

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ОКТАГАМ

#### **Склад:**

*діюча речовина:* імуноглобулін людини нормальний;

1 мл розчину для інфузій містить загального білка 50 мг (в тому числі імуноглобуліну G (IgG) не менше 95 % та імуноглобуліну A (IgA) не більше 0,2 мг);

*допоміжні речовини:* мальтоза, октоксинол (тритон X-100), три-н-бутил фосфат, вода для ін'єкцій.

Розподіл підкласів імуноглобуліну G (IgG) (приблизні значення): IgG<sub>1</sub> – 60 %, IgG<sub>2</sub> – 32 %, IgG<sub>3</sub> – 7 %, IgG<sub>4</sub> – 1 %.

**Лікарська форма.** Розчин для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* рідкий, прозорий, безбарвний або злегка опалесцентний розчин.

**Фармакотерапевтична група.** Імунні сироватки та імуноглобуліни. Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення. Код АТХ J06B A02.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Нормальний імуноглобулін людини містить переважно імуноглобулін G (IgG) із широким спектром антитіл до інфекційних агентів.

Нормальний імуноглобулін людини містить антитіла IgG, присутні в здоровому організмі.

Його отримують з об'єднаного матеріалу, отриманого від не менше ніж 3500 донорів. Розподілення G-підкласів імуноглобуліну приблизно пропорційне такому розподіленню у нативній плазмі людини. Відповідні дози цього медичного препарату можуть відновити патологічно низький рівень імуноглобуліну G до нормального значення.

Механізм дії при показаннях, окрім замісної терапії, визначений не повністю.

*Клінічні дослідження*

У проспективному відкритому багатоцентровому дослідженні III фази вивчали ефективність та

безпеку застосування препарату Октагам 10 % (100 мг/мл) пацієнтам з ідіопатичною (імунною) тромбоцитопенічною пурпурою (ІТП). Октагам 10 % (100 мг/мл) вводили 2 дні поспіль у дозі 1 г/кг/добу; за станом пацієнтів спостерігали протягом 21 дня та під час наступного візиту на 63 день після інфузії. Гематологічні параметри оцінювались з 2 по 7, 14 та 21 день.

Всього в аналіз було включено 116 суб'єктів: 66 - із хронічною ІТП, 49 - з нещодавно діагностованою ІТП, 1 суб'єкт був неправильно зарахований до дослідження (не мав ІТП) і тому був виключений з аналізу ефективності.

Загальний коефіцієнт відповіді у повному наборі аналізів становив 80 % (95 % довірчий інтервал від 73 до 87 %). Частота клінічної відповіді була однаковою у 2 когортах: 82 % у когорті з хронічною ІТП та 78 % у когорті зі щойно діагностованою ІТП. У суб'єктів з відповіддю медіана часу до відповіді тромбоцитів становила 2 дні (діапазон від 1 до 6 днів).

Максимальна швидкість інфузії зазвичай становила 0,12 мл/кг/хв. У групі хворих, для яких була дозволена максимальна швидкість інфузії 0,12 мл/кг/хв (n = 90), досягнуто максимальної швидкості інфузії 0,12 мл/кг/хв, медіана 0,10 мл/кг/хв.

Загалом у 55 % пацієнтів відмічалася побічна реакція, пов'язана з лікарським засобом, з подібною частотою виникнення у пацієнтів із хронічною ІТР та у пацієнтів, у яких хвороба була діагностована вперше. Всі побічні реакції, пов'язані з лікарським засобом, були легкими чи помірними за інтенсивністю, і всі вони минули.

Найбільш поширеними побічними реакціями були головний біль, часте серцебиття (повідомлялося про зміни частоти пульсу до менше ніж 10 ударів/хв) і гіпертермія (підвищена температура).

Побічні реакції, пов'язані з лікарським засобом, під час інфузії чи протягом 1 години після інфузії, що проводилася зі швидкістю  $\leq 0,08$  мл/кг/хв, виникали у 32 зі 116 пацієнтів (28 %), тоді як тільки у 6 із 54 пацієнтів (11 %) були такі побічні реакції при швидкості інфузії 0,12 мл/кг/хв (якщо побічна реакція починалася після закінчення інфузії, її пов'язували з останньою застосовуваною швидкістю інфузії).

Випадків гемолізу, спричинених досліджуваним препаратом, не було. Попереднє лікування хворих для полегшення непереносимості інфузії не проводилось, за винятком 1 пацієнта.

#### *Хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія (ХЗДП)*

Ретроспективне дослідження включало дані щодо 46 пацієнтів із хронічною запальною демієлінізуючою полінейропатією (ХЗДП), які отримували лікування препаратом Октагам. Аналіз ефективності включав дані щодо 24 пацієнтів, з яких 11 осіб не проходили лікування (група 1) та 13 осіб не отримували імуноглобуліни протягом 12 тижнів до початку терапії препаратом Октагам (група 2). У групі 3 було 13 інших пацієнтів, які попередньо отримували лікування імуноглобулінами (імуноглобуліни вводили протягом 12 тижнів до початку застосування препарату Октагам). Лікування вважалось ефективним, якщо за загальною шкалою обмежень нейропатії (ЗШОН) було зниження принаймні на 1 пункт протягом 4 місяців після початку лікування. У групах 1 і 2 показник достовірно знизився у 41,7 % пацієнтів (p 0,02). Лише 3 з 13 пацієнтів (23,08 %) у групі 3 (які попередньо отримували лікування внутрішньовенним імуноглобуліном) продемонстрували покращення ЗШОН; у 10 пацієнтів стан не змінився. Жодне більш помітне покращення ЗШОН не очікувалось у пацієнтів, які

попередньо отримували лікування внутрішньовенним імуноглобуліном.

Середній вік досліджуваних пацієнтів становив 65 років, що більше, ніж у інших дослідженнях ХЗДП. У пацієнтів віком від 65 років рівень відповіді був нижчим, ніж у молодих пацієнтів.

### *Діти*

Проспективне відкрите дослідження препарату Октагам III фази проводилось за участю 17 педіатричних пацієнтів з первинним імунодефіцитом. Раніше ліковані пацієнти отримували 0,2 г/кг кожні 3 тижні протягом 6 місяців досліджуваного періоду. Пацієнти, яким раніше не застосовували препарат, отримували 0,4 г/кг кожні 3 тижні протягом перших 3 місяців, а потім – 0,2 г/кг до завершення дослідження. Дозування потрібно було коригувати, щоб підтримувати мінімальний рівень IgG у пацієнтів щонайменше 4 г/л.

Тяжкість інфекцій оцінювалася як легка. Жодних серйозних інфекцій, які призводять до госпіталізації, не спостерігалось.

### *Фармакокінетика.*

Після внутрішньовенного введення біодоступність нормального імуноглобуліну людини у кровообігу реципієнта є негайною та повною. Він швидко розподіляється між плазмою та екстраваскулярною рідиною, після приблизно 3–5 днів досягається рівновага між інтра- та екстраваскулярним просторами.

Середній період напіввиведення нормального імуноглобуліну людини з організму коливається в межах від 26 до 41 дня, про що свідчать відповідні вимірювання у пацієнтів із імунодефіцитом. Цей період напіввиведення може відрізнятись у кожного окремого пацієнта, особливо при первинному імунодефіциті. IgG та IgG-комплекси розпадаються у клітинах ретикулоендотеліальної системи.

### *Діти*

Проспективне відкрите дослідження препарату Октагам III фази проводилось за участю 17 дітей (середній вік 14,0 року, діапазон від 10,5 до 16,8 року) з первинним імунодефіцитом. Пацієнтів лікували протягом 6 місяців.

Протягом періоду лікування середня  $C_{max}$  у стаціонарному стані становила  $11,1 \pm 1,9$  г/л; середній мінімальний рівень становив  $6,2 \pm 1,8$  г/л. Середній період напіврозпаду загальної кількості IgG становив  $35,9 \pm 10,8$  днів із середнім інтервалом 34 дні. Середній об'єм розподілу загального IgG становив  $3,7 \pm 1,4$  л, а загальний кліренс –  $0,07 \pm 0,02$  л/день.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

#### *Замісна терапія у дорослих, дітей (віком від 0 до 18 років):*

- Синдроми первинного імунодефіциту (СПІ) зі зниженим утворенням антитіл.
- Вторинні імунодефіцити (ВІ) у пацієнтів, які хворіють на тяжкі чи рецидивуючі інфекції, неефективне лікування протимікробними препаратами, **встановлена недостатність**

**специфічних антитіл (ВНСА)\*** або рівень IgG в сироватці становить  $\leq 4$  г/л.

\* ВНСА – нездатність досягти збільшення принаймні в 2 рази титру IgG антитіл до вакцин пневмококового полісахариду та поліпептидного антигену.

Імуномодуюча терапія для дорослих, дітей (0 – 18 років):

- Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП) у пацієнтів з високим ризиком кровотечі або перед операцією – для коригування числа тромбоцитів.
- Синдром Гієна - Барре.
- Хвороба Кавасакі (спільно з ацетилсаліциловою кислотою, див. «Спосіб застосування та дози»).
- Хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія (ХЗДП).
- Багатофокальна моторна нейропатія (БМН).

**Протипоказання.**

Підвищена чутливість до діючої речовини (імуноглобуліни людини) або до будь-якої з допоміжних речовин (див. розділи «Особливості застосування», «Склад»).

У пацієнтів із селективною недостатністю IgA-типу, у яких розвинулися антитіла до IgA, введення препарату, що містить IgA, може призвести до анафілаксії.

**Особливі заходи безпеки.**

Перед застосуванням препарат повинен набути кімнатної температури або температури тіла.

Розчин має бути прозорим, безбарвним або злегка опалесцентним.

Не використовуйте мутні розчини або розчини з осадом.

Через можливість бактеріального забруднення будь-яку кількість залишку препарату потрібно утилізувати.

Невикористаний лікарський засіб або відходи повинні бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

*Живі ослаблені вірусні вакцини*

Введення імуноглобулінів може зменшувати протягом періоду від 6 тижнів до 3 місяців ефективність живих ослаблених (атенуйованих) вірусних вакцин проти кору, краснухи, епідемічного паротиту та вітряної віспи. Після введення цього препарату перед вакцинацією

живими ослабленими вірусними вакцинами має пройти 3 місяці. У разі кору це ослаблення ефективності вакцини може тривати до 1 року. Тому у пацієнтів, яким вводять вакцину проти кору, слід перевіряти статус антитіл.

### *Петльові діуретики*

Уникати супутнього застосування петльових діуретиків.

### *Визначення концентрації глюкози в крові*

Деякі типи тест-систем для визначення концентрації глюкози в крові (наприклад, на основі глюкозо-дегідрогеназа-піролохінолінеквінонового (GDH-PQQ) або глюкозо-діоксидоредуктазного методів) невірно оцінюють вміст мальтози (100 мг/мл), що міститься в препараті Октагам, як глюкозу. Це може призвести в результаті до помилково збільшених показників глюкози в крові під час внутрішньовенного введення препарату та протягом приблизно 15 годин після закінчення процедури, і, як наслідок, до необґрунтованого призначення інсуліну, що може спричинити загрозу для життя або навіть летальну гіпоглікемію. Крім того, у разі дійсної гіпоглікемії пацієнти можуть не отримати адекватного лікування, якщо помилково збільшені показники глюкози у крові маскують гіпоглікемічний стан. Відповідно, при введенні препарату Октагам або будь-яких інших препаратів для парентерального введення, що містять мальтозу, необхідно проводити визначення концентрації глюкози в крові тільки глюкозоспецифічним методом.

Слід уважно ознайомитися з інформацією про тест-систему для вимірювання показників глюкози у крові, включаючи тест-смужки, у разі застосування парентеральних препаратів, що містять мальтозу. При відсутності достатньої інформації потрібно звернутися до виробника тест-системи, щоб переконатися у правильності використання тест-смужки при застосуванні парентеральних препаратів, що містять мальтозу.

### *Діти*

У дітей не було виявлено специфічних чи додаткових взаємодій.

### **Особливості застосування.**

50 мл розчину містить 2,5 г імуноглобуліну людини нормального.

100 мл розчину містить 5 г імуноглобуліну людини нормального.

200 мл розчину містить 10 г імуноглобуліну людини нормального.

Цей лікарський засіб виробляється з донорської плазми людини.

Цей лікарський засіб містить як допоміжну речовину мальтозу: 100 мг на 1 мл. Вплив мальтози при визначенні глюкози в крові може спричинити хибно підвищені показники глюкози і, отже, невідповідне введення інсуліну, що призведе до гіпоглікемії, яка загрожує життю. Крім того, випадки справжньої гіпоглікемії можуть залишитися непоміченими, якщо гіпоглікемічний стан замаскується помилково підвищеним показником глюкози. Щодо гострої ниркової недостатності див. інформацію нижче.

### *Відстежування*

Для того, щоб покращити відстежування біологічних лікарських препаратів, слід чітко записувати назву та номер серії препарату, що вводиться.

#### *Запобіжні заходи щодо використання*

Потенційних ускладнень часто можна уникнути, переконавшись, що:

- пацієнти нечутливі до імуноглобуліну людини нормального, шляхом повільного введення першої ін'єкції препарату (1 мл/кг/год);
- за станом пацієнтів ретельно спостерігають щодо появи будь-яких симптомів протягом всього періоду ін'єкції. Зокрема, якщо пацієнт перейшов з альтернативного препарату для внутрішньовенного введення, що містить імуноглобулін, на препарат Октагам або у разі тривалого інтервалу з моменту попередньої ін'єкції, за станом пацієнта необхідно спостерігати під час першої ін'єкції та протягом 1 години після завершення першої ін'єкції для виявлення потенційних несприятливих ознак. За станом усіх інших пацієнтів необхідно спостерігати як мінімум протягом 20 хвилин після введення.

У разі появи побічної реакції потрібно зменшити швидкість введення або припинити ін'єкцію. Необхідне лікування залежить від характеру та тяжкості побічної реакції.

У разі шоку необхідно провести стандартне лікування шоку.

Введення внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ) потребує:

- достатньої гідратації пацієнта перед початком інфузії ВВІГ;
- моніторингу діурезу;
- моніторингу рівня креатиніну в сироватці крові;
- уникнення супутнього застосування петльових діуретиків (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Інфузійна реакція*

Деякі побічні реакції (наприклад головний біль, гіперемія, озноб, міалгія, хрипи, тахікардія, біль у попереку, нудота та гіпотонія) можуть бути пов'язані зі швидкістю інфузії. Необхідно ретельно дотримуватися рекомендованої швидкості інфузії, наведеної в розділі «Спосіб застосування та дози». Протягом усього періоду інфузії за станом пацієнтів слід ретельно спостерігати щодо виникнення будь-яких симптомів.

*Побічні реакції можуть виникати частіше:*

- у пацієнтів, які вперше отримують нормальний імуноглобулін людини, або у рідкісних випадках, коли замінюють препарат нормального імуноглобуліну людини чи наявний великий інтервал між попередньою та наступною інфузією;
- у пацієнтів із нелікованою інфекцією чи супутнім хронічним запаленням.

#### *Підвищена чутливість*

Підвищена чутливість виникає рідко.

Анафілактичні реакції можуть розвиватися у пацієнтів:

- із невиявленим IgA, які мають антитіла проти імуноглобуліну А (IgA);
- які пройшли попереднє лікування нормальним імуноглобуліном людини.

У разі шоку слід провести стандартне медичне лікування від шоку.

#### *Допоміжні речовини з відомим ефектом*

Цей лікарський засіб містить 35 мг натрію на 100 мл, що відповідає 1,75 % рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми споживання 2 г натрію для дорослої людини.

Це слід враховувати, якщо пацієнт дотримується дієти з контрольованим вмістом натрію.

#### *Тромбоемболія*

Існують клінічні ознаки зв'язку між введенням ВВІГ та тромбоемболічними ускладненнями, такими як інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу (включаючи інсульт), емболія легеневої артерії та тромбози глибоких вен, які, як вважається, пов'язані з відносним підвищенням в'язкості крові через високий приплив імуноглобуліну у пацієнтів групи ризику. Слід з обережністю призначати та вводити ВВІГ пацієнтам з ожирінням та пацієнтам із факторами ризику тромботичних ускладнень (такими як літній вік, гіпертензія, цукровий діабет, судинні захворювання або тромботичні ускладнення в анамнезі, набуті або успадковані тромбофілічні розлади, тривалий період іммобілізації, гіповолемія, захворювання, які підвищують в'язкість крові).

Пацієнтам з ризиком виникнення тромбоемболічних побічних реакцій препарати ВВІГ слід вводити з мінімальною швидкістю та в мінімальній дозі.

#### *Гостра ниркова недостатність*

Було зафіксовано випадки гострої ниркової недостатності у пацієнтів, які отримували терапію ВВІГ. У більшості випадків були виявлені такі фактори ризику, як наявність ниркової недостатності, цукровий діабет, гіповолемія, надмірна маса тіла, прийом супутніх нефротоксичних лікарських засобів або вік понад 65 років.

При погіршенні функції нирок слід розглянути необхідність припинення терапії ВВІГ. Повідомлення про дисфункцію нирок і гостру ниркову недостатність були пов'язані із використанням багатьох препаратів ВВІГ, що містять різні допоміжні речовини, такі як сахароза, глюкоза та мальтоза, препарати, що містять сахарозу як стабілізатор. Для пацієнтів групи ризику можна призначати препарати ВВІГ, які не містять цих допоміжних речовин.

Пацієнтам з ризиком гострої ниркової недостатності препарати ВВІГ слід вводити з мінімальною швидкістю та у мінімальній дозі.

Функцію нирок слід оцінювати перед інфузією IVIg, особливо у пацієнтів, які мають підвищений ризик розвитку гострої ниркової недостатності, та контролювати її через певні проміжки часу. Пацієнтам із ризиком розвитку гострої ниркової недостатності препарати IVIg слід вводити з мінімальною швидкістю інфузії та у мінімальних можливих дозах.

#### *Синдром асептичного менінгіту (СМ)*

Повідомляється, що синдром асептичного менінгіту асоціюється з лікуванням IVIg. Синдром зазвичай починається протягом періоду від декількох годин до 2 днів після застосування IVIg. Дослідження спинномозкової рідини часто є позитивними при плеоцитозі до кількох тисяч клітин на 1 мм<sup>3</sup>, переважно з гранулоцитарного ряду, та при підвищеному рівні білка до декількох сотень мг/дл.

САМ може виникати частіше у разі лікування високими дозами (2 г/кг) IVIg.

Пацієнти з ознаками та симптомами САМ повинні пройти ретельне неврологічне обстеження, включаючи дослідження ліквору, щоб виключити інші причини менінгіту.

Припинення лікування IVIg призвело до ремісії САМ протягом декількох днів без наслідків.

#### *Гемолітична анемія*

Препарати імуноглобуліну можуть містити антитіла групи крові, які можуть діяти як гемолізину та індукувати *in vivo* покриття червоних кров'яних клітин імуноглобуліном, викликаючи позитивну пряму антиглобулінову реакцію (тест Кумбса) і рідше гемоліз. Гемолітична анемія може розвинути після терапії ВВІГ за рахунок посиленого лізису еритроцитів. Розвиток гемолізу пов'язаний з такими факторами ризику: високі дози імуноглобуліну, що вводяться протягом декількох днів; групи крові, крім I групи крові; запальне захворювання. Гемоліз рідко спостерігався у пацієнтів, які отримували замісну терапію при первинному імунодефіциті. Необхідно контролювати клінічні симптоми гемолізу у пацієнтів, які отримують IVIg.

#### *Нейтропенія/лейкопенія*

Повідомлялося про тимчасове зменшення кількості нейтрофілів та/або епізоди нейтропенії, іноді тяжкі, після лікування IVIg. Зазвичай це відбувається протягом годин або днів після введення IVIg і спонтанно проходить протягом 7-14 днів.

#### *Гостре посттрансфузійне ураження легень (TRALI)*

Було кілька повідомлень про гострий некардіогенний набряк легень, гостре посттрансфузійне ураження легень (TRALI) у пацієнтів, які отримували IVIg. Отже, цей побічний ефект не може бути повністю виключений у разі застосування препарату Октагам.

TRALI характеризується вираженою гіпоксією, задишкою, тахіпноє, ціанозом, лихоманкою та гіпотонією. Симптоми TRALI зазвичай розвиваються під час або протягом 6 годин після переливання, часто протягом 1-2 годин. Отже, за станом реципієнтів IVIg необхідно спостерігати, а інфузію IVIg негайно припинити у разі легеневих побічних реакцій. TRALI - це потенційно небезпечний для життя стан, що вимагає негайного лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії.

#### *Вплив на результати серологічних тестів*

Після ін'єкції імуноглобуліну тимчасове підвищення у крові рівня різних антитіл, які передаються пасивно, може спричинити псевдопозитивні результати серологічних аналізів.

Пасивна передача антитіл до еритроцитарних антигенів, наприклад А, В, D, може впливати на деякі серологічні тести визначення антитіл до червоних клітин, наприклад на прямий тест на антиглобулін, пряму проба Кумбса.



### *Передача мікроорганізмів*

Стандартні заходи для запобігання інфікуванню, спричиненому використанням лікарських препаратів, виготовлених з крові чи плазми людини, включають в себе відбір донорів, тестування кожного донорства і пулів плазми на специфічні маркери інфекції та включення ефективних етапів виробництва для інактивації/видалення вірусів. Незважаючи на ці заходи, при введенні ліків, що готуються з крові чи плазми людини, можливість перенесення інфекції не може бути повністю виключена. Це також стосується будь-яких невідомих або нових вірусів або інших видів інфекцій.

Вжиті заходи вважаються ефективними щодо оболонкових вірусів, таких як вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), вірус гепатиту В та вірус гепатиту С. Заходи, які вживаються, можуть не бути ефективними проти безоболонкових вірусів, таких як вірусу гепатиту А та парвовірусу В19.

Найвний клінічний досвід свідчить про відсутність передачі гепатиту А або парвовірусу В19 з імуноглобулінами, також передбачається, що вміст антитіл сприяє вірусній безпеці.

### *Псевдопідвищена швидкість осідання еритроцитів*

У пацієнтів, які отримують терапію IVIg, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) може бути псевдозбільшена (незапальний підйом).

### *Об'ємне перевантаження*

Об'ємне перевантаження можливе, коли об'єм IVIg (або будь-якого іншого препарату, одержуваного з крові або плазми людини), влитого в організм, та інші випадкові вливання викликають гостру гіперволемію та гострий набряк легенів.

### *Реакції в місці введення препарату*

Виявлено реакції в місці введення препарату, які можуть включати екстравазацію, еритему інфузійної ділянки, набряк ділянки інфузії та аналогічні симптоми.

### *Діти*

Немає спеціальних або додаткових застережень або запобіжних заходів, що стосуються дітей.

## **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

### *Вагітність*

Безпека застосування цього лікарського засобу під час вагітності не встановлена в контрольованих клінічних дослідженнях, тому його слід з обережністю призначати вагітним та жінкам, які годують груддю. Було доведено, що препарати ВВІГ проникають у плаценту, більшою мірою протягом третього триместру. Клінічний досвід застосування імуноглобулінів показує, що шкідливого впливу на перебіг вагітності, а також на плід та новонародженого не очікується.

### *Годування груддю*

Імуноглобуліни виділяються в грудне молоко. Не передбачається негативного впливу на

новонароджених/немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні.

### *Фертильність*

Клінічний досвід лікування імуноглобулінами дає змогу зробити припущення, що будь-якого шкідливого впливу на фертильність не очікується.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.***

Октагам не впливає або чинить зовсім незначний вплив на здатність керувати транспортним засобом чи використовувати інші механізми.

Пацієнти, у яких спостерігаються побічні реакції під час лікування, повинні зачекати, доки вони не зникнуть, перш ніж керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Замісну терапію повинен розпочинати та контролювати лікар, який має досвід лікування імунодефіциту.

Доза та режим дозування залежать від показань.

Дозу необхідно підбирати індивідуально для кожного пацієнта залежно від клінічної відповіді. Для пацієнтів із недостатньою та надмірною масою тіла дозу потрібно коригувати залежно від маси тіла. Для пацієнтів із надмірною вагою з при підборі дози слід опиратися на фізіологічні стандарти маси тіла.

Нижче наведено режими дозування відповідно до показань.

### *Замісна терапія при синдромах первинного імунодефіциту*

Схема ведення повинна забезпечувати досягнення мінімального рівня IgG принаймні 6 г/л (рівень вимірюється перед наступним внутрішньовенним введенням). Після початку терапії для встановлення рівноваги потрібно від трьох до шести місяців. Рекомендована початкова доза становить 0,4–0,8 г/кг одноразово, потім 0,2 г/кг кожні 3–4 тижні.

Доза, яка потрібна для досягнення рівня понад 6 г/л, становить близько 0,2–0,8 г/кг/місяць.

Інтервал введення доз при досягненні стійкого стану варіює від 3 до 4 тижнів.

Щоб зменшити рівень інфікування, може бути потрібне збільшення дози та досягнення більш високих мінімальних рівнів IgG.

### *Вторинні імунодефіцити*

Рекомендована доза становить 0,2–0,4 г/кг кожні 3–4 тижні.

Мінімальні рівні IgG слід вимірювати й оцінювати разом із частотою виникнення інфекції. Дозу слід коригувати у разі необхідності, щоб досягти оптимального захисту від інфекцій. Збільшення дози може бути необхідним для пацієнтів із персистентною інфекцією; зменшення дози можна розглянути, коли у пацієнта немає інфекції

#### *Первинна імунна тромбоцитопенія*

Існують дві альтернативні схеми лікування:

0,8-1 г/кг у перший день; цю дозу можна повторити 1 раз протягом 3 днів

або

0,4 г/кг на день протягом 2–5 днів.

Лікування можна повторити при рецидиві.

#### *Синдром Гієна – Барре*

0,4 г/кг/добу протягом 5 днів (можливе повторне застосування у разі рецидиву).

#### *Хвороба Кавасакі*

2,0 г/кг слід призначати однократно. Пацієнти повинні отримувати супутню терапію ацетилсаліциловою кислотою.

## ***Хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія (ХЗДП)***

Початкова доза: 2,0 г/кг, розподілена на 2–5 днів поспіль.

Підтримуючі дози:

1,0 г/кг протягом наступних 1–2 днів кожні 3 тижні.

Ефект лікування слід оцінювати після кожного циклу; якщо ефект лікування відсутній через 6 місяців, лікування слід припинити.

Якщо лікування є ефективним, слід проводити тривале лікування на розсуд лікаря, яке базується на реакції пацієнта на підтримуючі дози. Дозування та інтервали слід адаптувати відповідно до індивідуального перебігу захворювання.

#### *Багатофокальна моторна нейропатія (БМН)*

Початкова доза: 2,0 г/кг, розподілена на 2–5 днів поспіль.

Підтримуюча доза: 1,0 г/кг кожні 2–4 тижні або 2,0 г/кг кожні 4–8 тижнів.

Ефект лікування слід оцінювати після кожного циклу; якщо ефект лікування відсутній через 6 місяців, лікування слід припинити.

Якщо лікування є ефективним, слід проводити тривале лікування на розсуд лікаря, яке базується на реакції пацієнта на підтримуючі дози. Дозування та інтервали слід адаптувати відповідно до індивідуального перебігу захворювання.

У таблиці 1 наведено рекомендовані дози препарату та частоту їх введення в клінічних дослідженнях застосування препарату Октагам.

Таблиця 1

Показання	Доза	Частота введення
<u>Замісна терапія:</u>		
- Синдроми первинного імунodefіциту	Початкова доза: 0,4-0,8 г/кг  після цього: 0,2-0,8 г/кг	кожні 3-4 тижні
Вторинний імунodefіцит	0,2-0,4 г/кг	кожні 3-4 тижні
<u>Імуномодуляція:</u>		
- Первинна імунна тромбоцитопенія	0,8-1,0 г/кг або 0,4 г/кг/добу	у день 1-й. Можливе повторне введення один раз на 3 дні.  протягом 2-5 днів
Синдром Гієна - Барре Синдром Кавасакі	0,4 г/кг/добу 2 г/кг	протягом 5 днів за один прийом разом з ацетилсаліциловою кислотою
Хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія (ХЗДП)	Початкова доза: 2 г/кг Підтримуюча доза: 1 г/кг	доза розподілена на 2-5 днів поспіль  кожний 3-й тиждень протягом 1-2 днів поспіль
Багатофокальна моторна нейропатія (БМН)	Початкова доза: 2 г/кг  Підтримуюча доза: 1 г/кг  або  2 г/кг	доза розподілена на 2-5 днів поспіль  -  кожний 2-4 тиждень  або  кожний 4-8 тиждень протягом 2-5 днів
-	-	-

## Спосіб введення

Нормальний імуноглобулін людини слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії зі швидкістю 1 мл/кг/год протягом 30 хвилин при первинному введенні, див. розділ «Особливості застосування».

При хорошій переносимості швидкість введення можна поступово збільшувати до максимальної 5 мл/кг/год.

Інфузійну систему можна промити до та після введення препарату Октагам розчином натрію хлориду (ізотонічний розчин) чи 5 % водним розчином декстрази.

## *Порушення функції печінки*

Недостатньо існуючих доказів для необхідності коригування дози.

## *Порушення функції нирок*

Немає потреби в коригуванні дози за відсутності клінічних показань, див. розділ «Особливості застосування».

## *Пацієнти літнього віку*

Немає потреби в коригуванні дози за відсутності клінічних показань, див. розділ «Особливості застосування».

## *Діти*

Дозування для дітей (0-18 років) не відрізняється від дозування для дорослих, оскільки доза для кожного показання визначається відповідно до маси тіла та коригується відповідно до клінічного результату.

## **Передозування.**

Передозування може призвести до перевантаження рідиною та підвищення її в'язкості, особливо у пацієнтів з відповідними ризиками, включаючи літній вік і порушення серцевої або ниркової функції (див. розділ «Особливості застосування»).

## **Побічні реакції.**

*Короткий зміст профілю безпеки*

Побічні реакції, спричинені застосуванням нормальних імуноглобулінів людини (за зменшенням частоти), включають такі (див. також розділ «Особливості застосування»):

- озноб, головний біль, запаморочення, лихоманка, блювання, алергічні реакції, нудота, артралгія (біль у суглобах), низький кров'яний тиск і помірний біль у попереку;
- оборотні гемолітичні реакції; особливо у пацієнтів із групами крові А, В і АВ, та (рідко) гемолітична анемія, що потребує переливання крові;
- (рідко) раптове зниження артеріального тиску та в окремих випадках анафілактичний шок, навіть коли пацієнт не продемонстрував підвищеної чутливості при попередньому введенні нормальних імуноглобулінів людини;
- (рідко) транзиторні шкірні реакції (включаючи шкірний червоний вовчак, частота невідома);
- (дуже рідко) тромбоемболічні ускладнення, такі як інфаркт міокарда, інсульт, емболія легенів, тромбоз глибоких вен;
- випадки оборотного асептичного менінгіту;
- випадки підвищення рівня креатиніну сироватки крові та/або виникнення гострої ниркової недостатності;
- випадки синдрому гострого посттрансфузійного ураження легень (TRALI).

#### Перелік побічних реакцій в таблиці

У таблиці 2 наведено побічні реакції за системами органів згідно з MedDRA (Медичний словник для регуляторної діяльності). Частоту прояву побічних реакцій оцінено таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ), невідомо (частоту не можна визначити за наявними даними).

Частоту визначали у клінічних дослідженнях препарату Октагам (частота «часто» та «нечасто») та під час постмаркетингового спостереження (частота «невідомо»).

У межах кожної групи за частотою небажані ефекти представлено в порядку зменшення серйозності.

Таблиця 2

Побічні реакції за частотою, що спостерігалися в клінічних дослідженнях застосування препарату Октагам

Класифікація систем органів MedDRA	Побічна реакція	Частота на пацієнта	Частота на інфузію
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	лейкопенія	нечасто	нечасто
Порушення з боку імунної системи (див. розділ «Особливості застосування»)	підвищена чутливість	дуже часто	часто

Порушення з боку нервової системи	головний біль	дуже часто	часто
Порушення з боку серця	тахікардія	нечасто	нечасто
Порушення з боку судин	гіпертензія	часто	нечасто
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	блювання; нудота	часто часто	нечасто нечасто
Порушення з боку кістково-м'язової та сполучної тканини	біль у спині	часто	нечасто
Загальні порушення і стани у місці введення	лихоманка; втома; реакція у місці введення; озноб; біль у грудях	часто часто часто часто нечасто	нечасто нечасто нечасто нечасто нечасто
Лабораторні дослідження	підвищення печінкових ферментів; псевдопідвищення рівня глюкози в крові	часто	нечасто

Про побічні реакції, зазначені в таблиці 3, відомо з досвіду постмаркетингового застосування препарату. Частоту реакцій, про які повідомляють у постмаркетинговий період, не можна оцінити з наявних даних.

Таблиця 3

Класифікація системи органів MedDRA	Побічна реакція (переважний термін)	Частота
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	гемолітична анемія; лейкопенія	невідомо невідомо
Порушення з боку імунної системи (див. розділ «Особливості застосування»)	анафілактичний шок; анафілактична реакція; анафілактоїдна реакція; ангіоневротичний набряк; набряк обличчя	невідомо невідомо невідомо невідомо невідомо
Порушення харчування та обміну речовин	гіперволемія; (псевдо)гіпонатріємія	невідомо невідомо
Порушення психіки	сплутаність свідомості; хвилювання; тривога; підвищена збудженість/нервовість;	невідомо невідомо невідомо невідомо





Порушення з боку кістково-м'язової та сполучної тканини	артралгія; міалгія; біль у кінцівках; біль у шиї; спазми м'язів; слабкість у м'язах; кістково-м'язова скутість	невідомо невідомо невідомо невідомо невідомо невідомо невідомо
Порушення з боку нирок і сечовидільної системи	гостра ниркова недостатність; біль у нирках	невідомо невідомо
Загальні порушення і стани у місці введення	набряк; грипоподібне захворювання; припливи; почервоніння шкіри; відчуття холоду; відчуття жару; гіпергідроз (надмірне потовиділення); нездужання (погане самопочуття); дискомфорт у грудях; астенія; сонливість; відчуття печіння	невідомо невідомо невідомо невідомо невідомо невідомо невідомо невідомо невідомо невідомо невідомо
Дослідження	збільшення ферментів печінки; помилково позитивний показник глюкози в крові	невідомо невідомо

### *Опис окремих побічних реакцій*

Опис окремих побічних явищ, таких як реакції гіперчутливості, тромбоемболія, гостра ниркова недостатність, синдром асептичного менінгіту та гемолітична анемія, див. у розділі «Особливості застосування».

### *Діти*

У клінічних дослідженнях препарату Октагам більшість побічних реакцій, що спостерігалися у дітей, оцінювалися як легкі, і для багатьох дітей достатніми були прості заходи, такі як зменшення швидкості інфузії або тимчасове припинення інфузії. Що стосується типу побічної реакції, усі вони були визнані як такі, що з'явилися внаслідок застосування препаратів ВВІГ. Найбільш поширеною побічною реакцією, що спостерігається в педіатричній популяції, був головний біль.

### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім

законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>».

### **Термін придатності.**

2 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності.

Після першого відкриття лікарський засіб слід використати негайно.

### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі від 2 до 25 °С.

Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Захищати від світла.

Через можливість бактеріальної контамінації будь-яку кількість залишку препарату потрібно утилізувати.

Умови зберігання після першого відкриття лікарського засобу див. у розділі «Термін придатності».

### **Несумісність.**

За відсутності досліджень щодо сумісності цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами чи з будь-якими іншими препаратами IVІg.

### **Упаковка.**

По 50 мл розчину для інфузій у пляшці зі скла типу ІІ ємністю 70 мл або по 100 мл розчину у пляшці ємністю 100 мл, або 200 мл розчину у пляшці ємністю 250 мл з пробкою з бромотилової гуми. По 1 пляшці у картонній коробці.

Компоненти, які використовуються в упаковці Октагаму, не містять латексу.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

### **Виробники.**

1. Октафарма Фармацевтика Продуктiонсгес. м.б.Х., Австрія/

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges. m.b.H., Austria.

2. Октафарма, Франція/Octapharma, France.

3. ОКТАФАРМА АБ, Швеція/ OCTAPHARMA AB, Sweden.

**Місцезнаходження виробників та адреса місця провадження їхньої діяльності.**

1. Оберлааєр Штрассе 235, 1100 Відень, Австрія

Oberlaaerstrasse 235, 1100 Vienna, Austria.

2. 72 рю дю Маршал Фош, 67380 Лінгольшейм, Франція/

72 rue du Marechal Foch, 67380 Lingolsheim, France.

3. Ларс Форсселлс гата 23, Стокгольм, 11275, Швеція/

Lars Forssells gate 23, Stockholm, 11275, Sweden.