

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ОСТАГАМ 10% solution for infusion
ОКТАГАМ 10% инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Човешки нормален имуноглобулин (IVIg)

1 ml съдържа:

Човешки нормален имуноглобулин (IVIg) 100 mg
(чистота не по-малко от 95% IgG)

Всеки флакон от 20 ml съдържа 2 g човешки нормален имуноглобулин.
Всяка бутилка от 50 ml съдържа 5 g човешки нормален имуноглобулин.
Всяка бутилка от 60 ml съдържа 6 g човешки нормален имуноглобулин.
Всяка бутилка от 100 ml съдържа 10 g човешки нормален имуноглобулин.
Всяка бутилка от 200 ml съдържа 20 g човешки нормален имуноглобулин.
Всяка бутилка от 300 ml съдържа 30 g човешки нормален имуноглобулин.

Разпределение на IgG по подкласове (прибл. стойност):

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

Максимално съдържание на IgA: 400 микрограма/ml.

Произведен от плазмата на човешки донори.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие.

Този лекарствен продукт съдържа 69 mg натрий във флакон от 100 ml, еквивалентен на 3,45% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастни.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.

Течният продукт е бистър до леко опалесцентен и безцветен или слабо оцветен в жълто. Стойността на pH на течния продукт е 4,5 – 5,0; осмоалалитетът му е ≥ 240 mosmol/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Заместителна терапия при възрастни, деца и юноши (0-18 години) при:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20090383
Разрешение №	ВС/ММ/МР 52696
Обновение №	04-02-2022



- първични имунодефицитни (PID) синдроми с нарушено производство на антитела;
- вторичен имунодефицит (SID) при пациенти, които боледуват от тежки или рекурентни инфекции, провеждат неефективно антиминобно лечение и имат или доказан недостиг на специфични антитела (PSAF)* или серумното им ниво на IgG е < 4 g/l.

*PSAF=невъзможност за повишаване поне двукратно на титъра на IgG антителата срещу пневмококов полизахарид и полипептидни антигенни ваксини.

Имуномодулация при възрастни, деца и юноши (0-18 години) при:

- първична имунна тромбоцитопения (ITP) при пациенти с висок риск от кървене или предоперативно за корекция на броя на тромбоцитите;
- синдром на Guillain Barré;
- болест на Kawasaki (във връзка с ацетилсалицилова киселина; вж. точка 4.2);
- хронична възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия (ХВДПН);
- мултифокална моторна невропатия (MMN).

Имуномодулация при възрастни с:

- Активен дерматомиозит, лекуван с имуносупресивни лекарства, включително кортикостероиди, или с непоносимост или противопоказания към тези лекарства

4.2 Дозировка и начин на приложение

Заместителната терапия трябва да се започне и провежда под ръководството на лекар с опит в лечението на имунодефицитни състояния.

Дозировка

Дозата и схемите на дозиране зависят от показанието.

Дозата може да бъде индивидуализирана за всеки пациент в зависимост от клиничната реакция. Дозата на база телесно тегло може да налага корекции при пациенти с недостатъчно или свръхтегло. При пациенти със свръхтегло дозата трябва да бъде на базата на физиологично стандартното телесно тегло.

Следните схеми на дозиране са дадени за насока:

Заместителна терапия при първични имунодефицитни синдроми

Със схемата на дозиране трябва да се постигне най-ниско ниво на IgG (измерено непосредствено преди следващата инфузия) от минимум 6 g/L или в нормалните референтни граници за възрастовата популация. За постигане на равновесие са необходими от три до шест месеца след започване на лечението (нива на равновесие за IgG). Препоръчаната начална доза е 0,4 – 0,8 g/kg прилагана еднократно, последвана от минимум 0,2 g/kg, прилагани веднъж на всеки 3 до 4 седмици.

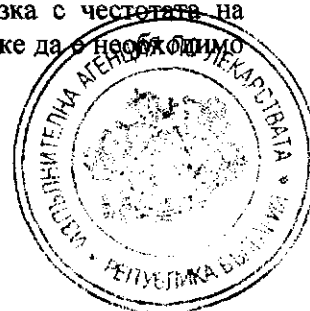
Дозата, която е необходима, за да се достигне най-ниско ниво от 6 g/L, е от порядъка на 0,2 – 0,8 g/kg/месец.

След като е постигнато равновесното състояние, интервалът на дозиране варира от 3 до 4 седмици.

Най-ниските нива на IgG трябва да се измерват и оценяват във връзка с честотата на инфекциите. За намаляване на честотата на бактериалните инфекции може да е необходимо увеличаване на дозата с цел повишаване на най-ниските нива.

Вторични имунодефицити (по определението в точка 4.1)

Препоръчаната доза е 0,2 – 0,4 g/kg на всеки три или четири седмици.



Най-ниските нива на IgG трябва да се измерят и оценяват във връзка с честотата на инфекцията. Дозата трябва да бъде коригирана според необходимото за постигане на оптимални нива на защита срещу инфекции, като повишение може да се налага при пациенти с персистиращи инфекции; намаляване на дозата може да има, когато пациентът не развива нови инфекции.

Първична имунна тромбоцитопения:

Прилагат се две алтернативни схеми за лечение:

- 0,8 – 1 g/kg, приложени първия ден; тази доза може да бъде повторена един път в рамките на три дни;
- 0,4 g/kg, прилагани веднъж дневно за два до пет дни;
- Лечението може да се повтори при появата на рецидив.

Синдром на Guillain Barré:

0,4 g/kg/ден за 5 дни (възможно е дозата да бъде повторена при рецидив).

Болест на Kawasaki:

2,0 g/kg, които трябва се приложат като еднократна доза. На пациентите трябва да се прилага ацетилсалицилова киселина, като съпътстващо лечение.

Хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия (ХВДПН)

Начална доза: 2 g/kg разделени в 2-5 последователни дни.

Поддържащи дози:

1 g/kg в 1-2 последователни дни на всеки 3 седмици.

Терапевтичният ефект трябва да се оценява след всеки цикъл; ако след 6 месеца не се наблюдава терапевтичен ефект, лечението трябва да се прекрати.

Ако лечението е ефективно, дългосрочното лечение трябва да подлежи на преценката на лекаря, на базата на отговора на пациента и отговора на поддържащата терапия. Може да се наложи дозировката и интервалите да се адаптират според индивидуалния ход на заболяването.

Мултифокална моторна невропатия (MMN)

Начална доза: 2 g/kg в 2-5 последователни дни

Поддържаща доза: 1 g/kg на 2 до 4 седмици или 2 g/kg на 4 до 8 седмици.

Терапевтичният ефект трябва да се оценява след всеки цикъл; ако след 6 месеца не се наблюдава терапевтичен ефект, лечението трябва да се прекрати.

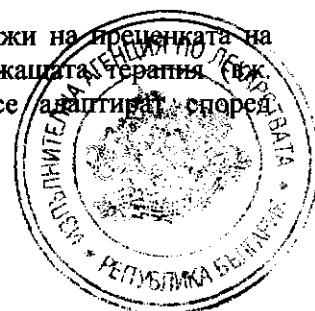
Ако лечението е ефективно, дългосрочното лечение трябва да подлежи на преценката на лекаря, на базата на отговора на пациента и отговора на поддържащата терапия. Може да се наложи дозировката и интервалите да се адаптират според индивидуалния ход на заболяването.

Дерматомиозит (ДМ)

Прилагат се 2 g/kg, разделени на равни дози в 2-5 последователни дни, на всеки 4 седмици.

Терапевтичният ефект трябва да се оценява след всеки цикъл; ако след 6 месеца не се наблюдава терапевтичен ефект, лечението трябва да се прекрати.

Ако лечението е ефективно, дългосрочното лечение трябва да подлежи на преценката на лекаря, на базата на отговора на пациента и отговора на поддържащата терапия (вж. точка 5.1). Може да се наложи дозировката и интервалите да се адаптират според индивидуалния ход на заболяването.



Препоръчителните дозировки са представени накратко в следната таблица:

Показание	Доза	Честота на инжектиране
Заместителна терапия Синдроми на първичен имунодефицит	- Начална доза: 0,4 – 0,8 g/kg - Поддържаща доза: 0,2 – 0,8 g/kg	на всеки 3 – 4 седмици
Вторичен имунодефицит (по определението в т. 4.1)	0,2 – 0,4 g/kg	на всеки 3 – 4 седмици
Имуномодулация:		
Първична имунна тромбоцитопения	0,8 – 1 g/kg или 0,4 g/kg/ден	на ден 1, възможно е да бъде повторена веднъж в срок до 3 дни в продължение на 2 – 5 дни
Синдром на Guillain Barré	0,4 g/kg/ден	в продължение на 5 дни
Болест на Kawasaki	2 g/kg	в една доза, едновременно с ацетилсалицилова киселина
Хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия (ХВДПН)	Начална доза 2 g/kg Поддържаща доза: 1 g/kg	разделени на дози за 2 до 5 последователни дни. на всеки 3 седмици за 1-2 дни..
Мултифокална моторна невропатия (MMN)	Начална доза: 2 g/kg Поддържаща доза: 1 g/kg или 2 g/kg	за 2-5 последователни дни на всеки 2-4 седмици или на всеки 4-8 седмици за 2-5 дни
Дерматомиозит (ДМ) при възрастни	2 g/kg	на всеки 4 седмици, разделени на равни дози, прилагани в 2-5 последователни дни

Педиатрична популация

Дозировката при деца и юноши (0-18 години) не се различава от тази при възрастни, тъй като при всяко от показанията е дадена според телесното тегло и коригирана съобразно клиничния резултат при посочените по-горе състояния.

Чернодробно увреждане

Няма данни за необходимост от коригиране на дозата.



Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата, освен ако не е клинично показано, вижте точка 4.4.

Напреднала възраст

Не се налага корекция на дозата, освен ако не е клинично показано, вижте точка 4.4.

Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Октагам 10% трябва да се приложи като интравенозна инфузия с начална скорост 0,01 mL/kg телесно тегло в минута с продължителност 30 минути. Вижте точка 4.4. В случай на нежелана лекарствена реакция, или трябва да се намали скоростта на приложение, или инфузията да бъде прекратена. Ако се понася добре, скоростта на въвеждане може постепенно да се увеличи до максимум 0,12 ml/kg телесно тегло в минута.

При пациенти с риск от тромбоемболични нежелани реакции IVIg продуктите трябва да се прилагат с минимална скорост на инфузията и в минималната приложима доза.

Пациенти с дерматомиозит се считат за пациенти с повишен риск от тромбоемболични събития (вж. точка 4.4) и поради това трябва да бъдат внимателно наблюдавани, като скоростта на инфузия не трябва да превишава 0,04 ml/kg/мин.

За да се въведе с инфузията всеки продукт, който би могъл да се задържи в инфузионната система в края на инфузията, инфузионната система може да се промие или с 0,9% физиологичен разтвор, или с 5% разтвор на декстроза.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество (човешки имуноглобулин) или към някое от помощните вещества (вж. точка 4.4 и 6.1).

Пациенти със селективен IgA дефицит, които са развили антитела срещу IgA, тъй като приложението на IgA-съдържащ продукт може да причини анафилаксия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Този лекарствен продукт съдържа 90 mg малтоза на всеки милилитър, като помощно вещество. Погрешното отчитане на малтозата при измерване на нивата на глюкоза в кръвта може да доведе до фалшиво повишени стойности за глюкозата и впоследствие до неправилно прилагане на инсулин, водещо до животозастрашаваща хипогликемия и смърт. Освен това случаи на същинска хипогликемия може да останат нелекувани, ако хипогликемичното състояние се замаскира от фалшиво повишените стойности на глюкозата (вж. точка 4.5). Вж. по-долу за случаите на остра бъбречна недостатъчност.

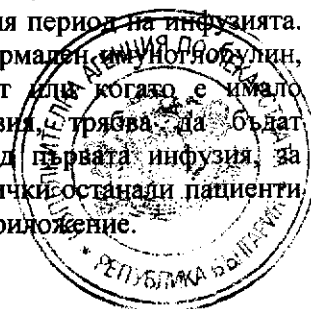
Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно документирани.

Предпазни мерки при употреба

Потенциалните усложнения често може да се избегнат, като се гарантира, че пациентите:

- не са чувствителни към човешки нормален имуноглобулин чрез бавно начално инжектиране на продукта (0,01-0,02 ml/kg телесно тегло в минута);
- са внимателно мониторираны за всякакви симптоми през целия период на инфузията. По-специално, пациенти, които не са получавали човешки нормален имуноглобулин, пациенти, които преминават от алтернативен IVIg продукт или когато е имало продължителен интервал от време от предходна инфузия, трябва да бъдат наблюдавани при първата инфузия и през първия час след първата инфузия за откриване на потенциални нежелани лекарствени прояви. Всички останали пациенти трябва да бъдат наблюдавани не по-малко от 20 минути след приложение.



При всички пациенти IV приложението на Ig налага:

- адекватно хидратиране преди започване на инфузията на IVIg;
- наблюдение върху количеството отделена урина;
- наблюдение върху серумните нива на креатинина;
- да се избягва едновременното приложение на бримкови диуретици (вж. точка 4.5).

При нежелана реакция трябва или да се намали скоростта на приложение, или инфузията да бъде прекратена. Необходимото лечение зависи от характера и тежестта на нежеланата реакция.

Инфузионна реакция

Някои нежелани лекарствени реакции (напр. главоболие, зачервяване, втрисане, миалгии, хрипове, тахикардия, болка в кръста, гадене и хипотония) може да са свързани със скоростта на инфузията. Трябва точно да се спазва препоръчителната скорост на инфузия, посочена в точка 4.2. Пациентите трябва да бъдат под непрекъснато наблюдение, като внимателно се следи за поява на всякакви симптоми през целия период на вливане.

Нежелани лекарствени реакции може да възникнат по-често:

- при пациенти, които получават човешки нормален имуноглобулин за пръв път, или в редките случаи, когато се смени продуктът от човешки нормален имуноглобулин, или когато е имало дълга пауза след предходната инфузия;
- при пациенти с нелекувана инфекция или с подлежащо хронично възпаление.

Свръхчувствителност

Реакциите на свръхчувствителност са редки.

Анафилаксия може да се развие при пациенти:

- с недоловими IgA, които имат анти-IgAантитела;
- които са понесли предходно лечение с нормален човешки имуноглобулин.

В случай на шок трябва да се приложи стандартното медицинско лечение на шока.

Тромбоемболизъм

Има клинични доказателства за връзка между прилагането на IVIg и тромбоемболични събития (ТЕЕ), например миокарден инфаркт, мозъчносъдови инциденти (включително мозъчен удар), белодробна емболия и тромбоза на дълбоките вени, за които се приема, че са свързани с относителното повишаване на вискозитета на кръвта поради голям прилив на имуноглобулини при рискови пациенти. Трябва да се подхожда внимателно при предписване и вливане на IVIg при пациенти със затлъстяване и при пациенти с предварително съществуващи рискови фактори за тромбозни събития (например напреднала възраст, хипертония, захарен диабет, дерматомиозит и анамнеза за съдова болест или тромботични епизоди, пациенти с придобити или наследствени тромбофилни нарушения, пациенти, при които е налице продължително обездвижване, пациенти с тежка хиповолемия, пациенти, страдащи от заболявания, които протичат с повишаване на вискозитета на кръвта).

При пациенти с риск от тромбоемболични нежелани реакции IVIg продуктите трябва да се прилагат с минимална скорост на инфузията и в минималната приложима доза.

Остра бъбречна недостатъчност

Има съобщения за случаи на остра бъбречна недостатъчност при пациенти, подложени на лечение с IVIg. В повечето случаи са били идентифицирани рискови фактори, например съществуваща бъбречна недостатъчност, захарен диабет, хиповолемия, наднормено тегло,



едновременно прилагане на нефротоксични лекарствени продукти или възраст над 65 години.

Бъбречните параметри трябва да се оценят преди инфузията на IVIg, особено при пациенти, които са преценени като такива с потенциално висок риск от развитие на остра бъбречна недостатъчност, и отново през подходящи интервали. При пациенти, рискови за остра бъбречна недостатъчност, IVIg продукти трябва да се прилагат при минимално подходящата скорост на инфузия и доза. В случаи на бъбречно увреждане трябва да се обсъди прекратяване на прилагането на IVIg.

Въпреки че съобщенията за нарушена бъбречна функция и остра бъбречна недостатъчност се свързват с употребата на много видове от разрешените IVIg продукти, съдържащи различни помощни вещества, като захароза, глюкоза или малтоза, продуктите, които съдържат захароза като стабилизатор, са съставлявали непропорционален дял от общия брой случаи. При рискови пациенти може да се мисли за употреба на IVIg продукти, които не съдържат подобни помощни вещества. Октагам 10% съдържа малтоза (вж. помощните вещества по-горе).

Синдром на асептичен менингит (AMS)

Докладвани са случаи на синдром на асептичен менингит във връзка с лечение с IVIg. Синдромът обикновено започва в рамките на няколко часа до 2 дни след лечение с IVIg. Изследването на цереброспиналната течност често е положително за плеоцитоза повече от няколко хиляди клетки на mm^3 , предимно от гранулоцитния ред, и повишено протеиново ниво до няколко стотин mg/dl .

AMS може да се среща по-често при лечение с големи дози на IVIg (2 g/kg).

На пациентите с такива прояви и симптоми трябва да се направи подробен неврологичен преглед, включително изследване на ЦСТ, за да се изключат други причини за менингит.

Прекратяването на лечението с IVIg е довело до отзвучаване на AMS в рамките на няколко дни без последствия.

Хемолитична анемия

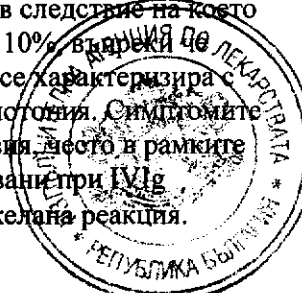
IVIg продуктите може да съдържат кръвнотрупни антитела, които може да действат като хемолизини и да предизвикват *in vivo* покриване на червените кръвни клетки с имуноглобулин, водещо до позитивна директна антиглобулинова реакция (тест на Coombs) и рядко хемолиза. Хемолитична анемия може да се развие след лечение с IVIg, поради повишено секвестриране на червени кръвни клетки (RBC). Пациенти, получили IVIg, трябва да се проследяват за клинични признаци и симптоми на хемолиза. (вж. точка 4.8.)

Неутропения/левкопения

За преходно понижаване на броя на неутрофилите и/или епизоди на неутропения, понякога тежки, се съобщава след лечение с IVIg. Това типично се развива в рамките на часове до дни след IVIg приложението и преминава спонтанно за 7 до 14 дни.

Свързано с трансфузия остро белодробно увреждане (TRALI)

При пациенти, лекувани с IVIg, има някои съобщения за остър, некардиогенен белодробен оток [Свързано с трансфузия остро белодробно увреждане (TRALI)], в следствие на което тази нежелана реакция не може да бъде изключена напълно за Октагам 10%. TRALI се характеризира тежка хипоксия, задух, тахипнея, цианоза, повишена температура и хипотония. Симптомите на TRALI обикновено се развиват по време или до 6 часа след трансфузия, често в рамките на 1-2 часа. В тази връзка, IVIg реципиентите трябва да бъдат наблюдавани при IVIg инфузия и тя да бъде незабавно прекратено в случай на белодробна нежелана реакция.



TRALI е потенциално животозастрашаващо състояние, което налага незабавно лечение в отделение за интензивни грижи.

Влияние при серологични тестове

След приложението на имуноглобулини преходното покачване на различни антитела, пасивно пренесени в кръвта на пациентите, може да доведе до заблуждаващи положителни резултати от серологични тестове.

Пасивен пренос на антитела срещу еритроцитни антигени като А, В, D, може да повлияе на резултатите от някои серологични тестове за антитела срещу червените кръвни клетки, например директен антиглобулинов тест (DAT, директен тест на Coombs).

Трансмисивни агенти

Стандартните мерки за предотвратяване на инфекции, които са резултат от употребата на лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, включват подбор на донорите, скрининг на индивидуалните дарени единици кръв и на сборната плазма за специфични маркери на инфекция и включването на ефективни производствени етапи за инактивиране/отстраняване на вируси. Въпреки това, когато се прилагат лекарствени продукти, приготвени от човешка кръв или плазма, не може напълно да се изключи възможността за предаване на инфекциозни агенти. Това се отнася и за непознати или новопоявили се вируси и други патогени.

Приема се, че взетите мерки са ефективни за обвити вируси, например вирусите на HIV, HBV и HCV.

Възможно е взетите мерки да са с ограничена полза срещу необвити вируси, като вируса на HAV и парвовирус B19.

Има обнадеждаващ клиничен опит по отношение на липсата на предаване на хепатит А и на парвовирус B19 с имуноглобулини, а също така се приема, че съдържанието на антитела има съществен принос към безопасността от вируси.

Важна информация за някои от помощните съставки на Октагам 10%

Този лекарствен продукт съдържа 69 mg натрий във флакон от 100 ml, еквивалентен на 3,45% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастни.

(Фалшиво) повишена скорост на утаяване на еритроцитите

При пациенти, които получават IVIG като терапия, скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ) може да бъде фалшиво увеличена (повишаване без възпалителен процес).

Циркулаторно (обемно) претоварване

Циркулаторното (обемно) претоварване може да възникне, когато обемът на вливания IVIG (или всеки друг продукт произведен от човешка кръв или плазма) и други съвпадащи инфузии предизвикват остра хиперволемия и остър белодробен оток.

Локални реакции на мястото на инжектиране:

Установени са локални реакции на мястото на инжектиране, които могат да включват екстравазация, еритема на мястото на инфузията, сърбеж на мястото на инфузията и подобни симптоми.

Педиатрична популация

Изброените предупреждения и предпазни мерки важат както за възрастни, така и за деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми взаимодействие

Живи атенюирани вирусни ваксини



Прилагането на имуноглобулини може за срок от минимум 6 седмици до 3 месеца да попречи на ефикасността на живите атенюирани вирусни ваксини, например срещу морбили, рубеола, заушка и варицела. След прилагането на този лекарствен продукт трябва да минат поне 3 месеца, преди да се прави ваксинация с живи атенюирани вирусни ваксини. В случай на морбили посоченото намаляване на ефекта може да продължи до 1 година. Следователно при пациентите, които се ваксинират срещу морбили, трябва да се направи проверка на статуса на антителата.

Бримкови диуретици

Да се избягва едновременното приложение на бримкови диуретици.

Изследване на кръвната глюкоза

Някои видове системи за измерване на кръвната глюкоза (например тези, които са на основата на глюкозо-дехидрогеназа-пиролохинолинхинон (GDH-PQQ) или методите с глюкозо-багрило-оксиредуктаза) може да интерпретират грешно малтозата (90 mg/ml), която се съдържа в Октагам 10%, като глюкоза. Това може да доведе до фалшиво повишени стойности на глюкозата по време на инфузия *и за срок от около 15 часа след края на инфузията* и впоследствие – до неправилно прилагане на инсулин, водещо до животозастрашаваща или даже фатална хипогликемия. Освен това случаите на същинска хипогликемия може да останат нелекувани, ако хипогликемичното състояние се замаскира от фалшиво повишените стойности на глюкозата. Следователно, когато прилагате Октагам 10% или други парентерални, съдържащи малтоза продукти, определянето на кръвната глюкоза трябва да става по метод, който е специфичен само за глюкоза.

Информацията за продукта на системата за измерване на глюкоза, включително за тестовите ленти, трябва да се прегледа внимателно, за да се установи дали системата е подходяща за използване със съдържащи малтоза парентерални продукти. Ако не сте напълно сигурни, свържете се с производителя на тестовата система, за да установите дали системата е подходяща за използване от пациенти, приемащи съдържащи малтоза парентерални продукти.

Педиатрична популация

Изброените въздействия важат както за възрастни, така и за деца.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни от контролирани клинични изпитвания относно безопасността на този лекарствен продукт при употребата му при бременни жени и следователно той трябва да се предписва с повишено внимание на бременни жени и кърмещи майки. Установено е, че IVIg продуктите преминават през плацентата, особено след третия триместър. Клиничният опит с имуноглобулини дава насочващи данни, че не се очаква те да имат вредни ефекти върху протичането на бременността и върху плода и новороденото.

Кърмене

Имуноглобулините се екскретират в кърмата. Не се очакват отрицателни ефекти на кърменето върху новородени/кърмачета.

Фертилитет

Клиничният опит с имуноглобулини предполага, че не може да се очакват вредни ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Октагам 10% не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране или работа с машини. Въпреки това, пациентите, при които се наблюдават нежелани реакции по време на лечението, трябва да изчакат до отзвучаването им преди шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Нежеланите реакции, причинени от човешки нормални имуноглобулини (в намаляваща честота) включват (вж. също точка 4.4):

- втрисане, главоболие, замайване, висока температура, повръщане, алергични реакции, гадене, артралгия, ниско кръвно налягане и умерена болка в кръста;
- обратими хемолитични реакции; особено при пациенти с кръвна група А, В и АВ, и (рядко) хемолитична анемия, налагаща кръвопреливане;
- (рядко) внезапно спадане на кръвното налягане, а в изолирани случаи, анафилактичен шок, дори когато пациентът не е показал прояви на свръхчувствителност към предходно приложение;
- (рядко) преходни кожни реакции (включително кожен лупус еритематозус - с неизвестна честота);
- (много рядко) тромбоемболични реакции като инфаркт на миокарда, инсулт, белодробна емболия, тромбоза на дълбоките вени;
- случаи на обратим асептичен менингит;
- случаи на повишаване на нивата на серумния креатинин и/или развитие на остра бъбречна недостатъчност;
- случаи на свързано с инфузия остро белодробно нарушение (TRALI).

Таблица със списък на нежеланите реакции

В долната таблица са посочени нежеланите лекарствени реакции, категоризирани по системно-органи класове по MedDRA (системно-органи клас и предпочитан термин).

Честотата е определена като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); много редки ($< 1/10,000$), с неизвестна честота (не може да бъде направена оценка от наличните данни).

При всеки клас органи нежеланите лекарствени реакции се представят в низходящ ред по сериозност.

Честота на нежеланите лекарствени реакции при клинични проучвания с Октагам:

Системно-органи класификация (СОК) по MedDRA съгласно последователността:	Нежелани реакции	Честота за пациент	Честота за инфузия
Нарушения на кръвта и лимфната система	анемия, левкопения, лимфопения	нечести	нечести
Нарушения на имунната система (вж. точка 4.4)	свръхчувствителност	чести	чести
Нарушения на очите	замъглено зрение	нечести	нечести
Нарушения на нервната система	главоболие	много чести	чести
	замайване	чести	нечести
	парестезия, тремор	нечести	нечести
	мозъчно-съдов инцидент (вж. точка 4.4), хипоестезия, мозъчен инфаркт	нечести	редки
Сърдечни нарушения	тахикардия	чести	нечести
Съдови нарушения	хипертония	чести	чести
	тромбоза (вж. точка 4.4)	нечести	редки



Стомашно-чревни нарушения	гадене	чести	чести
	повръщане	чести	нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия болки в крайниците	чести	нечести
	болки в гърба, артралгия, мускулни спазми	нечести	нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея	нечести	нечести
	белодробна емболия (вж. точка 4.4)	нечести	чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	висока температура	чести	чести
	умора, реакции на мястото на инжектиране, втрисане	чести	нечести
	болка в гърдите, астения, периферен оток, общо неразположение	нечести	нечести
Изследвания	повишен чернодробен ензим, положителен тест на Кумбс	чести	нечести
	понижен хемоглобин	нечести	нечести

Съобщени са следните реакции от постмаркетинговия опит с Октаграм

Честотите за постмаркетингови съобщени реакции не могат да бъдат оценени от наличните данни.

Системо-органна класификация (СОК) по MedDRA съгласно последователността:	Нежелана лекарствена реакция (Ниво на предпочитан термин)	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	хемолитична анемия	с неизвестна честота
Нарушения на имунната система (вж. точка 4.4)	анафилактичен шок; анафилактична реакция; анафилактоидна реакция; ангиоедем; оток на лицето	с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	излишък от течност (псевдо)хипонатремия	с неизвестна честота с неизвестна честота
Психични нарушения	състояние на обърканост възбуда тревожност нервност	с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота
Нарушения на нервната система	асептичен менингит; загуба на съзнание; говорни нарушения; мигрена; фотофобия;	с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота
Нарушения на очите	зрителни увреждания	с неизвестна честота
Сърдечни нарушения	миокарден инфаркт (вж. точка 4.4); ангина пекторис; брадикардия; палпитации; цианоза	с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота
Съдови нарушения	циркулаторен колапс; периферна циркулаторна недостатъчност; флебит;	с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота



	хипотония; бледост	с неизвестна честота с неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	респираторна недостатъчност; белодробен оток; бронхоспазъм; хипоксия; кашлица	с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	диария; коремна болка	с неизвестна честота с неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	ексфолиация на кожата; уртикария; обрив; еритематозен обрив; дерматит; пруритус; алопеция; еритема	с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	болки във врата; мускулна слабост; скованост на опорно-двигателната система	с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	бъбречна недостатъчност, остра (вж. точка 4.4); болки в бъбреците	с неизвестна честота с неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	оток; грипоподобно заболяване; горещи вълни; зачервяване на лицето; усещане за студ; усещане за топлина; хиперхидроза; дискомфорт в гръдния кош; сънливост; усещане за парене;	с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота с неизвестна честота
Изследвания	фалшиво положителен резултат на кръвната захар (вж. точка 4.4.);	с неизвестна честота

Описание на подбрани нежелани реакции

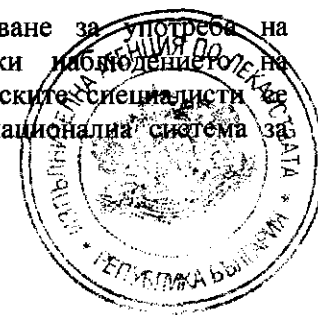
За описание на избрани нежелани реакции, като реакции на свръхчувствителност, тромбоемболия, остра бъбречна недостатъчност, синдром на асептичен менингит и хемолитична анемия, вижте точка 4.4.

Педиатрична популация

При клинични изпитвания с Октагам повечето нежелани реакции при деца са класифицирани като леки и много от тях реагират на прости измервания, например намаляване на скоростта на инфузията или временно преустановяване на инфузията. По отношение на типа на нежеланите реакции, всички са отчетени за разтвори на IVIG. Най-често срещаната нежелана реакция при педиатричната популация е главоболие.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване.



България

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозирането може да доведе до свръхобременяване с течности и хипервискозитет, особено при рискови пациенти, включително пациенти в напреднала и старческа възраст или пациенти с сърдечно или бъбречно увреждане (вж. точка 4.4.).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имунни серуми и имуноглобулини: имуноглобулини, нормални човешки, за интравенозно приложение,
АТС код: J06B A02

Човешкият нормален имуноглобулин съдържа главно имуноглобулин G (IgG) с широк спектър от антитела срещу инфекциозни агенти.

Човешкият нормален имуноглобулин съдържа IgG антителата, които се намират в нормалната популация от населението. Той обикновено се приготвя от сборна плазма от не по-малко от 1000 дарени единици. При него разпределението на подкласовете на имуноглобулин G е много близко по пропорции с разпределението в естествената човешка плазма. В адекватни дози този лекарствен продукт може да възстанови патологично понижените нива на имуноглобулин G до техните нормални граници.

Механизмът на действие при показания извън заместителната терапия не е напълно изяснен.

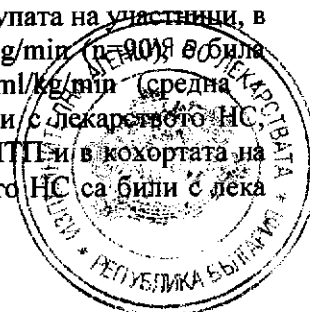
Клинични проучвания

При наблюдавано в переспектива открито многоцентрово проучване от фаза III са били проучени ефикасността и безопасността на Октагам 10% при пациенти, страдащи от идиопатична (имунна) тромбоцитопенична пурпура (ИТП). Октагам 10% е бил инфузиран в 2 последователни дни в доза 1 g/kg/дневно и пациентите са били наблюдавани за срок от 21 дни, а също и при посещението за проследяване на ден 63 след инфузията. Хематологичните параметри са били подложени на оценка на ден 2 до 7, 14 и 21.

В анализа са били включени общо 116 участници; 66 от участниците са имали хронична ИТП, 49 са били новодиагностицирани и 1 участник е бил неправилно включен в проучването (не е страдал от ИТП) и следователно е бил изключен от анализа за ефикасност.

Процентът на цялостно повлияване в пълния набор за анализ е бил 80% (95% доверителен интервал: 73% до 87%). Процентите на клинично повлияване са били сходни в 2-те кохорти: 82% в кохортата на хронична ИТП и 78% в кохортата на новодиагностицираните участници. При повлиялите се участници средното време до реакция на тромбоцитите е било 2 дни, а интервалът – от 1 до 6 дни.

Цялостната максимална скорост на инфузия е била 0,12 ml/kg/min. В групата на участници, в която е била разрешена максимална скорост на инфузия от 0,12 ml/kg/min (n=90), е била постигната медиана на максимална скорост на инфузия от 0,12 ml/kg/min (средна 0,10 ml/kg/min). Като цяло, 55% от участниците са получили свързани с лекарството НС, като честотата е била подобна в кохортата на участници с хронична ИТП и в кохортата на участници с новодиагностицирана ИТП. Всички свързани с лекарството НС са били с лека



или умерена интензивност, като всички са отшумяли. Най-честите НС са били главоболие, повишена сърдечна честота (имало е съобщения за малки промени в пулса, като > 10 удара/min) и пирексия. Свързаните с лекарството инфузионни НС по време на или в рамките на 1 час след инфузията, прилагана при скорости от $\leq 0,08$ ml/kg/min, са възникнали при 32 от 116 участници (28%), докато само 6 от 54 участници (11%) са имали такива НС при скорост от 0,12 ml/kg/min (ако началото на НС е било след края на инфузията, последната приложена скорост е била определена като свързана с НС). Не е установен случай на хемолиза, свързана с изпитваното лекарство. Не е било прилагано предварителното лечение за облекчаване на свързаната с инфузията непоносимост, освен при 1 участник.

Хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия (ХВДПН)

Проведено е ретроспективно проучване, включващо данните от 46 пациенти с хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия (ХВДПН), лекувани с Октагам 5%. Анализът за ефикасност обхваща 24 пациенти: 11 нелекувани пациенти (група 1) и 13 пациенти, които не са получавали имуноглобулини в продължение на 12 седмици преди началото на лечението с Октагам 5% (група 2). Група 3 обхваща още 13 пациенти, които са били подложени на предварително лечение с имуноглобулини (имуноглобулините са прилагани в рамките на 12 седмици преди началото на прилагането на Октагам 5%). Лечението се счита за ефикасно, ако скалата за ограничения на общата невропатия (COOH) се намалява с най-малко един пункт в рамките на 4 месеца от началото на лечението. В групите 1 и 2 резултатът се понижава значително при 41,7% от пациентите ($p=0,02$). Само 3-ма от 13-те пациенти (23,08%) в група 3 (подложени на предварително лечение с IVIg) показват подобрене по COOH; 10 пациенти остават стабилни. Не може да се очаква допълнително значително подобрене по COOH при пациентите, лекувани предварително с IVIg.

Средната възраст на изследваните пациенти е 65 години, която е по-висока от останалите проучвания на ХВДПН. При пациентите на възраст над 65 години степента на повлияване е по-ниска отколкото при по-млади пациенти. Този резултат е в съответствие с публикуваните данни.

Дерматомиозит (ДМ)

В едно проспективно, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване са били включени общо 95 възрастни пациенти (средна възраст 53 години, диапазон 22-79 години; 75% жени) с дерматомиозит.

През първия период (16 седмици) участниците са получавали или 2 g/kg Октагам 10%, или плацебо на всеки 4 седмици за 4 инфузионни цикъла.

Участниците са могли да останат на тяхното предишно лекарство за ДМ (с максимална дозировка, напр. за кортикостероиди: еквивалент на 20 mg/ден преднизон), ако са били на стабилни дози преди включване. По време на Първия период дозата на съпътстващото лекарство за ДМ е трябвало да се поддържа стабилна и около 93% от участниците са получавали кортикостероиди (като приблизително около 50% са получавали еквивалент на ≤ 10 mg/day преднизон).

Процентът на респондери (подобрене от ≥ 20 точки по TIS) в седмица 16 в пълния набор за анализ (FAS), е бил значително по-висок в групата на Октагам 10%, отколкото в групата на плацебо (78,72% спрямо 43,75%; Разлика: 34,97% [95% ДИ: 16,70; 53,24; $p = 0,0008$] вж. Таблица 1).



Таблица 1. Оценка за общо подобрение – Процент на респондери в Седмица 16

Анализ	Отговор по TIS	Октагам 10% N=47	Плацебо N=48	Разлика Октагам 10% – плацебо
Основен (поне минимално подобрение)	Брой (%) респондери	37 (78,72%)	21 (43,75%)	
	Разлика в процентите на отговор			34,97
	[95% ДИ] р-стойност ^a			[16,70, 53,24] 0,0008
Вторичен С поне умерено подобрение	Брой (%) респондери	32 (68,09%)	11 (22,92%)	
	Разлика в процентите на отговор			45,17
	[95% ДИ] р-стойност ^a			[27,31, 63,03] <0,0001
Вторичен С поне голямо подобрение	Брой (%) респондери	15 (31,91%)	4 (8,33%)	
	Разлика в процентите на отговор			23,58
	[95% ДИ] р-стойност ^a			[8,13, 39,03] 0,0062

^a Тест на Cochran-Mantel-Haenszel

„С поне умерено подобрение“ е било определено като ≥ 40 точки по TIS, а „С поне голямо подобрение“ е било определено като ≥ 60 точки по TIS, базирана на шест основни набора измервания (Core Set Measures, CSM): мануално мускулно тестване (ММТ-8), глобална оценка на лекаря за активност на заболяването (GDA), екстрамускулна активност, пациентска GDA, въпросник за оценка на здравето (HAQ), мускулни ензими
ДИ = доверителен интервал; N = брой пациенти; TIS = Оценка за общо подобрение.

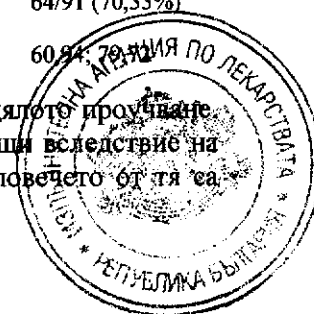
В 24-седмичния открит период на продължение на проучването (OLE), 91 участници са продължили да получават допълнителни 6 инфузионни цикъла на лечение с Октагам 10% на всеки 4 седмици. Намаление на съпътстващото имunosупресивно лечение е било разрешено през този период и при 15% от участниците дозировката на кортикостероиди е могло да бъде понижавана.

За всички крайни точки за ефикасност отговорът в групата на Октагам 10% от първия период е запазен до Седмица 40. Участниците в групата на плацебо са постигнали подобен отговор след преминаване към Октагам 10% в периода на продължение (вж. Таблица 2).

Таблица 2. Оценка за общо подобрение – Процент на респондери в Седмица 40

Отговор по TIS в Седмица 40	Октагам 10%	Плацебо/Октагам 10%	Общо
Брой (%) респондери			
С поне минимално подобрение	32/45 (71,11%)	32/46 (69,57%)	64/91 (70,33%)
95% ДИ	57,87; 84,35	56,27; 82,86	60,94; 79,11

Приложени са общо 664 цикъла на инфузия с Октагам 10% по време на цялото проучване. Общо 62 участници (65,3%) са получили 282 нежелани събития, възникващи вследствие на лечението, които са счетени за свързани с изпитваното лекарство, като повечето от тях са били леки по интензивност (207/282).



По време на проучването никой пациент не е покрил критериите за интраваскуларна хемолиза.

По време на проучването е приложено намаляване на максималната позволена скорост на инфузия от 0,12 ml/kg/min на 0,04 ml/kg/min. Както през плацебо-контролирания период, така и през цялото проучване коригираните за експозиция честоти на възникване на тромбоемболични събития са били последователно по-ниски в анализите „След намаляването“ (1,54 на 100 пациент/месеца преди и 0,54 след намаляването за цялото проучване). Следователно е препоръчително да се използва най-ниската възможна скорост на инфузия при пациенти с ДМ с рискови фактори (вижте също точка 4.4).

Педиатрична популация

Не са провеждани специални проучвания с Октагам 10% в педиатричната популация. Същевременно е проведено наблюдавано в перспектива открито проучване от III фаза с Октагам 5% при 17 деца/юноши (средна възраст 14,0 години, възрастов диапазон: 10,5 и 16,8 години), страдащи от първични имунодефицитни заболявания. Пациентите са лекувани в продължение на 6 месеца. Клиничната ефикасност е задоволителна, тъй като броят на дните с инфекции или треска и броят на дните на отсъствие от училище е малък, а видът и сериозността на инфекциите са съпоставими с наблюдаваните в нормалната популация. Не са наблюдавани сериозни инфекции, довели до хоспитализация. Също така трябва да се отбележи, че броят на епизодичността на инфекциите е по-малък, когато нивата на IgG в плазмата са поддържани около 6 g/L в сравнение с нивата на IgG в плазмата от 4 g/L.

5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозна инфузия човешкият нормален имуноглобулин е бионаличен веднага и изцяло в кръвообращението на реципиента. Той се преразпределя относително бързо между плазмата и екстравазалната течност, след около 3 – 5 дни се постига равновесие между интра- и екстравазалните компартменти.

Човешкият нормален имуноглобулин има елиминационен полуживот в интервала от 26 до 41 дни съгласно измерванията при пациенти с имунен дефицит. Посоченият елиминационен полуживот може да е различно при различните пациенти, по-конкретно в случаите на първичен имунен дефицит. За Октагам 10%, няма получени фармакокинетични данни при пациенти с имунен дефицит.

IgG и IgG комплексите се разграждат в клетките на ретикулоендотелната система.

Педиатрична популация

Не са провеждани специални проучвания с Октагам 10% в педиатричната популация. Същевременно е проведено наблюдавано в перспектива открито проучване от III фаза с Октагам 5% при 17 деца/юноши (средна възраст 14,0 години, възрастов диапазон: 10,5 и 16,8 години), страдащи от първични имунодефицитни заболявания. Пациентите са лекувани в продължение на 6 месеца.

През срока на лечение средната стойност на C_{max} в постоянно състояние е $11,1 \pm 1,9$ g/L; средната най-ниска стойност е $6,2 \pm 1,8$ g/L. Терминалният полуживот на общия IgG е 36 ± 11 дни с медиана 34 дни. Обемът на разпределение на целия IgG е $3,7 \pm 1,4$ L, а общият телесен клирънс е $0,07 \pm 0,02$ L/ден.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Имуноглобулините са нормално съществуващи компоненти на човешкия организъм. Проучвания за токсичността на повторната доза, генотоксичността и репродуктивната токсичност при животни са неприложими, поради образуването и взаимодействието на развиващите се антители с хетероложните белтъци. Тъй като клиничният епит не показва



данни за карциногенен или мутагенен потенциал на имуноглобулините, не са провеждани експериментални проучвания при хетероложни видове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Малтоза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимостта, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, както и с други IVIg продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура 2°C до 8°C. Да не се замразява.
Съхранявайте контейнера във външната опаковка, за да се предпази от светлина.
Продуктът може да се извади от хладилника за единичен период до 9 месеца (без удължаване на срока на годност) и съхраняван при температура $\leq 25^{\circ}\text{C}$. След края на този период, продуктът не трябва да се връща отново в хладилника, а трябва да се изхвърли. Датата, на която продуктът е изваден от хладилника трябва да се запише на кутията.

6.5 Данни за опаковката

Размери на опаковката:

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

20 ml разтвор във флакон от 30 ml.
50 ml разтвор в бутилка от 70 ml.
60 ml разтвор в бутилка от 70 ml.
100 ml разтвор в бутилка от 100 ml.
200 ml разтвор в бутилка от 250 ml.
300 ml разтвор в бутилка от 300 ml.

Флакони/бутилки от стъкло тип II със запушалки от бромобутилова гума.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа



Този продукт трябва да достигне стайна или телесна температура, преди да се използва.
Разтворът трябва да е прозрачен или леко опалесцентен и безцветен или в бледо жълт.
Разтвори, които са мътни или имат утайки, не трябва да се използват.
Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.
Поради възможността за бактериално замърсяване, неизползваните количества от продукта трябва да се изхвърлят.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Octapharma (IP) SPRL
Allée de la Recherche 65
1070 Anderlecht
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20090383

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 25.08.2009
Дата на последното подновяване: 20.05.2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2022

