

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

Octagam 50 mg/ml infuzní roztok

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum (IVIg)

Jeden ml roztoku obsahuje:

immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum (IVIg) 50 mg
(čistota alespoň 95 % IgG)

Jedna injekční lahvička 20 ml obsahuje 1g lidského normálního imunoglobulinu.

Jedna lahev 50 ml obsahuje 2,5 g lidského normálního imunoglobulinu.

Jedna lahev 100 ml obsahuje 5 g lidského normálního imunoglobulinu.

Jedna lahev 200 ml obsahuje 10 g lidského normálního imunoglobulinu.

Jedna lahev 500 ml obsahuje 25 g lidského normálního imunoglobulinu.

Zastoupení podtříd IgG (přibližné hodnoty):

IgG₁ cca 60 %

IgG₂ cca 32 %

IgG₃ cca 7 %

IgG₄ cca 1 %

Minimální hladina IgG protilátek proti spalničkám je 4,5 IU/ml.

Maximální obsah IgA je 200 mikrogramů/ml

Vyrobeno z plazmy od lidských dárců.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 35 mg sodíku na 100 ml, což odpovídá 1,75 % doporučeného maximálního denního příjmu 2 g sodíku u dospělého člověka podle WHO.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Tekutý přípravek je čirý až mírně opalescentní a bezbarvý až nažloutlý. pH tekutého přípravku je 5,1 – 6,0, osmolalita je ≥ 240 mosmol/kg.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Substituční terapie u dospělých, dětí a dospívajících (0-18 let věku) u:

- Syndromů primární imunodeficiency (PID) s narušenou tvorbou protilátek.

Sekundární imunodeficiency (SID) u pacientů se závažnými nebo opakovanými infekcemi, neúčinnou antimikrobiální léčbou a **bud' prokázaným selháním specifických protilátek** (proven specific antibody failure, PSAF)* nebo hladinou IgG v séru < 4 g/l.

*PSAF = neschopnost dosáhnout alespoň dvojnásobného zvýšení titru protilátek IgG v odezvě na pneumokokovou polysacharidovou a polypeptidovou antigenovou vakcínu

Preexpoziční a postexpoziční profylaxe spalniček u vnímavých dospělých, dětí a dospívajících (0-18 let), u kterých je aktivní imunizace kontraindikována nebo se nedoporučuje.

Rovněž je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení týkající se intravenózního podání lidského imunoglobulinu při preexpoziční a postexpoziční profylaxi spalniček a aktivní imunizaci.

Imunomodulace u dospělých, dětí a dospívajících (0-18 let) u:

- Primární imunitní trombocytopenie (ITP) u pacientů s vysokým rizikem krvácení nebo před chirurgickými výkony k úpravě hodnot trombocytů.
- Syndrom Guillain-Barré
- Kawasakiho nemoc (v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou, viz bod 4.2)
- Chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie (CIDP).
- Multifokální motorická neuropatie (MMN)

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie IVIg má být zahájena a sledována pod dohledem lékaře se zkušenostmi v oblasti léčby poruch imunitního systému.

Dávkování

Dávka a režim dávkování závisí na indikaci.

Dávkování může být individuální pro každého pacienta v závislosti na klinické odezvě. Dávku vycházející z tělesné hmotnosti může být potřeba upravit u pacientů s podváhou nebo nadváhou. U pacientů s nadváhou má dávka vycházet z fyziologické standardní tělesné hmotnosti.

Níže uvedené režimy dávkování slouží jako vodítko:

Substituční léčba u syndromů primární imunodeficiency

- Dávkování je třeba upravit tak, aby hladina IgG (stanoveno před další infuzí) dosáhla hodnoty alespoň 6 g/l nebo byla v normálním referenčním rozmezí pro daný věk populace. Dosažení rovnovážného stavu (hladina IgG v ustáleném stavu) trvá 3-6 měsíců od zahájení léčby. Doporučená počáteční dávka je 0,4–0,8 g/kg podána jednorázově a dále alespoň 0,2 g/kg podávaných každé 3-4 týdny.
- K dosažení spodní hladiny 6 g/l je třeba podávat 0,2–0,8 g/kg/měsíc. K dosažení ustáleného stavu je třeba podávat imunoglobulin každé 3-4 týdny. Minimální hladiny IgG mají být měřeny a hodnoceny v souvislosti s výskytem infekce. Za účelem snížení míry bakteriálních infekcí může být nutné zvýšit dávkování a zvýšit spodní hladiny.

Substituční léčba u sekundární imunodeficiency (podle definice v 4.1.)

- Doporučená dávka je 0,2–0,4 g/kg každé 3-4 týdny.
- Minimální hladiny IgG mají být měřeny a hodnoceny v souvislosti s výskytem infekce. Dávka má být podle potřeby upravena k dosažení optimální ochrany proti infekcím; může ji být třeba zvýšit u pacientů s přetrvávající infekcí; snížení dávky lze zvážit, pokud je pacient setrvale bez infekce.

Preexpoziční a postexpoziční profylaxe spalniček

Postexpoziční profylaxe

- Pokud byl vnímavý pacient vystaven viru spalniček, dávka 0,4 g/kg podaná co nejdříve, a to do 6 dnů od expozice, by měla zajistit sérovou hladinu protilátek proti viru spalniček > 240 mIU/ml po dobu nejméně 2 týdnů. Po 2 týdnech má být sérová hladina zkontrolována a zdokumentována. K udržení sérové hladiny protilátek > 240 mIU/ml může být nutná další dávka 0,4 g/kg, která se případně jednou za 2 týdny zopakuje.
- Pokud byl pacient s PID/SID vystaven viru spalniček a pravidelně dostává infuze IVIg, je třeba zvážit podání další dávky IVIg co nejdříve, a to do 6 dnů od expozice. Dávka 0,4 g/kg by měla zajistit sérovou hladinu protilátek proti viru spalniček > 240 mIU/ml po dobu nejméně 2 týdnů.

Preexpoziční profylaxe

- Pokud pacientovi s PID/SID hrozí budoucí expozice viru spalniček a dostává udržovací dávku IVIg nižší než 0,53 g/kg každé 3-4 týdny, má být tato dávka jednou zvýšena na 0,53 g/kg. To by mělo zajistit sérovou hladinu protilátek proti viru spalniček > 240 mIU/ml po dobu nejméně 22 dnů po infuzi.

Imunomodulace u:

Primární imunitní trombocytopenie:

Existují dva alternativní harmonogramy léčby:

- 0,8–1 g/kg s podáním 1. den; tuto dávku je možné opakovat jednou za 3 dny.
- 0,4 g/kg s denním podáním po dobu 2-5 dnů. Léčbu je možno opakovat, dojde-li k relapsu.

Syndromu Guillain-Barré:

- 0,4 g/kg/den po dobu 5 dnů (dávkování lze opakovat, dojde-li k relapsu).

Kawasakiho nemoci:

- 2,0 g/kg má být podáváno jako jednotlivá dávka. Pacienti mají současně dostávat kyselinu acetylsalicylovou.

Chronické zánětlivé demyelinizační polyradikuloneuropatie (CIDP):

Počáteční dávka: 2 g/kg rozdělená do 2–5 po sobě jdoucích dnů.

Udržovací dávky:

1 g/kg v průběhu 1–2 po sobě jdoucích dnů každé 3 týdny.

Po každém cyklu je třeba vyhodnotit léčebný účinek; pokud není žádný léčebný účinek patrný po 6 měsících, léčba má být ukončena.

Pokud je léčba účinná, lékař rozhodne o dlouhodobé léčbě na základě odpovědi pacienta a odpovědi na udržovací léčbu. Dávkování a interval podávání může být třeba upravit podle individuálního klinického průběhu onemocnění.

Multifokální motorické neuropatie (MMN)

Počáteční dávka: 2 g/kg rozdělená v průběhu 2–5 po sobě jdoucích dnů

Udržovací dávka: 1 g/kg každé 2 až 4 týdny nebo 2 g/kg každých 4 až 8 týdnů.

Po každém cyklu je třeba vyhodnotit léčebný účinek; pokud není žádný léčebný účinek patrný po 6 měsících, léčba má být ukončena.

Pokud je léčba účinná, lékař rozhodne o dlouhodobé léčbě na základě odezvy pacienta a odezvě na udržovací léčbu. Dávku a interval podávání může být třeba upravit podle individuálního klinického průběhu onemocnění.

Doporučené dávkování je shrnuto v následující tabulce:

Indikace	Dávka	Frekvence injekcí
Substituční léčba		
Syndromy primární imunodeficiency	Počáteční dávka: 0,4–0,8 g/kg Udržovací dávka: 0,2–0,8 g/kg	každé 3–4 týdny
Sekundární imunodeficiency (podle definice v bodě 4.1.)	0,2–0,4 g/kg	každé 3–4 týdny
Preexpoziční a postexpoziční profylaxe spalniček:		
Postexpoziční profylaxe u vnímavých pacientů	0,4 g/kg	Co nejdříve během 6 dnů, případně opakovat jednou za 2 týdny k udržení sérové hladiny protilátek proti viru spalniček > 240 mIU/ml
Postexpoziční profylaxe u PID/SID pacientů	0,4 g/kg	Navíc k udržovací terapii, podává se jako další dávka do 6 dnů od expozice

Indikace	Dávka	Frekvence injekcí
Preexpoziční profylaxe u PID/SID pacientů	0,53 g/kg	Pokud pacient dostává udržovací dávku nižší než 0,53 g/kg každé 3-4 týdny, má být tato dávka jednou zvýšena na alespoň 0,53 g/kg
<u>Imunomodulace:</u>		
Primární imunitní trombocytopenie:	0,8–1 g/kg nebo 0,4 g/kg/d	1. den, možno opakovat jednou za 3 dny po dobu 2–5 dnů
Guillain-Barré syndrom	0,4 g/kg/d	po dobu 5 dnů
Kawasakiho nemoc	2 g/kg	v jedné dávce současně s podáváním kyseliny acetylsalicylové
Chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie (CIDP)	Počáteční dávka: 2 g/kg Udržovací dávka: 1 g/kg	v rozdělených dávkách v průběhu 2–5 dnů každé 3 týdny v rozdělených dávkách v průběhu 1–2 dní
Multifokální motorická neuropatie (MMN)	Počáteční dávka: 2 g/kg Udržovací dávka: 1 g/kg nebo 2 g/kg	v rozdělených dávkách po dobu 2–5 po sobě jdoucích dnů každé 2–4 týdny nebo každých 4–8 týdnů v rozdělených dávkách v průběhu 2–5 dnů

Pediatrická populace

Dávkování u dětí a dospívajících (0-18 let věku) se neliší od dávkování u dospělých, protože dávkování pro každou indikaci je dáno tělesnou hmotností a musí se upravit podle klinických výsledků u výše zmíněných stavů.

Porucha funkce jater

Není k dispozici žádný důkaz, který by vyžadoval úpravu dávky.

Porucha funkce ledvin

Žádná úprava dávky, pokud to není klinicky vyžadováno, viz bod 4.4.

Starší pacienti

Žádná úprava dávky, pokud to není klinicky vyžadováno, viz bod 4.4.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Octagam má být podáván intravenózně počáteční rychlostí 1 ml/kg/h po dobu 30 minut. Viz bod 4.4. V případě nežádoucího účinku se musí buď snížit rychlost podávání, nebo zastavit infuze. V případě, že je přípravek dobře snášen, lze zvýšit rychlost podání postupně do maxima 5 ml/kg/h.

Infuzní set může být před podáním přípravku Octagam a po jeho podání propláchnut buď 0,9% fyziologickým roztokem nebo 5% roztokem dextrózy.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku (lidské imunoglobuliny) nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz také body 4.4 a 6.1).

Pacienti se selektivním deficitem IgA, u kterých se vytvořily protilátky proti IgA, protože podávání přípravku obsahujícího IgA může mít za následek anafylaxi.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tento léčivý přípravek obsahuje jako pomocnou látku 100 mg maltózy na ml. Interference maltózy v analýze glukózy v krvi může vést k falešně zvýšeným hodnotám glukózy a následně k nesprávnému podávání inzulínu, což může vést k životu ohrožující hypoglykemii a úmrtí. Dále se mohou vyskytnout případy neléčení skutečné hypoglykemie, je-li hypoglykemický stav maskovaný falešně zvýšenými hodnotami glukózy (viz bod 4.5). Pokud se jedná o akutní selhání ledvin, viz níže.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zřetelně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Opatření pro použití

Případným komplikacím lze často předejít, když se ujistíte, že pacienti:

- nejsou citliví na normální lidský imunoglobulin při počáteční pomalé injekci přípravku (1 ml/kg/h);
- jsou pečlivě sledováni z hlediska všech symptomů po celou dobu infuze. Zvláště pacienti, kteří dostávají normální lidský imunoglobulin poprvé, pacienti, kteří přešli z alternativního přípravku IVIg, nebo pokud od předchozí infuze uplynul dlouhý interval. Tito pacienti mají být monitorováni během první infuze a první hodinu po první infuzi v kontrolovaném zdravotnickém prostředí, aby bylo možné vysledovat případné známky nežádoucích účinků a zajistit, že může být okamžitě nasazena urgentní léčba, pokud by nastaly problémy. Všichni ostatní pacienti mají být sledováni po dobu alespoň 20 minut po podání.

U všech pacientů podání IVIg přípravku vyžaduje:

- adekvátní hydrataci před začátkem infuze IVIg
- sledování diurézy
- sledování hladin kreatininu v séru
- zamezení současného použití kličkových diuretik (viz bod 4.5).

V případě nežádoucího účinku se musí buď snížit rychlost infuze, nebo zastavit infuzi. Léčba závisí na povaze a závažnosti nežádoucího účinku.

Reakce související s infuzí

Některé nežádoucí účinky (např. bolest hlavy, zrudnutí, zimnice, myalgie, sípot, tachykardie, bolest dolní poloviny zad, nauzea a hypotenze) mohou souviset s rychlostí infuze. Musí být dodržena doporučená rychlost podávání infuze popsaná v bodě 4.2. Během infuze je nutno pacienty důkladně monitorovat a pečlivě sledovat výskyt jakýchkoliv symptomů.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout častěji:

- u pacientů, kteří dostávají normální lidský imunoglobulin poprvé nebo ve vzácných případech, kdy je přípravek s normálním lidským imunoglobulinem vyměněn za jiný nebo pokud od předchozí infuze uplynul dlouhý interval.
- u pacientů s neléčenou infekcí nebo základním chronickým zánětem

Hypersenzitivita

Hypersenzitivní reakce jsou vzácné.

Anafylaxe se může rozvinout u pacientů

- s nedetekovatelnou hladinou IgA, kteří mají protilátky proti IgA
- kteří tolerovali předchozí léčbu normálním lidským imunoglobulinem

V případě šoku je třeba dodržovat standardní lékařské postupy jeho léčby.

Tromboembolie

Existuje klinický důkaz spojitosti mezi podáním IVIg a tromboembolickými příhodami, např. infarktem myokardu, cévní mozkovou příhodou (včetně iktu), plicní embolií a hlubokými žilními trombózami, které pravděpodobně souvisí s relativním zvýšením viskozity krve následkem vyššího přívodu imunoglobulinu u rizikových pacientů. U obézních pacientů a pacientů s předcházejícími rizikovými faktory pro trombotické příhody (např. vyšší věk, hypertenze, diabetes mellitus a anamnéza vaskulárního onemocnění nebo trombotické epizody, pacienti se získanou nebo dědičnou trombofilií, pacienti s delšími obdobími imobilizace, pacienti se závažnou hypovolemií, pacienti s onemocněními, které zvyšují viskozitu krve) je třeba při předpisu a infuzi IVIg postupovat opatrně.

U pacientů s rizikem tromboembolických nežádoucích účinků je nutné přípravky IVIg podávat při minimální rychlosti infuze a minimálních dávkách.

Akutní renální selhání

U pacientů s terapií IVIg byly hlášeny případy akutního renálního selhání. Ve většině případů byly identifikovány rizikové faktory, např. předcházející renální insuficience, diabetes mellitus, hypovolemie, nadváha, současné podávání nefrotoxických léčivých přípravků nebo věk nad 65 let.

Před infuzí přípravků IVIg mají být vyhodnoceny renální parametry, a to zejména u pacientů, u nichž se má za to, že u nich je potenciálně zvýšené riziko rozvoje akutního renálního selhání, a dále ve vhodných intervalech. U pacientů s rizikem akutního renálního selhání má být infuze přípravků IVIg podávána co nejmenší rychlostí a v nejnižší možné dávce.

V případě poruchy funkce ledvin je třeba zvážit přerušování podávání IVIg.

Zprávy o renální dysfunkci a akutním renálním selhání byly spojovány s použitím mnoha registrovaných přípravků IVIg obsahujících různé pomocné látky jako sacharózu, glukózu a maltózu, z celkového počtu však nepoměrnou část představují ty, které obsahují jako stabilizátor sacharózu. U rizikových pacientů může být zváženo použití přípravků IVIg neobsahujících tyto pomocné látky. Octagam obsahuje maltózu (viz pomocné látky výše).

Syndrom aseptické meningitidy (AMS)

V souvislosti s léčbou IVIg byl hlášen výskyt syndromu aseptické meningitidy. Syndrom aseptické meningitidy se obvykle objeví v časovém období od několika hodin až po dva dny po zahájení léčby IVIg. Studie mozkomíšního moku (CSF) často vykazují pleocytózu až několik tisíc buněk na mm³, zejména z granulocytárních řad, a zvýšené hladiny proteinů až na několik set mg/dl.

AMS se může vyskytovat častěji v případě léčby IVIg za použití vysokých dávek (2 g/kg).

U pacientů, kteří vykazují tyto známky a příznaky, má být k vyloučení jiných příčin meningitidy provedeno důkladné neurologické vyšetření včetně vyšetření mozkomíšního moku.

Přerušování léčby IVIg mělo během několika dní za následek vymizení příznaků AMS bez dalších následků.

Hemolytická anemie

Přípravky IVIg mohou obsahovat protilátky krevní skupiny, které se mohou chovat jako hemolyziny a podnítit obalení erytrocytů (RBC) imunoglobulinem *in vivo*, a způsobit tak přímou antiglobulinovou reakci (Coombsův test) a zřídka, hemolýzu. Sekundárně, k léčbě IVIg se může rozvinout hemolytická anemie kvůli snazší sekvestraci RBC. U pacientů léčených IVIg je třeba sledovat klinické známky a příznaky hemolýzy. (Viz bod 4.8.)

Neutropenie/leukopenie

Po léčbě přípravky IVIg bylo hlášeno přechodné snížení počtu neutrofilů a/nebo epizody neutropenie, v některých případech závažné. Dochází k nim obvykle během několika hodin nebo dní po podání IVIg a do 7 až 14 dní spontánně odezní.

Akutní plicní poškození v souvislosti s transfuzí (TRALI)

Bylo hlášeno několik případů akutního nekardiogenního plicního edému [akutní plicní poškození v souvislosti s transfuzí (TRALI)] u pacientů, kteří dostávají IVIg. Pro TRALI je charakteristická těžká hypoxie, dyspnoe, tachypnoe, cyanóza, horečka a hypotenze. Příznaky TRALI se obvykle rozvinou během transfuze nebo do 6 hodin po ní, často během 1–2 hodin.

Příjemci IVIg, proto musí být monitorováni na přítomnost plicních nežádoucích účinků a při jejich výskytu musí být infuze IVIg okamžitě zastavena. TRALI je potenciálně život ohrožující stav, který vyžaduje bezodkladnou léčbu na jednotce intenzivní péče.

Interference se serologickým testováním

Po podání imunoglobulinu může mít přechodný vzestup různých pasivně přenesených protilátek v krvi pacienta za následek falešně pozitivní výsledky serologického testování.

Pasivní přenos protilátek proti erytrocytárním antigenům, například A, B, D, může ovlivnit některé serologické testy na protilátky proti erytrocytům, například přímý antiglobulinový test (DAT, přímý Coombsův test).

Přenosné látky

Standardní opatření pro prevenci infekcí vznikajících následkem použití léčivých přípravků vyrobených z lidské krve či plazmy zahrnují výběr dárců, screening jednotlivých odběrů a poolů plazmy na specifické markery infekce a zařazení účinných výrobních kroků zaměřených na inaktivaci a odstranění virů. I přes tato opatření nelze při podávání léčivých přípravků připravených z lidské krve nebo plazmy zcela vyloučit přenesení původců infekce. Toto se týká i neznámých či nově objevených virů a dalších patogenů.

Přijata opatření jsou považována za efektivní pro obalené viry, např. HIV, HBV a HCV.

Přijata opatření mohou mít omezenou účinnost proti neobaleným virům, např. HAV nebo parvoviru B19.

Existuje opakovaná klinická zkušenost, že s imunoglobuliny se nepřenáší hepatitida A či parvovirus B19 a lze předpokládat, že obsah protilátek přispívá podstatným způsobem k obraně proti virům.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 35 mg sodíku na 100 ml, což odpovídá 1,75 % doporučeného maximálního denního příjmu 2 g sodíku u dospělého člověka podle WHO.

(Falešně) zvýšená rychlost sedimentace erytrocytů

U pacientů, kterým je v rámci léčby podáván IVIg, může dojít k falešnému zvýšení rychlosti sedimentace erytrocytů (ESR) (nezánětlivý vzestup).

Oběhové (objemové) přetížení

Oběhové (objemové) přetížení se může vyskytnout tehdy, když objem infuzovaného IVIg (nebo jiného přípravku z krve nebo plazmy) a dalších koincidenčních infuzí způsobí akutní hypervolemii a akutní plicní edém.

Lokální reakce v místě vpichu:

Byly zaznamenány lokální reakce v místě vpichu, které mohou zahrnovat extravazaci, zarudnutí v místě infuze, svědění v místě infuze a podobné příznaky.

Pediatrická populace

Uvedená upozornění a opatření platí jak pro dospělé, tak i děti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vakcíny s živými oslabenými viry

Podávání imunoglobulinu může zhoršit na dobu nejméně 6 týdnů až 3 měsíců účinnost živých oslabených virových vakcín, např. vakcín proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím a planým neštovicím. Po podání tohoto léčivého přípravku má proběhnout vakcinace živými oslabenými virovými vakcínami nejdříve za 3 měsíce. U spalniček může snížení účinku přetrvávat až 1 rok. Pacienti očkováni proti spalničkám mají proto podstoupit kontrolu protilátek.

Kličková diuretika

Zamezte současnému používání kličkových diuretik.

Test hladiny glukózy v krvi

Některé typy systémů pro testování hladiny glukózy v krvi, (např. založené na dehydrogenaci glukózy pyrolochinolinchinonem (GDH-PQQ) nebo založené na oxidoredukci glukózového barviva), falešně interpretují maltózu (100 mg/ml) obsaženou v přípravku Octagam jako glukózu. To může vést k falešně zvýšeným hodnotám glukózy během infuze a po dobu 15 hodin po ukončení infuze a následně k nesprávnému podání inzulínu s následkem život ohrožující či dokonce fatální hypoglykemie. Může dojít i k nezjištění případů skutečné hypoglykemie, pokud je hypoglykemický stav maskován falešně zvýšenými hodnotami glukózy. Podobně při podávání přípravku Octagam nebo jiných parenterálních přípravků obsahujících maltózu musí být měření glukózy v krvi prováděno testovacím systémem, který využívá specifickou metodu pro stanovení glukózy.

Pečlivě pročtěte informace o systému na testování hladiny glukózy v krvi, včetně testovacích proužků, abyste určili, zda je daný systém vhodný pro použití s parenterálními výrobky obsahujícími maltózu. V případě jakýchkoliv nejasností kontaktujte výrobce testovacího systému, aby určil, zda je daný systém vhodný pro použití s parenterálními výrobky obsahujícími maltózu.

Pediatrická populace

Uvedené interakce platí jak pro dospělé, tak i děti.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost tohoto léčivého přípravku v těhotenství nebyla stanovena v kontrolovaných klinických hodnoceních, proto má být přípravek u těhotných žen podáván jen s opatrností. Bylo prokázáno, že přípravek IVIg prochází placentou, zejména během třetího trimestru. Klinická zkušenost s imunoglobuliny naznačuje, že během těhotenství nedochází ke škodlivým účinkům na plod ani na novorozence.

Kojení

Bezpečnost tohoto léčivého přípravku v těhotenství nebyla stanovena v kontrolovaných klinických hodnoceních, proto má být přípravek u kojících matek podáván jen s opatrností.

Imunoglobuliny se vylučují do lidského mateřského mléka. Neočekávají se žádné negativní účinky na kojené novorozence/děti.

Fertilita

Klinická zkušenost s imunoglobuliny naznačuje, že není nutné očekávat žádné škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Octagam nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti, u nichž se během léčby vyskytnou nežádoucí účinky, však musí před řízením či obsluhou strojů počkat, než odezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucími účinky způsobenými normálními lidskými imunoglobuliny (sestupně dle frekvence výskytu) jsou (viz též bod 4.4):

- zimnice, bolest hlavy, závrať, horečka, zvracení, alergické reakce, nauzea, artralgie, nízký krevní tlak a středně těžká bolest dolní části zad
- reverzibilní hemolytické reakce, zejména u pacientů s krevními skupinami A, B a AB a (vzácně) hemolytická anémie vyžadující transfuzi
- (vzácně) náhlý pokles krevního tlaku a v izolovaných případech anafylaktický šok, a to i v případech, kdy pacient nevykazoval hypersenzitivitu při předchozím podání
- (vzácně) přechodné kožní reakce (včetně kožního lupus erythematoses – frekvence není známa)
- (velmi vzácně) tromboembolické reakce jako infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, plicní embolie, hluboké žilní trombózy
- případy reverzibilní aseptické meningitidy
- případy zvýšení hladiny kreatininu v séru a/nebo výskyt akutního renálního selhání
- případy akutního plicního poškození v souvislosti s transfuzí (TRALI)

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka uvedená níže zohledňuje klasifikaci systémových orgánů MedDRA (SOC a preferovaná úroveň termínů).

Frekvence byly vyhodnoceny podle následující zvyklosti: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), neznámé (z dostupných údajů nelze určit).

V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Frekvence nežádoucích účinků léčiva v klinických studiích s přípravkem Octagam:

Klasifikace orgánových systémů podle MedDRA (SOC) podle pořadí:	Nežádoucí účinek	Frekvence na pacienta	Frekvence na infuzi
Poruchy krve a lymfatického systému	leukopenie	méně časté	méně časté
Poruchy imunitního systému (viz bod 4.4)	hypersenzitivita	velmi časté	časté
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	velmi časté	časté
Srdeční poruchy	tachykardie	méně časté	méně časté
Cévní poruchy	hypertenze	časté	méně časté
Gastrointestinální poruchy	nauzea; zvracení	časté časté	méně časté méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	bolesti zad	časté	méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	horečka; únava; reakce v místě aplikace; zimnice; bolest na hrudi	časté časté časté časté méně časté	méně časté méně časté méně časté méně časté méně časté
Vyšetření	zvýšené hodnoty jaterních enzymů	časté	méně časté

Na základě zkušeností po uvedení přípravku Octagam na trh byly nahlášeny následující nežádoucí účinky.

Četnost nežádoucích účinků nahlášených po uvedení na trh nelze z dostupných údajů odhadnout.

Klasifikace orgánových systémů podle MedDRA (SOC) podle pořadí:	Nežádoucí účinek (preferovaný termín pro úroveň)	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	hemolytická anemie;	není známo
Poruchy imunitního systému (viz bod 4.4)	anafylaktický šok; anafylaktická reakce; anafylaktoidní reakce; angioedém; otok obličeje	není známo není známo není známo není známo není známo
Poruchy metabolismu a výživy	hyperhydratace (pseudo) hyponatrémie	není známo není známo
Psychiatrické poruchy	stav zmatenosti; neklid; úzkost; nervozita	není známo není známo není známo není známo
Poruchy nervového systému	cévní mozková příhoda (viz 4.4); aseptická meningitida; ztráta vědomí; porucha řeči; migréna; závrat; hypestezie; parestezie; fotofobie; tremor	není známo není známo není známo není známo není známo není známo není známo není známo není známo není známo
Poruchy oka	porucha vidění	není známo
Srdeční poruchy	infarkt myokardu (viz 4.4); angina pectoris; bradykardie; palpitace; cyanóza	není známo není známo není známo není známo není známo
Cévní poruchy	trombóza (viz 4.4); oběhový kolaps; periferní oběhové selhání;	není známo není známo není známo

Klasifikace orgánových systémů podle MedDRA (SOC) podle pořadí:	Nežádoucí účinek (preferovaný termín pro úroveň)	Frekvence
	flebitida; hypotenze; bledost	není známo není známo není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	respirační selhání; plicní embolie (viz 4.4); plicní edém; bronchospasmus; hypoxie; dušnost; kašel	není známo není známo není známo není známo není známo není známo není známo
Gastrointestinální poruchy	průjem; bolest břicha	není známo není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	exfoliace kůže; kopřivka; vyrážka; erytematózní vyrážka; dermatitida; pruritus; alopecie; erytém	není známo není známo není známo není známo není známo není známo není známo není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	bolest kloubů; bolest svalů; bolest končetiny; bolesti šije; svalové křeče; svalová slabost; muskuloskeletální ztuhlost	není známo není známo není známo není známo není známo není známo není známo
Poruchy ledvin a močových cest	akutní renální selhání (viz 4.4); bolest ledvin	není známo není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	otok; onemocnění podobné chřipce; návaly horka; zčervenání; pocit chladu; pocit horka; hyperhidróza; celková nevolnost; hrudní diskomfort; astenie; letargie; pocit pálení;	není známo není známo není známo není známo není známo není známo není známo není známo není známo není známo není známo není známo
Vyšetření	falešně pozitivní hladina glukózy v krvi (viz 4.4);	není známo

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Pro popis vybraných nežádoucích reakcí, např. hypersenzitivní reakce, tromboembolie, akutního selhání ledvin, syndromu aseptické meningitidy a hemolytické anémie viz bod 4.4.

Pediatrická populace

V klinických studiích s přípravkem Octagam bylo nejvíce nežádoucích účinků pozorovaných u dětí hodnoceno jako mírné a mnoho z nich bylo možné odstranit jednoduchým opatřením, například snížením rychlosti infuze nebo dočasným přerušením infuze. S ohledem na typ nežádoucího účinku byly všechny potvrzeny pro přípravky obsahující IVIg. Nejčastější nežádoucí účinek sledovaný u pediatrické populace byla bolest hlavy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Předávkování může vést k přílišnému zavodnění organismu a hyperviskozitě, zvláště u rizikových pacientů, včetně malých dětí, starších pacientů nebo pacientů se srdeční nebo renální poruchou (viz bod 4.4).

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hyperimunní séra a imunoglobuliny: imunoglobuliny, normální lidské, pro intravaskulární podání.

ATC kód: J06BA02

Normální lidský imunoglobulin obsahuje hlavně imunoglobulin G (IgG) s širokým spektrem protilátek proti původcům infekčních onemocnění.

Normální lidský imunoglobulin obsahuje protilátky IgG přítomné v běžné populaci. Přípravuje se obvykle z poolů plazmy od minimálně 1000 dárců. Zastoupení IgG podtříd je velmi podobné jako v lidské plazmě. Správně zvolené dávky tohoto léčivého přípravku mohou upravit i velmi nízkou hladinu IgG na normální hodnotu.

Mechanismus účinku u jiných indikací než je substituční terapie, není plně objasněn.

Klinické studie

V prospektivním otevřeném multicentrickém klinickém hodnocení fáze III byly zkoumány účinnost a bezpečnost přípravku Octagam 100 mg/ml u pacientů s idiopatickou (imunitní) trombocytopenickou purpurou (ITP). Přípravek Octagam 100 mg/ml byl podáván v infuzi ve dvou po sobě jdoucích dnech v dávce 1 g/kg/den a pacienti byli sledováni po dobu 21 dnů a při kontrolní návštěvě 63. den po infuzi. Hematologické parametry byly hodnoceny ve 2. až 7. dnu a ve 14. a 21. dnu.

Do analýzy bylo zahrnuto celkem 116 subjektů; 66 subjektů s chronickou ITP, 49 nově diagnostikovaných a 1 subjekt byl do studie zahrnut chybně (neměl ITP) a byl tedy z analýzy účinnosti vyloučen.

Celková míra odpovědi v úplném analytickém souboru byla 80 % (95% interval spolehlivosti: 73 % až 87 %). Míra klinické odpovědi byla v těchto 2 kohortách podobná: 82 % v kohortě s chronickou ITP a 78 % v kohortě s nově diagnostikovaným onemocněním. U subjektů s odpovědí byl medián doby odpovědi trombocytů 2 dny s rozsahem 1 až 6 dnů. Celková maximální rychlost infuze byla 0,12 ml/kg/min. Ve skupině subjektů, u nichž byla povolena maximální rychlost infuze 0,12 ml/kg/min (n=90), bylo dosaženo mediánu

maximální rychlosti infuze 0,12 ml/kg/min (průměr 0,10 ml/kg/min). Nežádoucí účinky související s léčbou se vyskytly celkem u 55 % subjektů, přičemž incidence v kohortě s chronickou ITP a v kohortě s nově diagnostikovanou ITP byla podobná. Všechny nežádoucí účinky související s léčbou měly mírnou nebo středně závažnou intenzitu a všechny odezněly. Nejčastější nežádoucí účinky byly bolest hlavy, zvýšená srdeční frekvence (hlášeny byly pouze změny > 10 tepů/min) a horečka. Nežádoucí účinky související s infuzní léčbou podávanou rychlostí $\leq 0,08$ ml/kg/min během infuze nebo do 1 hodiny po infuzi se vyskytly u 32 ze 116 subjektů (28 %), přičemž pouze 6 z 54 subjektů (11 %) mělo tyto nežádoucí účinky při rychlosti 0,12 ml/kg/min (pokud došlo k nástupu nežádoucího účinku po skončení infuze, byla k nežádoucímu účinku přiřazena poslední použitá rychlost infuze). V souvislosti s hodnoceným léčivým přípravkem se nevyskytl žádný případ hemolýzy. Premedikace ke zmírnění intolerance související s infuzí nebyla podána, s výjimkou u 1 subjektu.

Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP)

Retrospektivní studie zahrnovala údaje 46 pacientů s chronickou zánětlivou demyelinizační polyneuropatií (CIDP), kteří byli léčeni přípravkem Octagam 50 mg/ml. Analýza účinnosti zahrnovala 24 pacientů, s 11 neléčenými pacienty (skupina 1) a 13 pacienty, kteří nedostávali žádné imunoglobuliny po dobu 12 týdnů před zahájením léčby přípravkem Octagam 50 mg/ml (skupina 2). Skupina 3 obsahovala 13 dalších pacientů, kteří byli předem léčeni imunoglobuliny (imunoglobuliny podávané po dobu 12 týdnů před zahájením podávání přípravku Octagam 50 mg/ml). Léčba byla považována za úspěšnou, pokud se hodnota ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale) snížila nejméně o jeden bod v průběhu 4 měsíců od zahájení léčby. Ve skupinách 1 a 2 bylo skóre podstatně sníženo u 41,7 % ($p=0,02$) pacientů. Pouze 3 ze 13 pacientů (23,08 %) ve skupině 3 (předem léčeni přípravky IVIg) vykázali zlepšení hodnot ONLS; 10 pacientů zůstalo stabilních. U pacientů předem léčených s IVIg nebylo možné očekávat žádné další zlepšení hodnot ONLS.

Průměrný věk vyšetřených pacientů byl 65 let, což je více než v ostatních studiích CIDP. U pacientů starších 65 let byla četnost odpovědi nižší než u mladších pacientů. To je v souladu se zveřejněnými údaji.

Pediatrická populace

Prospektivní otevřená studie fáze III byla provedena s přípravkem Octagam 50 mg/ml u 17 dětských/dospívajících pacientů (průměrný věk 14,0 let, rozmezí 10,5 až 16,8 let) trpících primárními poruchami imunodeficiency. Dříve léčeni pacienti dostávali 0,2 g/kg každé 3 týdny v průběhu 6měsíčního období studie. Dosud neléčení pacienti dostávali 0,4 g/kg každé 3 týdny během prvních 3 měsíců a po zbytek období studie pak 0,2 g/kg. Dávky musely být upraveny tak, aby se udržovala minimální hladina IgG nejméně 4 g/l.

- Počet dnů mimo školu: 11,2 pacientoden/rok
- Počet dnů s horečkou: 4,1 pacientoden/rok
- Počet dnů s antibiotiky: 19,3 pacientoden/rok
- Počet dnů s infekcí: 29,1 pacientoden/rok

Závažnost infekcí byla hodnocena jako mírná. Nebyly pozorovány žádné závažné infekce vedoucí k hospitalizaci.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Normální lidský imunoglobulin je po intravenózní aplikaci okamžitě a plně biologicky dostupný v oběhovém systému příjemce.

Distribuce

Poměrně rychle přechází z plazmy do mimocévního prostoru, přibližně po 3 až 5 dnech dochází k rovnováze mezi intra a extravaskulárním prostorem.

Eliminace

Průměrný poločas normálního lidského imunoglobulinu měřený u pacientů s imunodeficitem je v rozmezí od 26 do 41 dní. Tento poločas může kolísat u jednotlivých pacientů, zvláště s primárním imunodeficitem.

IgG a komplexy IgG jsou odbourávány v buňkách retikuloendoteliálního systému.

Pediatrická populace

Prospektivní otevřená studie fáze III byla provedena s přípravkem Octagam 50 mg/ml u 17 dětských/dospívajících pacientů (průměrný věk 14,0 let, rozmezí 10,5 až 16,8), kteří trpěli primární poruchou deficitu imunity. Pacienti byli léčeni po dobu 6 měsíců.

Během léčby byla průměrná hodnota C_{\max} ve stabilním stavu $11,1 \pm 1,9$ g/l; průměrná minimální hladina byla $6,2 \pm 1,8$ g/l. Průměrný konečný poločas celkového IgG byl $35,9 \pm 10,8$ dne s mediánem 34 dnů. Průměrný distribuční objem celkového IgG byl $3,7 \pm 1,4$ litru a celková systémová clearance byla $0,07 \pm 0,02$ l/den.

Preexpoziční a postexpoziční profylaxe spalniček

U vnímavých pacientů nebyly provedeny žádné klinické studie týkající se preexpoziční a postexpoziční profylaxe spalniček.

Přípravek Octagam splňuje minimální prahovou hodnotu specifikace účinnosti protilátek proti viru spalniček $0,36 \times$ standard Centra pro hodnocení biologických léčiv a výzkum (*Center for Biologics Evaluation and Research*, CBER). Dávkování je založeno na farmakokinetických výpočtech, které zohledňují tělesnou hmotnost, objem krve a poločas eliminace imunoglobulinů. Tyto výpočty předpovídají:

- Hladinu titru v séru po 13,5 dnech = 270 mIU/ml (dávka: 0,4 g/kg). To poskytuje ve srovnání s ochranným titrem 120 mIU/ml stanoveným WHO více než dvojnásobnou bezpečnostní rezervu
- Hladinu titru v séru po 22 dnech ($t_{1/2}$) = 180 mIU/ml (dávka: 0,4 g/kg)
- Hladinu titru v séru po 22 dnech ($t_{1/2}$) = 238,5 mIU/ml (dávka: 0,53 g/kg – preexpoziční profylaxe)

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Imunoglobuliny jsou normální složkou lidského organismu. Studie toxicity po opakovaných dávkách, genotoxicity a reprodukční toxicity u zvířat nelze provést vzhledem k indukci a interferenci vznikajících protilátek proti heterologním proteinům. Vzhledem k tomu, že klinické zkušenosti neposkytují žádný důkaz karcinogenního nebo mutagenního potenciálu imunoglobulinů, nebyly prováděny žádné experimentální studie u heterologních druhů.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Maltosa
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Při absenci studií kompatibility nesmí být tento léčivý přípravek mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky ani s žádnými jinými přípravky IVIg.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření má být léčivý přípravek použit okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte po datu použitelnosti.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

<i>Velikost balení</i>	<i>Obsah</i>	<i>Zásobník</i>
1 g	20 ml	30 ml injekční lahvička
2,5 g	50 ml	70 ml infuzní lahev
5 g	100 ml	100 ml infuzní lahev
10 g	200 ml	250 ml infuzní lahev
2 x 10 g	2 x 200 ml	2 x 250 ml infuzní lahev
3 x 10 g	3 x 200 ml	3 x 250 ml infuzní lahev
25 g	500 ml	500 ml infuzní lahev

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Primární obaly jsou vyrobeny ze skla třídy II a jsou uzavřeny bromobutylovými pryžovými zátkami.

Součásti použité v obalu přípravku Octagam 50 mg/ml neobsahují latex.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím je třeba přípravek ohřát na pokojovou nebo tělesnou teplotu.

Roztok má být čirý až mírně opalescentní a bezbarvý až lehce nažloutlý.

Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeniny, se nemají používat.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

59/190/18-C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 11. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 5. 2023

10 DATUM REVIZE TEXTU

15. 7. 2024