testów serologicznych, na przykład bezpośredniego testu antyglobulinowego (DAT, bezpośredni test Coombsa).

Czynniki zakaźne

Standardowe czynności zapobiegające zakażeniom związanym ze stosowaniem produktów leczniczych otrzymywanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badanie indywidualnych donacji i puli osocza na obecność specyficznych markerów zakażeń oraz stosowanie skutecznych procedur inaktywacji/usuwania wirusów w procesie wytwarzania. Mimo to, przy podawaniu leków wytwarzanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to także nieznanymi lub powstających wirusów i innych patogenów.

Uważa się, że podjęte czynności w stosunku do wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HBV i HCV, są skuteczne.

Podejmowane środki ostrożności mogą mieć ograniczone zastosowanie w przypadku wirusów bezotoczkowych, takich jak wirus zapalenia wątroby typu A (HAV) oraz parwovirus B19.

Pocieszający jest fakt, że z dotychczasowego doświadczenia klinicznego wynika, iż za pośrednictwem immunoglobulin nie dochodzi do przenoszenia wirusa zapalenia wątroby typu A lub parwovirusa B19 oraz że przypuszcza się, iż skład przeciwciał stanowi ważny czynnik w ochronie przeciwko zakażeniom wirusowym.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 69 mg sodu na 100 ml, co odpowiada 3,45% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia sodu przez dorosłych, które wynosi 2g.

(Fałszywie) podwyższony wskaźnik sedymentacji erytrocytów

U pacjentów leczonych produktami IVIg wskaźnik sedymentacji erytrocytów (ESR) może być fałszywie podwyższony (wzrost niezapalny).

Przeciążenie układu krążenia (objętościowe)

Przeciążenie układu krążenia (objętościowe) może występować, gdy objętość podawanego produktu leczniczego IVIg (lub dowolnego innego produktu krwio- lub osoczipochodnego) oraz innych zbieżnych wlewów powoduje ostrą hiperwolemie i ostry obrzęk płuc.

Odczyny miejscowe w miejscu wstrzyknięcia:

Zidentyfikowano odczyny miejscowe w miejscu wstrzyknięcia, które mogą obejmować wynaczynienie, rumień w miejscu infuzji, świąd w miejscu infuzji i inne podobne objawy.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci i młodzieży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionki zawierające żywe atenuowane wirusy

Podanie immunoglobulin może osłabić przez okres od przynajmniej 6 tygodni do 3 miesięcy skuteczność szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy, takich jak szczepionki przeciwko odrze, różyczce, śwince i ospie wietrznej. Szczepienie szczepionkami zawierającymi żywe atenuowane wirusy powinno być wykonane w odstępie trzech miesięcy od podania tego produktu leczniczego. W przypadku szczepionki przeciwko odrze skuteczność ta może być obniżona do 1 roku. Dlatego przed podaniem szczepionki przeciwko odrze zaleca się oznaczenie u pacjenta poziomu przeciwciał.

Diuretyki pętlowe

Unikanie jednoczesnego podawania diuretyków pętlowych.

Badanie stężenia glukozy we krwi

Niektóre testy stosowane do oznaczenia stężenia glukozy we krwi (na przykład za pomocą dehydrogenazy glukozowej pirolochinolinochinonu (GDH-PQQ) lub oksydoreduktazy glukozowej) błędnie rozpoznają maltozę (90 mg/ml) zawartą w leku Octagam 10% jako glukozę. To może prowadzić do błędnego zawiązania odczytów stężenia glukozy podczas infuzji oraz przez okres około 15 godzin po zakończeniu infuzji, a w konsekwencji do niewłaściwego zastosowania insuliny skutkującego zagrożeniem życia hipoglikemią. Także w przypadkach prawdziwej hipoglikemii może nie nastąpić leczenie, jeśli dojdzie do zamaskowania stanu hipoglikemicznego z powodu błędnie zawiązanych odczytów stężenia. Dlatego też podczas podawania leku Octagam

10% lub innych podawanych pozajelitowo produktów zawierających maltozę oznaczanie stężenia glukozy musi być przeprowadzane z użyciem metod specyficznych dla glukozy.

Należy uważnie przeczytać informacje dotyczące systemu oznaczania stężenia glukozy, w tym pasków testowych, aby stwierdzić, czy dany system jest odpowiedni do badania podczas jednoczesnego stosowania produktów pozajelitowych zawierających maltozę. W przypadku pojawienia się wątpliwości należy skontaktować się z wytwórcą systemu w celu ustalenia, czy dany produkt jest odpowiedni do badania podczas jednoczesnego stosowania produktów pozajelitowych zawierających maltozę.

Dzieci i młodzież

Wymienione interakcje dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci i młodzieży.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży nie zostało ustalone w kontrolowanych badaniach klinicznych i dlatego powinien być on podawany kobietom w ciąży ze szczególną ostrożnością. Wykazano, że produkty lecznicze IVIg przenikają przez łożysko, co nasila się podczas trzeciego trymestru. Kliniczne doświadczenia dotyczące stosowania immunoglobulin wskazują, że nie mają one szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój płodu czy noworodka.

Karmienie piersią

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego w okresie ciąży u ludzi w kontrolowanych badaniach klinicznych, dlatego też należy go podawać matkom karmiącym piersią wyłącznie z zachowaniem ostrożności. Immunoglobuliny są wydzielane do mleka matki. Nie przewiduje się żadnego niekorzystnego wpływu na noworodki/dzieci karmione piersią.

Płodność

Kliniczne doświadczenie dotyczące stosowania immunoglobulin sugeruje, że nie należy oczekiwać ich szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Produkt Octagam 10% nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże pacjenci, u których w trakcie leczenia wystąpiły działania niepożądane, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tych działań.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane powodowane przez normalne ludzkie immunoglobuliny (w malejącej częstości) obejmują (patrz także punkt 4.4):

- dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, niskie ciśnienie krwi oraz umiarkowany ból w dolnej części pleców.
- odwracalne reakcje hemolityczne, zwłaszcza u pacjentów z grupą krwi A, B lub AB, oraz (rzadko) niedokrwistość hemolityczną wymagającą przetoczenia produktów krwiopochodnych.

- (rzadko) nagły spadek ciśnienia krwi i wstrząs anafilaktyczny, nawet w przypadku, gdy pacjent nie wykazywał nadwrażliwości na lek po poprzednim podaniu.
- (rzadko) przemijające reakcje skórne (włącznie z toczniem rumieniowatym skórnym - częstość nieznana)
- (bardzo rzadko) zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich.
- przypadki przemijającego jałowego zapalenia opon mózgowych.
- przypadki wzrostu poziomu kreatyniny w surowicy i(lub) ostrej niewydolności nerek.
- przypadki ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc (TRALI).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela została przygotowana zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów - SOC i zalecane terminy [ang. *Preferred Term Level*]).

Częstość występowania oceniono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej kategorii z klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są przedstawione od najpoważniejszych do najmniej poważnych.

Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych z produktem Octagam 10%:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA (SOC) zgodnie z przyjętą kolejnością:	Działanie niepożądane	Częstość na pacjenta	Częstość na infuzję
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość, leukopenia, limfopenia	niezbyt często	niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego (patrz punkt 4.4)	nadwrażliwość	często	często
Zaburzenia oka	niewyraźne widzenie	niezbyt często	niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bardzo często	często
	zawroty głowy	często	niezbyt często
	parestezja, drżenie	niezbyt często	niezbyt często
	zdarzenie mózgowo-naczyniowe (patrz punkt 4.4), niedoczulica, zawał mózgu	niezbyt często	rzadko
Zaburzenia serca	tachykardia	często	niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	często	często
	zakrzepica (patrz punkt 4.4)	niezbyt często	rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	często	często
	wymioty	często	niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i zaburzenia tkanki łącznej	ból mięśni, ból kończyny	często	niezbyt często
	ból pleców, ból stawów, skurcze mięśni	niezbyt często	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	niezbyt często	niezbyt często
	zator tętnicy płucnej (patrz punkt 4.4)	niezbyt często	rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	często	często
	uczucie zmęczenia, reakcja w miejscu podania, dreszcze	często	niezbyt często

	ból w klatce piersiowej, astenia, obrzęk obwodowy, złe samopoczucie	niezbyt często	niezbyt często
Badania diagnostyczne	wzrost aktywności enzymów wątrobowych dodatni wynik testu Coombsa	często	niezbyt często
	zmniejszenie stężenia hemoglobiny	niezbyt często	niezbyt często

Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone po wprowadzeniu leku Octagam 10% do obrotu.

Określenie częstości występowania działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu leku do obrotu na podstawie dostępnych danych jest niemożliwe.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA (SOC) zgodnie z przyjętą kolejnością:	Działanie niepożądane (preferowane terminy)	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość hemolityczna;	nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego (patrz punkt 4.4)	wstrząs anafilaktyczny;	nieznana
	reakcja anafilaktyczna;	nieznana
	reakcja rzekomoanafilaktyczna;	nieznana
	obrzęk naczynioruchowy;	nieznana
	obrzęk twarzy	nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	przewodnienie; (pseudo)hiponatremia	nieznana nieznana
Zaburzenia psychiczne	stan splątania;	nieznana
	niepokój;	nieznana
	lęk;	nieznana
	nerwowość	nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	aseptyczne zapalenie opon mózgowych;	nieznana
	utrata przytomności;	nieznana
	zaburzenie mowy;	nieznana
	migrena;	nieznana
	światłowstręt;	nieznana
Zaburzenia oka	upośledzenie widzenia	nieznana
Zaburzenia serca	zawał mięśnia sercowego (patrz 4.4);	nieznana
	dusznica bolesna;	nieznana
	bradykardia;	nieznana
	kołatanie serca;	nieznana
	sinica	nieznana
Zaburzenia naczyniowe	zapaść krążeniowa;	nieznana
	obwodowa niewydolność krążenia;	nieznana
	zapalenie żył;	nieznana
	niedociśnienie;	nieznana
	bladość	nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niewydolność oddechowa;	nieznana
	obrzęk płucny;	nieznana
	skurcz oskrzeli;	nieznana
	hipoksja;	nieznana
	kaszel	nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka;	nieznana
	ból brzucha	nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łuszczenie się skóry;	nieznana
	pokrzywka;	nieznana
	wysypka;	nieznana
	wysypka rumieniowa;	nieznana
	zapalenie skóry;	nieznana
	świąd;	nieznana
	łysienie;	nieznana
	rumień	nieznana

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA (SOC) zgodnie z przyjętą kolejnością:	Działanie niepożądane (preferowane terminy)	Częstość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i zaburzenia tkanki łącznej	ból szyi; osłabienie mięśni; sztywność mięśniowo-szkieletowa	nieznana nieznana nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	ostra niewydolność nerek (patrz 4.4); ból nerek	nieznana nieznana
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	obrzęk; objawy grypopodobne; uderzenia gorąca; zaczerwienienie; uczucie zimna; uczucie ciepła; nadmierne pocenie się; dyskomfort w klatce piersiowej; osapłość; uczucie pieczenia	nieznana nieznana nieznana nieznana nieznana nieznana nieznana nieznana nieznana
Badania diagnostyczne	falszywie zwiększone oznaczenie stężenia glukozy krwi (patrz 4.4)	nieznana

Opis wybranych działań niepożądanych

Opisy wybranych działań niepożądanych, w tym reakcji nadwrażliwości, zdarzeń zakrzepowozatorowych, ostrej niewydolności nerek, zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgoworzeniowych oraz niedokrwistości hemolitycznej, zostały podane w punkcie 4.4.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych z produktem Octagam 5% większość działań niepożądanych zaobserwowanych u dzieci była łagodna, a wiele z nich ustąpiło po zastosowaniu prostych środków, takich jak zmniejszenie szybkości infuzji lub jej tymczasowe przerwanie. Wszystkie zaobserwowane działania niepożądane dotyczyły preparatów IVIg. U populacji pediatrycznej najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym był ból głowy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do nadmiernego przeciążenia ustroju płynami i wzrostu lepkości krwi, w szczególności u pacjentów z grup ryzyka, łącznie z niemowlętami pacjentami starszymi i z zaburzeniami pracy serca lub nerek (patrz punkt 4.4).

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny, normalne ludzkie, przeznaczone do podawania donaczyniowego.

kod ATC: J06BA02

Normalna ludzka immunoglobulina zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim zakresie działania przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym.

Normalna ludzka immunoglobulina zawiera przeciwciała klasy IgG występujące w normalnej populacji.

Produkt wytwarzany jest zwykle z pulowanego osocza pochodzącego od ponad 1000 dawców. Zawiera podklasy immunoglobuliny G ściśle proporcjonalne do podklas zawartych w naturalnym ludzkim osoczu. Odpowiednie dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nieprawidłowo niskie stężenia immunoglobulin G do prawidłowych wartości.

Mechanizm działania przy stosowaniu z innych wskazań niż leczenie substytucyjne nie jest w pełni wyjaśniony.

Badania kliniczne

W prospektywnym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu III fazy badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Octagam 10% u pacjentów cierpiących na samoistną (immunologiczną) plamicę małopłytkową (ITP). Octagam 10% [100 mg/ml] podawano w postaci infuzji przez dwa kolejne dni w dawce 1 g/kg mc./dzień, a pacjenci byli obserwowani przez okres 21 dni oraz w trakcie wizyty kontrolnej w 63 dniu po infuzji. Przeprowadzono ocenę parametrów hematologicznych w 2, 7, 14 i 21 dniu.

W analizie wzięło udział 116 pacjentów; w tym 66 pacjentów z przewlekłym ITP, 49 nowo zdiagnozowanych pacjentów oraz 1 pacjent błędnie zakwalifikowany do badania (nie cierpiał na ITP), którego wykluczono z analizy skuteczności.

Ogólny odsetek odpowiedzi w całej populacji objętej analizą wynosił 80% (95% przedział ufności: 73% do 87%). Odsetki odpowiedzi klinicznej były zbliżone w 2 kohortach: 82% w kohorcie pacjentów z przewlekłym ITP i 78% w kohorcie nowo zdiagnozowanych pacjentów. W przypadku pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź kliniczną, mediana czasu do wystąpienia reakcji płytek krwi wynosiła 2 dni (zakres od 1 do 6 dni).

Ogólna maksymalna szybkość infuzji wynosiła 0,12 ml/kg mc./min. W grupie pacjentów z maksymalną dopuszczalną szybkością infuzji 0,12 ml/kg mc./min (n=90) osiągnięto medianę maksymalnej szybkości infuzji wynoszącą 0,12 ml/kg mc./min (średnia 0,10 ml/kg mc./min). Ogółem u 55% pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane (AE) związane z produktem leczniczym. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE) była podobna w kohorcie pacjentów z przewlekłym ITP i nowo zdiagnozowanych pacjentów. Wszystkie zdarzenia niepożądane (AE) związane z produktem leczniczym miały nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz wszystkie ustąpiły. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi () były ból głowy, zwiększenie częstości akcji serca (konieczne było zgłaszanie zmian częstości tętna nawet tak niewielkich, jak zmiana o > 10 uderzeń/min) i gorączka. U 32 z 116 pacjentów (28%) wystąpiły

zdarzenia niepożądane (AE) związane z infuzją produktu leczniczego podczas lub w ciągu 1 godziny od infuzji podawanych z szybkością $\leq 0,08$ ml/kg mc./min, natomiast u tylko 6 z 54 pacjentów (11%) wystąpiły tego typu zdarzenia niepożądane (AE) w przypadku szybkości 0,12 ml/kg mc./min (jeśli zdarzenia niepożądane wystąpiło po zakończeniu infuzji, przydzielano mu ostatnią zastosowaną szybkość podawania). Nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia hemolizy w związku z badanym produktem leczniczym. Z wyjątkiem 1 pacjenta, nie stosowano poprzedzającej leczenie terapii mającej na celu złagodzenie nietolerancji związanej z infuzją.

Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP)

Badanie retrospektywne obejmowało dane od 46 pacjentów z przewlekłą zapalną poliradikuloneuropatia demielinizacyjną (CIDP), których leczono produktem leczniczym Octagam 5%. Analiza skuteczności obejmowała 24 pacjentów, w tym 11 pacjentów nieleczonych (grupa 1) oraz 13 pacjentów, którzy nie otrzymywali immunoglobulin przez 12 tygodni przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Octagam 5% (grupa 2). Grupa 3 obejmowała 13 innych pacjentów, którzy byli wstępnie leczeni immunoglobulinami (immunoglobuliny podawane w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Octagam 5%). Leczenie uznawano za skuteczne, jeżeli skala ONLS (ang. Overall Neuropathy Limitations Scale – ogólna skala zaawansowania neuropatii) była zmniejszona o przynajmniej jeden punkt w ciągu 4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. W grupach 1 i 2 punktacja była znacząco zmniejszona u 41,7% pacjentów ($p=0,02$). Tylko 3 z 13 pacjentów (23,08%) w grupie 3 (wstępnie leczeni IVIg) wykazywało poprawę pod względem ONLS; 10 pacjentów pozostało stabilnych. U pacjentów wstępnie leczonych IVIg nie spodziewano się obserwować wyraźnej poprawy pod względem ONLS. Średnia wieku badanych pacjentów wynosiła 65 lat, co było wartością wyższą niż w innych badaniach CIDP. U pacjentów starszych niż 65 lat wskaźnik odpowiedzi był niższy niż u młodszych. Jest to zgodne z opublikowanymi danymi.

Zapalenie skórno-mięśniowe (DM)

Do prospektywnego, randomizowanego, wieloośrodkowego, kontrolowanego placebo badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby włączono łącznie 95 dorosłych pacjentów (średnia wieku 53 lata, zakres od 22 do 79 lat; 75% stanowiły kobiety) z zapaleniem skórno-mięśniowym. W pierwszym okresie (16 tygodni) uczestnicy otrzymywali 2 g/kg mc. produktu leczniczego Octagam 10% lub placebo co 4 tygodnie przez 4 cykle infuzji.

Uczestnicy mogli kontynuować stosowanie poprzednio przyjmowanych leków na DM (maksymalne dawkowanie np. dla kortykosteroidów wynosiło 20 mg na dobę równoważności prednizonu), jeśli otrzymywali je w stabilnej dawce przed włączeniem do badania. Podczas pierwszego okresu badania, dawkowanie jednocześnie stosowanych leków na DM musiało być utrzymane na stabilnym poziomie. Około 93% uczestników otrzymywało kortykosteroidy (gdzie około 50% otrzymywało ≤ 10 mg na dobę równoważności prednizonu).

Odsetek uczestników wykazujących odpowiedź (poprawa o ≥ 20 punktów w oparciu o TIS) w 16. tygodniu w całej populacji objętej analizą (ang. Full Analysis Set, FAS) był znacznie większy w grupie produktu leczniczego Octagam 10% niż w grupie placebo (78,72% vs. 43,75%; Różnica: 34,97% [95% CI: 16,70; 53,24; $p=0,0008$], patrz tabela 1).

Tabela 1. Wynik całkowitej poprawy – Odsetek pacjentów wykazujących odpowiedź w 16. tygodniu

Analiza	Odpowiedź w oparciu o TIS	Octagam 10% N=47	Placebo N=48	Różnica Octagam 10% – placebo
Pierwotna (co najmniej minimalna poprawa)	Liczba (%) pacjentów wykazujących odpowiedź	37 (78,72%)	21 (43,75%)	

Analiza	Odpowiedź w oparciu o TIS	Octagam 10% N=47	Placebo N=48	Różnica Octagam 10% – placebo
	Różnica w odsetku odpowiedzi			34,97
	[95% CI] wartość p ^a			[16,70; 53,24] 0,0008
Wtórna Co najmniej umiarkowana poprawa	Liczba (%) pacjentów wykazujących odpowiedź	32 (68,09%)	11 (22,92%)	
	Różnica w odsetku odpowiedzi			45,17
	[95% CI] wartość p ^a			[27,31; 63,03] <0,0001
Wtórna Co najmniej duża poprawa	Liczba (%) pacjentów wykazujących odpowiedź	15 (31,91%)	4 (8,33%)	
	Różnica w odsetku odpowiedzi			23,58
	[95% CI] wartość p ^a			[8,13; 39,03] 0,0062

^aTest Cochran-Mantel-Haenszela

„Co najmniej umiarkowaną poprawę” zdefiniowano jako poprawę o ≥ 40 punktów w oparciu o TIS, a „co najmniej dużą poprawę” zdefiniowano jako poprawę o ≥ 60 punktów w oparciu o TIS, biorąc pod uwagę sześć, głównych ocen (ang. Core Set Measures, CSM): ręczne badanie mięśni (ang. Manual Muscle Testing) MMT-8, globalną aktywność choroby (ang. Physician Global Disease Activity, GDA) w ocenie lekarza, pozamięśniową aktywność choroby, GDA w ocenie pacjenta, kwestionariusz oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ), stężenie enzymów mięśniowych.

CI=przedział ufności; N=liczba pacjentów; TIS=wynik całkowitej poprawy

W 24-tygodniowym otwartym przedłużeniu badania 91 uczestników otrzymało kolejne 6 cykli infuzji produktu leczniczego Octagam 10% co 4 tygodnie. W tym okresie dopuszczalne było zmniejszenie dawki jednocześnie przyjmowanego leczenia immunosupresyjnego, a u 15% uczestników można było stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów.

Odpowiedź w grupie produktu leczniczego Octagam 10% z pierwszego okresu utrzymywała się do 40. tygodnia dla wszystkich punktów końcowych w ocenie skuteczności. U pacjentów w grupie placebo obserwowano podobną odpowiedź po przejściu do stosowania produktu leczniczego Octagam 10% w ramach przedłużenia badania (patrz tabela 2).

Tabela 2. Wynik całkowitej poprawy – Odsetek pacjentów wykazujących odpowiedź w 40. tygodniu

Odpowiedź w oparciu o TIS w 40. tygodniu	Octagam 10%	Placebo/Octagam 10%	Łącznie
Liczba (%) pacjentów wykazujących odpowiedź			
Co najmniej minimalna poprawa	32/45 (71,11%)	32/46 (69,57%)	64/91 (70,33%)
95% CI	57,87; 84,35	56,27; 82,86	60,94; 79,72

Podczas całego badania podano łącznie 664 cykli infuzji produktu leczniczego Octagam 10%. Ogółem u 62 uczestników (65,3%) wystąpiły 282 zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia, które uznano za związane z badanym lekiem. Większość z nich miało łagodne nasilenie (207/282).

W trakcie badania żaden pacjent nie spełnił kryteriów hemolizy wewnątrznaczyniowej.

W trakcie badania zmniejszono maksymalną dopuszczalną szybkość infuzji z 0,12 ml/kg mc./min do 0,04 ml/kg mc./min. W okresie z grupą kontrolną otrzymującą placebo i w całym badaniu, skorygowana pod względem ekspozycji częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych była konsekwentnie mniejsza w analizach „po zmniejszeniu szybkości” (1,54 na 100 pacjento-miesięcy przed zmniejszeniem szybkości i 0,54 po zmniejszeniu szybkości dla całego badania). W związku z tym zaleca się stosowanie możliwie jak najmniejszej szybkości infuzji u pacjentów z DM z czynnikami ryzyka (patrz również punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Wśród dzieci i młodzieży nie przeprowadzono żadnych specjalnych badań z produktem Octagam 10%.

Jednakże otwarte badanie prospektywne III fazy zostało przeprowadzone z produktem Octagam 5% u 17 dzieci/nastolatków (mediana wieku wynosiła 14 lat, zakres od 10,5 do 16,8) cierpiących na pierwotne niedobory odporności. Leczenie pacjentów trwało 6 miesięcy. Skuteczność kliniczna była zadowalająca, gdyż ilość dni infekcji lub gorączki oraz ilość dni nieobecności w szkole były niskie, a rodzaj i dotkliwość infekcji były porównywalne do przypadków zaobserwowanych w zdrowej populacji. Nie zaobserwowano ostrych infekcji prowadzących do hospitalizacji. Warto również zauważyć, że liczba epizodów infekcji była niższa, gdy stężenie IgG w osoczu było utrzymywane na poziomie około 6 g/l, niż gdy stężenie IgG w osoczu wynosiło około 4 g/l.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Normalna ludzka immunoglobulina natychmiast po podaniu dożylnym osiąga pełną biodostępność w układzie krążenia biorcy.

Dystrybucja

Stosunkowo szybko dochodzi do jej dystrybucji między osoczem a płynem zewnątrznaczyniowym; stan równowagi między przestrzenią wewnątrznaczyniową a zewnątrznaczyniową następuje po około 3 -5 dniach.

Eliminacja

Na podstawie pomiarów dokonanych u pacjentów z niedoborem odporności okres półtrwania normalnej ludzkiej immunoglobuliny waha się od 26 do 41 dni. Okres półtrwania może się różnić u poszczególnych pacjentów, szczególnie z pierwotnym niedoborem odporności. Brak jest oficjalnych danych na temat właściwości farmakokinetycznych dla Octagam 10% u pacjentów z niedoborami odporności.

Immunoglobulina G (IgG) i jej kompleksy ulegają degradacji w komórkach układu siateczkowo-śródnabłonkowego.

Dzieci i młodzież

Wśród dzieci i młodzieży nie przeprowadzono żadnych specjalnych badań z produktem Octagam 10%.

Jednakże otwarte badanie prospektywne III fazy zostało przeprowadzone z produktem Octagam 5 % u 17 dzieci/nastolatków (mediana wieku wynosiła 14 lat, zakres od 10,5 do 16,8) cierpiących na pierwotne niedobory odporności. Leczenie pacjentów trwało 6 miesięcy.

W trakcie leczenia średnia $C_{\max}$ w stanie stabilizacji wynosiła $11,1 \pm 1,9$ g/l; średnie minimalne stężenie wynosiło $6,2 \pm 1,8$ g/l. Maksymalny okres półtrwania całkowitej IgG wynosił 36 ± 11 dni z medianą 34 dni. Objętość rozkładu całkowitej IgG wynosiła $3,7 \pm 1,4$ l a klirens całkowity wynosił $0,07 \pm 0,02$ l/dzień.

Profilaktyka przeciwko odrze przed lub po ekspozycji

Nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem podatnych pacjentów dotyczących *profilaktyki przeciwko odrze przed lub po ekspozycji*.

Produkt leczniczy Octagam 10% spełnia minimalny próg siły działania przeciwciał przeciwko odrze wynoszący 0,36x standard Centrum Oceny i Badań Biologicznych (CBER). Dawkowanie opiera się na obliczeniach farmakokinetycznych, które uwzględniają masę ciała, objętość krwi i okres półtrwania immunoglobulin. Obliczenia te przewidują:

- Miano surowicy po 13,5 dniach = 270 mIU/ml (dawka: 0,4 g/kg mc.) Zapewnia to margines bezpieczeństwa ponad dwukrotnie większy niż miano ochronne WHO wynoszące 120 mIU/ml.
- Miano surowicy po 22 dniach ($t_{1/2}$) = 180 mIU/ml (dawka: 0,4 g/kg mc.)
- Miano surowicy po 22 dniach ($t_{1/2}$) = 238,5 mIU/ml (dawka: 0,53 g/kg mc. – profilaktyka przedekspozycyjna)

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Immunoglobuliny są naturalnymi składnikami ludzkiego organizmu. Badania toksyczności przewlekłej, genotoksyczności i badania nad wpływem na rozrodczość u zwierząt są niewykonalne ze względu na powstawanie i interferencje przeciwciał przeciwko białkom heterologicznym. Od kiedy w obserwacji klinicznej nie wykazano żadnego wpływu immunoglobulin na powstawanie nowotworów i wpływu mutagennego, nie przeprowadzono badań eksperymentalnych w grupach heterologicznych.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Maltoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań zgodności produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani z innymi produktami IVIg.

6.3 Okres ważności

3 lata

Produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po pierwszym otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Produkt leczniczy może zostać wyjęty z lodówki jednorazowo na okres do 9 miesięcy (nie przekraczając okresu ważności) i może być przechowywany w temperaturze $\leq 25^{\circ}\text{C}$. Pod koniec tego okresu nie należy produktu ponownie umieszczać w lodówce, lecz należy go wyrzucić. Datę wyjęcia produktu leczniczego z lodówki należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu — patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielkości opakowań:

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

20 ml roztworu w fiolce o pojemności 30 ml.

50 ml roztworu w butelce o pojemności 70 ml.

60 ml roztworu w butelce o pojemności 70 ml.

100 ml roztworu w butelce o pojemności 100 ml.

200 ml roztworu w butelce o pojemności 250 ml.

300 ml roztworu w butelce o pojemności 300 ml.

Fiolki/butelki wykonane ze szkła typu II oraz korki wykonane z gumy bromobutyłowej.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed użyciem produkt należy ogrzać do temperatury pokojowej lub temperatury ciała.

Roztwór powinien być klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny lub bladożółty.

Nie należy używać roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16423

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.02.2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.05.2018

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.04.2025