

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Octagam 5 %
infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Normálny ľudský imunoglobulín (IVIg)

1 ml roztoku obsahuje:
Normálny ľudský imunoglobulín (IVIg) 50 mg
(čistota najmenej 95 % IgG)

Jedna 20 ml injekčná liekovka obsahuje 1 g normálneho ľudského imunoglobulínu.
Jedna 50 ml fľaštička obsahuje 2,5 g normálneho ľudského imunoglobulínu.
Jedna 100 ml fľaštička obsahuje 5 g normálneho ľudského imunoglobulínu.
Jedna 200 ml fľaštička obsahuje 10 g normálneho ľudského imunoglobulínu.
Jedna 500 ml fľaštička obsahuje 25 g normálneho ľudského imunoglobulínu.

Rozdelenie podtried IgG (približné hodnoty):

IgG₁ pribl. 60 %

IgG₂ pribl. 32 %

IgG₃ pribl. 7 %

IgG₄ pribl. 1%

Maximálny obsah IgA je: 200 mikrogramov/ml

Vyrobené z plazmy ľudských darcov.

Pomocná látka so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 35 mg sodíka v 100 ml, čo zodpovedá 1,75 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Kvapalný liek je číry až slabo opalizujúci a bezfarebný až žltkavý. Hodnota pH kvapalného lieku je 5,1 – 6,0, osmolalita \geq 240 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Substitučná liečba u dospelých, a detí a dospievajúcich (vo veku 0 až 18 rokov) pri nasledovnom:

- Primárne imunodeficientné syndrómy (Primary immunodeficiency syndromes, PID) so zníženou tvorbou protilátok.
- Sekundárne imunodeficiencie (Secondary immunodeficiencies, SID) u pacientov, ktorí majú ťažké alebo rekurentné infekcie, neúčinnú antimikrobiálnu liečbu a **buď preukázanu**

špecifickú poruchu protilátok (proven specific antibody failure, PSAF)*, alebo sérovu hladinu IgG <4g/l.

* PSAF = neschopnosť dosiahnuť najmenej 2-násobné zvýšenie titra IgG protilátok na pneumokokálne polysacharidy a polypeptické antigénové vakcíny.

Imunomodulácia u dospelých, a detí a dospievajúcich (vo veku 0 až 18 rokov) pri nasledovnom:

- Primárna imunitná trombocytopenia (ITP) u pacientov s vysokým rizikom krvácania alebo na úpravu hodnôt krvných doštičiek pred chirurgickým zákrokom.
- Guillainov-Barrého syndróm
- Kawasakiho choroba (v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou; pozri 4.2)
- Chronická zápalová demyelinizačná polyradikuloneuropatia (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP).
- Multifokálna motorická neuropatia (Multifocal motor neuropathy, MMN).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Substitučná liečba sa má začať a monitorovať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou imunodeficiencie.

Dávkovanie

Dávka a dávkovacia schéma závisia od indikácie.

Dávku môže byť potrebné individuálne prispôsobiť pre každého pacienta v závislosti od klinickej odpovede. Dávky odvodené od telesnej hmotnosti pacienta si môžu vyžadovať prispôbenie u pacientov s podváhou alebo nadváhou. U pacientov s nadváhou musí dávka vychádzať z fyziologickej štandardnej telesnej hmotnosti.

Ako orientačné sú k dispozícii nasledujúce dávkovacie schémy:

Substitučná liečba pri syndrómoch primárnej imunodeficiencie

Dávkovaciu schému treba upraviť tak, aby sa dosiahla minimálna hladina IgG (stanovená pred ďalšou infúziou) najmenej 6 g/l alebo v rámci normálneho referenčného rozpätia pre vek populácie. Dosiachnutie rovnovážneho stavu (ustálenej hladiny IgG) trvá tri až šesť mesiacov od začiatku liečby. Odporúčaná začiatková dávka je 0,4–0,8 g/kg podaná raz, a následne aspoň 0,2 g/kg každé 3 až 4 týždne.

Dávka potrebná na dosiahnutie minimálnej hladiny 6 g/l je 0,2–0,8 g/kg/mesiac.

Dávkovací interval sa po dosiahnutí ustáleného stavu pohybuje od 3 do 4 týždňov.

Minimálne hladiny IgG sa majú merať a hodnotiť v súvislosti s výskytom infekcie. Pre zníženie miery bakteriálnych infekcií môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie a zamerať sa na vyššie minimálne hladiny.

Sekundárne imunodeficiencie (ako je uvedené v 4.1)

Odporúčaná dávka je 0,2–0,4 g/kg každé tri až štyri týždne. Ustálené hladiny IgG sa musia merať a hodnotiť v súvislosti s výskytom infekcie. Dávka sa musí prispôsobiť podľa potreby, aby sa dosiahla optimálna ochrana proti infekciám, zvýšenie môže byť potrebné u pacientov s pretrvávajúcou infekciou; o znížení dávky možno uvažovať vtedy, keď pacient nemá infekcie.

Primárna imunitná trombocytopenia

Existujú dve alternatívne schémy liečby:

- 0,8–1 g/kg podané prvý deň; táto dávka sa môže zopakovať raz v priebehu 3 dní
- 0,4 g/kg podávané denne dva až päť dní.

V prípade relapsu možno liečbu zopakovať.

Guillainov-Barrého syndróm

0,4 g/kg/deň po dobu 5 dní (v prípade relapsu je možné dávkovanie opakovať).

Kawasakiho choroba

Podávajú sa 2,0 g/kg ako jednorazová dávka. Pacienti sa majú súbežne liečiť kyselinou acetylsalicylovou.

Chronická zápalová demyelinizačná polyradikuloneuropatia (CIDP)

Začiatková dávka: 2 g/kg rozdelené na 2–5 po sebe idúcich dní.

Udržiavacie dávky: 1 g/kg počas 1–2 po sebe idúcich dní každé tri týždne.

Liečebný účinok sa má vyhodnotiť po každom cykle; ak sa po 6 mesiacoch neprejaví žiaden liečebný účinok, liečba sa musí prerušiť.

Ak je liečba účinná, dlhodobá liečba musí byť predmetom uváženia lekára založenom na pacientovej odpovedi a údržiavacej odpovedi. Dávkovanie a intervaly možno bude treba prispôbiť individuálnemu priebehu choroby.

Multifokálna motorická neuropatia (MMN)

Začiatková dávka: 2 g/kg podávané počas 2–5 po sebe idúcich dní.

Udržiavacia dávka: 1 g/kg každé 2 až 4 týždne alebo 2 g/kg každé 4 až 8 týždňov.

Liečebný účinok sa má vyhodnotiť po každom cykle; ak po 6 mesiacoch nie je vidieť žiaden liečebný účinok, liečba sa musí prerušiť.

Ak je liečba účinná, dlhodobá liečba musí byť predmetom uváženia lekára založenom na pacientovej reakcii a údržiavacej odpovedi. Dávkovanie a intervaly sa možno budú musieť prispôbiť individuálnemu priebehu choroby.

Odporúčané dávkovanie je zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Indikácia	Dávka	Frekvencia podávania injekcií
Substitučná liečba:		
Syndrómy primárnej imunodeficiencie	Začiatková dávka: 0,4–0,8 g/kg Udržiavacia dávka: 0,2–0,8 g/kg	každé 3–4 týždne
Primárne imunodeficientné syndrómy (ako je uvedené v 4.1)	0,2-0,4 g/kg	každé 3–4 týždne
Imunomodulácia:		
Primárna imunotrombocytopenia	0,8–1,0 g/kg alebo 0,4 g/kg/deň	v 1. deň, možno raz zopakovať v priebehu 3 dní po dobu 2–5 dní
Guillainov-Barrého syndróm	0,4 g/kg/deň	po dobu 5 dní
Kawasakiho choroba	2 g/kg	v jednej dávke spolu s kyselinou acetylsalicylovou
Chronická zápalová demyelinizačná polyradikuloneuropatia (CIDP)	Začiatková dávka: 2 g/kg Udržiavacia dávka: 1g/kg	v rozdelených dávkach po dobu 2–5 dní každé 3 týždne po dobu 1–2 dní

Multifokálna motorická neuropatia (MMN)	Začiatková dávka: 2 g/kg	počas 2–5 po sebe nasledujúcich dňoch
	Udržiavacia dávka: 1 g/kg	každé 2–4 týždne
	alebo 2 g/kg	alebo každé 4–8 týždňov počas 2–5 dní

Pediatrická populácia

Dávkovanie u detí a dospelých (vo veku 0 až 18 rokov) sa nelíši od dospelých, pretože dávkovanie pre každú indikáciu sa stanovuje podľa telesnej hmotnosti a upravuje podľa klinického výsledku u vyššie uvedených stavov.

Poškodenie pečene

K dispozícii nie sú dôkazy, ktoré by si vyžadovali prispôbenie dávky.

Poškodenie obličiek

Žiadne prispôbenie dávky, pokiaľ si to nevyžaduje klinický stav, pozri časť 4.4.

Starší pacienti

Žiadne prispôbenie dávky, pokiaľ si to nevyžaduje klinický stav, pozri časť 4.4.

Spôsob podávania

Na intravenózne použitie.

Octagam 5 % sa podáva intravenóznou infúziou so začiatkovou rýchlosťou 1 ml/kg telesnej hmotnosti za hodinu počas 30 minút. Pozri časť 4.4. V prípade nežiaducich účinkov sa musí buď spomaliť rýchlosť podávania, alebo prerušiť infúzia. Pri dobrej tolerancii sa rýchlosť môže postupne zvýšiť na maximum 5 ml/kg telesnej hmotnosti za hodinu.

Infúzna hadička sa môže prepláchnuť pred a po podaní Octagamu 5 % buď s normálnym fyziologickým roztokom, alebo 5 % roztokom dextrózy vo vode.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo (ľudské imunoglobulíny) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 4.4 a 6.1).

U pacientov so selektívnou IgA deficienciou, ktorým sa vyvinuli protilátky proti IgA počas podávania lieku obsahujúceho IgA môže dôjsť k anafylaxii.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tento liek obsahuje ako pomocnú látku 100 mg maltózy v 1 ml. Interferencia maltózy pri testoch glukózy v krvi môže spôsobiť falošne zvýšené hodnoty glukózy a následne, pri nevhodnom podaní inzulínu, môže dôjsť k život ohrozujúcej hypoglykémii a smrti. Taktiež môžu zostať neliečené prípady skutočnej hypoglykémie, ak je hypoglykemický stav maskovaný falošne zvýšenými hodnotami glukózy (pozri časť 4.5). Informácie týkajúce sa akútneho renálneho zlyhania nájdete nižšie.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Opatrenia pri používaní

Možným komplikáciám sa dá často vyhnúť, keď sa presvedčíme, že pacienti:

- nie sú citliví na normálny ľudský imunoglobulín pomalým injekčným podávaním lieku (1 ml/kg/hodina);
- sú počas priebehu infúzie monitorovaní, či sa u nich neobjavia nejaké príznaky. Najmä pacienti, ktorým doposiaľ nebol podaný normálny ľudský imunoglobulín, alebo pacienti, ktorí prechádzajú z alternatívneho lieku obsahujúceho IVIg alebo medzi predchádzajúcou a terajšou infúziou bol dlhý interval, musia byť počas prvej infúzie a počas prvej hodiny po prvej infúzii sledovaní, aby sa detegovali možné nežiaduce príznaky. Všetkých ostatných pacientov je treba pozorovať aspoň po dobu 20 minút po podaní.

Podanie IVIg si vyžaduje u všetkých pacientov:

- primeranú hydratáciu pred začiatkom infúzie IVIg
- monitorovanie objemu moču
- monitorovanie hladín kreatinínu v sére
- vyhýbanie sa slučkovým diuretikám (pozri 4.5).

V prípade nežiaducej reakcie sa musí buď znížiť rýchlosť podávania, alebo prerušiť infúzia. Potrebná liečba závisí od povahy a závažnosti nežiaducej reakcii.

Reakcie na infúziu

Niektoré nežiaduce reakcie na liek (napr. bolesť hlavy, návaly horúčavy, zimnica, myalgia, sipot, tachykardia, bolesť v krížoch, nauzea a hypotenzia) môžu byť spôsobené rýchlosťou infúzie. Odporúčaná rýchlosť infúzie popísaná v časti 4.2 sa musí prísne dodržiavať. Pacientov treba starostlivo monitorovať a sledovať kvôli vzniku akýchkoľvek symptómov, ktoré sa môžu vyskytnúť počas celého podávania infúzie.

Nežiaduce reakcie sa môžu vyskytnúť častejšie:

- u pacientov, ktorí dostávajú normálne ľudské imunoglobulíny po prvý raz alebo, v zriedkavých prípadoch, ak je liek obsahujúci normálny ľudský imunoglobulín zmenený alebo ak po predchádzajúcej infúzii uplynie dlhší interval
- u pacientov s neliečenou infekciou alebo skrytým chronickým zápalom

Precitlivosť

Reakcie precitlivosti sú zriedkavé.

Anafylaxia sa môže vyvinúť u pacientov

- s nedetekovateľnými IgA, ktorí majú protilátky proti IgA
- ktorí znášali predchádzajúcu liečbu s normálnym ľudským imunoglobulínom.

V prípade šoku treba zaviesť štandardnú protišokovú terapiu.

Tromboembolizmus

Existujú klinické dôkazy o súvislosti medzi podávaním IVIg a tromboembolickými príhodami ako je infarkt myokardu, cerebrálna vaskulárna príhoda (vrátane mŕtvice), pľúcna embólia a hlboká venózna trombóza, ktoré sa považujú za súvisiace s relatívnym zvýšením viskozity krvi u rizikových pacientov následkom vysokého príjmu imunoglobulínu. Pri predpisovaní a podávaní IVIg obézny pacientom a pacientom s už existujúcimi rizikovými faktormi trombotických príhod (ako je pokročilý vek, hypertenzia, diabetes mellitus a cievne ochorenie alebo trombotická príhoda v anamnéze, pacienti so získanými alebo dedičnými trombofilickými poruchami, dlhodobo imobilizovaní pacienti, pacienti s ťažkou hypovolémiou, pacienti s ochoreniami zvyšujúcimi viskozitu krvi) je potrebná opatrnosť.

U pacientov s rizikom nežiaducich tromboembolických reakcií sa lieky obsahujúce IVIg majú podávať s minimálnou možnou rýchlosťou infúzie a dávkou.

Akútne renálne zlyhanie

U pacientov dostávajúcich liečbu IVIg boli zaznamenané prípady akútneho renálneho zlyhania. Vo väčšine prípadov sa zistila prítomnosť rizikových faktorov ako už existujúca renálna insuficiencia, diabetes mellitus, hypovolémia, nadváha, súbežná liečba nefrotoxickými liekmi alebo vek nad 65 rokov.

Obličkové parametre sa musia vyhodnotiť pred infúziou IVIg, najmä u pacientov, u ktorých sa predpokladá potenciálne zvýšené riziko pre vývoj akútneho obličkového zlyhania, a opäť pri vhodných intervaloch. U pacientov, u ktorých hrozí nebezpečenstvo akútneho obličkového zlyhania, je treba IVIg lieky podávať s minimálnou rýchlosťou infúzie a v reálnej dávke. V prípade renálneho poškodenia treba zvážiť prerušenie podávania IVIg.

Hoci prípady renálnej dysfunkcie a akútneho renálneho zlyhania boli spájané s použitím mnohých schválených IVIg liekov obsahujúcich rôzne pomocné látky, ako je sacharóza, glukóza a maltóza, na lieky obsahujúce sacharózu ako stabilizátor pripadá neúmerne vysoký podiel z celkového počtu prípadov. U rizikovej skupiny pacientov preto treba zvážiť používanie IVIg liekov, ktoré neobsahujú takéto pomocné látky. Octagam 5 % obsahuje maltózu (pozri zoznam pomocných látok nižšie).

Syndróm aseptickkej meningitídy (AMS)

V súvislosti s liečbou IVIg bol hlásený výskyt syndrómu aseptickkej meningitídy. Syndróm zvyčajne začína v priebehu niekoľkých hodín až 2 dní po liečbe IVIg. Vyšetrenia cerebrospinálneho moku sú často pozitívne s pleocytózou až niekoľko tisíc buniek na mm³, prevažne granulocytového typu, a zvýšené hladiny proteínov až na niekoľko stoviek mg/dl. AMS sa môže vyskytovať častejšie v spojení s vysokou dávkou (2 g/kg) liečby IVIg.

Pacientov, u ktorých sa prejavia takéto prejavy a symptómy, treba podrobiť dôkladnému neurologickému vyšetreniu, vrátane vyšetreniu cerebrospinálneho moku, aby sa vylúčili aj iné príčiny meningitídy.

Prerušenie IVIg liečby vyústilo v priebehu niekoľkých dní do remisie bez následkov.

Hemolytická anémia

Lieky IVIg môžu obsahovať protilátky krvnej skupiny, ktoré sa môžu správať ako hemolyzíny a môžu vyvolať *in vivo* povlak imunoglobulínu na červených krvinkách, čo môže spôsobiť pozitívnu priamu antiglobulínovú reakciu (Coombov test) a zriedkavo hemolýzu. Pri liečbe IVIg sa môže vyvinúť hemolytická anémia kvôli zvýšenej sekvestracii červených krviniek (RBC).

U pacientov, ktorí dostávajú IVIg sa majú monitorovať klinické prejavy a príznaky hemolýzy (pozri časť 4.8.).

Neutropénia/leukopénia

Po liečení IVIg bolo zaznamenané prechodné zníženie počtu neutrofilov a/alebo epizódy neutropénie, občas závažnej. Tieto sa obvykle vyskytujú počas hodín alebo dní po podaní IVIg a spontánne vymizli v priebehu 7 až 14 dní.

Akútne poškodenia pľúc pri transfúzii (TRALI)

U pacientov, ktorým bolo podané IVIg, bolo niekoľko hlásení o akútnom nekardiogénnom pľúcnom edéme [Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)], preto tento vedľajší účinok nemôže byť pre Octagam 5 % úplne vylúčený. TRALI je charakterizované ťažkou hypoxiou, dyspnoe, tachypnoe, cyanózou, horúčkou a hypotenziou. Symptómy TRALI sa typicky rozvinú za alebo v priebehu 6 hodín transfúzie, často po 1–2 hodinách. Preto musia byť príjemcovia pred podaním IVIg monitorovaní a infúzia IVIg sa musí okamžite prerušiť v prípade pľúcnych nežiaducich účinkov. TRALI je potenciálne život ohrozujúci stav, ktorý si vyžaduje okamžité ošetrovanie na jednotke intenzívnej starostlivosti.

Ovplyvnenie sérologických testov

Po podaní imunoglobulínu sa v krvi pacienta môže objaviť prechodný vzostup pasívne prenášaných protilátok, čo môže mať za následok falošne pozitívne výsledky sérologických testov.

Pasívny prenos protilátok proti antigénom erytrocytov napr. A, B, D môže interferovať s určitými sérologickými testami na protilátky proti červeným krvinkám napr. priamym antiglobulínovým testom (DAT, priamy Coombsov test).

Prenosné agens

Štandardné opatrenia na prevenciu prenosu infekcií pri použití liekov z ľudskej krvi alebo plazmy zahŕňajú selekciu darcov, skrining individuálnych odberov a poolov plazmy na špecifické markery infekcie a použitie účinných postupov na inaktiváciu/elimináciu vírusov pri výrobnom procese.

Napriek tomu pri podávaní liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy nemožno úplne vylúčiť riziko prenosu infekcií. Platí to aj pre neznáme alebo novoobjavené vírusy alebo iné patogény.

Tieto opatrenia sa považujú za účinné proti obaleným vírusom ako je HIV, HBV a HCV.

Prijaté opatrenia môžu mať obmedzený účinok proti neobaleným vírusom ako je vírus HAV alebo parvovírus B19.

Existujú uspokojujúce klinické skúsenosti tykajúce sa absencie prenosu hepatitídy A alebo parvovírusu B19 pri podávaní imunoglobulínov a predpokladá sa tiež, že obsah protilátok významne prispieva k ochrane proti vírusom.

Dôležitá informácia o niektorých zložkách Octagamu 5 %

Tento liek obsahuje 35 mg sodíka v 100 ml, čo zodpovedá 1,75 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

(Falošne) zvýšená rýchlosť sedimentácia erytrocytov

U pacientov, ktorí dostávajú IVIg ako liečbu, môže byť rýchlosť sedimentácie erytrocytov (Erythrocyte sedimentation rate, ESR) falošne zvýšená (nezápalové zvýšenie).

Pretťaženie (objemové) obehového systému

Pretťaženie (objemové) obehového systému môže nastať, keď objem infúziou podaného lieku obsahujúceho IVIg (alebo akéhokoľvek iného lieku získaného z krvi alebo plazmy) a iných súčasne podaných infúzií spôsobí akútnu hypervolémiu a akútny pľúcny edém.

Lokálne reakcie v mieste vpichu

Boli identifikované lokálne reakcie v mieste vpichu, medzi ktoré môže patriť extravazácia, erytém v mieste infúzie, svrbenie v mieste infúzie a podobné príznaky.

Pediatrická populácia

Uvedené upozornenia a opatrenia sa týkajú dospelých aj detí.

4.5 Liekové a iné interakcie

Oslabené živé vírusové vakcíny

Podanie imunoglobulínu môže znížiť na dobu 6 týždňov až 3 mesiacov účinnosť živých oslabených vírusových vakcín ako sú vakcíny proti osýpkam, rubeole, mumpsu a ovčím kiahňam. Po podaní tohto lieku treba pred podaním živých oslabených vírusových vakcín dodržať tento trojmesačný odstup. V prípade vakcíny proti osýpkam môže toto oslabenie pretrvávajúť až 1 rok. Preto treba skontrolovať stav protilátok u pacientov, ktorí dostanú vakcínu proti osýpkam.

Slučkové diuretiká

Vyhňte sa súbežnému užívaniu slučkových diuretík

Testovanie krvnej glukózy

Niektoré typy systémov na testovanie glukózy (napríklad založené na metódach pyrolchinolínchinón glukózodehydrogenázy (GDH-PQQ) alebo na oxidoreduktáze štiepiacej glukózu za vzniku farebnej zlúčeniny) v krvi môžu nesprávne interpretovať maltózu (100 mg/ml), ktorú Octagam 5 % obsahuje, ako glukózu. Môže to mať za následok falošne zvýšené stanovené hodnoty počas infúzie a v priebehu približne 15 hodín po skončení infúzie a, v dôsledku toho, nesprávne podávanie inzulínu, spôsobujúce život ohrozujúcu hypoglykémii. Okrem toho môžu prípady pravej hypoglykémie zostať neliečené, ak je hypoglykemický stav maskovaný falošne zvýšenými hodnotami pri stanovovaní glukózy. S ohľadom na túto skutočnosť sa stanovovanie glukózy v krvi pri podávaní Octagamu 5 % alebo iných parenterálnych liekov s obsahom maltózy musí uskutočňovať metódou špecifickou na glukózu.

Informácie o systéme na testovanie glukózy, vrátane testovacích prúžkov, je potrebné si starostlivo preštudovať a určiť, či je systém vhodný na používanie s parenterálnymi liekmi obsahujúcimi maltózu. V prípade akejkoľvek neistoty sa obráťte na výrobcu testovacieho systému a zistíte, či je systém vhodný na používanie s parenterálnymi liekmi obsahujúcimi maltózu.

Pediatrická populácia

Uvedené interakcie sa týkajú dospelých aj detí.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť použitia tohto lieku počas gravidity u ľudí sa v klinicky kontrolovaných skúšaních nestanovila, preto sa liek musí u gravidných a dojčiacich žien používať s opatrnosťou. Bolo preukázané, že lieky obsahujúce IVIg prechádzajú placentou, vo zvýšenej miere v treťom trimestri. Klinické skúsenosti s imunoglobulínmi nasvedčujú, že sa neočakávajú škodlivé účinky na priebeh gravidity, plod ani novorodenca.

Dojčenie

Imunoglobulíny sa vylučujú do ľudského mlieka. Nepredpokladajú sa žiadne negatívne účinky na dojčených novorodencov/deti.

Fertilita

Klinické skúsenosti s imunoglobulínmi naznačujú, že sa neočakávajú žiadne škodlivé vplyvy na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Octagam 5 % nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, u ktorých sa počas liečby prejavia nežiaduce reakcie, by mali počkať, kým takéto reakcie odznejú a až potom viesť motorové vozidlo alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie zapríčinené normálnymi ľudskými imunoglobulínmi (v klesajúcej frekvencii) zahrňujú (pozri tiež časť 4.4):

- triašky, bolesť hlavy, závraty, horúčka, vracanie, alergické reakcie, nevoľnosť, artralgia, nízky krvný tlak a mierna bolesť chrbta.
- reverzibilné hemolytické reakcie; najmä u pacientov s krvnými skupinami A, B a AB a (zriedkavo) hemolytickú anémiu, ktorá si vyžaduje transfúziu. (zriedkavo) náhly pokles krvného tlaku a v ojedinelých prípadoch anafylaktický šok, aj keď sa u pacienta neprejavila žiadna precitlivosť pri predchádzajúcom podaní.
- (zriedkavo) prechodné kožné reakcie (vrátane kožného lupus erythematosus – výskyt je neznámy).
- (veľmi zriedkavo) tromboembolické reakcie, ako infarkt myokardu, porážka, pľúcny embolizmus, trombóza hlbokých žíl.

- prípady reverzibilnej aseptickéj meningitídy.
- prípady zvýšených sérových hladín kreatinínu a/alebo výskyt akútneho zlyhania obličiek.
- prípady akútneho poškodenia pľúc pri transfúzii (TRALI).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka uvedená nižšie je v súlade s klasifikáciou orgánových systémov MedDRA (system organ classification, SOC a preferované výrazy terminológie).

Frekvencie výskytu boli hodnotené podľa nasledovných konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

V každej orgánovej triede sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti. Frekvencia nežiaducich reakcií na liek v klinických štúdiách s Octagamom 5 %:

Klasifikácia orgánových systémov MedDRA (SOC) podľa postupnosti:	Nežiaduca reakcia	Frekvencia na pacienta	Frekvencia na infúziu
Poruchy krvi a lymfatického systému	leukopénia	menej častá	menej častá
Poruchy imunitného systému (pozri časť 4.4)	precitlivenosť	veľmi častá	častá
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	veľmi častá	častá
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	tachykardia	menej častá	menej častá
Poruchy ciev	hypertenzia	častá	menej častá
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť	častá	menej častá
	vracanie	častá	menej častá
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť chrbta	častá	menej častá
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	horúčka;	častá	menej častá
	únav;	častá	menej častá
	reakcia v mieste podania injekcie	častá	menej častá
	zimnica;	častá	menej častá
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	bolesť v hrudi	menej častá	menej častá
	zvýšenie hladín pečeňových enzýmov	častá	menej častá

Nasledujúce reakcie boli hlásené na základe skúseností s Octagamom 5 % po jeho uvedení na trh. Frekvencie reakcií hlásených po uvedení na trh nie je pomocou dostupných údajov možné odhadnúť.

Klasifikácia orgánových systémov MedDRA (SOC) podľa postupnosti:	Nežiaduca reakcia (úroveň preferovaných termínov)	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	hemolytická anémia	neznáma
Poruchy imunitného systému (pozri časť 4.4)	anafylaktický šok;	neznáma
	anafylaktická reakcia;	neznáma
	anafylaktoidná reakcia;	neznáma
	angioedém;	neznáma
Poruchy metabolizmu a výživy	edém tváre	neznáma
	nahromadenie tekutín;	neznáma
Psychické poruchy	(pseudo)hyponatriémia	neznáma
	stav zmätenosti;	neznáma
	nepokoj;	neznáma

	úzkosť; nervozita	neznáma neznáma
Poruchy nervového systému	cievna mozgová príhoda (pozri časť 4.4); aseptická meningitída; strata vedomia; porucha reči; migréna; závrat; hypoestézia; parestézia; fotofóbia; tremor	neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma
Poruchy oka	poškodenie zraku	neznáma
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	infarkt myokardu (pozri časť 4.4); angína pectoris; bradykardia; palpitácie; cyanóza	neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma
Poruchy ciev	trombóza (pozri časť 4.4); zlyhanie krvného obehu; periférne zlyhanie obehu; flebitída; hypotenzia; bledosť	neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	zlyhanie dýchacej sústavy; pľúcna embólia (pozri časť 4.4); pľúcny edém; bronchospazmus; hypoxia; dýchavičnosť; kašeľ	neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka; bolesť brucha	neznáma neznáma
Poruchy kože a podkožného tkaniva	exfoliácia kože; žihľavka; vyrážka; erytematózna vyrážka; dermatitída; svrbenie; alopécia; erytém	neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť kĺbov; bolesť svalov; bolesť končatín; bolesť krku; svalové kŕče; svalová slabosť; muskuloskeletálna stuhnutosť	neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma

Poruchy obličiek a močových ciest	akútne zlyhanie obličiek (pozri časť 4.4); bolesť obličiek	neznáma neznáma
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	edém; ochorenie podobné chrípke návaly tepla; začervenanie; pocit chladu; pocit tepla; hyperhidróza; malátnosť; neprijemný pocit na hrudi; asténia; letargia; pocit pálenia;	neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	falošne pozitívna hladina glukózy v krvi (pozri časť 4.4)	neznáma

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Opis vybraných nežiaducich udalostí, ako sú reakcie precitlivenosti, tromboembolizmus, akútne zlyhanie obličiek, syndróm aseptického meningitídy a hemolytická anémia, je uvedený v časti 4.4.

Pediatrická populácia

V klinických štúdiách s Octagamom 5 % bolo najviac nežiaducich reakcií pozorovaných u detí hodnotených ako mierne a množstvo z nich odpovedalo na jednoduché opatrenia ako zníženie rýchlosti infúzie alebo dočasné prerušenie infúzie. Pokiaľ ide o typ nežiaducej reakcie, všetky boli pripísané liekom obsahujúcim IVIg. Najčastejšou nežiaducou reakciou pozorovanou u pediatickej populácie bola bolesť hlavy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie môže vyvolať nahromadenie tekutín a hyperviskozitu, najmä u rizikových pacientov, vrátane starších osôb alebo pacientov so zhoršenou činnosťou srdca alebo obličiek (pozri časť 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: imunoserá a imunoglobulíny: normálne ľudské imunoglobulíny na intravaskulárne použitie

ATC kód: J06BA02.

Normálny ľudský imunoglobulín obsahuje hlavne imunoglobulín G (IgG) so širokým spektrom protilátok proti infekčným agens.

Normálny ľudský imunoglobulín obsahuje protilátky IgG vyskytujúce sa u bežnej populácie.

Obvykle sa pripravuje z poolu plazmy od najmenej 1000 darcov. Má zastúpenie podtriad imunoglobulínu G proporcionálne podobné zastúpeniu v natívnej ľudskej plazme. Adekvátnymi dávkami tohto lieku možno obnoviť neobvykle nízke úrovne imunoglobulínu IgG na normálnu úroveň.

Mechanizmus účinku pri indikáciách odlišných od substituenej liečby nie je úplne vyjasnený.

Klinické štúdie

V otvorenej prospektívnej multicentrickej štúdií fázy III sa účinnosť a bezpečnosť Octagamu 10 % študovala u pacientov s idiopatickou (imunitnou) trombocytopenickou purpurou (ITP). V 2 po sebe nasledujúcich dňoch sa Octagam 10 % podával infúziou v dávke 1 g/kg/deň a pacienti boli pozorovaní po dobu 21 dní a pri následnej návšteve na 63. deň po infúzii. Hematologické parametre sa vyhodnocovali na 2. až 7., 14. a 21. deň.

Do analýzy bolo zaradených celkom 116 osôb; 66 osôb malo chronickú ITP, 49 bolo nedávno diagnostikovaných a 1 osoba bola nesprávne zaradená do skúšky (nemala ITP), preto bola z analýzy účinnosti vyradená.

Celková miera odpovede v celom analyzovanom súbore bola 80 % (95 % interval spoľahlivosti: 73 % až 87 %). Klinické miery odpovedí boli v týchto 2 kohortách podobné: 82 % v kohorte chronickej ITP a 78 % v kohorte nedávno diagnostikovaného ochorenia. U osôb s klinickou odpoveďou bola stredná hodnota času do trombocytickej odpovede 2 dni s rozsahom od 1 do 6 dní.

Celková maximálna rýchlosť infúzie bola 0,12 ml/kg/min. V skupine osôb, u ktorých bola povolená maximálna rýchlosť infúzie 0,12 ml/kg/min (n=90) sa dosiahla stredná hodnota maximálnej rýchlosti infúzie 0,12 ml/kg/min (priemerná hodnota 0,10 ml/kg/min). Celkovo 55 % osôb pocíťovalo nežiaduce účinky súvisiace s liekom, s podobnou incidenciou v kohorte chronickej ITP a kohorte nedávno diagnostikovanej ITP. Všetky z nežiaducich účinkov súvisiacich s liekom boli miernej alebo stredne silnej intenzity a všetky boli zvládnuté. Najčastejším nežiaducim účinkom bola bolesť hlavy, zvýšenie srdcového rytmu (mali byť nahlasované zmeny pulzovej frekvencie už od >10 úderov/min) a pyrexia. Nežiaduce účinky súvisiace s infúziou lieku počas alebo do 1 hodiny po podaní infúzie podávanej pri rýchlosti $\leq 0,08$ ml/kg/min sa vyskytli u 32 zo 116 osôb (28 %), zatiaľ čo iba 6 z 54 osôb (11 %) malo takéto nežiaduce účinky pri rýchlosti 0,12 ml/kg/min (pokiaľ bol začiatok nežiaduceho účinku po skončení infúzie, nežiaducemu účinku sa priradila posledná rýchlosť infúzie). Nebol zaznamenaný žiadny prípad hemolýzy súvisiacej so skúmaným liekom. Nebola podávaná vopred žiadna liečba na zmiernenie nežiadúcich účinkov v súvislosti s infúziou okrem 1 osoby.

Chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia (CIDP)

Retrospektívna štúdia zahŕňala údaje od 46 pacientov s chronickou zápalovou demyelinizačnou polyneuropatiou (CIDP), ktorí boli liečení Octagamom 5 %. Analýza účinnosti zahŕňala 24 pacientov, pričom 11 z nich boli neliečení pacienti (skupina 1) a 13 pacienti, ktorí neužívali žiadne imunoglobulíny 12 týždňov pred začatím liečby Octagamom 5 % (skupina 2). Skupina 3 obsahovala 13 ďalších pacientov, ktorí absolvovali predbežnú liečbu imunoglobulínmi (imunoglobulíny podávané počas 12 týždňov pred začatím podávania Octagamu 5 %). Táto liečba sa považovala za účinnú, ak sa ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale, celková stupnica obmedzení neuropatie) znížila o minimálne jeden bod v priebehu 4 mesiacov od začiatku liečby. V rámci skupín 1 a 2 sa skóre výrazne znížilo u 41,7 % pacientov ($p = 0,02$). Len 3 z 13 pacientov (23,08 %) v skupine 3 (predbežne liečení liekom obsahujúcim IVIg) vykazovali zlepšenie ONLS; 10 pacientov zostalo stabilných. Neočakávali sa žiadne ďalšie zlepšenia hodnôt ONLS u pacientov predbežne liečených prostredníctvom lieku obsahujúceho IVIg.

Priemerný vek skúmaných pacientov bol 65 rokov, čo je viac ako pri iných štúdiách CIDP. U pacientov starších ako 65 rokov bola miera odozvy nižšia ako u mladších pacientov. Toto zistenie je v súlade s publikovanými údajmi.

Pediatricka populácia

U 17 detských/dospievajúcich pacientov (medián veku 14,0 rokov, rozsah od 10,5 do 16,8) s poruchami primárnej imunodeficiencie bola realizovaná prospektívna otvorená štúdia fázy III s Octagamom 5 %. Predtým liečení pacienti dostávali v priebehu 6-mesačného obdobia skúšania 0,2 g/kg každé 3 týždne. Predtým neliečení pacienti dostávali prvé 3 mesiace 0,4 g/kg každé 3 týždne a počas zvyšného obdobia skúšania 0,2 g/kg. Dávkovanie bolo potrebné prispôbiť na udržanie minimálnej hladiny imunoglobulínu IgG na hodnote najmenej 4 g/l.

- Počet vynechaných dní v škole: 11,2 dňa/pacient/rok
- Počet dní s horúčkou: 4,1 dňa/pacient/rok
- Počet dní na antibiotikách: 19,3 dňa/pacient/rok
- Počet dní s infekciami: 29,1 dňa/pacient/rok.

Závažnosť infekcií bola posúdená ako mierna. Neboli pozorované žiadne závažné infekcie vedúce k hospitalizácii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenóznom podaní je normálny ľudský imunoglobulín okamžite a v plnom rozsahu biologicky dostupný v obehu príjemcu. Distribuuje sa pomerne rýchlo medzi plazmu a extravaskulárnu tekutinu. Približne po 3-5 dňoch sa dosahuje rovnováha medzi intra- a extravaskulárnymi kompartmentmi.

Normálny ľudský imunoglobulín má priemerný polčas pohybujúci sa v rozpätí 26 až 40 dní, čo sa odmeriava u imunodeficientných pacientov. Tento polčas môže byť u rôznych pacientov rozdielny, predovšetkým pri primárnej imunodeficiencii.

IgG a komplexy IgG sa odbúravajú v bunkách retikuloendoteliálneho systému.

Pediatrická populácia

U 17 detských/dospievajúcich pacientov (medián veku 14,0 rokov, rozsah od 10,5 do 16,8) s poruchami primárnej imunodeficiencie bola realizovaná prospektívna otvorená štúdia fázy III s Octagamom 5 %. Pacienti boli liečení po dobu 6 mesiacov.

Počas tejto liečby bola priemerná hodnota C_{max} v ustálenom stave $11,1 \pm 1,9$ g/l; priemerná minimálna hladina bola $6,2 \pm 1,8$ g/l. Stredný terminálny polčas celkového imunoglobulínu IgG bol $35,9 \pm 10,8$ dní s mediánom 34 dní. Stredný objem distribúcie celkového imunoglobulínu IgG bol $3,7 \pm 1,4$ l a celkový telesný klírens bol $0,07 \pm 0,02$ l/deň.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Imunoglobulíny sú normálnou zložkou ľudského organizmu. Štúdie toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a reprodukčnej toxicity u zvierat sú nerealizovateľné z dôvodu indukcie a interferencie pri rozvoji protilátok proti heterológny proteínom. Keďže vykonané klinické skúšania nedokázali žiadny karcinogénny alebo mutagénny potenciál imunoglobulínov, žiadne experimentálne štúdie u heterológnych druhov sa nerobili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

maltóza
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, ani s ktorýmkoľvek iným liekom IVIg.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Liek sa má po prvom otvorení okamžite použiť.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C. Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať injekčnú liekovku/fľašu vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte po dátume expirácie.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Veľkosť balenia	Obsah	Obal
Octagam 5 % 1 g	20 ml	30 ml injekčná liekovka
Octagam 5 % 2,5 g	50 ml	70 ml infúzna fľaša
Octagam 5 % 5 g	100 ml	100 ml infúzna fľaša
Octagam 5 % 10 g	200 ml	250 ml infúzna fľaša
Octagam 5 % 2 x 10 g	2 x 200 ml	2 x 250 ml infúzna fľaša
Octagam 5 % 3 x 10 g	3 x 200 ml	3 x 250 ml infúzna fľaša
Octagam 5 % 25 g	500 ml	500 ml infúzna fľaša

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Primárny obal je vyrobený zo skla typu II (Ph. Eur.) a uzatvorený brómbutylovou gumovou zátkou.

Zložky používané v balení Octagamu 5 % neobsahujú latex.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred použitím musí tento liek dosiahnuť izbovú alebo telesnú teplotu.

Roztok musí byť číry až mierne opalizujúci a bezfarebný až bledožltý.

Nepoužívajte roztoky, ktoré sú zakalené alebo obsahujú usadeniny.

Kvôli možnosti bakteriálnej kontaminácie sa všetok nespotrebovaný obsah musí zlikvidovať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

59/0050/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. februára 2019

Dátum posledného predĺženia registrácie: 2. júna 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2023