

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Octagam 10 %
100 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Normálny ľudský imunoglobulín (IVIg)

Jeden ml obsahuje:

Normálny ľudský imunoglobulín (IVIg) 100 mg
(čistota najmenej 95 % IgG)

Jedna 20 ml injekčná liekovka obsahuje 2 g normálneho ľudského imunoglobulínu.

Jedna 50 ml fľaštička obsahuje 5 g normálneho ľudského imunoglobulínu.

Jedna 60 ml fľaštička obsahuje 6 g normálneho ľudského imunoglobulínu.

Jedna 100 ml fľaštička obsahuje 10 g normálneho ľudského imunoglobulínu.

Jedna 200 ml fľaštička obsahuje 20 g normálneho ľudského imunoglobulínu.

Jedna 300 ml fľaštička obsahuje 30 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: 400 mikrogramov/ml.

Minimálna hladina IgG proti osýpkam je 9 IU/ml.

Vyrobené z plazmy ľudských darcov.

Pomocná látka so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 69 mg sodíka v 100 ml, čo zodpovedá 3,45 % 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 bledožltý. pH kvapalného lieku je 4,5 – 5,0, osmolalita ≥ 240 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

- Primárne imunodeficientné syndrómy so zníženou tvorbou protilátok.

- Sekundárne imunodeficiencie (*Secondary immunodeficiencies*, SID) u pacientov, ktorí majú ťažké alebo rekurentné infekcie, neúčinnú antimikrobiálnu liečbu a **buď preukázanú špecifickú poruchu protilátok (*proven specific antibody failure*, PSAF)***, alebo sérovu hladinu IgG < 4 g/l.

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

Profylaxia osýpok pred/po expozícii u náchylných dospelých, detí a dospievajúcich (0-18 rokov), u ktorých je aktívna imunizácia kontraindikovaná alebo sa neodporúča.

Je potrebné zvážiť aj oficiálne odporúčania týkajúce sa používania intravenózne podávaného ľudského imunoglobulínu pri profylaxii osýpok pred/po expozícii a aktívnej imunizácii.

Imunomodulácia u dospelých, detí a dospievajúcich (0 - 18 roční) pri nasledovnom:

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

Imunomodulácia u dospelých s:

- aktívnou dermatomyozitídou liečenou imunosupresívami vrátane kortikosteroidov, alebo s intoleranciou na tieto lieky, alebo keď sú kontraindikované.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba IVIg sa má byť začať a monitorovať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou porúch imunitného systému.

Dávkovanie

Dávka a dávkovacia schéma závisia od indikácie.

Dávku môže byť potrebné individuálne prispôbiť 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.

Nasledujúce dávkovacie režimy sa uvádzajú ako usmernenia:

Substitučná liečba pri syndrómoch primárnej imunodeficiencie

Dávkovaciú schému treba upraviť tak, aby sa dosiahla ustálená úroveň IgG (stanovená pred ďalšou infúziou) najmenej 6 g/l alebo v rámci normálneho referenčného intervalu pre vek populácie. Dosiahnutie rovnovážneho stavu (ustálenej hladiny IgG) trvá 3-6 mesiacov od začiatku liečby. Odporúčaná začiatková dávka je 0,4 - 0,8 g/kg podaná jednorazovo, a následne aspoň 0,2 g/kg každé 3-4 týždne.

Dávka potrebná na dosiahnutie trvalej úrovne 5 – 6 g/l je 0,2 - 0,8 g/kg/mesiac.

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

Ustálené úrovne 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 ustálené úrovne.

Substitučná liečba pri sekundárnych imunodeficienciách (ako je uvedené v časti 4.1)

Odporúčaná dávka je 0,2 - 0,4 g/kg každé 3-4 týždne.

Ustálené hladiny IgG sa musia merať a hodnotiť v súvislosti s výskytom infekcie. Dávka sa musí prispôbiť 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.

Profylaxia osýpok pred/po expozícii

Profylaxia po expozícii

Ak bol náchylný pacient vystavený osýpkam, čo najskôr a to do 6 dní po expozícii sa podá dávka 0,4 g/kg, ktorá má zabezpečiť sérovú hladinu protilátok proti osýpkam > 240 mIU/ml po dobu najmenej 2 týždňov. Sérové hladiny sa majú skontrolovať a zaznamenať po 2 týždňoch. Na udržanie sérovej hladiny > 240 mIU/ml môže byť potrebné podať ďalšiu jednorazovú dávku 0,4 g/kg po 2 týždňoch.

Ak bol pacient s PID/SID vystavený osýpkam a pravidelne dostáva infúzie IVIg, má sa čo najskôr a to do 6 dní po expozícii zvážiť podanie dodatočnej dávky IVIg. Dávka 0,4 g/kg má zabezpečiť sérovú hladinu protilátok proti osýpkam > 240 mIU/ml po dobu najmenej 2 týždňov.

Profylaxia pred expozíciou

Ak u pacienta s PID/SID existuje riziko expozície osýpkam v budúcnosti a dostáva udržiavaciu dávku IVIg menej ako 0,53 g/kg každé 3-4 týždne, táto dávka sa má jednorazovo zvýšiť na 0,53 g/kg. To by malo poskytnúť sérovú hladinu > 240 mIU/ml protilátok proti osýpkam po dobu najmenej 22 dní po infúzii.

Imunomodulácia pri:

Primárna imunitná trombocytopénia

Existujú dve alternatívne schémy liečby:

- 0,8 – 1 g/kg podaného 1. deň; táto dávka sa môže zopakovať jednorazovo v priebehu 3 dní
- 0,4 g/kg podávané denne 2-5 dní. V prípade relapsu možno liečbu zopakovať.

Guillainov-Barrého syndróm:

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

Kawasakiho choroba:

Podávajú sa 2,0 g/kg ako jednorazová dávka. Pacienti majú byť súčasne liečení kyselinou acetylsalicylovou.

Chronická zápalová demyelinizačná polyradikuloneuropatia (CIDP):

Začiatočná dávka: 2 g/kg telesnej hmotnosti rozdelené na 2–5 po sebe nasledujúcich dní.

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

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

Ak je liečba účinná, o dlhodobej liečbe rozhodne ošetrojúci lekár na základe pacientovej reakcie a reakcie na udržiavaciu dávku. Dávkovanie a intervaly možno bude treba prispôbiť individuálnemu priebehu choroby.

Multifokálna motorická neuropatia (MMN)

Začiatočná dávka: 2 g/kg telesnej hmotnosti rozdelené na 2-5 po sebe nasledujúcich 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 liečebnom cykle; ak po 6 mesiacoch sa nedá pozorovať liečebný účinok, liečba sa musí prerušiť.

Ak je liečba účinná, o dlhodobej liečbe rozhodne ošetrojúci lekár na základe pacientovej reakcie a reakcie na udržiavaciu dávku. Dávkovanie a intervaly možno bude treba prispôbiť individuálnemu priebehu choroby.

Dermatomyozitída (DM)

2 g/kg telesnej hmotnosti podávané v rovnakých dávkach počas 2 až 5 po sebe nasledujúcich dní každé 4 týždne.

Liečebný účinok sa má vyhodnotiť po každom cykle liečby; ak sa po 6 mesiacoch nedá pozorovať liečebný účinok, liečba sa musí prerušiť.

Ak je liečba účinná, o dlhodobej liečbe rozhodne ošetrojúci lekár na základe pacientovej reakcie a reakcie na udržiavaciu dávku (pozri časť 5.1). Dávkovanie a intervaly možno bude treba 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
Sekundárne imunodeficiencie (ako je uvedené v 4.1.)	0,2–0,4 g/kg	každé 3–4 týždne
<u>Profylaxia osýpok pred/po expozícii:</u>		
Profylaxia u náchylných pacientov po expozícii:	0,4 g/kg	Čo najskôr a do 6 dní, môže byť potrebné jednorazovo zopakovať po 2 týždňoch na udržanie sérovej hladiny protilátok proti osýpkam > 240 mIU/ml
Profylaxia u pacientov s PID/SID po expozícii:	0,4 g/kg	Okrem udržiavacej liečby sa podáva ako dodatočná dávka do 6 dní po expozícii
Profylaxia u pacientov s PID/SID pred expozíciou:	0,53 g/kg	Ak pacient dostáva udržiavaciu dávku menej ako 0,53 g/kg každé 3–4 týždne, táto dávka sa má jednorazovo zvýšiť na najmenej 0,53 g/kg.
Imunomodulácia:		
Primárna imunotrombocytopénia	0,8–1 g/kg alebo 0,4 g/kg/d	v 1. deň, možno jednorazovo zopakovať v priebehu 3 dní po dobu 2–5 dní
Guillainov-Barrého syndróm	0,4 g/kg/d	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: 1 g/kg	v rozdelených dávkach po dobu 2–5 dní každé 3 týždne v rozdelených dávkach po dobu 1–2 dní
Multifokálna motorická neuropatia (MMN)	Začiatková dávka: 2 g/kg Udržiavacia dávka: 1 g/kg alebo 2 g/kg	v rozdelených dávkach počas 2–5 po sebe nasledujúcich dní každé 2–4 týždne alebo každé 4–8 týždňov v rozdelených dávkach počas 2–5 dní
Dermatomyozitída (DM) u dospelých	2 g/kg	každé 4 týždne, rozdelené do rovnakých dávok podávaných počas 2 až 5 po sebe nasledujúcich dní

Pediatrická populácia

Dávkovanie u detí a dospievajúcich (0 - 18 ročných) sa nelíši od dospelých, pretože dávkovanie pre každú indikáciu sa stanovuje podľa telesnej hmotnosti a musí sa upraviť podľa klinického výsledku vyššie uvedených stavov.

Poškodenie pečene

K dispozícií nie sú dôkazy, ktoré by si vyžadovali prispôsobenie dávky.

Poškodenie obličiek

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

Starší pacienti

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

Spôsob podávania

Na intravenózne použitie.

Octagam 10 % sa podáva intravenóznou infúziou so začiatočnou rýchlosťou 0,6 ml/kg/h 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 maximálne 7,3 ml/kg/h.

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

Pacienti s dermatomyozitídou sa považujú za pacientov so zvýšeným rizikom výskytu tromboembolických príhod (pozri časť 4.4) a preto sa majú dôkladne sledovať a rýchlosť infúzie nemá presiahnuť 2,4 ml/kg/h.

Aby bol infúziou podaný všetok liek, ktorý môže zostať v infúzyh hadičkách, na konci infúzie možno prepláchnuť infúzne hadičky buď 0,9 % fyziologickým roztokom, alebo 5 % roztokom dextrózy.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť 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 vytvorili 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 90 mg maltózy na 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 (pozrite si časť 4.5). Informácie týkajúce sa akútneho renálneho zlyhávania 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 precitlivení na normálny ľudský imunoglobulín pomalým injekčným podávaním lieku (0,6 až 1,2 ml/kg/h);
- 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, v kontrolovanom prostredí zdravotníckeho zariadenia aby sa detegovali možné nežiaduce príznaky a zabezpečila možnosť okamžitého podania núdzovej liečby, ak sa vyskytnú problémy. 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 časť 4.5).

V prípade nežiaducej reakcie sa musí buď znížiť rýchlosť infúzie, alebo ukončiť podávanie infúzie. Potrebná liečba závisí od povahy a závažnosti nežiaducej reakcii.

Reakcie súvisiace s infúziou

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 na vznik 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 zmenený liek obsahujúci normálny ľudský imunoglobulín alebo ak po predchádzajúcej infúzii uplynie dlhší interval
- u pacientov s neliečenou infekciou alebo skrytým chronickým zápalom

Precitlivenosť

Reakcie precitlivenosti 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 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 prítoku imunoglobulínu. Pri predpisovaní a podávaní IVIg liekov obézny pacientom a pacientom s už existujúcimi rizikovými faktormi trombotických príhod (ako je pokročilý vek, hypertenzia, diabetes mellitus, dermatomyozitída a cievne ochorenie alebo trombotická príhoda v anamnéze, pacienti so získanými alebo dedičnými trombofilickými poruchami, dlhodobá imobilizovaní pacienti, pacienti s ťažkou hypovolémiou, pacienti s ochoreniami zvyšujúcimi viskozitu krvi) je potrebná opatrnosť.

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

Akútne renálne zlyhávanie

U pacientov dostávajúcich liečbu IVIg boli zaznamenané prípady akútneho renálneho zlyhávania. 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 zlyhávania, a opäť pri vhodných intervaloch. U pacientov, u ktorých hrozí nebezpečenstvo akútneho renálneho zlyhávania, je treba IVIg lieky podávať s minimálnou rýchlosťou infúzie a v reálnej dávke.

V prípade renálneho zlyhávania treba zvážiť prerušenie podávania IVIg. Hoci tieto prípady renálnej dysfunkcie a akútneho renálneho zlyhávania 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 10 % obsahuje maltózu (pozri zoznam pomocných látok vyššie).

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 (*cerebrospinal fluid*, CSF) sú často pozitívne s pleocytózou až niekoľko tisíc buniek na mm³, prevažne granulocytového typu, a zvýšené úrovne proteínov až 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.

Ukončenie liečby IVIg viedlo v priebehu niekoľkých dní do remisie AMS bez následkov.

Hemolytická anémia

Lieky IVIg môžu obsahovať protilátky proti krvnej skupine, ktoré sa môžu správať ako hemolyzíny a môžu vyvolať *in vivo* nanášanie imunoglobulínu na erytrocyty (red blood cells, RBC), čo môže spôsobiť pozitívnu priamu antiglobulínovú reakciu (Coombsov test) a zriedkavo hemolýzu. Hemolytická anémia môže viesť k ďalšej IVIg liečbe vzhľadom k zvýšeniu sekvestrácie RBC. U príjemcov 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)]. 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 z krvi pacienta pri testoch môže objaviť prechodný pasívny vzostup protilátok, čo môže mať za následok falošne pozitívne výsledky sérologických testov.

Pasívny prenos protilátok k antigénom erytrocytov napr. A, B, D môže interferovať s určitými sérologickými testami na protilátky červených krviniek napr. priamym antiglobulíновým testom (DAT, priamy Coombsov test).

Prenosné činidlá

Štandardné opatrenia na prevenciu prenosu infekcií pri použití liekov z ľudskej krvi alebo plazmy zahŕňajú selekciu darcov, skríning individuálnych odberov a poolov plazmy na špecifické markery infekcie a použitie účinných inaktivačných/eliminačných postupov pri výrobnom procese. Napriek tomu pri podávaní liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy nemožno úplne vylúčiť prenos infekčných činiteľov. Platí to aj pre neznáme alebo novoobjavované vírusy alebo iné patogény.

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

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

Existujú upokojujúce klinické skúsenosti tykajúce sa absencie prenosu hepatitídy A alebo parvovírusu B19 pri podávaní imunoglobulínov a predpokladá sa tiež, že obsah protilátok významne prispieva k vírusovej bezpečnosti.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 69 mg sodíka v 100 ml, čo zodpovedá 3,45 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

(Falošne) zvýšená sedimentácia erytrocytov

U pacientov, ktorí dostávajú IVIg ako liečbu, môže byť sedimentácia erytrocytov (ESR) falošne zvýšená (nezápalové zvýšenie).

Preťaženie (objemové) obehového systému

Preťaženie (objemové) obehového systému môže nastať, keď objem infúziou podaného 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 pretrvávať až 1 rok. Preto treba skontrolovať stav protilátok u pacientov, ktorí dostanú vakcínu proti osýpkam.

Slučkové diuretiká

Vyhnite sa súbežnému užívaniu slučkových diuretík

Testovanie krvnej glukózy

Niektoré typy systémov na testovanie glukózy (napríklad založené na metódach pyrolochinolínchinón glukózodehydrogenázy (GDH-PQQ) alebo na glukózovom farbive oxidoreduktáze) v krvi môžu nesprávne interpretovať maltózu (90 mg/ml), ktorú Octagam 10 % 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 hypoglykémiu či dokonca fatálnu hypoglykémiu.

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 10 % alebo iných parenterálnych liekov s obsahom maltózy musí uskutočňovať metódou špecifickou na glukózu.

Informácie o systéme výrobku na testovanie glukózy, vrátane testovacích prúžkov, je potrebné starostlivo si 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 skúškach neoverovala, preto sa liek musí u gravidných žien používať s opatrnosťou. IVIg lieky preukázateľne 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

Bezpečnosť použitia tohto lieku počas gravidity u ľudí sa v klinicky kontrolovaných skúšaních nestanovila, preto sa liek musí u dojčiacich matiek používať s opatrnosťou. Imunoglobulíny sa vylučujú do ľudského mlieka. Nepredpokladajú sa žiadne negatívne účinky na dojčených novorodencov/deti.

Fertilita

Klinické skúsenosti s imunoglobulínmi naznačujú, že nemusíme očakávať žiadne škodlivé vplyvy na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Octagam 10 % 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

Súhrn bezpečnostného profilu

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

- triaška, bolesť hlavy, mdloby, horúčka, vracanie, alergické reakcie, nevoľnosť, artralgia, nízky krvný tlak a mierna bolesť v kĺboch,
- 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 renálneho zlyhávania.
- 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 preferovaná úroveň terminológie).

Frekvencie výskytu boli hodnotené podľa nasledovných konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); 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 10 %:

Klasifikácia orgánových systémov MedDRA (SOC) podľa postupnosti:	Nežiaduca reakcia	Frekvencia na pacienta	Frekvencia na infúziu
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia, leukopénia, lymfopénia	menej častá	menej častá
Poruchy imunitného systému (pozri časť 4.4)	precitlivenosť	častá	častá
Poruchy oka	rozmazané videnie	menej častá	menej častá
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	veľmi častá	častá
	závrat	častá	menej častá
	parestézia, triaška	menej častá	menej častá
	cievna mozgová príhoda (pozri časť 4.4), hypoestézia, mozgový infarkt	menej častá	zriedkavá
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	tachykardia	častá	menej častá
Poruchy ciev	hypertenzia	častá	častá
	trombóza (pozri časť 4.4)	menej častá	zriedkavá
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť	častá	častá
	vracanie	častá	menej častá
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myalgia, bolesť končatín	častá	menej častá
	bolesť chrbta, artralgia, svalové kŕče	menej častá	menej častá
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dýchavičnosť	menej častá	menej častá
	pľúcna embólia (pozri časť 4.4)	menej častá	zriedkavá
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	horúčka	častá	častá
	únava, reakcia v mieste podania injekcie, zimnica	častá	menej častá
	bolesť na hrudi, asténia, periférny opuch, malátnosť	menej častá	menej častá
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, pozitívny Coombsov test	častá	menej častá
	zníženie hladiny hemoglobínu	menej častá	menej častá

Nasledujúce reakcie boli hlásené na základe skúseností s Octagamom 10 % 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, anafylaktická reakcia, anafylaktoidná reakcia, angioedém, edém tváre	neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma
Poruchy metabolizmu a výživy	nahromadenie tekutín, (pseudo)hyponatriémia	neznáma neznáma
Psychické poruchy	stav zmätenosti, nepokoj, úzkosť, nervozita	neznáma neznáma neznáma neznáma
Poruchy nervového systému	aseptická meningitída, strata vedomia, porucha reči, migréna, fotofóbia	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	zlyhávanie krvného obehu, periférne zlyhávanie obehu, flebitída, hypotenzia, bledosť	neznáma neznáma neznáma neznáma neznáma
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	zlyhávanie dýchacej sústavy, pľúcny edém, bronchospazmus, hypoxia, kašeľ	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 krku, svalová slabosť,	neznáma neznáma

	muskuloskeletálna stuhnutosť	neznáma
Poruchy obličiek a močových ciest	akútne renálne zlyhávanie (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, neprijemný pocit na hrudi, letargia, pocit pálenia	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 z precitlivenosti, tromboembolizmus, akútne renálne zlyhávanie, syndróm aseptickú 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 zodpovedalo jednoduchým opatreniam ako zníženie rýchlosti infúzie alebo dočasné prerušenie infúzie. Pokiaľ ide o typ nežiaducej reakcie, všetky boli prisúdené liekom IVIg. Najčastejšou nežiaducou reakciou pozorovanou v pediatrickej populácii boli bolesti 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 zahustenie tekutín a hyperviskozitu, najmä u rizikových pacientov, vrátane dojčiat, starších osôb alebo pacientov so zhoršenou činnosťou srdca alebo obličiek (pozri časť 4.4)..

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: imunoséra a imunoglobulíny: normálne ľudské imunoglobulíny na intravenózne použitie
ATC kód: J06BA02

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

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

Obvykle sa pripravuje z poolu plazmy od najmenej 1000 darcov. Má distribúciu podtriad imunoglobulínu G úmerne blízku distribúcii v natívnej ľudskej plazme. Adekvátnymi dávkami tohto lieku možno obnoviť neobvykle nízke úrovne imunoglobulínu IgG na normálnu úroveň. Mechanizmus účinku pri indikáciách odlišných od substitučnej liečby nie je úplne vyjasnený.

Klinické štúdie

V otvorenej prospektívnej multicentrickej štúdii 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 odpovede 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 pociťovalo 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 nahlásované 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). Nebol zaznamenaný žiadny prípad hemolýzy súvisiacej so skúšaným liekom. Nebola podávaná vopred žiadna liečba na zmiernenie nežiadúcich účinkov v súvislosti s infúziou okrem 1 osoby.

Chronická zápalová demyelinizačná polyradikuloneuropatia (CIDP)

Retrospektívna štúdia zahŕňala údaje od 46 pacientov s chronickou zápalovou demyelinizačnou polyradikuloneuropatiou (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 (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 prostredníctvom IVIg) vykazovali zlepšenie ONLS; 10 pacientov zostalo stabilných. Neočakávali sa žiadne badateľné zlepšenia ONLS u pacientov predbežne liečených prostredníctvom 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.

Dermatomyozitída (DM)

Do prospektívnej, dvojito zaslepanej, randomizovanej, placebom kontrolovanej, multicentrickej štúdie bolo zaradených celkom 95 dospelých pacientov (priemerný vek 53 rokov, rozsah 22-79 rokov; 75 % žien) s dermatomyozitídou.

V prvom období štúdie (16 týždňov) dostávali osoby buď 2 g/kg Octagamu 10 %, alebo placebo každé 4 týždne počas 4 infúzných cyklov.

Osoby mohli pokračovať v predchádzajúcej liečbe liekmi na DM (maximálne dávkovanie, napr. pre kortikosteroidy: dávka zodpovedajúca 20 mg/deň prednizónu), ak dostávali stabilné dávky pred zaradením do štúdie. Počas prvého obdobia štúdie sa muselo dávkovanie súbežne užívaného lieku na DM udržať stabilné a približne 93 % pacientov dostávalo kortikosteroidy (s približne 50 %, ktorí dostávali dávku zodpovedajúcu ≤ 10 mg/deň prednizónu).

Podiel pacientov s odpoveďou na liečbu (zlepšenie o ≥ 20 bodov v celkovom skóre zlepšenia (*total improvement score*, TIS) v 16. týždni v plnom súbore analýzy (*Full Analysis Set*, FAS) bol významne vyšší v skupine s Octagamom 10 % v porovnaní so skupinou s placebom (78,72 % oproti 43,75 %; rozdiel: 34,97 % [95 % IS: 16,70; 53,24; $p = 0,0008$] pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1. Celkové skóre zlepšenia – Podiel pacientov s odpoveďou v 16. týždni

Analýza	Odpoveď v TIS	Octagam 10 % N = 47	Placebo N = 48	Rozdiel Octagam 10 % – placebo
Primárna (aspoň minimálne zlepšenie)	Počet (%) pacientov s odpoveďou Rozdiel v mierach odpovedí [95 % IS] hodnota p^a	37 (78,72 %)	21 (43,75 %)	34,97 [16,70; 53,24] 0,0008
Sekundárna Aspoň stredné zlepšenie	Počet (%) pacientov s odpoveďou Rozdiel v mierach odpovedí [95 % IS] hodnota p^a	32 (68,09 %)	11 (22,92 %)	45,17 [27,31; 63,03] < 0,0001
Sekundárna Aspoň významné zlepšenie	Počet (%) pacientov s odpoveďou Rozdiel v mierach odpovedí [95 % IS] hodnota p^a	15 (31,91 %)	4 (8,33 %)	23,58 [8,13; 39,03] 0,0062

^aCochranov-Mantelov-Haenszelov test

„Aspoň stredné zlepšenie“ definované ako ≥ 40 bodov v TIS a „Aspoň významné zlepšenie“ definované ako ≥ 60 bodov v TIS, na základe súboru základných meraní (*Core Set Measures*, CSM): manuálne svalové testovanie (*Manual Muscle Testing*, MMT-8), globálna aktivita ochorenia (*Global Disease Activity*, GDA) hodnotená lekárom, extramuskulárna aktivita, GDA hodnotená pacientom, dotazník hodnotenia zdravotného stavu (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ), hodnoty svalových enzýmov.
IS = interval spoľahlivosti; N = počet pacientov; TIS = celkové skóre zlepšenia.

V 24-týždňovom otvorenom predĺženom období štúdie (*Open Label Extension*, OLE) dostalo 91 osôb ďalších 6 infúzných cyklov liečby Octagamom 10 % každé 4 týždne. Zníženie súbežnej liečby imunosupresíviami bolo počas tohto obdobia povolené a u 15 % osôb sa mohla dávka kortikosteroidov znížiť.

Pre všetky koncové ukazovatele účinnosti do 40. týždňa sa odpoveď v skupine s Octagamom 10 % od prvého obdobia štúdie udržala. Osoby v skupine s placebom dosiahli podobnú odpoveď po prechode na Octagam 10 % v predĺženom období štúdie (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2. Celkové skóre zlepšenia – Podiel pacientov s odpoveďou v 40. týždni

Odpoveď v TIS v 40. týždni	Octagam 10 %	Placebo/ Octagam 10 %	Celkom
Počet (%) pacientov s odpoveďou			

Aspoň minimálne zlepšenie	32/45 (71,11 %)	32/46 (69,57 %)	64/91 (70,33 %)
95 % IS	57,87; 84,35	56,27; 82,86	60,94; 79,72

Počas celej štúdie sa podalo celkom 664 infúzných cyklov s Octagamom 10 %. Spolu sa u 62 osôb (65,3 %) počas liečby vyskytlo 282 nežiaducich udalostí, ktoré sa považovali za súvisiace so skúmaným liekom, z ktorých väčšina bola miernej intenzity (207/282).

Počas štúdie nesplnil žiadny pacient kritériá pre intravaskulárnu hemolýzu.

Počas štúdie sa zaviedlo zníženie maximálnej povolenej rýchlosti infúzie z 0,12 ml/kg/min na 0,04 ml/kg/min. Pre oba, placebo kontrolované obdobie a celé obdobie štúdie, boli miery výskytu tromboembolických príhod upravené podľa expozície konzistentne nižšie v analýze „po znížení“ (1,54 na 100 pacientomesiacov pred a 0,54 po znížení rýchlosti pre celé obdobie štúdie). Preto sa u pacientov s DM s rizikovými faktormi odporúča používať najnižšiu možnú rýchlosť infúzie (pozri tiež časť 4.4).

Pediatrická populácia

S Octagamom 10 % neboli vykonané žiadne špecifické štúdie u pediatrickej populácie.

Avšak, bola vykonaná prospektívna otvorená štúdia fázy III s Octagamom 5 % u 17 detí/dospievajúcich pacientov (stredný vek 14,0 rokov, rozsah 10,5 až 16,8) s primárnymi poruchami imunodeficiencie. Pacienti boli liečení po dobu 6 mesiacov. Klinická účinnosť bola uspokojivá, pretože počet dní s infekciami alebo horúčkami a počet dní absencie v škole bol nízky,

a typ a závažnosť infekcií boli porovnateľné s výsledkami pozorovaní u normálnej populácie. Neboli pozorované žiadne závažné infekcie, ktoré by viedli k hospitalizácii. Pozoruhodný je aj fakt, že počet výskytu infekcií bol nižší, keď sa úroveň IgG v plazme udržiavali na hodnote približne 6 g/l, než keď boli hladiny IgG v plazme približne 4 g/l.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intravenóznom podaní je normálny ľudský imunoglobulín okamžite a v plnom rozsahu biologicky dostupný v obehovom systéme.

Distribúcia

Distribuuje sa pomerne rýchlo medzi plazmu a extravaskulárnu tekutinu. Približne po 3-5 dňoch sa dosahuje rovnováha medzi intra- a extravaskulárnymi kompartmentmi.

Eliminácia

Normálny ľudský imunoglobulín má priemerný polčas v rozsahu od 26 do 41 dní, pri stanoveniach u pacienta s imunodeficienciou. Tento polčas môže byť u rôznych pacientov rozdielny, predovšetkým pri primárnej imunodeficiencii. Pre Octagam 10 % sa nezískali žiadne formálne farmakokinetické údaje u pacientov s imunodeficienciou.

IgG a komplexy IgG sa rozštiepia v bunkách retikuloendoteliálneho systému.

Pediatrická populácia

S Octagamom 10 % neboli vykonané žiadne špecifické štúdie u pediatrickej populácie.

Bola však vykonaná prospektívna otvorená štúdia fázy III s Octagamom 5 % u 17 detí/dospievajúcich pacientov (stredný vek 14,0 rokov, rozsah 10,5 až 16,8) s primárnymi poruchami imunodeficiencie. Pacienti boli liečení po dobu 6 mesiacov.

Počas tejto liečby bola priemerná hodnota C_{max} v pokojnom stave $11,1 \pm 1,9$ g/l; priemerná konštantná úroveň bola $6,2 \pm 1,8$ g/l. Koncový polčas celkovej hodnoty IgG bol 36 ± 11 dní so strednou hodnotou

34 dní. Objem distribúcie pre celkový IgG bol $3,7 \pm 1,4$ l a celkový telesný klírens bol $0,07 \pm 0,02$ l/deň.

Profylaxia osýpok pred/po expozícii

Nevykonali sa žiadne štúdie u náchylných pacientov týkajúce sa profylaxie osýpok pred/po expozícii. Octagam 10 % spĺňa minimálnu hraničnú hodnotu špecifikácie účinnosti protilátok proti osýpkam 0,36x štandardu stanoveného centrom pre biologické hodnotenie a výskum (*Center for Biologics Evaluation and Research*, CBER). Dávkovanie sa zakladá na farmakokinetických výpočtoch, ktoré zohľadňujú telesnú hmotnosť, objem krvi a polčas imunoglobulínov. Tieto výpočty predpokladajú:

- sérový titer po 13,5 dňoch = 270 mIU/ml (dávka: 0,4 g/kg) To zabezpečí bezpečnostnú hranicu, ktorá je dvojnásobná v porovnaní s ochranným titrom 120 mIU/ml podľa WHO,
- sérový titer po 22 dňoch ($t_{1/2}$) = 180 mIU/ml (dávka: 0,4 g/kg),
- sérový titer po 22 dňoch ($t_{1/2}$) = 238,5 mIU/ml (dávka: 0,53 g/kg – profylaxia pred expozíciou).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Imunoglobulíny sú normálnou zložkou ľudského organizmu. Štúdie toxicity, genotoxicity a reprodukčnej toxicity po opakovanom podávaní u zvierat sú nerealizovateľné z dôvodu indukcie a interferencie pri rozvoji protilátok na heterológne proteíny. Keďže vykonané klinické skúšky 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

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, ako aj s inými liekmi IVIg.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky
Liek sa má po prvom otvorení okamžite použiť.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať injekčnú liekovku/fľašu vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Liek sa môže vybrať z chladničky iba jeden raz a následne uchovávať najviac po dobu 9 mesiacov (počas doby použiteľnosti) pri teplote $\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Na konci tohto obdobia sa liek nesmie znova uchovávať v chladničke a musí sa zlikvidovať. Dátum, kedy sa liek vyberie z chladničky, sa musí zaznamenať na vonkajší obal.

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Veľkosti balenia:

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 trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

20 ml roztoku v 30 ml injekčnej liekovke.

50 ml roztoku v 70 ml fľaši.

60 ml roztoku v 70 ml fľaši.

100 ml roztoku v 100 ml fľaši.

200 ml roztoku v 250 ml fľaši.

300 ml roztoku v 300 ml fľaši.

Injekčné liekovky/fľaše sú vyrobené zo skla typu II a uzatvorené brómbutylovými gumovými zátkami.

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 usadeninu.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Octapharma (IP) SPRL
Route de Lennik 451
1070 Anderlecht
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

59/0762/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. decembra 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. januára 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025