

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA



1. IME LEKA

Octagam[®], 50 mg/mL, rastvor za infuziju

INN: humani normalni imunoglobulin za intravensku upotrebu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca: humani normalni imunoglobulin za intravensku upotrebu (i.v.Ig).

Jedan mililitar rastvora sadrži: 50 mg humanog normalnog imunoglobulina za intravensku upotrebu, od kojih IgG čini najmanje 95%.

Jedna boca sa 20 mL rastvora za infuziju sadrži 1 g humanog normalnog imunoglobulina.
Jedna boca sa 50 mL rastvora za infuziju sadrži 2,5 g humanog normalnog imunoglobulina.
Jedna boca sa 100 mL rastvora za infuziju sadrži 5 g humanog normalnog imunoglobulina.

Raspodela IgG po potklasama (približne vrednosti):

IgG1	60%
IgG2	32%
IgG3	7%
IgG4	1%

Maksimalan sadržaj IgA je 200 mikrograma/mL.

Lek je proizveden iz humane plazme donora.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
1 mL rastvora sadrži 100 mg maltoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.

Bezbojan do bledožut, bistar do slabo opalescentan rastvor.
pH vrednost rastvora je 5,1-6,0, a osmolalnost je ≥ 240 mosmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- *Supstitucionna terapija kod odraslih osoba, dece i adolescenata (0-18 godina) kod sledećih stanja:*

- Sindroma primarne imunodeficijencije sa oštećenom produkcijom antitela (videti odeljak 4.4).
- Hipogamaglobulinemije i rekurentnih bakterijskih infekcija kod pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom, kod kojih nije uspela profilaktička primena antibiotika.
- Hipogamaglobulinemije i rekurentnih bakterijskih infekcija kod pacijenata sa multiplim mijelomom u plato fazi koji nisu reagovali na imunizaciju vakcinom protiv pneumokoka.
- Hipogamaglobulinemije kod pacijenata nakon alogene transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija (engl. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT).
- Kongenitalnog AIDS-a sa rekurentnim bakterijskim infekcijama.

- Imunomodulacija kod odraslih osoba, dece i adolescenata (0-18 godina) kod sledećih stanja:

- Primarne imune trombocitopenije (idiopatske trombocitopenijske purpure, ITP) kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja ili pre hirurške intervencije radi korekcije broja trombocita
- Guillain Barré-ovog sindroma,
- Kawasaki-jeve bolesti,
- Hronične inflamatorne demijelinizirajuće polineuropatije (CIDP). Postoje ograničena iskustva u primeni intravenskog imunoglobulina kod dece sa CIDP.

4.2. Doziranje i način primene

Supstitucionu terapiju treba uvesti i sprovoditi pod nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju imunodeficijencije.

Doziranje

Doza i režim doziranja zavise od indikacije.

Kod supstitucione terapije može biti potrebno individualno određivanje doze za svakog pacijenta u zavisnosti od farmakokinetike i kliničkog odgovora.

Sledeći režimi doziranja dati su kao smernica:

Supstitucionna terapija kod sindroma primarne imunodeficijencije

- Režimom doziranja treba postići najniži nivo (engl. *trough level*) IgG (izmeren pre sledeće infuzije) od najmanje 5 do 6 g/L. Za uspostavljanje ravnoteže potrebno je tri do šest meseci nakon uvođenja terapije. Preporučena početna doza iznosi 0,4 - 0,8 g/kg jednokratno, praćeno sa najmanje 0,2 g/kg svake tri do četiri nedelje.
- Doza potrebna za postizanje najnižeg nivoa od 5 - 6 g/L iznosi oko 0,2 - 0,8 g/kg mesečno.
- Interval doziranja, nakon dostizanja stanja ravnoteže, varira od 3 do 4 nedelje.
- Najniže nivoe treba izmeriti i proceniti zajedno sa incidencom infekcije. Da bi se smanjila učestalost infekcija, može biti neophodno povećanje doze i postizanje viših najnižih nivoa.

Hipogamaglobulinemija i rekurentne bakterijske infekcije kod pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom, kod kojih nije uspela profilaktička primena antibiotika; hipogamaglobulinemija i rekurentne bakterijske infekcije kod pacijenata sa multiplim mijelomom u plato fazi koji nisu reagovali na imunizaciju vakcinom protiv pneumokoka; kongenitalni AIDS sa rekurentnim bakterijskim infekcijama:

- Preporučena doza iznosi 0,2 - 0,4 g/kg svake tri do četiri nedelje.

Hipogamaglobulinemija kod pacijenata nakon alogene transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija

Preporučena doza iznosi 0,2-0,4 g/kg na svake tri do četiri nedelje. Najniže nivoe treba održavati iznad 5 g/L.

Primarna imuna trombocitopenija

Postoje dva alternativna terapijska režima:

- 0,8-1 g/kg dato prvog dana; ova doza može biti ponovljena jednom u roku od 3 dana
- 0,4 g/kg dato svakodnevno tokom dva do pet dana.

Ukoliko dođe do relapsa, terapija može biti ponovljena.

Guillain Barré sindrom

- 0,4 g/kg/dnevno tokom 5 dana.

Kawasaki-jeva bolest

- 1,6 - 2,0 g/kg treba primeniti u podeljenim dozama tokom dva do pet dana ili 2,0 g/kg u vidu pojedinačne doze. Pacijenti treba istovremeno da primaju i acetilsalicilnu kiselinu.

Hronična inflamatorna demijelinizirajuća polineuropatija (CIDP):

- 2 g (40 mL)/kg TM (telesne mase) kao početna doza u podeljenim dozama tokom najviše 5 uzastopnih dana na svake 4 nedelje.
- Doza održavanja (doza i interval doziranja) mora biti prilagođena individualnom kliničkom odgovoru. Ukoliko u roku od prvih 3 meseca nema poboljšanja, pokušaj lečenja treba prekinuti.

Preporučene doze sumirane su u sledećoj tabeli:

Indikacije	Doza	Učestalost injekcija
Supstituciona terapija kod primarne imunodeficijencije	Početna doza: 0,4 - 0,8 g/kg Nakon toga: 0,2 - 0,8 g/kg	na svake 3-4 nedelje kako bi se postigao najniži nivo IgG od najmanje 5-6 g/L
Supstituciona terapija kod sekundarne imunodeficijencije	0,2 - 0,4 g/kg	na svake 3-4 nedelje kako bi se postigao najniži nivo IgG od najmanje 5-6 g/L
Kongenitalni AIDS	0,2-0,4 g/kg	na svake 3-4 nedelje
Hipogamaglobulinemija (<4 g/L) kod pacijenata nakon alogene transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija	0,2 - 0,4 g/kg	na svake 3-4 nedelje kako bi se postigao najniži nivo IgG iznad 5 g/L
Imunomodulacija: Primarna imuna trombocitopenija	0,8 - 1,0 g/kg ili 0,4 g/kg/dnevno	prvog dana, može se ponoviti još jednom u roku od 3 dana tokom 2-5 dana
<i>Guillain Barré</i> sindrom	0,4 g/kg/dnevno	tokom 5 dana
<i>Kawasaki</i> -jeva bolest	1,6 - 2 g/kg ili 2 g/kg	u podeljenim dozama tokom 2-5 dana zajedno sa acetilsalicilnom kiselinom kao pojedinačna doza zajedno sa acetilsalicilnom kiselinom
Hronična inflamatorna demijelinizirajuća polineuropatija (CIDP)	Inicijalna doza 2 g/kg Doza održavanja	u podeljenim dozama tokom najviše 5 uzastopnih dana na svake 4 nedelje. Doza i interval doziranja treba da budu prilagođeni u skladu sa individualnim kliničkim odgovorom.

Pedijatrijska populacija

Doziranje kod dece i adolescenata (0-18 godina) ne razlikuje se od onog kod odraslih osoba zbog toga što je doziranje za svaku indikaciju navedeno u odnosu na telesnu masu i prilagođeno u skladu sa kliničkim ishodom kod gorenavedenih stanja.

Postoji samo ograničeno iskustvo u primeni intravenskih imunoglobulina kod dece sa CIDP. Objavljeni podaci pokazuju da su intravenski imunoglobulini podjednako efikasni kod dece i odraslih osoba sa CIDP.

Način primene

Za intravensku primenu.

Lek Octagam treba davati putem intravenske infuzije pri početnoj brzini od 1 mL/kg/sat tokom 30 minuta. Ukoliko se dobro podnosi, brzina primene se može postepeno povećavati do maksimalnih 5 mL/kg/sat. Filtracija leka Octagam nije potrebna.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 (takođe videti odeljak 4.4).

Preosetljivost na humane imunoglobuline, naročito kod pacijenata sa antitelima na IgA.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Ovaj lek sadrži 100 mg maltoze po mL kao pomoćnu supstancu. Interferencija maltoze u testovima za određivanje glukoze može dovesti do lažno povišenih očitavanja glukoze i, posledično, može doći do neodgovarajuće primene insulina, što može imati za rezultat životno ugrožavajuću hipoglikemiju i smrtni ishod. Takođe, slučajevi prave hipoglikemije mogu proći nelečeno ukoliko je stanje hipoglikemije maskirano lažno povišenim očitavanjima nivoa glukoze (videti odeljak 4.5). Za akutnu bubrežnu insuficijenciju videti u nastavku.

Lek Octagam sadrži maltozu, disaharidni šećer, koji se dobija iz kukuruza. Zabeležene su anafilaktoidne / anafilaktičke reakcije koje su povezane sa infuzijom drugih preparata koji sadrže maltozu / kukuruzni škrob. Pacijenti koji znaju da imaju alergiju na kukuruz treba da izbegavaju primenu leka Octagam ili je potrebno njihovo pažljivo praćenje u cilju otkrivanja znakova i simptoma akutnih reakcija preosetljivosti. Određene ozbiljne neželjene reakcije na lek mogu biti povezane sa brzinom infuzije. Treba se strogo pridržavati preporučene brzine infuzije navedene u odeljku 4.2. Pacijente treba blisko nadzirati i pažljivo pratiti u cilju otkrivanja pojave bilo kakvih simptoma tokom trajanja infuzije.

Određene neželjene reakcije mogu se javiti češće:

- u slučaju velike brzine infuzije
- kod pacijenata koji prvi put primaju humani normalni imunoglobulin ili, u retkim slučajevima, kada je jedan lek koji sadrži humani normalni imunoglobulin zamenjen drugim, ili kada je od prethodne infuzije prošao duži vremenski period.

Moguće komplikacije često mogu biti izbegnute tako što će se osigurati da pacijenti:

- nisu osetljivi na humani normalni imunoglobulin tako što će se lek prvo polako ubrizgavati (1 mL/kg/h);
- budu pažljivo praćeni u cilju otkrivanja bilo kakvih simptoma tokom trajanja infuzije. Posebno, tokom prve infuzije i tokom prvog sata nakon prve infuzije, treba pratiti pacijente koji se prvi put leče humanim normalnim imunoglobulinom, pacijente prebačene sa alternativnog i.v.Ig proizvoda na lek Octagam ili kada je prošao duži vremenski period od prethodne infuzije, kako bi se uočili potencijalni znaci neželjenih dejstava. Sve ostale pacijente treba pratiti tokom najmanje 20 minuta nakon primene.

U slučaju neželjene reakcije, treba usporiti brzinu primene ili prekinuti infuziju. Potrebna terapija zavisi od prirode i ozbiljnosti neželjene reakcije. U slučaju šoka, treba primeniti standardnu anti-šok terapiju.

Kod svih pacijenata primena i.v.Ig zahteva:

- odgovarajuću hidrataciju pre započinjanja infuzije i.v.Ig
- praćenje količine izlučenog urina
- praćenje nivoa kreatinina u serumu
- izbegavanje istovremene primene diuretika Henleove petlje

Ovaj lek ne sadrži više od 0,015 mmol (ili 0,35 mg) natrijuma po mL. Ovo treba imati u vidu kod pacijenata na ishrani sa kontrolisanim unosom natrijuma.

Preosetljivost

Prave reakcije preosetljivosti su retke. Mogu se javiti kod pacijenata sa anti-IgA antitelima.

Intravenski imunoglobulini (i.v.Ig) nisu indikovani kod pacijenata sa selektivnom IgA deficijencijom kada je IgA deficijencija jedini poremećaj.

Retko, humani normalni imunoglobulin može indukovati pad krvnog pritiska sa anafilaktičkom reakcijom, čak i kod pacijenata koji su dobro podnosili prethodnu terapiju sa humanim normalnim imunoglobulinima.

Tromboembolizam

Postoje klinički dokazi o povezanosti primene i.v.Ig i tromboembolijskih događaja kao što su infarkt miokarda, cerebrovaskularni događaj (uključujući moždani udar), embolija pluća i tromboze dubokih vena, za koje se pretpostavlja da su povezani sa relativnim povećanjem viskoziteta krvi nastalim usled pojačanog priliva imunoglobulina kod pacijenata sa postojećim rizikom. Treba biti oprezan prilikom propisivanja i primene i.v.Ig kod gojaznih pacijenata i pacijenata sa postojećim faktorima rizika za pojavu trombotičkih događaja (kao što su starije životno doba, hipertenzija, dijabetes melitus i istorija vaskularnih oboljenja ili trombotičnih epizoda, pacijenti sa stečenim ili naslednim trombofiličnim poremećajima, pacijenti sa produženim periodom imobilizacije, pacijenti sa teškom hipovolemijom, pacijenti sa oboljenjima koja povećavaju viskozitet krvi).

Kod pacijenata kod kojih postoji rizik od tromboembolijskih neželjenih reakcija, i.v.Ig lekove treba primenjivati minimalnom brzinom infuzije i u najnižoj primenljivoj dozi.

Akutna bubrežna insuficijencija

Prijavljeni su slučajevi akutne bubrežne insuficijencije kod pacijenata koji su primali i.v.Ig terapiju. U većini slučajeva, identifikovani su faktori rizika poput postojeće bubrežne insuficijencije, dijabetes melitusa, hipovolemije, prekomerne telesne mase, istovremene primene nefrotoksičnih lekova ili starosti preko 65 godina.

U slučaju oštećenja funkcije bubrega treba razmotriti prekid terapije i.v.Ig. Iako su ovi izveštaji o disfunkciji bubrega i akutnoj bubrežnoj insuficijenciji bili povezivani sa upotrebom mnogih licenciranih i.v.Ig proizvoda, koji sadrže različite pomoćne supstance kao što su saharoza, glukoza ili maltoza, broj onih koji sadrže saharozu kao stabilizator je nesrazmerno visok. Kod pacijenata sa rizikom, može se razmotriti primena i.v.Ig lekova koji ne sadrže ove pomoćne supstance. Lek Octagam sadrži maltozu (videti gorenavedene pomoćne supstance). Kod pacijenata kod kojih postoji rizik od akutne bubrežne insuficijencije, i.v.Ig proizvode treba primenjivati minimalnom brzinom infuzije i u najmanjoj primenljivoj dozi.

Sindrom aseptičnog meningitisa (AMS)

Zabeleženo je da se sindrom aseptičnog meningitisa javlja udružen sa terapijom i.v.Ig.

Prekid i.v.Ig terapije dovodi do remisije sindroma aseptičnog meningitisa u roku od nekoliko dana, bez posledica.

Sindrom obično počinje u roku od nekoliko sati do 2 dana nakon lečenja i.v.Ig. Analize cerebrospinalne tečnosti obično su pozitivne sa pleocitozom do nekoliko hiljada ćelija po mm³, predominantno iz granulocitne loze, i povišenim nivoima proteina do nekoliko stotina mg/dL.

Sindrom aseptičnog meningitisa se češće može pojaviti udružen sa visokim dozama (2 g/kg) i.v.Ig.

Hemolitička anemija

Proizvodi i.v.Ig mogu sadržati antitela na krvne grupe koja mogu delovati kao hemolizini i uzrokovati *in vivo* oblaganje eritrocita imunoglobulinima, i time prouzrokovati pozitivnu direktnu antiglobulinsku reakciju (*Coombs-ov test*) i retko, hemolizu. Kao posledica i.v.Ig terapije može se razviti hemolitička anemija zbog pojačane sekvestracije eritrocita (RBC). Razvoj hemolize povezan je sa sledećim faktorima rizika: visoke doze i.v.Ig primenjene u vidu pojedinačne doze ili u podeljenim dozama tokom nekoliko dana; krvne grupe koje nisu O grupa; postojeće inflamatorno oboljenje. Hemoliza je samo retko zabeležena kod pacijenata koji primaju supstitucionu terapiju za PID. Pacijente koji primaju i.v.Ig treba pratiti u cilju otkrivanja kliničkih znakova i simptoma hemolize (videti odeljak 4.8).

Uticaj na serološke testove

Nakon injekcije imunoglobulina, prolazno povećanje raznih pasivno prenetih antitela u krvi pacijenta može dovesti do lažno pozitivnih rezultata seroloških testova.

Pasivan prenos antitela na antigene eritrocita, npr. A, B, D može uticati na rezultate pojedinih seroloških testova na antitela eritrocita, na primer na direktni antiglobulinski test (DAT, direktni *Coombs*-ov test).

Prenosivi agensi

Standardne mere za prevenciju infekcija usled upotrebe lekova proizvedenih od humane krvi ili plazme uključuju selekciju donora, ispitivanje prisutnosti specifičnih markera infekcije u pojedinačnim donacijama i sveukupnoj prikupljenoj (engl. *pool*) plazmi, kao i uvođenje efektivnih proizvodnih koraka za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Bez obzira na to, kada se primenjuju lekovi pripremljeni od humane krvi ili plazme, mogućnost prenosa infektivnih agenasa se ne može u potpunosti isključiti. Ovo se takođe odnosi na nepoznate ili novootkrivene viruse i druge patogene.

Preduzete mere se mogu smatrati efektivnim za viruse sa omotačem kao što su HIV, HBV i HCV.

Preduzete mere protiv virusa bez omotača, kao što su HAV i parvovirus B19 mogu biti ograničene vrednosti.

Postoji uverljivo kliničko iskustvo o tome da se hepatitis A ili parvovirus B19 ne prenose imunoglobulinima, a takođe se pretpostavlja da prisutna antitela daju važan doprinos odbrani od virusa.

Strogo se preporučuje se da se pri svakoj primeni leka Octagam zabeleži ime i broj serije leka, kako bi se održala veza između pacijenta i date serije leka.

Akutno oštećenje pluća povezano sa transfuzijom (TRALI)

Postoje izveštaji o nekardiogenom edemu pluća [akutnom oštećenju pluća povezanom sa transfuzijom (TRALI)] kod pacijenata lečenih i.v.Ig i, stoga, ova neželjena reakcija ne može biti u potpunosti isključena za lek Octagam, iako do sada ovakvi slučajevi nisu zabeleženi za lek Octagam. TRALI karakterišu veoma otežano disanje, edem pluća, hipoksemija, normalna funkcija leve komore i groznica, a obično se javlja u roku od 1-6 sati nakon transfuzije.

(Lažno) povišena brzina sedimentacije eritrocita

Kod pacijenata koji primaju i.v.Ig kao terapiju, brzina sedimentacije eritrocita (ESR) može biti lažno povišena (neinflamatorni porast).

Cirkulatorno (zapreminsko) preopterećenje

Cirkulatorno (zapreminsko) preopterećenje može se javiti kada zapremina i.v.Ig (ili bilo kog drugog preparata dobijenog iz krvi ili plazme) primenjenog putem infuzije i drugih istovremenih infuzija prouzrokuje akutnu hipervolemiju i akutni edem pluća.

Lokalne reakcije na mestu injekcije:

Identifikovane su lokalne reakcije na mestu injekcije, koje mogu uključivati ekstravazaciju, eritem na mestu infuzije, svrab na mestu infuzije i slične simptome.

Pedijatrijska populacija

Ne postoje specifična ili dodatna upozorenja ili mere opreza koje su primenljive na pedijatrijsku populaciju.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Pre i posle primene leka Octagam infuzioni sistem treba isprati fiziološkim rastvorom ili 5% rastvorom glukoze u vodi.

Žive atenuisane virusne vakcine

Primena imunoglobulina može smanjiti efikasnost živih atenuisanih virusnih vakcina, poput onih protiv malih boginja, rubele, zauški i varičela, tokom perioda od najmanje 6 nedelja i najviše 3 meseca. Nakon primene ovog leka, potrebno je da prođe interval od 3 meseca pre vakcinacije živim atenuisanim virusnim

vakcinama. U slučaju malih boginja, ovo smanjenje efikasnosti može potrajati do 1 godine. Stoga, pacijentima koji primaju vakcinu protiv malih boginja potrebno je proveriti status antitela.

Određivanje nivoa glukoze u krvi

Pojedini test sistemi za određivanje glukoze u krvi (na primer, oni zasnovani na metodi glukoza-dehidrogenaza pirolohinolinhinon (GDH-PQQ) ili glukoza-oksidoreduktaza bojenim metodama) lažno interpretiraju maltozu (100 mg/mL) koja se nalazi u leku Octagam kao glukozu. Ovo može imati za rezultat lažno povišena očitavanja glukoze tokom infuzije i tokom perioda od oko 15 sati nakon završetka infuzije i, posledično, dovesti do neodgovarajuće primene insulina koja može imati za rezultat životno ugrožavajuću hipoglikemiju. Takođe, slučajevi prave hipoglikemije mogu proći bez odgovarajućeg lečenja pošto su maskirani lažno povećanim očitanim vrednostima glukoze. U skladu sa tim, prilikom primene leka Octagam ili drugih parenteralnih proizvoda koji sadrže maltozu, određivanje glukoze u krvi mora biti sprovedeno pomoću metode koja je specifična za glukozu.

Korisničko uputstvo za sistem za određivanje nivoa glukoze u krvi, uključujući i ono za test trake, treba pažljivo pročitati da bi se ustanovilo da li je sistem odgovarajući za primenu sa parenteralnim preparatima koji sadrže maltozu. Ukoliko postoje nedoumice, kontaktirajte proizvođača sistema za određivanje da biste utvrdili da li je sistem odgovarajući za primenu sa parenteralnim preparatima koji sadrže maltozu.

Pedijatrijska populacija

Nema specifičnih ili dodatnih interakcija koje su zabeležene u pedijatrijskoj populaciji.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bezbednost ovog leka tokom primene kod trudnica nije potvrđena u kontrolisanim kliničkim studijama i stoga, lek treba primenjivati sa oprezom kod trudnica i dojilja. Pokazano je da i.v.lg lekovi prolaze placentu, povećano tokom trećeg trimestra.

Kliničko iskustvo sa imunoglobulinima ukazuje da se ne očekuju štetni efekti na tok trudnoće, fetus i novorođenče.

Dojenje

Imunoglobulini se izlučuju putem mleka i mogu doprineti zaštiti novorođenčeta od patogena koji se unose preko sluzokože.

Plodnost

Kliničko iskustvo sa imunoglobulinima ukazuje da se ne očekuju štetni efekti na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama može biti narušena zbog pojedinih neželjenih reakcija koje su povezane sa lekom Octagam.

Pacijenti kod kojih se tokom terapije jave neželjene reakcije, pre upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama treba da sačekaju da se neželjene reakcije povuku.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Neželjene reakcije poput drhtavice, glavobolje, vrtoglavice, groznice, povraćanja, alergijskih reakcija, mučnine, artralgijske, niskog krvnog pritiska i umerenog bola u donjem delu leđa javljaju se povremeno. Reakcije na intravenske imunoglobuline su uglavnom u vezi sa dozom i brzinom infuzije.

Retko, humani normalni imunoglobulini mogu prouzrokovati iznenadan pad krvnog pritiska i, u izolovanim slučajevima, anafilaktički šok, čak i kada pacijent nije ispoljio preosetljivost prilikom prethodne primene leka.

Slučajevi reverzibilnog aseptičnog meningitisa i retki slučajevi prolaznih reakcija na koži zabeleženi su prilikom primene humanog normalnog imunoglobulina. Reverzibilne hemolitičke reakcije zabeležene su kod pacijenata, naročito kod onih sa A, B i AB krvnim grupama. Retko, nakon terapije visokom dozom i.v.lg može se razviti hemolitička anemija koja zahteva transfuziju (videti takođe odeljak 4.4).

Zabeleženi su povišeni nivoi kreatinina u serumu i/ili akutna bubrežna insuficijencija.

Veoma retko: tromboembolijske reakcije kao što su infarkt miokarda, moždani udar, embolija pluća, tromboza dubokih vena.

Prilikom primene lekova koji su dobijeni iz humane krvi ili plazme ne može se u potpunosti isključiti mogućnost prenošenja infektivnih agenasa. To se takođe odnosi na nepoznate ili nove viruse i druge patogene. Za informacije o bezbednosti u odnosu na prenosive agense videti odeljak 4.4.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela prikazana u daljem tekstu je usklađena sa MedDRA klasifikacijom sistema organa (SOC i preporučenim terminima).

Učestalost ispoljavanja definisana je u skladu sa sledećom konvencijom: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Učestalosti navedene u sledećoj tabeli potiču iz kliničkih studija koje su sprovedene sa lekom Octagam („česta” i „povremena” učestalost) i iz postmarketinškog iskustva sa lekom Octagam („veoma retka” učestalost). U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su navedena prema opadajućoj ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija sistema organa	Neželjena reakcija (preporučeni termin)	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	hemolitička anemija; leukopenija	veoma retko veoma retko
Poremećaji imunskog sistema (videti odeljak 4.4)	anafilaktički šok; preosetljivost; anafilaktička reakcija; anafilaktoidna reakcija; angioedem; edem lica	veoma retko često veoma retko veoma retko veoma retko veoma retko
Poremećaji metabolizma i ishrane	preopterećenje tečnošću; (pseudo)hiponatrijemija	veoma retko veoma retko
Psihijatrijski poremećaji	stanje konfuzije; agitacija; anksioznost; nervoza	veoma retko veoma retko veoma retko veoma retko
Poremećaji nervnog sistema	cerebrovaskularni događaj (videti odeljak 4.4); aseptični meningitis; gubitak svesti; poremećaj govora; migrena; glavobolja vrtoglavica;	veoma retko veoma retko veoma retko veoma retko često veoma retko

	hipoestezija; parestezija fotofobija; tremor	veoma retko veoma retko veoma retko veoma retko
Poremećaji oka	narušen vid	veoma retko
Kardiološki poremećaji	infarkt miokarda (videti odeljak 4.4); angina pectoris; bradikardija; tahikardija; palpitacije; cijanoza	veoma retko veoma retko veoma retko veoma retko veoma retko
Vaskularni poremećaji	tromboza (videti odeljak 4.4); cirkulatorni kolaps; periferna cirkulatorna insuficijencija; flebitis; hipotenzija; hipertenzija; bledilo	veoma retko veoma retko veoma retko veoma retko veoma retko veoma retko veoma retko
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	respiratorna insuficijencija; embolija pluća (videti odeljak 4.4); edem pluća; bronhospazam; hipoksija; dispnea; kašalj	veoma retko veoma retko veoma retko veoma retko veoma retko veoma retko veoma retko
Gastrointestinalni poremećaji	povraćanje; dijareja; bol u stomaku; mučnina	veoma retko veoma retko veoma retko često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	eksfolijacija kože; urtikarija; osip; eritematozni osip; dermatitis; ekcem; pruritus; alopecija; eritem	veoma retko veoma retko veoma retko veoma retko veoma retko povremeno veoma retko veoma retko veoma retko
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	artralgija; mialgija; bol u ekstremitetu; bol u leđima; bol u vratu; grčevi u mišićima; slabost mišića; mišićno-skeletna ukočenost	veoma retko veoma retko veoma retko povremeno veoma retko veoma retko veoma retko veoma retko
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	akutna bubrežna insuficijencija (videti odeljak 4.4); bol u bubregu	veoma retko veoma retko
Opšti poremećaji i reakcije	bol u grudima;	povremeno

na mestu primene 	nelagodnost u grudima; edem; oboljenje nalik gripu; groznica; drhtavica; valung; crvenilo; osećaj hladnoće; osećaj vrućine; hiperhidroza; astenija; letargija; osećaj žarenja; reakcija na mestu injekcije; zamor; slabost	veoma retko veoma retko veoma retko često povremeno veoma retko veoma retko veoma retko veoma retko veoma retko veoma retko veoma retko veoma retko veoma retko često često veoma retko
Ispitivanja	povišena vrednost enzima jetre; lažno pozitivan rezultat glukoze u krvi (videti odeljak 4.4)	veoma retko veoma retko

Opis odabranih neželjenih reakcija

Za opis odabranih neželjenih reakcija, videti odeljak 4.4.

Pedijatrijska populacija

U kliničkim studijama sa lekom Octagam većina neželjenih reakcija, zabeleženih kod dece, ocenjena je kao blaga i mnoga od njih su reagovala na jednostavne mere kao što je smanjenje brzine infuzije ili privremeni prekid infuzije. U pogledu vrste neželjene reakcije, sve su prepoznate za i.v.lg proizvode. Najčešće zabeležena neželjena reakcija u pedijatrijskoj populaciji bila je glavobolja.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predožiranje može da dovede do preopterećenja tečnošću i hiperviskoziteta, naročito kod pacijenata pod rizikom, uključujući starije pacijente ili pacijente sa oštećenjem funkcije srca ili bubrega.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunoserumi i imunoglobulini; humani normalni imunoglobulin za intravensku upotrebu

ATC šifra: J06BA02

Humani normalni imunoglobulin sadrži većinom imunoglobulin G (IgG) sa širokim spektrom antitela protiv infektivnih agenasa.

Humani normalni imunoglobulin sadrži IgG antitela prisutna u normalnoj populaciji.

Priprema se iz pulovanog materijala od ne manje od 1000 donacija. Distribucija potklasa imunoglobulina G skoro je proporcionalna onoj u nativnoj humanoj plazmi. Odgovarajuće doze ovog leka mogu da obnove abnormalno nizak nivo imunoglobulina G do normalnih vrednosti. Mehanizam delovanja kod indikacija koje nisu supstituciona terapija nije u potpunosti razjašnjen, ali uključuje imunomodulatore efekte.

Hronična inflamatorna demijelinizirajuća polineuropatija (CIDP):

Retrospektivna studija uključivala je podatke od 46 pacijenata sa hroničnom inflamatornom demijelinizirajućom polineuropatijom (CIDP), koji su lečeni lekom Octagam 5%. Analiza efikasnosti uključivala je 24 pacijenta, sa 11 nelečenih pacijenata (grupa 1) i 13 pacijenata koji nisu primali imunoglobuline tokom 12 nedelja pre početka lečenja lekom Octagam 5% (grupa 2). Grupu 3 činilo je 13 drugih pacijenata koji su prethodno lečeni imunoglobulinima (imunoglobulini su primenjivani tokom 12 nedelja pre početka primene leka Octagam 5%). Lečenje je smatrano efikasnim ukoliko je skala sveukupne ograničenosti neuropatijom (*Overall Neuropathy Limitations Scale*, ONLS) smanjena za najmanje jedan poen u roku od 4 meseca od započinjanja terapije. U grupama 1 i 2, skor je značajno smanjen kod 41,7% pacijenata ($p=0,02$). Kod samo 3 od 13 pacijenata (23,08%) u grupi 3 (prethodno lečenih sa i.v.Ig) zabeleženo je poboljšanje u ONLS; 10 pacijenata ostalo je stabilno. Kod pacijenata prethodno lečenih sa i.v.Ig ne očekuje se značajno poboljšanje u ONLS.

Prosečna starost pacijenata u ispitivanju iznosila je 65 godina, što je više nego u drugim CIDP studijama. Kod pacijenata starijih od 65 godina, stopa odgovora bila je niža u odnosu na onu kod mladih pacijenata. To je u skladu sa objavljenim podacima.

Pedijatrijska populacija

Prospektivna otvorena studija faze III sprovedena je sa lekom Octagam kod 17 pacijenata dece/adolescenata (prosečna starost 14,0 godina, u rasponu od 10,5 do 16,8) obolelih od primarnih imunodeficijentnih poremećaja. Prethodno lečeni pacijenti primali su 0,2 g/kg na svake 3 nedelje tokom 6 meseci trajanja studije. Prethodno nelečeni pacijenti primali su 0,4 g/kg na svake 3 nedelje tokom prvih 3 meseca, a zatim 0,2 mg/kg tokom preostalog trajanja studije. Doze su prilagođavane tako da se održi najniži nivo IgG od najmanje 4 g/L.

- Broj dana odsustva iz škole: 11,2 dana/pacijentu/godišnje
- Broj dana sa groznicom: 4,1 dan/pacijentu/godišnje
- Broj dana na antibioticima: 19,3 dana/pacijentu/godišnje
- Broj dana sa infekcijama: 29,1 dan/pacijentu/godišnje.

Ozbiljnost infekcija procenjena je kao blaga. Nisu zabeležene teške infekcije koje bi za rezultat imale hospitalizaciju.

5.2. Farmakokinetički podaci

Humani normalni imunoglobulin je odmah i potpuno biološki raspoloživ u cirkulaciji primaoca nakon intravenske primene. Distribuira se relativno brzo između plazme i ekstravaskularne tečnosti, a ravnotežno stanje između intra- i ekstravaskularnih prostora postiže se nakon približno 3-5 dana.

Poluvreme eliminacije humanog normalnog imunoglobulina je oko 40 dana. Ovo poluvreme može varirati od pacijenta do pacijenta, naročito kod primarne imunodeficijencije.

IgG i IgG-kompleksi razlažu se u ćelijama retikuloendotelnog sistema.

Pedijatrijska populacija

Prospektivna otvorena studija faze III sprovedena je sa lekom Octagam kod 17 pacijenata dece/adolescenata (medijana starosti 14,0 godina, u rasponu od 10,5 do 16,8) obolelih od primarnih imunodeficijentnih poremećaja. Pacijenti su lečeni tokom perioda od 6 meseci.

Tokom trajanja terapije, prosečna vrednost C_{max} u ravnotežnom stanju iznosila je $11,1 \pm 1,9$ g/L; prosečan najniži nivo iznosio je $6,2 \pm 1,8$ g/L. Srednje terminalno poluvreme eliminacije ukupnih IgG iznosilo je $35,9 \pm 10,8$ dana sa medijanom od 34 dana. Srednja vrednost volumena distribucije za ukupni IgG iznosila je $3,7 \pm 1,4$ L, a ukupni telesni klirens iz organizma bio je $0,07 \pm 0,02$ L/dnevno.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Imunoglobulini su prirodni konstituenti ljudskog tela. Studije toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti kod životinja nisu izvodljive zbog indukovanja interferencije od strane antitela koja se razvijaju na heterologe proteine. Zbog toga što kliničko iskustvo ne pruža dokaze za karcinogeni i mutageni potencijal imunoglobulina, nisu sprovedene eksperimentalne studije na heterološnim vrstama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Maltoza	100 mg/mL
Voda za injekcije	do 1 mL

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C. Ne zamrzavati. Bocu čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Ne koristiti nakon isteka roka upotrebe.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je staklena boca tip II zatvorena sa čepom od brombutil gume i aluminijumskim prstenom i flip-off poklopcem.

U boci zapremine 30 mL se nalazi 20 mL rastvora za infuziju koji sadrži 1 g humanog normalnog imunoglobulina za intravensku upotrebu.

U boci zapremine 70 mL se nalazi 50 mL rastvora za infuziju koji sadrži 2,5 g humanog normalnog imunoglobulina za intravensku upotrebu.

U boci zapremine 100 mL se nalazi 100 mL rastvora za infuziju koji sadrži 5 g humanog normalnog imunoglobulina za intravensku upotrebu.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 boca i Uputstvo za lek.

Komponente koje su korišćene za pakovanje leka Octagam ne sadrže lateks.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Pre primene proizvod treba zagrejati do sobne ili telesne temperature.
Rastvor treba da bude bistar do blago opalescentan i bezbojan do bleđožut.
Nemojte koristiti rastvore koji su zamučeni ili sadrže čestice.
Zbog moguće bakterijske kontaminacije, sav preostali sadržaj mora biti odbačen.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

UNIFARM-MEDICOM DOO BEOGRAD
Cara Dušana 264, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Octagam, rastvor za infuziju, 50 mL: 515-01-03731-17-001

Octagam, rastvor za infuziju, 100 mL: 515-01-03732-17-001

Broj prve dozvole:

Octagam, rastvor za infuziju, 20 mL: 515-01-03118-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Octagam, rastvor za infuziju, 50 mL: 01.08.2002.

Octagam, rastvor za infuziju, 100 mL: 15.05.2008.

Octagam, rastvor za infuziju, 20 mL: 20.02.2018.

Datum poslednje obnove dozvole:

Octagam, rastvor za infuziju, 50 mL: 12.02.2018.

Octagam, rastvor za infuziju, 100 mL: 12.02.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2018.