

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

Octagam 100 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) 100 mg
(čistota alespoň 95% IgG)

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

Jedna lahev 50 ml obsahuje 5 g lidského normálního imunoglobulinu.

Jedna lahev 60 ml obsahuje 6 g lidského normálního imunoglobulinu.

Jedna lahev 100 ml obsahuje 10 g lidského normálního imunoglobulinu.

Jedna lahev 200 ml obsahuje 20 g lidského normálního imunoglobulinu.

Jedna lahev 300 ml obsahuje 30 g lidského normálního imunoglobulinu.

Zastoupení podtříd IgG (přibližné hodnoty):

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

Minimální hladina IgG protilátek proti spalničkám je 9 IU/ml.

Maximální obsah IgA je 400 mikrogramů/ml

Vyrobena z plazmy od lidských dárců.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 69 mg sodíku na 100 ml, což odpovídá 3,45% doporučeného maximálního denního příjmu 2 g sodíku u dospělého člověka podle WHO.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Tekutý přípravek je čirý až mírně opalescentní a bezbarvý až nažloutlý. pH tekutého přípravku je 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 věku) u:

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

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

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

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

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

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

Imunomodulace u dospělých s:

- aktivní dermatomyozitidou léčenou imunosupresivou včetně kortikosteroidů nebo s intolerancí či kontraindikací na tyto léky.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Dávka a režim dávkování závisí na indikaci.

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

Níže uvedené režimy dávkování slouží jako vodítko:

Substituční léčba u syndromů primární imunodeficiency

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

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

Doporučená dávka je 0,2–0,4 g/kg každé 3-4 týdny.

Minimální hladiny IgG mají být měřeny a hodnoceny v souvislosti s výskytem infekce. Dávka má být podle potřeby upravena k dosažení optimální ochrany proti infekcím; může ji být třeba zvýšit u pacientů s přetrvávající infekcí; snížení dávky lze zvážit, pokud je pacient setrvale bez infekce.

Preexpoziční a postexpoziční profylaxe spalniček

Postexpoziční profylaxe

Pokud byl vnímavý pacient vystaven viru spalniček, dávka 0,4 g/kg podaná co nejdříve, a to do 6 dnů od expozice, by měla zajistit sérovou hladinu protilátek proti viru spalniček > 240 mIU/ml po dobu nejméně 2 týdnů. Po 2 týdnech má být sérová hladina zkontrolována a zdokumentována. K udržení sérové hladiny protilátek > 240 mIU/ml může být nutné další dávku 0,4 g/kg, která se případně jednou za 2 týdny zopakuje.

Pokud byl pacient s PID/SID vystaven viru spalniček a pravidelně dostává infuze IVIg, je třeba zvážit podání další dávky IVIg co nejdříve, a to do 6 dnů od expozice. Dávka 0,4 g/kg by měla zajistit sérovou hladinu protilátek proti viru spalniček > 240 mIU/ml po dobu nejméně 2 týdnů.

Preexpoziční profylaxe

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

Imunomodulace u:

Primární imunitní trombocytopenie:

Existují dva alternativní harmonogramy léčby:

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

Syndromu Guillain-Barré:

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

Kawasakihho nemoci:

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

Chronické zánětlivé demyelinizační polyradikuloneuropatie (CIDP):

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

Udržovací dávky:

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

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

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

Multifokální motorické neuropatie (MMN)

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

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

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

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

Dermatomyozitidy (DM)

Podávají se 2 g/kg rozdělené do stejných dávek, a to v průběhu 2-5 po sobě jdoucích dnů každé 4 týdny.

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

Pokud je léčba účinná, lékař rozhodne o dlouhodobé léčbě na základě odezvy pacienta a odezvy na udržovací léčbu (viz bod 5.1). Dávku a interval podávání může být třeba upravit podle individuálního klinického průběhu onemocnění.

Doporučené dávkování je shrnuto v následující tabulce:

Indikace	Dávka	Frekvence injekcí
<u>Substituční léčba</u>		
Syndromy primární imunodeficiencie	Počáteční dávka: 0,4–0,8 g/kg Udržovací dávka: 0,2–0,8 g/kg	každé 3–4 týdny
Sekundární imunodeficiencie (podle definice v bodě 4.1.)	0,2–0,4 g/kg	každé 3–4 týdny
<u>Preexpoziční a postexpoziční profylaxe spalniček:</u>		

Indikace	Dávka	Frekvence injekcí
Postexpoziční profylaxe u vnímavých pacientů	0,4 g/kg	Co nejdříve během 6 dnů, případně opakovat jednou za 2 týdnyk udržení sérové hladiny protilátek proti viru spalniček > 240 mIU/ml
Postexpoziční profylaxe u PID/SID pacientů	0,4 g/kg	Navíc k udržovací terapii, podává se jako další dávka do 6 dnů od expozice
Preexpoziční profylaxe PID/SID u pacientů	0,53 g/kg	Pokud pacient dostává udržovací dávku nižší než 0,53 g/kg každé 3-4 týdny, má být tato dávka jednou zvýšena na alespoň 0,53 g/kg
<u>Imunomodulace:</u>		
Primární imunitní trombocytopenie:	0,8–1 g/kg nebo 0,4 g/kg/d	1. den, možno opakovat jednou za 3 dny po dobu 2–5 dnů
Guillain-Barré syndrom	0,4 g/kg/d	po dobu 5 dnů
Kawasakiho nemoc	2 g/kg	v jedné dávce současně s podáváním kyseliny acetylsalicylové
Chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie (CIDP)	Počáteční dávka: 2 g/kg Udržovací dávka: 1 g/kg	v rozdělených dávkách v průběhu 2–5 dnů každé 3 týdny v rozdělených dávkách v průběhu 1–2 dní
Multifokální motorická neuropatie (MMN)	Počáteční dávka: 2 g/kg Udržovací dávka: 1 g/kg nebo 2 g/kg	v rozdělených dávkách po dobu 2–5 po sobě jdoucích dnů každé 2–4 týdny nebo každých 4–8 týdnů v rozdělených dávkách v průběhu 2–5 dnů
Dermatomyozitida (DM) u dospělých	2 g/kg	každé 4 týdny, rozdělené do stejných dávek podávaných v průběhu 2-5 po sobě jdoucích dnů

Pediatriká populace

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

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

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

Starší pacienti

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

Způsob podání

Intravenózní podání.

Octagam má být podáván intravenózně počáteční rychlostí 0,6 ml/kg/h po dobu 30 minut. Viz bod 4.4. V případě nežádoucího účinku se musí buď snížit rychlost podávání, nebo zastavit infuze. V případě, že je přípravek dobře snášen, lze zvýšit rychlost podání postupně do maxima 7,2 ml/kg/h.

Pacientům s rizikem nežádoucích tromboembolických účinků mají být IVIg přípravky podávány při minimální možné rychlosti infuze a v minimální možné dávce.

Pacienti s dermatomyozitidou jsou považováni za pacienty se zvýšeným rizikem tromboembolických příhod (viz bod 4.4), a proto mají být pečlivě sledováni a rychlost infuze nemá překročit rychlost 2,4 ml/kg/h.

Infuzní set může být před podáním přípravku Octagam a po jeho podání propláchnut buď 0,9% fyziologickým roztokem nebo 5% roztokem dextrózy, aby byl infuzí aplikován případný zbývající přípravek.

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tento léčivý přípravek obsahuje jako pomocnou látku 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.

Sledovatelnost

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

Opatření pro použití

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

- nejsou citliví na normální lidský imunoglobulin při počáteční pomalé injekci přípravku (0,6 až 1,2 ml/kg/h);

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

U všech pacientů podání IVIg přípravku vyžaduje:

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

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

Reakce související s infuzí

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

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout častěji:

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

Hypersenzitivita

Hypersenzitivní reakce jsou vzácné.

Anafylaxe se může rozvinout u pacientů

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

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

Tromboembolie

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

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

Akutní renální selhání

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

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

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

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

Syndrom aseptické meningitidy (AMS)

V souvislosti s léčbou IVIg byl hlášen výskyt syndromu aseptické meningitidy. Syndrom aseptické meningitidy se obvykle objeví v časovém období od několika hodin až po dva dny po zahájení léčby IVIg. Studie mozkomíšního moku (CSF) často vykazují pleocytózu až několik tisíc buněk na mm³, zejména z granulocytárních řad, a zvýšené hladiny proteinů až na několik set mg/dl. AMS se může vyskytovat častěji v případě léčby IVIg za použití vysokých dávek (2 g/kg).

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

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

Hemolytická anemie

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

Neutropenie/leukopenie

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

Akutní plicní poškození v souvislosti s transfuzí (TRALI)

Bylo hlášeno několik případů akutního nekardiogenního plicního edému [akutní plicní poškození v souvislosti s transfuzí (TRALI)] u pacientů, kteří dostávají IVIg. Pro TRALI je charakteristická těžká hypoxie, dyspnoe, tachypnoe, cyanóza, horečka a hypotenze. Příznaky TRALI se obvykle rozvinou během transfuze nebo do 6 hodin po ní, často během 1–2 hodin. Příjemci IVIg, proto musí být monitorováni na přítomnost plicních nežádoucích účinků a při jejich výskytu musí být infuze IVIg okamžitě zastavena. TRALI je potenciálně život ohrožující stav, který vyžaduje bezodkladnou léčbu na jednotce intenzivní péče.

Interference se serologickým testováním

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

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

Přenosné látky

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

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.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 69 mg sodíku na 100 ml, což odpovídá 3,45% doporučeného maximálního denního příjmu 2 g sodíku u dospělého člověka podle WHO.

(Falešně) zvýšená rychlost sedimentace erytrocytů

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

Oběhové (objemové) přetížení

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

Lokální reakce v místě vpichu:

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

Pediatrická populace

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vakcíny s živými oslabenými viry

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

Kličková diuretika

Zamezte současnému používání kličkových diuretik.

Test hladiny glukózy v krvi

Některé typy systémů pro testování hladiny glukózy v krvi, (např. založené na dehydrogenaci glukózy pyrolochinolinchinonem (GDH-PQQ) nebo založené na oxidoredukci glukózového barviva), falešně interpretují maltózu (90 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 určil, zda je daný systém vhodný pro použití s parenterálními výrobky obsahujícími maltózu.

Pediatriká populace

Uvedené interakce platí jak pro dospělé, tak i děti.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

Bezpečnost tohoto léčivého přípravku v těhotenství nebyla stanovena v kontrolovaných klinických hodnoceních, proto má být přípravek u kojících žen podáván jen s opatrností. Imunoglobuliny se vylučují do lidského mateřského mléka. Neočekávají se žádné negativní účinky na kojené novorozence/děti.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

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

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

Frekvence nežádoucích účinků léčiva v klinických studiích s přípravkem Octagam:

Třídy orgánových systémů podle MedDRA (SOC) podle pořadí:	Nežádoucí účinek	Frekvence na pacienta	Frekvence na infuzi
Poruchy krve a lymfatického systému	anémie, leukopenie, lymfopenie	méně časté	méně časté
Poruchy imunitního systému (viz bod 4.4)	hypersenzitivita	časté	časté
Poruchy oka	rozmazané vidění	méně časté	méně časté
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	velmi časté	časté
	závrať	časté	méně časté
	parestezie, tremor	méně časté	méně časté
	cévní mozková příhoda (viz 4.4), hypestezie, mozkový infarkt	méně časté	vzácné
Srdeční poruchy	tachykardie	časté	méně časté
Cévní poruchy	hypertenze	časté	časté

Třídy orgánových systémů podle MedDRA (SOC) podle pořadí:	Nežádoucí účinek	Frekvence na pacienta	Frekvence na infuzi
	trombóza (viz 4.4)	méně časté	vzácné
Gastrointestinální poruchy	nauzea	časté	časté
	zvracení	časté	méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	myalgie, bolest v končetině	časté	méně časté
	bolest zad, artralgie, svalové spazmy	méně časté	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dyspnoe	méně časté	méně časté
	plicní embolie (viz 4.4)	méně časté	vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	horečka	časté	časté
	únava, reakce v místě aplikace, třesavka	časté	méně časté
	bolest na hrudi, astenie, periferní zduření, malátnost	méně časté	méně časté
Vyšetření	zvýšené hodnoty jaterních enzymů, Coombsův test pozitivní	časté	méně časté
	hemoglobin snížený	méně časté	méně časté

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

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

Třídy orgánových systémů podle MedDRA (SOC) podle pořadí:	Nežádoucí účinek (preferovaný termín pro úroveň)	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	hemolytická anemie;	není známo
Poruchy imunitního systému (viz bod 4.4)	anafylaktický šok; anafylaktická reakce; anafylaktoidní reakce; angioedém; otok obličeje	není známo není známo není známo není známo není známo
Poruchy metabolismu a výživy	hyperhydratace (pseudo) hyponatrémie	není známo není známo
Psychiatrické poruchy	stav zmatenosti; neklid; úzkost; nervozita	není známo není známo není známo není známo
Poruchy nervového systému	aseptická meningitida; ztráta vědomí; porucha řeči; migréna; fotofobie	není známo není známo není známo není známo není známo
Poruchy oka	porucha vidění	není známo
Srdeční poruchy	infarkt myokardu (viz 4.4); angina pectoris; bradykardie; palpitace; cyanóza	není známo není známo není známo není známo není známo
Cévní poruchy	oběhový kolaps; periferní oběhové selhání; flebitida; hypotenze; bledost	není známo není známo není známo není známo není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	respirační selhání; plicní edém; bronchospasmus;	není známo není známo není známo není známo není známo

Třídy orgánových systémů podle MedDRA (SOC) podle pořadí:	Nežádoucí účinek (preferovaný termín pro úroveň)	Frekvence
	hypoxie; kašel	
Gastrointestinální poruchy	průjem; bolest břicha	není známo není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	exfoliace kůže; kopřivka; vyrážka; erytematózní vyrážka; dermatitida; pruritus; alopecie; erytém	není známo není známo není známo není známo není známo není známo není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	bolesti šije; svalová slabost; muskuloskeletální ztuhlost	není známo není známo není známo
Poruchy ledvin a močových cest	akutní renální selhání (viz 4.4); bolest ledvin	není známo není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	otok; onemocnění podobné chřipce; návaly horka; zčervenání; pocit chladu; pocit horka; hyperhidróza; hrudní diskomfort; letargie; pocit pálení;	není známo není známo není známo není známo není známo není známo není známo není známo není známo
Vyšetření	falešně pozitivní hladina glukózy v krvi (viz 4.4);	není známo

Popis vybraných nežádoucích reakcí

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

Pediatrická populace

V klinických studiích s přípravkem Octagam bylo nejvíce nežádoucích účinků pozorovaných u dětí hodnoceno jako mírné a mnoho z nich bylo možné odstranit jednoduchým opatřením, například snížením rychlosti infuze nebo dočasným 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 prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

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

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

ATC kód: J06BA02

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

Normální lidský imunoglobulin obsahuje protilátky IgG přítomné v běžné populaci.

Připravuje se obvykle z poolů plazmy od minimálně 1000 dárců. Zastoupení IgG podtříd je velmi podobné jako v lidské plazmě. Správně zvolené dávky tohoto léčivého přípravku mohou upravit i velmi nízkou hladinu IgG na normální hodnotu.

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

Klinické studie

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

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

Celková míra odpovědi v úplném analytickém souboru byla 80 % (95% interval spolehlivosti: 73 % až 87 %). Míra klinické odpovědi byla v těchto 2 kohortách podobná: 82 % v kohortě s chronickou ITP a 78 % v kohortě s nově diagnostikovaným onemocněním. U subjektů s odpovědí byl medián doby odpovědi trombocytů 2 dny s rozsahem 1 až 6 dnů.

Celková maximální rychlost infuze byla 0,12 ml/kg/min. Ve skupině subjektů, u nichž byla povolena maximální rychlost infuze 0,12 ml/kg/min (n=90), bylo dosaženo mediánu maximální rychlosti infuze 0,12 ml/kg/min (průměr 0,10 ml/kg/min). Nežádoucí účinky související s léčbou se vyskytly celkem u 55 % subjektů, přičemž incidence v kohortě s chronickou ITP a v kohortě s nově diagnostikovanou ITP byla podobná. Všechny nežádoucí účinky související s léčbou měly mírnou nebo středně závažnou intenzitu a všechny odezněly. Nejčastější nežádoucí účinky byly bolest hlavy, zvýšená srdeční frekvence (hlášeny byly pouze změny > 10 tepů/min) a horečka. Nežádoucí účinky související s infuzní léčbou podávanou rychlostí ≤ 0,08 ml/kg/min během infuze nebo do 1 hodiny po infuzi se vyskytly u 32 ze 116 subjektů (28 %), přičemž pouze 6 z 54 subjektů (11 %) mělo tyto nežádoucí účinky při rychlosti 0,12 ml/kg/min (pokud došlo k nástupu nežádoucího účinku po skončení infuze, byla k nežádoucímu účinku přiřazena poslední použitá rychlost infuze). V

souvislosti s hodnoceným léčivým přípravkem se nevyskytl žádný případ hemolýzy. Premedikace ke zmírnění intolerance související s infuzí nebyla podána, s výjimkou u 1 subjektu.

Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP)

Retrospektivní studie zahrnovala údaje 46 pacientů s chronickou zánětlivou demyelinizační polyneuropatií (CIDP), kteří byli léčeni přípravkem Octagam 50 mg/ml. Analýza účinnosti zahrnovala 24 pacientů, s 11 neléčenými pacienty (skupina 1) a 13 pacienty, kteří nedostávali žádné imunoglobuliny po dobu 12 týdnů před zahájením léčby přípravkem Octagam 50 mg/ml (skupina 2). Skupina 3 obsahovala 13 dalších pacientů, kteří byli předem léčeni imunoglobuliny (imunoglobuliny podávané po dobu 12 týdnů před zahájením podávání přípravku Octagam 50 mg/ml). Léčba byla považována za úspěšnou, pokud se hodnota ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale) snížila nejméně o jeden bod v průběhu 4 měsíců od zahájení léčby. Ve skupinách 1 a 2 bylo skóre podstatně sníženo u 41,7 % ($p=0,02$) pacientů. Pouze 3 ze 13 pacientů (23,08 %) ve skupině 3 (předem léčeni přípravky IVIg) vykázali zlepšení hodnot ONLS; 10 pacientů zůstalo stabilních. U pacientů předem léčených s IVIg nebylo možné očekávat žádné další zlepšení hodnot ONLS. Průměrný věk vyšetřených pacientů byl 65 let, což je více než v ostatních studiích CIDP. U pacientů starších 65 let byla četnost odpovědi nižší než u mladších pacientů. To je v souladu se zveřejněnými údaji.

Dermatomyozitida (DM)

Do prospektivní, dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované multicentrické studie bylo zařazeno celkem 95 dospělých pacientů (průměrný věk 53 let, rozmezí 22-79 let, 75 % žen) s dermatomyozitidou.

V prvním období (16 týdnů) byl každé 4 týdny po 4 infuzní cykly subjektům podáván buď přípravek Octagam 100 mg/ml v dávce 2 g/kg, nebo placebo.

Subjekty mohly nadále používat předchozí přípravek k léčbě DM (maximální dávkování, např. u kortikosteroidů: 20 mg/den ekvivalentu prednisonu), pokud byli před zařazením do studie na stabilním dávkování. Během prvního období bylo nutné udržet dávkování souběžně používaného přípravku k léčbě DM stabilní a zhruba 93 % subjektů byly podávány kortikosteroidy (z toho přibližně 50 % bylo podáváno ≤ 10 mg/den ekvivalentu prednisonu).

Podíl subjektů s odpovědí (zlepšení ≥ 20 bodů na škále TIS) v týdnu 16 byl v úplném analyzovaném souboru (FAS, Full Analysis Set) významně vyšší ve skupině s přípravkem Octagam 100 mg/ml než ve skupině s placebem (78,72 % vs. 43,75 %, rozdíl 34,97 % [95% CI: 16,70, 53,24; $p = 0,0008$], viz tabulka 1).

Tabulka 1. Skóre celkového zlepšení – podíl subjektů s odpovědí v týdnu 16

Analýza	Odpověď na škále TIS	Octagam 100 mg/ml n = 47	Placebo n = 48	Rozdíl Octagam 100 mg/ml – placebo
Primární (alespoň minimální zlepšení)	Počet (%) subjektů s odpovědí	37 (78,72 %)	21 (43,75 %)	
	Rozdíl v četnosti odpovědi			34,97
	[95% CI] p-hodnota ^a			[16,70; 53,24] 0,0008
Sekundární Alespoň středně velké zlepšení	Počet (%) subjektů s odpovědí	32 (68,09 %)	11 (22,92 %)	
	Rozdíl v četnosti odpovědi			45,17
	[95% CI] p-hodnota ^a			[27,31; 63,03] < 0,0001
Sekundární Alespoň velké zlepšení	Počet (%) subjektů s odpovědí	15 (31,91 %)	4 (8,33 %)	
	Rozdíl v četnosti odpovědi			23,58
	[95% CI] p-hodnota ^a			[8,13; 39,03] 0,0062

^aCochran-Mantel-Haenszelův test

„Alespoň středně velké zlepšení“ definováno jako ≥ 40 bodů na škále TIS, „alespoň velké zlepšení“ definováno jako ≥ 60 bodů na škále TIS, a to na základě šesti základních stanovených parametrů (CSM, Core Set Measures), které zahrnují manuální svalový test MMT-8, celkové hodnocení aktivity onemocnění (GDA, Global Disease Activity) provedené lékařem, hodnocení extramuskulární aktivity, celkové hodnocení aktivity onemocnění (GDA) provedené pacientem, dotazník hodnotící zdravotní stav (HAQ, Health Assessment Questionnaire) a stanovení hodnoty svalových enzymů.

CI = interval spolehlivosti, n = počet pacientů, TIS = skóre celkového zlepšení.

Ve 24týdenním otevřeném pokračovacím období (OLE) bylo každé 4 týdny 91 subjektům dále podáváno dalších 6 infuzních cyklů přípravku Octagam 100 mg/ml. Dávkování souběžně podávaného imunosupresiva bylo možné v tomto období snížit a u 15 % subjektů bylo možné postupně snižovat dávkování kortikosteroidů.

U všech cílových parametrů účinnosti se do týdne 40 ve skupině s přípravkem Octagam 100 mg/ml udržela odpověď z prvního období. Subjekty ve skupině s placebem dosáhly podobné odpovědi po přechodu na přípravek Octagam 100 mg/ml v pokračovacím období (viz tabulka 2).

Tabulka 2. Skóre celkového zlepšení – podíl subjektů s odpovědí v týdnu 40

Odpověď na škále TIS v týdnu 40	Octagam 100 mg/ml	Placebo/Octagam 100 mg/ml	Celkem
Počet (%) subjektů s odpovědí			
Alespoň minimální zlepšení	32/45 (71,11 %)	32/46 (69,57 %)	64/91 (70,33 %)
95% CI	57,87; 84,35	56,27; 82,86	60,94; 79,72

Celkem bylo v průběhu celého trvání studie podáno 664 infuzních cyklů přípravku Octagam 100 mg/ml. Celkem 62 subjektů (65,3 %) zaznamenalo 282 nežádoucích účinků spojených s léčbou,

kteře byly považovány za související s hodnoceným lékem. Většina z nich byla mírné intenzity (207/282). Žádný z pacientů během studie nesplnil kritéria intravaskulární hemolýzy.

V průběhu studie byla snížena maximální povolená rychlost infuze z 0,12 ml/kg/min na 0,04 ml/kg/min. Jak v placebem kontrolovaném období, tak v celém období trvání studie byla četnost incidence tromboembolických příhod upravená vzhledem k expozici konzistentně nižší v analýzách provedených „po snížení“ (1,54 na 100 pacientoměsíců před snížením a 0,54 po snížení za celé období trvání studie). Z toho důvodu se u pacientů s dermatomyozitidou a rizikovými faktory doporučuje používat nejnižší možnou rychlost infuze (viz také bod 4.4).

Pediatrická populace

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

Prospektivní otevřená studie fáze III pro Octagam 50 mg/ml u 17 dětských/dospívajících pacientů (průměrný věk 14,0 let, rozmezí 10,5 až 16,8), trpících primárními poruchami imunodeficience. 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

Absorpce

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

Distribuce

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

Eliminace

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

Pediatrická populace

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

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

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

Preexpoziční a postexpoziční profylaxe spalniček

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

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Maltosa
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření má být léčivý přípravek použit okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

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 (přičemž nesmí být překročena doba jeho použitelnosti) a uchováván při teplotě $\leq 25^{\circ}\text{C}$. Po uplynutí tohoto období přípravek nemá být opětovně uložen do chladničky a má být zlikvidován. Datum vyjmutí přípravku z chladničky má být vyznačeno na krabičce.

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

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
30 g	v	300 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.

300 ml roztoku v 300 ml láhvi.

Lahvičky/lahve 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 má být čirý až mírně opalescentní a bezbarvý až lehce nažloutlý.

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

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

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Octapharma (IP) SPRL

Route de Lennik 451

1070 Anderlecht

Belgie

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

01.04.2025