

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

OCTAGAM 100 mg/ml infuzní roztok

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Immunoglobulinum humanum normale (IVIg)* 100 mg/ml

* odpovídá celkovému množství proteinu, z něhož je alespoň 95% lidský imunoglobulin G.

Zastoupení podtříd IgG:

| | |
|------------------|----------|
| IgG ₁ | cca 60 % |
| IgG ₂ | cca 32 % |
| IgG ₃ | cca 7 % |
| IgG ₄ | cca 1 % |

Maximální obsah IgA : 400 mikrogramů/ml

Jedna injekční lahvička 20 ml obsahuje 2 g lidského normálního imunoglobulinu.

Jedna láhev 50 ml obsahuje 5 g lidského normálního imunoglobulinu.

Jedna láhev 60 ml obsahuje 6 g lidského normálního imunoglobulinu.

Jedna láhev 100 ml obsahuje 10 g lidského normálního imunoglobulinu.

Jedna láhev 200 ml obsahuje 20 g lidského normálního imunoglobulinu.

Vyrobeno z plazmy od lidských dárců.

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 4,5 – 5,0, osmolalita je ≥ 240 mosmol/kg.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

- Syndromy primární imunodeficiency s narušenou tvorbou protilátek (viz bod 4.4).
- Hypogamaglobulinemie a opakující se bakteriální infekce u pacientů s chronickou lymfocytární leukemií, u nichž selhala profylaktická antibiotika.
- Hypogamaglobulinemie a opakující se bakteriální infekce u pacientů s mnohočetným myelomem v ustálené fázi, u nichž selhala reakce na pneumokokovou imunizaci.

- Hypogamaglobulinemie u pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT).
- Kongenitální AIDS s opakujícími se bakteriálními infekcemi.

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 krevních destiček.
- Syndrom Guillain-Barré
- Kawasakiho nemoc
- Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP). Zkušenosti s použitím intravenózních imunoglobulinů u dětí s CIDP jsou omezené.

4.2 Dávkování a způsob podání

Substituční terapie by měla být zahájena a sledována pod dohledem lékaře se zkušenostmi v oblasti léčby imunodeficience.

Podávání

Dávka a režim dávkování závisí na indikaci.

Při substituční terapii může být dávkování individuální pro každého pacienta v závislosti na farmakokinetické a klinické odezvě.

Níže uvedené režimy dávkování jsou pouze orientační:

Substituční léčba u syndromů primární imunodeficience

- Dávkování je třeba upravit tak, aby hladina IgG (stanoveno před další infuzí) dosáhla hodnoty alespoň 5 – 6 g/l. Dosažení rovnovážného stavu trvá tři až šest měsíců od zahájení léčby. Doporučená počáteční dávka je 0,4 – 0,8 g/kg podána jednorázově a dále alespoň 0,2 g/kg každé tři až čtyři týdny.
- K dosažení hladiny 5 - 6 g/l je třeba podávat 0,2 – 0,8 g/kg/měsíc.
- K dosažení ustáleného stavu je třeba podávat imunoglobulin každé 3 až 4 týdny.
- Spodní hladiny by měly být měřeny a hodnoceny v souvislosti s výskytem infekce. Za účelem snížení míry infekce může být nutné zvýšit dávkování a zvýšit spodní hladiny.

Hypogamaglobulinemie a opakující se bakteriální infekce u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií, u nichž selhala profylaktická antibiotika; hypogamaglobulinemie a opakující se bakteriální infekce u pacientů s mnohočetným myelomem v ustálené fázi, u nichž selhala reakce na pneumokokovou imunizaci; kongenitální AIDS s opakujícími se bakteriálními infekcemi:

- Doporučená dávka je 0,2 – 0,4 g/kg každé tři až čtyři týdny.

Hypogamaglobulinemie u pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk:

- Doporučené dávkování je 0,2 - 0,4 g/kg každé tři až čtyři týdny. Spodní hladiny by měly zůstat nad 5 g/l.

Primární imunitní trombocytopenie:

Existují dva alternativní harmonogramy léčby:

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

Syndrom Guillain-Barré:

- 0,4 g/kg/den po dobu 5 dnů.

Kawasakiho nemoc:

- 1,6 – 2,0 g/kg by mělo být podáváno v rozdělených dávkách v průběhu 2 až 5 dní nebo 2,0 g/kg jako jednotlivá dávka. Pacienti by měli současně dostávat kyselinu acetylsalicylovou.

Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP):

- 2 g (20 ml)/kg tělesné hmotnosti jako počáteční dávka rozdělených dávek po dobu 5 po sobě jdoucích dnech každé 4 týdny.
- Udržovací dávka (dávka a interval podávání) musí být upraveny podle individuální klinické odpovědi. Jestliže nedojde ke zlepšení během prvních 3 měsíců, je třeba pokus o léčbu přerušit.

Doporučené dávkování je shrnuto v následující tabulce:

| Indikace | Dávka | Frekvence injekcí |
|---|---|--|
| Substituční léčba u primární imunodeficiencie | - Počáteční dávka: 0,4 – 0,8 g/kg - Dále: 0,2 – 0,8 g/kg | každé 3 – 4 týdny pro dosažení hladiny IgG alespoň 5 – 6 g/l |
| Substituční léčba u sekundární imunodeficiencie | 0,2 – 0,4 g/kg | každé 3 – 4 týdny pro dosažení hladiny IgG alespoň 5 – 6 g/l |
| Kongenitální AIDS | 0,2 – 0,4 g/kg | každé 3 – 4 týdny |
| Hypogamaglobulinemie (< 4 g/l) po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk | 0,2 – 0,4 g/kg | každé 3 - 4 týdny pro dosažení spodní hladiny IgG nad 5 g/l |
| Imunomodulace: Primární imunitní trombocytopenie | 0,8 – 1 g/kg nebo 0,4 g/kg/den | 1. den, možno opakovat jednou během dalších 3 dnů po dobu 2 – 5 dnů |

| Indikace | Dávka | Frekvence injekcí |
|--|--|---|
| Syndrom Guillain-Barré | 0,4 g/kg/den | po dobu 5 dnů |
| Kawasakiho nemoc | 1,6 – 2 g/kg nebo 2 g/kg | v dělených dávkách po dobu 2 – 5 dní současně s podáváním kyseliny acetylsalicylové v jedné dávce současně s podáváním kyseliny acetylsalicylové |
| Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP) | Počáteční dávka 2 g/kg Udržovací dávka | v rozdělených dávkách po dobu 5 po sobě jdoucích dnů každé 4 týdny. Dávku a interval podávání je třeba upravit podle individuální klinické odpovědi. |

Pediatrická populace

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

Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP)

S používáním intravenózních imunoglobulinů u dětí s CIDP jsou jen omezené zkušenosti. Zveřejněné údaje ukazují, že intravenózní imunoglobuliny jsou shodně účinné u dětí a dospělých s CIDP.

Způsob podání

Pro intravenózní podání.

Octagam 100 mg/ml by měl být podáván intravenózně počáteční rychlostí 0,01 ml/kg těl. hm. za minutu po dobu 30 minut. V případě, že je přípravek dobře snášen (viz bod 4.4), lze zvýšit rychlost podání postupně do maxima 0,12 ml/kg těl. hm. za minutu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku Octagam 100 mg/ml (viz bod 4.4).

Hypersenzitivita na lidské imunoglobuliny, zvláště v případě, kdy má pacient protilátky proti IgA.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tento léčivý přípravek obsahuje jako pomocnou látku 90 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 hypoglykémii 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.

Některé závažné nežádoucí účinky 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.

Některé nežádoucí účinky se mohou vyskytnout častěji:

- při vysoké rychlosti podávání infuze;
- u pacientů, kteří dostávají lidský normální imunoglobulin poprvé nebo ve vzácných případech, kdy je přípravek s lidským normálním imunoglobulinem vyměněn za jiný nebo pokud od předchozí infuze uplynul dlouhý interval.

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

- nejsou citliví na lidský normální imunoglobulin při pomalém počátečním vstřikováním přípravku (0,01 až 0,02 ml/kg těl. hm. za minutu);
- jsou pečlivě sledováni z hlediska všech symptomů po celou dobu infuze; zvláště u pacientů, kteří dostávají lidský normální imunoglobulin poprvé, u pacientů, kteří přešli z alternativního přípravku IVIg na Octagam 100 mg/ml nebo pokud od předchozí infuze uplynul dlouhý interval. Tito pacienti by měli být monitorováni během první infuze a první hodinu po první infuzi, aby mohly být vysledovány případné náznaky nežádoucích reakcí. Všichni ostatní pacienti by měli být sledováni alespoň po dobu 20 minut po podání.

V případě nežádoucích účinků musí být buď snížena rychlost infuze, nebo musí být infuze zastavena. Léčba závisí na povaze a závažnosti nežádoucího účinku.

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

U všech pacientů podání IVIg vyžaduje:

- adekvátní hydrataci před infuzí IVIg,
- monitorování objemu moče,
- monitorování hladin kreatininu v séru,
- vyvarování se současného podávání kličkových diuretik.

Tento léčivý přípravek obsahuje nejvýše 0,03 mmol (nebo 0,69 mg) sodíku na ml. Tuto skutečnost je třeba zohlednit u pacientů s řízenou sodíkovou dietou.

Přecitlivělost

Skutečné hypersenzitivní reakce jsou vzácné. Mohou se vyskytnout ve velmi řídkých případech nedostatku IgA s protilátkami anti-IgA.

IVIg není indikován u pacientů se selektivním deficitem IgA, kde deficit IgA je jedinou abnormalitou v oblasti zájmu.

Vzácně může lidský normální imunoglobulin vyvolat pokles krevního tlaku s anafylaktickou reakcí, a to i u pacientů, kteří tolerovali předchozí léčbu lidským normálním imunoglobulinem.

Tromboembolie

Existuje klinický důkaz spojitosti mezi podáním IVIg a tromboembolickými událostmi, např. infarktem myokardu, cévní mozkovou příhodou (včetně mrtvice), plicní embolií a hlubokými žilními trombózami, které pravděpodobně souvisí s relativním zvýšením krevní

viskozity následkem vyššího přívodu imunoglobulinu u rizikových pacientů. U obézních pacientů a pacientů s předcházejícími rizikovými faktory pro trombotické události (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 hypovolémií, pacienti s nemocemi, které zvyšují krevní viskozitu) je třeba při předpisu a infuzi IVIg postupovat opatrně.

U pacientů s rizikem tromboembolických nežádoucích účinků je nutné výrobky 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 nedostatečnost, diabetes mellitus, hypovolémie, nadváha, současné podávání nefrotoxických léčivých přípravků nebo věk nad 65 let.

V případě poškození ledvin by mělo být zváženo přerušení podávání IVIg. Tato hlášení renální dysfunkce a akutního renálního selhání byla spojena s použitím mnoha licencovaných přípravků IVIg obsahujících různé pomocné látky jako sacharózu, glukózu a maltózu, přičemž přípravky obsahující jako stabilizátor sacharózu byly příčinou disproportionálního podílu celkového počtu. U rizikových pacientů může být zváženo použití přípravků IVIg neobsahujících tyto pomocné látky. Octagam 100 mg/ml obsahuje maltózu (viz pomocné látky výše).

U pacientů s rizikem akutního renálního selhání by měla být infuze přípravků IVIg podávána co nejmenší rychlostí a v minimální dávce.

Syndrom aseptické meningitidy (AMS)

V souvislosti s léčbou IVIg byl hlášen výskyt syndromu aseptické meningitidy. Přerušení této léčby mělo během několika dní za důsledek vymizení příznaků AMS bez dalších následků. Syndrom aseptické meningitidy se obvykle objeví v časovém období od několika hodin až po dva dny po zahájení léčby IVIg. Studie mozkomíšního moku 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).

Hemolytická anémie

Přípravky IVIg mohou obsahovat protilátky krevní skupiny, které se mohou chovat jako hemolyziny a podnítit obalení červených krvinek imunoglobulinem *in vivo*, a způsobit tak přímou antiglobulinovou reakci (Coombsův test) a zřídka, hemolýzu. Sekundárně, k léčbě IVIg se může rozvinout hemolytická anémie kvůli snazší sekvestraci erytrocytů (RBC). Vývoj hemolýzy je spojen s následujícími rizikovými faktory: vysoké dávky IVIg podávané v jednotlivých dávkách nebo v rozdělených dávkách po dobu několika dnů: jiné krevní skupiny než 0; skryté zánětlivé onemocnění. Hemolýza byla jen vzácně pozorována u pacientů, kteří dostávali substituční terapii PID. U pacientů léčených IVIg je třeba sledovat klinické známky a symptomy hemolýzy. (Viz bod 4.8.)

Interference se serologickým testováním

Po injekci 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 červeným krvinkám, 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 viry s obalem, např. HIV, HBV a HCV.

Přijata opatření mohou mít omezenou účinnost proti virům bez obalu, 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.

Důrazně se doporučuje zaznamenat při každém podání dávky Octagam 100 mg/ml pacientovi název výrobku a číslo šarže, aby mohl být vysledován vztah mezi pacientem a šarží produktu.

Akutní poškození plic způsobené transfuzí (TRALI)

Byly zaznamenány případy nekardiogenního plicního edému (akutní poškození plic), způsobené transfuzí (TRALI) u pacientů léčených IVIG, a tedy tento vedlejší účinek nelze u Octagamu zcela vyloučit, ačkoli u tohoto léku nebyl dosud pozorován žádný případ. TRALI charakterizují vážné dýchací potíže, plicní edém, hypoxemie, normální funkce levé komory a horečka, která se objeví obvykle do 1 až 6 hodin po transfuzi.

(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 produktu 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

Na pediatrickou populaci se nevztahují žádná specifická nebo další varování či upozornění.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při infuzi přípravku zbývajících v hadičce infuzní soupravy na konci infuze lze hadičku propláchnout buď 0,9% fyziologickým roztokem, nebo 5% roztokem dextransů.

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 přípravku by měla vakcinace živými oslabenými virovými vakcínami proběhnout nejdříve za 3 měsíce. U spalniček může snížení účinku přetrvávat až 1 rok. Pacienti očkování proti spalničkám by proto měli podstoupit kontrolu protilátek.

Test hladiny glukózy v krvi

Některé typy systémů pro testování hladiny glukózy v krvi, (např. založené na glukózodehydrogenáze pyrolochinolinchinonem (GDH-PQQ) nebo založené na oxidoreduktáze glukózového barviva), falešně interpretují maltózu (90 mg/ml) obsaženou v přípravku Octagam 100 mg/ml 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 hypoglykémie. Může dojít i k nezjištění případů skutečné hypoglykémie, pokud je hypoglykemický stav maskován falešně zvýšenými hodnotami glukózy. Podobně při podávání přípravku Octagam 100 mg/ml nebo jiných parenterálních výrobků 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 určit, zda je daný systém vhodný pro použití s parenterálními výrobky obsahujícími maltózu.

Pediatriká populace

U pediatriké populace nebyly sledovány žádné specifické nebo další interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost tohoto léčivého přípravku v těhotenství nebyla ověřena v kontrolovaných klinických studiích, proto by měl být přípravek podáván těhotným ženám a kojícím matkám pouze s opatrností. U přípravků IVIg se prokázalo procházení placentou, zejména během třetího trimestru. Klinická zkušenost s imunoglobuliny naznačuje, že během těhotenství nedochází ke škodlivým účinkům na plod ani na novorozence.

Kojení

Imunoglobuliny se vylučují do mléka a mohou přispět k ochraně novorozence před patogeny vstupujícími do organismu přes sliznice.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Schopnost řídit a obsluhovat stroje může být narušena některými nežádoucími reakcemi v souvislosti s přípravkem Octagam 100 mg/ml. Pacienti, u nichž se v průběhu léčby vyskytnou nežádoucí reakce, by měli před řízením a obsluhováním strojů počkat, až odezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Někdy může dojít k nežádoucím účinkům, jakými jsou zimnice, bolest hlavy, závrať, horečka, zvracení, alergické reakce, nevolnost, artralgie, nízký krevní tlak a mírná bolest v dolní části zad. Reakce na intravenózní podávání imunoglobulinů bývají dávány do souvislosti s dávkou a rychlostí podání infuze.

Vzácně mohou lidské normální imunoglobuliny způsobit náhlý pokles krevního tlaku a v izolovaných případech anafylaktický šok, a to i v případech, kdy pacient nevykazoval hypersenzitivitu při předchozím podání.

Při podání normálního lidského imunoglobulinu byly pozorovány případy reverzibilní aseptické meningitidy a vzácné případy přechodných kožních reakcí (včetně kožního lupus erythematodes - frekvence není známa). U pacientů byly sledovány reverzibilní hemolytické reakce, především u krevních skupin A, B a AB. Po léčbě vysokými dávkami IVIg se může vzácně rozvinout hemolytická anemie vyžadující transfuzi (viz též bod 4.4).

Bylo pozorováno zvýšení hladin kreatininu v séru nebo akutní renální selhání.

Velmi vzácně: Tromboembolické reakce jako infarkt myokardu, mrtvice, plicní embolie, hluboké žilní trombózy.

Při podávání léčivých přípravků připravených z lidské krve nebo plazmy není možné zcela vyloučit možnost přenosu infekčních látek. To platí také pro neznámé nebo nové viry a další patogeny. Pokud se jedná o bezpečnost s ohledem na přenosné látky, viz bod 4.4.

Tabulkový seznam nepříznivých reakcí

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

Četnosti na jednu infuzi 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 (nelze odhadnout na základě dostupných údajů).

Četnosti uváděné v následující tabulce vycházejí z klinických studií, které byly prováděny s přípravkem Octagam (kolonky nazvané "časté" a "méně časté") a z postmarketingových zkušeností s přípravkem Octagam (kolonka nazvaná "velmi vzácné"). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

| Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA 17.0 | Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$ | Méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ | Velmi vzácné $< 1/10\ 000$ |
|---|-----------------------------------|--|---|
| Poruchy krve a lymfatického systému | | | hemolytická anémie leukopenie; |
| Poruchy imunitního systému (viz kapitola 4.4) | hypersenzitivita | | anafylaktický šok; anafylaktická reakce; anafylaktoidní reakce; angioedém; edém tváře |
| Poruchy metabolismu a výživy | | | hyperhydratace (pseudo) hyponatrémie |
| Psychiatrické poruchy | | | stav zmatenosti rozrušení úzkost nervozita |

| Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA 17.0 | Časté ≥ 1/100 až < 1/10 | Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100 | Velmi vzácné < 1/10 000 |
|--|---|---|--|
| Poruchy nervového systému | bolest hlavy | | cerebrovaskulární příhoda (viz 4.4) ; aseptická meningitida; ztráta vědomí porucha řeči; migréna; závrať; hypestézie; parestézie fotofobie třes |
| Poruchy oka | | | zhoršení zraku |
| Srdeční poruchy | | | infarkt myokardu (viz 4.4) ; angina pectoris; bradykardie; tachykardie; palpitace; kyanóza |
| Cévní poruchy | | | trombóza (viz 4.4); oběhový kolaps; periferní oběhové selhání; flebitida; hypotenze; hypertenze bledost |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | | respirační selhání; plicní embolie (viz 4.4) ; plicní edém; bronchospasmus; hypoxie; dyspnoe; kašel |
| Gastrointestinální poruchy | nevolnost | | zvracení; průjem; bolest břicha |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | | ekzém | olupování kůže; kopřivka; vyrážka; erytematozní vyrážka; dermatitida; pruritus; alopecie erytém |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | | bolest v zádech | artralgie; myalgie bolest končetiny bolest krku svalové křeče svalová slabost ztuhlost pohybového aparátu |
| Poruchy ledvin a močových cest | | | akutní renální selhání (viz 4.4) bolest ledvin |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | horečka; únavy; reakce v místě aplikace | mrazení; bolest na hrudi | otoky onemocnění podobné chřipce nával horka; zčervenání; pocit chladu; pocit horka; hyperhidróza; nevolnost nepříjemné pocity na hrudi |

| Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA 17.0 | Časté ≥ 1/100 až < 1/10 | Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100 | Velmi vzácné < 1/10 000 |
|---|----------------------------|------------------------------------|---|
| | | | astenie letargie pocit pálení; |
| Vyšetření | | | zvýšené hodnoty jaterních enzymů; falešně pozitivní hladina glukózy v krvi (viz 4.4) |

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Pro popis vybraných nežádoucích reakcí viz bod 4.4.

Pediatrická populace

V klinických studiích pro Octagam bylo nejvíce nežádoucích reakcí pozorovaných u dětí hodnoceno jako mírné a mnoho z nich bylo možné odstranit jednoduchým opatřením, například snížením rychlosti infuze nebo dočasným přerušением infuze. S ohledem na typ nežádoucích reakcí byly všechny potvrzeny pro přípravky IVIG. Nejčastější nežádoucí reakcí sledovanou 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 starších pacientů nebo pacientů se srdeční nebo renální poruchou.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunitní séra a imunoglobuliny: imunoglobuliny, normální lidský, pro intravaskulární podání.

ATC kód: J06B A02

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

Lidský normální imunoglobulin obsahuje protilátky IgG přítomné v běžné populaci.

Přípravuje se z poolů plazmy ne méně než 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 substituční terapie není plně objasněn, ale zahrnuje imunomodulační účinky.

Klinické studie

V prospektivní otevřené multicentrické studii fáze III byla zkoumána účinnost a bezpečnost přípravku Octagam 100 mg/ml u pacientů trpících idiopatickou (imunitní) trombocytopenickou purpurou (ITP). Octagam 100 mg/ml byl podáván infuzí po 2 následující dny v dávce 1 g/kg/den a pacienti byli sledováni po dobu 21 dnů a při kontrole 63. den po infuzi. Hematologické parametry byly vyhodnoceny 2., 7., 14. a 21. den.

Do analýzy bylo zahrnuto celkem 31 subjektů; 15 subjektů s chronickou ITP, 15 nově diagnostikovaných a 1 subjekt byl do studie zahrnut chybně (neměl ITP) a byl tedy z analýzy účinnosti vyloučen.

Celkem vykazovalo klinickou odezvu 25 subjektů (83 %). Vyšší četnost klinické odezvy byla u nově diagnostikované skupiny (93 %) než u skupiny chronicky nemocných ITP (73 %). U subjektů s odezvou byl medián doby odezvy destiček 2 dny, v rozsahu 1 až 5 dní.

U 24 subjektů (77 %) byl přípravek Octagam 100 mg/ml podán s maximální možnou rychlostí infuze 0,06 ml/kg/min. Podle dodatku protokolu byl 2 pacientům prezentované analýzy přípravek podán rychlostí 0,08 ml/kg/min, což proběhlo v obou případech bez komplikací. Během trvání této probíhající studie byly 22 subjektům podávány infuze maximální povolenou rychlostí 0,12 ml/kg/min.

U 9 z 62 infuzí (14,5 %) byly pozorovány nežádoucí účinky související s léčbou. Nejčastějším nežádoucím účinkem souvisejícím s tímto léčivem byla bolest hlavy, dále tachykardie a horečka. V souvislosti se sledovaným léčivem se nevyskytl žádný případ hemolýzy. Předběžná léčba ke zmírnění netolerance související s infuzí nebyla provedena.

Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP)

Retrospektivní studie zahrnovala údaje 46 pacientů s chronickou zánětlivou demyelinizační polyneuropatií (CIDP), kteří byli léčeni přípravkem Octagam 5 %. 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 5 % (skupina 2). Skupina 3 obsahovala 13 dalších pacientů, kteří byli předem léčeni imunoglobuliny (imunoglobuliny podávané po dobu 12 týdnů před zahájením podávání přípravku Octagam 5 %). 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 pacientů o 41,7 % (p=0,02). 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

Pro Octagam 100 mg/ml nebyly u pediatrické populace provedeny žádné specifické studie.

Byla však provedena prospektivní otevřená studie fáze III pro Octagam 5% 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.

Klinická účinnost byla uspokojivá, protože počet dnů s infekcí nebo horečkou a počet dnů absence ve škole byl nízký, a typ a závažnost infekcí byly srovnatelné s normální populací. Nebyly sledovány žádné závažné infekce s nutností hospitalizace. Je rovněž pozoruhodné, že počet infekčních případů byl nižší, když byla hladina plazmy IgG udržována na hodnotě přibližně 6 g/l, než když byla hladina plazmy IgG udržována na hodnotě přibližně 4 g/l.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Lidský normální imunoglobulin je po intravenózní aplikaci okamžitě a plně biologicky dostupný v oběhovém systému příjemce. Poměrně rychle přechází z plazmy do mimocévního prostoru, přibližně po 3 až 5 dnech dochází k rovnováze mezi intra a extravaskulárním oddílem.

Průměrný poločas lidského normálního imunoglobulinu je od 26 do 41 dní, jak bylo zjištěno u pacientů s imunodeficitem. Tento poločas může kolísat u jednotlivých pacientů, zvláště s primárním imunodeficitem. U přípravku Octagam 100 mg/ml nebyla u pacientů s imunodeficitem žádná formální farmakokinetická data získána.

IgG a komplexy IgG jsou odbourávány v buňkách retikuloendoteliálního systému.

Pediatriká populace

Pro Octagam 100 mg/ml nebyly u pediatriké populace provedeny žádné specifické studie.

Byla však provedena prospektivní otevřená studie fáze III pro Octagam 5% 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 spodní hladina byla $6,2 \pm 1,8$ g/l. Konečný poločas rozpadu celkového IgG byl 36 ± 11 dnů s mediánem 34 dnů. Objem podávání pro celkový IgG byl $3,7 \pm 1,4$ l a celková systémová clearance byla $0,07 \pm 0,02$ l/den.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Imunoglobuliny jsou normální složkou lidského organismu. Studie toxicity, genotoxicity a toxicity na reprodukci u opakovaných dávek u zvířat jsou nepraktické vzhledem k indukci a ovlivnění vývojem protilátek na heterologní proteiny. Vzhledem k tomu, že klinické zkušenosti nedosvědčují žádný karcinogenní nebo mutagenní účinek imunoglobulinů, nebyly prováděny žádné experimentální studie na heterologních druzích.

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.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

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

Přípravek může být jednorázově vyjmut z chladničky na dobu až 9 měsíců (příčemž nesmí být překročena doba jeho použitelnosti) a uchováván při teplotě nižší než 25°C. Po uplynutí tohoto období by přípravek neměl být opětovně uložen do chladničky a měl by být zlikvidován. Datum vyjmutí přípravku z chladničky by mělo být vyznačeno na krabičce.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Velikost balení:

| | | |
|----------|---|------------|
| 2 g | v | 20 ml |
| 5 g | v | 50 ml |
| 6 g | v | 60 ml |
| 10 g | v | 100 ml |
| 20 g | v | 200 ml |
| 3 x 10 g | v | 3 x 100 ml |
| 3 x 20 g | v | 3 x 200 ml |

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

20 ml roztoku v 30ml injekční lahvičce.

50 ml roztoku v 70 ml láhvi.

60 ml roztoku v 70 ml láhvi.

100 ml roztoku v 100 ml láhvi.

200 ml roztoku v 250 ml láhvi.

Lahvičky/láhve jsou vyrobeny ze skla typu II a jsou uzavřeny bromobutylovými pryžovými zátkami.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Roztok by měl být čirý až mírně opalescentní a bezbarvý až slabě nažloutlý.

Roztoky opalescentní nebo s usazeninou se nesmí použít.

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

Vzhledem k možnosti bakteriálního znečištění musí být všechen nepoužitý přípravek zlikvidován.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

59/714/09-C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 10. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 1. 2. 2018

10 DATUM REVIZE TEXTU

6. 8. 2018