

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

* odpovídá celkovému množství proteinu, z něhož je alespoň 95 % lidský imunoglobulin G (immunoglobulinum humanum G)

Zastoupení podtříd IgG:

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

Maximální obsah IgA: 200 mikrogramů/ml

Jedna injekční lahvička o obsahu 20 ml obsahuje immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum 1 g.

Jedna lahev o obsahu 50 ml obsahuje immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum 2,5 g.

Jedna lahev o obsahu 100 ml obsahuje immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum 5 g.

Jedna lahev o obsahu 200 ml obsahuje immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum 10 g.

Jedna lahev o obsahu 500 ml obsahuje immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum 25 g.

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 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) u:

- Syndromů primární imunodeficience 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 plato 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 trombocytů.
- 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 má 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 mají 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 mají 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 má být podáváno v rozdělených dávkách v průběhu 2 až 5 dní nebo 2,0 g/kg jako jednotlivá dávka. Pacienti mají současně dostávat kyselinu acetylsalicylovou.

Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP):

- 2 g (40 ml)/kg tělesné hmotnosti jako počáteční dávka rozdělených dávek po dobu 5 po sobě jdoucích dnů 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 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

Indikace	Dávka	Frekvence injekcí
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
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 u výše zmíněných stavů.

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

Intravenózní podání.

OCTAGAM má být podáván intravenózně počáteční rychlostí 1 ml/kg těl. hm. za hodinu po dobu 30 minut. V případě, že je přípravek dobře snášen, lze zvýšit rychlost podání postupně do maxima 5 ml/kg těl. hm. za hodinu.

Filtrace přípravku OCTAGAM není třeba.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku OCTAGAM uvedenou v bodě 6.1 (viz také bod 4.4).

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

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.

OCTAGAM obsahuje maltózu, a disacharidový cukr, který pochází z obilí. Byly hlášeny anafylaktoidní/anafylaktické reakce v souvislosti s infuzí jiných přípravků souvisejících s maltózou/obilným škrobem. Pacienti, u kterých je známo, že mají alergii na obilí, by se měli buď vyhnout použití přípravku OCTAGAM, nebo musí být pozorně sledováni, zda se u nich neprojeví příznaky akutních hypersenzitivních reakcí.

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 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.

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

- nejsou citliví na normální lidský imunoglobulin při počáteční pomalé injekci přípravku (1 ml/kg těl. hm. za hodinu);
- jsou pečlivě monitorováni s ohledem na výskyt jakýchkoli symptomů po celou dobu infuze; zvláště pacienti, kteří dostávají normální lidský imunoglobulin poprvé, pacienti, kteří přešli z alternativního přípravku IVIg na OCTAGAM nebo pokud od předchozí infuze uplynul dlouhý interval. Tito pacienti mají být monitorováni během první infuze a první hodinu po první infuzi, aby mohly být vysledovány případné známky nežádoucích účinků. Všichni ostatní pacienti mají 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 výdeje moči,

- monitorování hladin kreatininu v séru,
- vyvarování se současného podávání kličkových diuretik.

Tento léčivý přípravek obsahuje nejvýše 0,015 mmol (nebo 0,35 mg) sodíku na ml. Tuto skutečnost je třeba zohlednit u pacientů s řízenou sodíkovou dietou.

Hypersenzitivita

Pravé hypersenzitivní reakce jsou vzácné. Může k nim docházet u pacientů s protilátkami proti IgA.

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

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

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.

V případě poškození ledvin má být zváženo přerušení 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).

U pacientů s rizikem akutního renálního selhání má 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 anemie

Přípravky IVIg mohou obsahovat protilátky krevní skupiny, které se mohou chovat jako hemolyziny a podnítit obalení erytrocytů 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 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 příznaky 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 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.

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

Přijatá 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.

Důrazně se doporučuje zaznamenat při každém podání přípravku OCTAGAM pacientovi název přípravku a číslo šarže, aby mohl být vysledován vztah mezi pacientem a šarží přípravku.

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 přípravku OCTAGAM zcela vyloučit, ačkoli u tohoto léčivého přípravku 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 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

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 dextrózy.

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 očkováni proti spalničkám mají proto podstoupit kontrolu protilátek.

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 přečtěte 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.

Pediatrická populace

U pediatrické populace nebyly sledovány žádné specifické nebo další interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost tohoto léčivého přípravku v těhotenství nebyla stanovena v kontrolovaných klinických studiích, proto má být přípravek u těhotných a kojících žen podáván jen s opatrností. Bylo prokázáno, že přípravky 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

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 fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Schopnost řídit a obsluhovat stroje může být narušena některými nežádoucími účinky v souvislosti s přípravkem OCTAGAM. Pacienti, u nichž se v průběhu léčby vyskytují nežádoucí účinky, mají 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, nauzea, 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 normální lidské 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, cévní mozková příhoda, 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 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).

Frekvence výskytu uvedené v následující tabulce jsou odvozeny z klinických studií, které byly prováděny s přípravkem OCTAGAM (frekvence "časté" a "méně časté") a z postmarketingových zkušeností s přípravkem OCTAGAM (frekvence "velmi vzácné"). V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí klesající závažnosti.

Klasifikace systémových orgánů MedDRA (SOC)	Nežádoucí účinek (preferovaná úroveň pojmu)	Frekvence výskytu
Poruchy krve a lymfatického systému	hemolytická anemie; leukopenie;	velmi vzácné velmi vzácné
Poruchy imunitního systému (viz bod 4.4)	anafylaktický šok; hypersenzitivita; anafylaktická reakce; anafylaktoidní reakce; angioedém; edém obličeje	velmi vzácné časté velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	hyperhydratace (pseudo) hyponatremie	velmi vzácné velmi vzácné
Psychiatrické poruchy	stav zmatenosti; agitovanost; úzkost; nervozita	velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné
Poruchy nervové soustavy	cerebrovaskulární příhoda (viz 4.4); aseptická meningitida; ztráta vědomí; porucha řeči; migréna; bolest hlavy závrať; hypestezie; parestezie; fotofobie; tremor	velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné časté velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné
Poruchy oka	porucha zraku	velmi vzácné
Srdeční poruchy	infarkt myokardu (viz 4.4); angina pectoris; bradykardie; tachykardie; palpitace; cyanóza	velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné
Cévní poruchy	trombóza (viz 4.4); oběhový kolaps; periferní oběhové selhání; flebitida; hypotenze; hypertenze; bledost	velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	respirační selhání; plicní embolie (viz 4.4); plicní edém; bronchospasmus; hypoxie; dyspnoe; kašel	velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	zvracení; průjem;	velmi vzácné velmi vzácné

	bolest břicha; nauzea	velmi vzácné časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	exfoliace kůže; kopřivka; vyrážka; erytematózní vyrážka; dermatitida; ekzém; pruritus; alopecie; erytém	velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné méně časté velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	artralgie; myalgie bolest končetiny; bolesti zad; bolesti šije; svalové křeče; svalová slabost; muskuloskeletální ztuhlost	velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné méně časté velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	akutní renální selhání (viz 4.4); bolest ledvin	velmi vzácné velmi vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	bolest na hrudi; hrudní diskomfort; otok; onemocnění podobné chřipce; horečka; zimnice; návaly horka; zčervenání; pocit chladu; pocit horka; hyperhidróza; astenie; letargie; pocit pálení; reakce v místě aplikace; únavy; malátnost;	méně časté velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné časté méně časté velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné velmi vzácné časté časté velmi vzácné
Vyšetření	zvýšené hodnoty jaterních enzymů; falešně pozitivní hladina glukózy v krvi (viz 4.4);	velmi vzácné velmi vzácné

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Pro popis vybraných nežádoucích reakcí 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 přerušением 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 starších pacientů nebo pacientů se srdeční nebo renální poruchou.

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.

Připravuje se 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, ale zahrnuje imunomodulační účinky.

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 u 17 dětských/dospívajících pacientů (průměrný věk 14,0 let, rozmezí 10,5 až 16,8 let) trpících primárními poruchami imunodeficiency. Dříve léčení 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

Normální lidský 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 prostorem.

Poločas normálního lidského imunoglobulinu je 40 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 u 17 dětských/dospívajících pacientů (průměrný věk 14,0 let, rozmezí 10,5 až 16,8), kteří trpěli primární poruchou deficitu imunity. Pacienti byli léčení 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.

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	100 mg/ml
Voda pro injekci	do 1 ml

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 při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

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

Nepoužívejte po datu použitelnosti.

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

Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené nebo roztoky, ve kterých se nacházejí usazeniny.

Vzhledem k možnosti bakteriálního znečištění musí být veškerý nepoužitý léčivý přípravek zlikvidován.

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(A)

59/190/18-C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 11. 2018

10 DATUM REVIZE TEXTU

13. 12. 2018