

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Octagam 10%, roztwór do infuzji

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg)* 100 mg/ml

*odpowiadająca zawartości białka całkowitego, z czego co najmniej 95% stanowi ludzka immunoglobulina G

Rozkład podklas IgG:

IgG ₁	około 60%
IgG ₂	około 32%
IgG ₃	około 7%
IgG ₄	około 1%

Maksymalna zawartość IgA: 400 mikrogramów/ml

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

Wytwarzany z osocza ludzkiego pochodzącego od dawców.

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 z upośledzonym wytwarzaniem przeciwciał (patrz punkt 4.4).
- Hipogammaglobulinemii i nawracających infekcji bakteryjnych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których antybiotykoterapia profilaktyczna nie dała zadowalających wyników.
- Hipogammaglobulinemii i nawracających infekcji bakteryjnych u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na immunizację przeciwko pneumokokom.

- Hipogammaglobulinemii u pacjentów po allogenicznym przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. haematopoietic stem cell transplantation, HSCT).
- Wrodzonego zespołu AIDS z nawracającymi infekcjami bakteryjnymi.

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 Guillain Barré
- Choroba Kawasaki
- Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP). Dostępne jest tylko ograniczone doświadczenie w stosowaniu dożylnych immunoglobulin u dzieci z CIDP.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie substytucyjne należy rozpocząć i monitorować pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu niedoborów odporności.

Dawkowanie

Dawka i sposób dawkowania są zależne od wskazania.

W leczeniu substytucyjnym może być konieczne indywidualne ustalenie dawki dla pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej.

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 5-6 g/l. Leczenie wymaga prowadzenia przez okres trzech do sześciu miesięcy od momentu rozpoczęcia do uzyskania stanu wyrównania niedoborów. Zalecaną dawką początkową jest 0,4-0,8 g/kg mc. podawaną jednorazowo, a następnie stosuje się 0,2 g/kg mc. co trzy - cztery tygodnie.
- Wymaganą dawką do osiągnięcia poziomu IgG 5 - 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 należy dokonywać w odniesieniu do częstości występowania infekcji. W celu zmniejszenia częstości występowania infekcji, konieczne może być zwiększenie dawki i dążenie do wyższego stężenia minimalnego.

Hipogammaglobulinemia i nawracające infekcje bakteryjne u pacjentów cierpiących na przewlekłą białaczkę limfocytową, u których antybiotykoterapia profilaktyczna nie dała zadowalających wyników; hipogammaglobulinemia i nawracające infekcje bakteryjne u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na immunizację przeciwko pneumokokom; wrodzony zespół AIDS z nawracającymi infekcjami bakteryjnymi:

- Zalecaną dawką jest 0,2-0,4 g/kg mc. co trzy - cztery tygodnie.

Hipogammaglobulinemia u pacjentów po allogenicznym przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych:

- Zalecaną dawką jest 0,2 do 0,4 g/kg co trzy do czterech tygodni. Stężenie minimalne należy utrzymywać powyżej 5 g/l.

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna

Istnieją dwa alternatywne schematy leczenia:

- 0,8-1 g/kg w pierwszym dniu leczenia; dawkę tę można powtórzyć jednorazowo w ciągu 3 dni.
- 0,4 g/kg na dobę przez okres od dwóch do pięciu dni.
- W przypadku nawrotu choroby leczenie można powtórzyć.

Zespół Guillain Barré:

- 0,4 g/kg mc. dziennie przez okres 5 dni.

Choroba Kawasaki:

- Podawać 1,6-2,0 g/kg mc. w dawkach podzielonych przez dwa do pięciu dni lub pojedynczą dawkę 2,0 g/kg mc. Pacjentom należy równocześnie podawać kwas acetylosalicylowy.

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP):

- 2 g (20 ml)/kg mc. jako dawka początkowa w dawkach podzielonych przez maksymalnie 5 kolejnych dni co 4 tygodnie.
- Dawkę podtrzymującą (dawkę i odstęp między dawkami) należy dostosować do indywidualnej odpowiedzi klinicznej. Jeżeli nie ma poprawy w ciągu pierwszych 3 miesięcy, podejmowane leczenie należy przerwać.

Poniższa tabela zawiera podsumowanie odnośnie wskazówek dotyczących dawek leku:

Wskazanie	Dawka	Częstotliwość wstrzyknięć
leczenie substytucyjne w pierwotnych niedoborach odporności	- dawka początkowa: - 0,4 - 0,8 g/kg mc. - kontynuacja dawką: 0,2 – 0,8 g/kg mc.	co 3 do 4 tygodni aż do uzyskania poziomu IgG co najmniej 5 - 6 g/l
leczenie substytucyjne we wtórnych niedoborach odporności	0,2 - 0,4 g/kg mc.	co 3 do 4 tygodni aż do uzyskania poziomu IgG co najmniej 5 - 6 g/l
Wrodzony zespół AIDS	0,2 – 0,4 g/kg mc.	co 3 do 4 tygodni
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) u pacjentów po allogenicznym przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych	0,2 – 0,4 g/kg mc.	co 3 do 4 tygodni do uzyskania stężenia minimalnego IgG powyżej 5 g/l.

Wskazanie	Dawka	Częstotliwość wstrzyknięć
modulacja odpowiedzi immunologicznej: Pierwotna małopłytkowość immunologiczna	0,8 - 1 g/kg lub 0,4 g/kg/ mc. na dzień	pierwszego dnia, możliwość powtórzenia dawki jednorazowo w okresie 3 dni przez 2 do 5 dni
zespół Guillain Barré	0,4 g/kg/ mc. na dzień	przez 5 dni
choroba Kawasaki	1,6 – 2,0 g/kg mc. lub 2,0 g/kg mc.	w dawkach podzielonych przez 2 do 5 dni łącznie z kwasem acetylosalicylowym dawka jednorazowa łącznie z kwasem acetylosalicylowym
Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)	dawka początkowa 2 g/kg dawka podtrzymująca	w dawkach podzielonych przez maksymalnie 5 kolejnych dni co 4 tygodnie. dawkę i odstęp między dawkami należy dostosować do indywidualnej odpowiedzi klinicznej.

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 dostosowane do odpowiedzi klinicznych w stanach wymienionych powyżej.

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)

Zdobyto jedynie ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania immunoglobulin dożylnych u dzieci chorych na CIDP. Opublikowane dane pokazują, że immunoglobuliny dożylne są równie skuteczne zarówno u dzieci, jak i dorosłych chorych na CIDP.

Sposób podawania

Do podania dożylnego.

Lek Octagam 10% powinien być podawany dożylnie w postaci infuzji z szybkością początkową 0,01 ml/kg mc. na minutę przez 30 minut. W przypadku dobrej tolerancji (patrz punkt 4.4) szybkość podawania może być stopniowo zwiększona, maksymalnie do 0,12 ml/kg mc. na minutę.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład leku Octagam 10% (patrz punkt 4.4).

Nadwrażliwość na ludzkie immunoglobuliny, w szczególności u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA.

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.

Niektóre ciężkie działania niepożądane 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.

Niektóre działania niepożądane mogą występować z większą częstotliwością w przypadku:

- dużej szybkości infuzji
- 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

Potencjalnych powikłań można uniknąć upewniając się, że pacjenci:

- nie są uczuleni na normalną ludzką immunoglobulinę, podając ją początkowo w powolnej infuzji (od 0,01 do 0,02 ml/kg mc. na minutę);
- w ciągu całego okresu infuzji są dokładnie monitorowani pod kątem wszelkich symptomów. W szczególności należy obserwować pacjentów, którzy otrzymują normalną ludzką immunoglobulinę po raz pierwszy, pacjentów, u których wcześniej zastosowano inny produkt immunoglobuliny (IVIg) będący odpowiednikiem produktu Octagam 10% lub gdy od poprzedniego podania minęło dużo czasu; obserwację należy prowadzić podczas pierwszej infuzji i przez godzinę po infuzji w celu wykrycia potencjalnych objawów działań niepożądanych. Wszyscy inni pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 20 minut po podaniu leku.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zredukować szybkość podawania lub przerwać infuzję. Sposób postępowania zależy od rodzaju i ciężkości działań niepożądanych.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardową procedurę medyczną dotyczącą wstrząsu.

U wszystkich pacjentów przyjmowanie dożylnych immunoglobulin wymaga:

- odpowiedniego nawodnienia organizmu przed rozpoczęciem infuzji
- monitorowania diurezy
- monitorowania poziomów kreatyniny w surowicy
- unikania jednoczesnego stosowania diuretyków pętlowych.

Niniejszy produkt leczniczy zawiera nie więcej niż 0,03 mmol (lub 0,69 mg) sodu na ml. Fakt ten powinien zostać wzięty pod uwagę przez pacjentów stosujących dietę z ograniczeniem sodu.

Nadwrażliwość

Rzeczywiste reakcje nadwrażliwości występują rzadko. Mogą się one pojawić w bardzo rzadkich przypadkach niedoboru IgA z obecnością przeciwciał przeciwko IgA.

Stosowanie IVIg nie jest wskazane u pacjentów z selektywnym niedoborem IgA, u których niedobór IgA stanowi jedyną nieprawidłowość.

W rzadkich przypadkach podanie immunoglobuliny ludzkiej może spowodować spadek ciśnienia krwi łącznie z reakcją anafilaktyczną, nawet u pacjentów, którzy wcześniej dobrze tolerowali leczenie normalną ludzką immunoglobuliną.

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, występowanie w przeszłości choroby naczyniowej lub epizodów zakrzepowych, pacjenci z nabytymi lub odziedziczonymi 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.

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).

W przypadku pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia niewydolności nerek produkty IVIg powinno się podawać z minimalną prędkością infuzji oraz w najmniejszych stosowanych dawkach.

Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (AMS)

W związku z terapią IVIg zgłaszano zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Przerwanie terapii IVIg powodowało remisję AMS w ciągu kilku dni bez następstw. Zespół z reguły rozpoczynał się w ciągu od kilku godzin do 2 dni po terapii IVIg. W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego 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.).

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. Powstanie hemolizy jest związane z następującymi czynnikami ryzyka, takimi jak: wysokie dawki IVIg podawane jako jednorazowa dawka lub dawki podzielone przez kilka dni, grupy krwi inne niż grupa 0, zasadnicza choroba zapalna. Hemoliza była rzadko obserwowana u pacjentów poddawanych leczeniu substytucyjnemu w pierwotnym niedoborze odporności. Pacjenci przyjmujący IVIg powinni być monitorowani pod kątem objawów klinicznych i symptomów hemolizy. (Patrz punkt 4.8.).

Wpływ na wyniki testów serologicznych

Po wstrzyknięciu 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 powstającymi 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 parwowirus B19.

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

Zaleca się, aby za każdym razem, kiedy lek Octagam 10% podawany jest pacjentowi, zapisywać nazwę oraz numer serii produktu, aby zachować związek między pacjentem a numerem serii produktu.

Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI)

Istnieją doniesienia o niekardiogenym obrzęku płuc (ang. Transfusion-Related Acute Lung Injury, TRALI – ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc) występującym u pacjentów leczonych produktami IVIG, dlatego też tego działania niepożądanego nie można całkowicie wykluczyć w odniesieniu do produktu leczniczego Octagam, mimo że

jak dotąd nie zaobserwowano takiego przypadku po podaniu produktu leczniczego Octagam. TRALI charakteryzuje się ciężką niewydolnością oddechową, obrzękiem płuc, hipoksemią, prawidłową czynnością lewej komory oraz gorączką i zazwyczaj występuje 1–6 godzin po przetoczeniu.

(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 osoczopochodnego) oraz innych zbieżnych wlewów powoduje ostrą hiperwolemię i ostry obrzęk płuc.

Odczyny miejscowe w miejscu wstrzyknięcia:

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

Dzieci i młodzież

Brak specjalnych lub dodatkowych ostrzeżeń oraz środków ostrożności dla dzieci i młodzieży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W celu podania leku pozostałego pod koniec wlewu w rurce infuzyjnej można ją przepłukać 0,9% roztworem soli fizjologicznej lub 5% roztworem dekstrozy.

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 immunoglobuliny. 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.

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 zawyżania odczytów stężenia glukozy podczas wlewu oraz przez okres około 15 godzin po zakończeniu wlewu, a w konsekwencji do niewłaściwego zastosowania insuliny skutkującego zagrażającą życiu hipoglikemią. Także w przypadkach prawdziwej hipoglikemii może nie nastąpić leczenie, jeśli dojdzie do zamaskowania stanu hipoglikemicznego z powodu błędnie zawyżonych 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

Brak specjalnych lub dodatkowych interakcji stwierdzonych u 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 i matkom karmiącym piersią 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

Immunoglobuliny są wydzielane do mleka matki i mogą uczestniczyć w ochronie noworodka przed patogenami, które wnikają przez śluzówkę.

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

Niektóre działania niepożądane związane z produktem Octagam 10% mogą pogarszać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci doświadczający podczas leczenia działań niepożądanych powinni poczekać do momentu ich ustąpienia przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Sporadycznie mogą występować reakcje niepożądane, takie jak dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, niskie ciśnienie krwi oraz umiarkowany ból w dolnej części pleców. Reakcje na dożylnie immunoglobuliny zależne są od dawki i szybkości infuzji.

W rzadkich przypadkach normalne ludzkie immunoglobuliny mogą spowodować nagły spadek ciśnienia krwi i wstrząs anafilaktyczny, nawet w przypadku, gdy pacjent nie wykazywał nadwrażliwości na lek po poprzednim podaniu.

W związku z podawaniem normalnej ludzkiej immunoglobuliny zaobserwowano odwracalne przypadki aseptycznego zapalenia opon mózgowych i rzadkie przypadki przemijających reakcji skórnych. U pacjentów, zwłaszcza mających grupę krwi A, B i AB, zaobserwowano odwracalne reakcje hemolityczne. W rzadkich przypadkach po zastosowaniu wysokiej dawki IVIg może występować niedokrwistość hemolityczna wymagająca transfuzji (patrz również punkt 4.4).

Zaobserwowano wzrost poziomu kreatyniny w surowicy i/lub ostrą niewydolność nerek.

Bardzo rzadko: Reakcje o charakterze zakrzepowo-zatorowym, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar, zator tętnicy płucnej, zatorowość żył głębokich.

W przypadkach, gdy podawane są produkty lecznicze wytwarzane z ludzkiej krwi lub osocza, nie można całkowicie wykluczyć przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanych lub nowo powstałych wirusów oraz innych patogenów. Informacje dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do przenoszonych czynników zakaźnych zostały podane w rozdziale 4.4.

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 ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); bardzo rzadko ($< 1/10.000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstości występowania działań niepożądanych podane w poniższej tabeli zostały określone na podstawie badań klinicznych przeprowadzonych po podaniu produktu Octagam (kolumny „często” i „niezbyt często”) oraz na podstawie wyników badań otrzymanych po wprowadzeniu produktu Octagam do obrotu (kolumna „bardzo rzadko”). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się ich nasileniem.

Wg MedDRA w. 17.0	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$	Bardzo rzadko $< 1/10.000$
zaburzenia krwi i układu chłonnego			niedokrwistość hemolityczna; leukopenia
zaburzenia układu immunologicznego (patrz punkt 4.4)	nadwrażliwość		wstrząs anafilaktyczny; reakcja anafilaktyczna; reakcja rzekomoanafilaktyczna; obrzęk naczynioruchowy; obrzęk twarzy
zaburzenia metabolizmu i odżywiania			przeciążenie płynami; (pseudo)hiponatremia
zaburzenia psychiczne			stan splątania; niepokój; lęk; niepokój
zaburzenia układu nerwowego	ból głowy		udar naczyniowy mózgu (patrz 4.4); aseptyczne zapalenie opon mózgowych; utrata przytomności; zaburzenia mowy; migrena;

			zawroty głowy; niedoczulica; parestezja; światłowstręt; drżenie
zaburzenia oka			upośledzenie wzroku
zaburzenia serca			zawał mięśnia sercowego (patrz 4.4); dusznica bolesna; bradykardia; tachykardia; palpitacje; sinica
zaburzenia naczyniowe			zakrzepica (patrz 4.4); zapaść krążeniowa; obwodowa niewydolność krążenia; zapalenie żył; niedociśnienie; nadciśnienie; bładość
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			niewydolność oddechowa; zator tętnicy płucnej (patrz 4.4); obrzęk płucny; skurcz oskrzeli; hipoksja; dusznica; kaszel
zaburzenia żołądka i jelit	nudności		wymioty; biegunka; ból brzucha
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wyprysk	łuszczenie się skóry; pokrzywka; wysypka; wysypka rumieniowata; zapalenie skóry; świąd; łysienie; rumień
zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców	ból stawów; ból mięśni; ból kończyn; ból szyi; skurcze mięśni; osłabienie mięśni; sztywność mięśniowo-

			szkieletowa
zaburzenia nerek i dróg moczowych			ostra niewydolność nerek (patrz 4.4); ból nerek
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka; uczucie zmęczenia; reakcje w miejscu podania	dreszcze; ból w klatce piersiowej	obrzęk; objawy grypopodobne; uderzenia gorąca; zaczerwienienie; uczucie zimna; uczucie gorąca; nadmierne pocenie; złe samopoczucie; dyskomfort w klatce piersiowej; astenia; ospałość; uczucie pieczenia
badania diagnostyczne			zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych; fałszywie pozytywny wynik badania stężenia glukozy we krwi (patrz 4.4)

Opis wybranych działań niepożądanych

Opis wybranych działań niepożądanych został podany w punkcie 4.4.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych z produktem Octagam 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
e-mail: ndl@urpl.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 pacjentami starszymi i z zaburzeniami pracy serca lub nerek.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

kod ATC: J06B A02

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 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, ale obejmuje działania immunomodulacyjne.

Badania kliniczne

W prospektywnych, otwartych, wieloośrodkowych badaniach III fazy badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Octagam 10% u pacjentów cierpiących na samoistną (immunologiczną) plamicę małopłytkową (ITP). Octagam 10% podawano w postaci infuzji przez dwa kolejne dni w dawce 1 g/kg/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 31 pacjentów; w tym 15 pacjentów z chronicznym ITP, 15 nowo zdiagnozowanych pacjentów oraz 1 pacjent błędnie zakwalifikowany do badania (nie cierpiał na ITP), którego wykluczono z analizy skuteczności.

Podsumowując, w przypadku 25 pacjentów (83%) zaobserwowano odpowiedź kliniczną. W kohorcie pacjentów nowo zdiagnozowanych zaobserwowano wyższy wskaźnik odpowiedzi klinicznych (93%) niż w kohorcie pacjentów z przewlekłym ITP (73%). W przypadku pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź kliniczną, średni czas reakcji płytek krwi wynosił 2 dni, w przedziale od 1 do 5 dni.

W przypadku 24 pacjentów (77%) preparat Octagam 10% podano z maksymalnie dopuszczoną szybkością infuzji 0,06 ml/kg/min. Zgodnie z nowelizacją protokołu badań, 2 pacjentów biorących udział w opisanym badaniu otrzymało produkt z szybkością 0,08 ml/kg/minutę, co w obu przypadkach odbyło się bez komplikacji. W ramach kontynuacji trwającego badania, 22 pacjentom podano lek z maksymalnie dopuszczoną szybkością 0,12 ml/kg/min.

W przypadku 9 z 62 infuzji (14,5%) zaobserwowano wystąpienie związanego z leczeniem działania niepożądanego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi leku były

ból głowy i kolejno tachykardia oraz gorączka. Nie odnotowano przypadku wystąpienia hemolizy w związku z badanym lekiem. Nie stosowano poprzedzającej leczenie terapii mającej na celu złagodzenie nietolerancji związanej z infuzją.

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)

Badanie retrospektywne obejmowało dane od 46 pacjentów z przewlekłą zapalną polineuropatią 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.

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

Normalna ludzka immunoglobulina natychmiast po podaniu dożylnym osiąga pełną biodostępność w układzie krążenia biorcy. Stosunkowo szybko dochodzi do jej dystrybucji między osoczem a płynem zewnątrznaczyniowym; stan równowagi między przestrzenią wewnątrznaczyniową a zewnątrznaczyniową następuje po około 3 -5 dniach.

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.

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.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). 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 poniżej 25°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.

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

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.

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 lekko żółty.

Nie należy stosować roztworów mętnych lub zawierających osad.

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

Ze względu na ryzyko skażenia bakteryjnego jakiegokolwiek pozostałości produktu należy wyrzucić.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Octapharma (IP) Limited
The Zenith Building
26 Spring Gardens
Manchester M2 1AB
Wielka Brytania

8 NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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: 04.11.2013

**10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

21.03.2016