

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Octagam 50 mg/ml, infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humant normalt immunglobulin (IVIg)

1 ml lösning innehåller:

Humant normalt immunglobulin (IVIg)	50 mg
(renhet på minst 95% IgG)	

Varje flaska om 20 ml innehåller 1 g humant normalt immunglobulin.

Varje flaska om 50 ml innehåller 2,5 g humant normalt immunglobulin.

Varje flaska om 100 ml innehåller 5 g humant normalt immunglobulin.

Varje flaska om 200 ml innehåller 10 g humant normalt immunglobulin.

Varje flaska om 500 ml innehåller 25 g humant normalt immunglobulin.

Fördelning av IgG subklasserna (ungefärliga värden):

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

Lägsta nivå IgG-antikroppar mot mässling är 4,5 IE/ml.

Det maximala IgA-innehållet är 200 mikrogram/ml.

Framställt av blodplasma från humana givare.

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 35 mg natrium per 100 ml, motsvarande 1,75% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELIFORM

Infusionsvätska, lösning

Lösningen är klar till lätt opalescent och färglös till svagt gul. Lösningens pH är 5,1 – 6,0 och osmolaliteten är ≥ 240 mosmol/kg.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsterapi för vuxna samt barn och ungdomar (0-18 år) vid:

- Primära immunbristsyndrom (PID) med nedsatt produktion av antikroppar.
- Sekundär immunbrist (SID) hos patienter med svåra eller återkommande infektioner, ineffektiv antimikrobiell behandling och **antingen oförmåga att reagera på specifikt antigen, s.k. PSAF*** (*proven specific antibody failure*)* eller IgG-serumnivåer på < 4 g/l.

*PSAF = oförmåga att uppnå minst en fördubblad IgG-antikroppstiter mot pneumokockpolysackarid- och polypeptidantigen vacciner.

Mässlingsprofylax före/efter exponering hos mottagliga vuxna, barn och ungdomar (0-18 år) hos vilka aktiv immunisering (vaccination) är kontraindicerat eller inte är rekommenderat.

Hänsyn bör också tas till officiella rekommendationer om intravenös användning av humant immunoglobulin vid mässlingsprofylax före/efter exponering och aktiv immunisering.

Immunmodulering hos vuxna samt barn och ungdomar (0-18 år) vid:

- Primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos patienter med hög blödningsrisk eller före kirurgi för att korrigera antalet trombocyter
- Guillain-Barrés syndrom
- Kawasaki sjukdom (tillsammans med acetylsalicylsyra, se avsnitt 4.2)
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)
- Multifokal motorisk neuropati (MMN)

4.2 Dosering och administreringssätt

IVIg-terapi ska initieras och övervakas under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomar i immunsystemet.

Dosering

Dos och dosregim beror på indikationen.

Dosen kan behöva individualiseras för varje patient beroende på det kliniska svaret. Dos baserad på kroppsvikt kan behöva justeras hos underviktiga eller överviktiga patienter. Hos överviktiga patienter ska dosen baseras på den fysiologiska standardkroppsvikten.

Följande doseringsanvisningar ges som vägledning.

Substitutionsterapi vid primära immunbristsyndrom:

- Dosregimen ska ge en lägsta nivå av IgG (mätt före nästa infusion) på minst 6 g/l eller inom det normala referensintervallet för åldersgruppen. 3-6 månaders behandling krävs för att jämvikt ska uppnås (steady-state IgG-nivåer). Den rekommenderade startdosen är 0,4-0,8 g/kg en gång följt av minst 0,2 g/kg givet var 3:e – 4:e vecka.
- Dosen som krävs för att ge en lägsta nivå av 6 g/l är i storleksordningen 0,2-0,8 g/kg/månad.
- Doseringsintervallet när jämvikt har erhållits varierar mellan 3-4 veckor.

- IgG-dalvärden ska mätas och bedömas i samband med infektion. För att minska frekvensen av bakteriella infektioner kan det bli nödvändigt att öka dosen och sikta på högre dalvärden.

Substitutionsterapi vid sekundär immunbrist (enligt definition i avsnitt 4.1)

- Den rekommenderade dosen är 0,2-0,4 g/kg var 3:e – 4:e vecka.
- IgG-dalvärdet bör mätas och bedömas tillsammans med infektionsfrekvensen. Dosen ska justeras efter behov för att uppnå optimalt skydd mot infektioner; en ökning kan vara nödvändig hos patienter med ihållande infektion, en minskning av dosen kan övervägas när patienten förblir infektionsfri.

Mässlingsprofylax före/efter exponering

Profylax efter exponering

Om en mottaglig patient har exponerats för mässling bör en dos på 0,4 g/kg ges snarast möjligt och inom 6 dagar. Denna dos bör åstadkomma en serumnivå av antikroppar mot mässling > 240 mIE/ml i minst 2 veckor. Serumnivåer ska kontrolleras efter 2 veckor och dokumenteras. En ytterligare dos på 0,4 g/kg som möjligen upprepas efter 2 veckor kan vara nödvändigt för att bibehålla serumnivån > 240 mIE/ml.

Om en patient med PID/SID har exponerats för mässling och regelbundet behandlas med IVIg-infusioner ska man överväga att administrera en extra dos IVIg så snart som möjligt och inom 6 dagar efter exponering. En dos på 0,4 g/kg bör ge en serumnivå av antikroppar mot mässling > 240 mIE/ml i minst 2 veckor.

Profylax före exponering

Om en patient med PID/SID löper risk för framtida exponering av mässling och får en IVIg-underhållsdos på mindre än 0,53 g/kg var 3:e-4:e vecka, ska denna dos höjas en gång till 0,53 g/kg. Detta bör ge en serumnivå av antikroppar mot mässling > 240 mIE/ml i minst 22 dagar efter infusion.

Immunmodulering vid följande tillstånd:

Primär immunologisk trombocytopeni:

Det finns två alternativa behandlingsprogram:

- 0,8-1 g/kg dag 1. Denna dos kan upprepas en gång inom 3 dagar.
- 0,4 g/kg dagligen i 2-5 dagar.

Behandlingen kan upprepas vid återfall.

Guillain-Barrés syndrom:

- 0,4 g/kg/dag i 5 dagar (eventuell upprepning av dosering vid återfall)

Kawasakis sjukdom:

- 2,0 g/kg ska ges som engångsdos. Patienten ska samtidigt behandlas med acetylsalicylsyra.

Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP):

Startdos: 2 g/kg i uppdelade doser under 2-5 dagar i följd.

Underhållsdos:

1 g/kg under 1-2 dagar i följd var 3:e vecka.

Behandlingseffekten ska utvärderas efter varje cykel. Om ingen behandlingseffekt ses efter 6 månader ska behandlingen sättas ut.

Om behandlingen är effektiv beslutar läkaren om långtidsbehandling ska sättas in baserat på patientsvar och underhållssvar. Dosering och dosintervall kan behöva justeras efter det individuella sjukdomsförloppet.

Multifokal motorisk neuropati (MMN)

Startdos: 2 g/kg i uppdelade doser under 2-5 dagar i följd.

Underhållsdos: 1 g/kg varannan till var fjärde vecka eller 2 g/kg var 4:e till var 8:e vecka.

Behandlingseffekten ska utvärderas efter varje cykel. Om ingen förbättring sker inom 6 månader ska behandlingen sättas ut.

Om behandlingen är effektiv beslutar läkaren om långtidsbehandling ska sättas in baserat på patientsvar och underhållssvar. Dosering och dosintervall kan behöva justeras efter det individuella sjukdomsförloppet.

Doseringsrekommendationerna sammanfattas i nedanstående tabell.

Indikation	Dos	Doseringsintervall
Substitutionsterapi		
Primära immunbristsyndrom	Startdos: 0,4-0,8 g/kg Underhållsdos: 0,2-0,8 mg/kg	var 3:e-4:e vecka
Sekundär immunbrist (enligt definition i avsnitt 4.1)	0,2-0,4 g/kg	var 3:e-4:e vecka
Mässingsprofylax före/efter exponering:		
Profylax efter exponering hos mottagliga patienter	0,4 g/kg	Så snart som möjligt och inom 6 dagar, vilket eventuellt upprepas en gång efter 2 veckor för att bibehålla nivån av antikroppar mot mässling > 240 mIE/ml
Profylax efter exponering hos patienter med PID/SID	0,4 g/kg	Utöver underhållsbehandling ges en extra dos inom 6 dagar efter exponering
Profylax före exponering hos patienter med PID/SID	0,53 g/kg	Om en patient får en underhållsdos på mindre än 0,53 g/kg var 3:e-4:e vecka ska denna dos ökas en gång till minst 0,53 g/kg
Immunmodulering		

Indikation	Dos	Doseringsintervall
Primär immunologisk trombocytopeni	0,8-1 g/kg eller 0,4 g/kg/dag	dag 1, upprepas eventuellt en gång inom 3 dagar i 2-5 dagar
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg/dag	i 5 dagar
Kawasakis sjukdom	2 g/kg	som engångsdos tillsammans med acetylsalicylsyra
Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)	Startdos: 2 g/kg Underhållsdos: 1 g/kg	i uppdelade doser under 2-5 dagar var 3:e vecka i uppdelade doser under 1-2 dagar
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	Startdos: 2 g/kg Underhållsdos: 1 g/kg eller 2 g/kg	I uppdelade doser 2-5 dagar i följd varannan till var 4:e vecka eller var 4:e till var 8:e vecka i uppdelade doser i 2-5 dagar

Pediatrisk population

Doseringen till barn och ungdomar (0-18 år) skiljer sig inte från den till vuxna, eftersom doseringen för varje indikation anges efter kroppsvikt och måste justeras efter det kliniska svaret vid ovan nämnda tillstånd.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga belägg för att en dosjustering är nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig såvida det inte är kliniskt motiverat, se avsnitt 4.4.

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig såvida det inte är kliniskt motiverat, se avsnitt 4.4.

Administreringssätt

För intravenös användning.

Octagam 50 mg/ml ska ges som intravenös infusion med en initial hastighet av 1 ml/kg kroppsvikt/timme i 30 minuter. Se avsnitt 4.4. Om en biverkning inträffar måste antingen infusionshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas. Om infusionen tolereras väl kan infusionshastigheten gradvis ökas till maximalt 5 ml/kg kroppsvikt/timme.

Infusionsslangen kan spolas före och efter administrering av Octagam 50 mg/ml, med antingen 0,9 % koksaltlösning eller 5 % dextroslösning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen (humana immunglobuliner) eller mot något hjälpämne (se avsnitt 4.4 och 6.1).

Patienter med selektiv IgA-brist som utvecklade antikroppar mot IgA eftersom administrering av ett läkemedel innehållande IgA kan orsaka en anafylaktisk chock.

4.4 Varningar och försiktighet

Detta läkemedel innehåller 100 mg maltos per ml som hjälpämne. Interferens med maltos i blodglukosanalyser kan leda till falskt förhöjda glukosvärden och som följd av detta till olämplig administrering av insulin, något som kan leda till livshotande hypoglykemi och till döden. Samtidigt kan verkliga fall av hypoglykemi förbli obehandlade om det hypoglykemiska tillståndet maskeras av falskt förhöjda glukosvärden (se avsnitt 4.5). Beträffande akut njursvikt, se nedan.

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamn och tillverkningsnummer för det administrerade läkemedlet dokumenteras tydligt i patientens journal.

Försiktighetsåtgärder

Potentiella komplikationer kan ofta undvikas genom att säkerställa att patienterna:

- inte är överkänsliga för humant normalt immunglobulin genom att initialt injicera produkten långsamt (1 ml/kg/tim.);
- övervakas noggrant för att upptäcka eventuella symtom under hela infusionsperioden. Särskilt patienter som inte har behandlats tidigare med humant normalt immunglobulin, patienter som har bytt från en annan IVIg-produkt eller när det har varit ett långt uppehåll sedan föregående infusion, bör övervakas under den första infusionen och under en timme efter den första infusionen i en kontrollerad hälso- och sjukvårdsmiljö för att kunna upptäcka eventuella biverkningar och säkerställa att akut behandling kan ges omedelbart om problem uppstår. Alla andra patienter bör övervakas i minst 20 minuter efter administrering.

För alla patienter krävs följande vid IVIg-administrering:

- adekvat vätsketillförsel innan IVIg-infusion påbörjas
- övervakning av urinutsöndring
- övervakning av serumkreatininnivåer
- att undvika samtidig behandling med loop-diuretika (se avsnitt 4.5).

Om biverkningar uppstår måste antingen infusionshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas. Vilken behandling som krävs beror på biverkningens typ och svårighetsgrad.

Infusionsrelaterade reaktioner

Vissa biverkningar (t.ex. huvudvärk, rodnad, frossa, myalgi, väsande andning, takykardi, ländryggsmärta, illamående och hypotoni) kan bero på infusionshastigheten. Den rekommenderade infusionshastigheten som beskrivs under avsnitt 4.2 måste följas noga.

Patienterna måste övervakas noggrant och observeras under hela infusionsperioden så att eventuella symtom uppmärksammas.

Biverkningar kan inträffa oftare

- hos patienter som får humant normalt immunglobulin för första gången eller, i sällsynta fall, vid produktbyte av humant normalt immunglobulin eller när lång tid förflutit sedan senaste infusionen
- hos patienter med en obehandlad infektion eller underliggande kronisk inflammation.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner är sällsynta.

Anafylaktisk reaktion kan utvecklas hos patienter

- med ej mätbart IgA som har antikroppar mot IgA
- som har tolererat tidigare behandling med humant normalt immunglobulin.

Chock behandlas i enlighet med gällande rutin.

Tromboembolism

Det finns kliniska bevis på ett samband mellan IVIg-administrering och tromboemboliska händelser som hjärtinfarkt, cerebrovaskulär händelse (inklusive stroke), lungemboli och djupa ventromboser, som antas vara relaterade till en relativ ökning i blodets viskositet på grund av det höga flödet av immunglobulin hos patienter i riskzonen. Försiktighet bör iakttas vid förskrivning och infusion av IVIg till överviktiga patienter och till patienter med preexisterande riskfaktorer för trombotiska händelser (som hög ålder, hypertension, diabetes mellitus och en bakgrund med vaskulär sjukdom eller trombosepisoder, patienter med förvärvad eller nedärvd trombofili, patienter med längre perioder av immobilitet, patienter med allvarlig hypovolemi, patienter med sjukdomar som ökar blodets viskositet). Hos patienter som löper risk att drabbas av tromboemboliska biverkningar ska IVIg-produkter administreras med lägsta praktiskt möjliga infusionshastighet och dos.

Akut njursvikt

Fall av akut njursvikt har rapporterats hos patienter som fått IVIg-behandling. I de flesta fall har riskfaktorer identifierats, såsom preexisterande njursinsufficiens, diabetes mellitus, hypovolemi, övervikt, samtidigt behandling med nefrotoxiska läkemedel eller ålder över 65.

Njurparametrar ska bedömas före infusion av IVIg, särskilt hos patienter som bedöms ha ökad risk för att utveckla akut njursvikt, och därefter med lämpliga intervall. Hos patienter med risk för akut njursvikt ska IVIg-produkter administreras med lägsta praktiskt möjliga infusionshastighet och dos.

Om njurfunktionen försämras bör avbrott i behandlingen med IVIg övervägas.

Rapporter om renal dysfunktion och akut njursvikt har inkommit i samband med behandling med många av de registrerade IVIg-produkterna, som innehåller hjälpämnen som t ex sackaros, glukos eller maltos, men de som innehåller sackaros som stabilisator stod för en oproportionerligt stor del av det totala antalet. Hos riskpatienter bör behandling med IVIg-produkter som inte innehåller dessa hjälpämnen övervägas. Octagam 50 mg/ml innehåller maltos (se hjälpämnen ovan).

Aseptiskt meningitsyndrom (AMS)

Aseptiskt meningitsyndrom (AMS) har rapporterats förekomma i samband med IVIg-behandling. Syndromet börjar vanligen inom några timmar till 2 dagar efter IVIg-behandling. Studier av cerebrospinalvätska (CSF) uppvisar frekvent positiva resultat med pleocytos med upp till flera tusen celler per mm³, övervägande från den granulocytiska serien, och förhöjda proteinnivåer med upp till flera hundra mg/dl.

AMS kan förekomma oftare i samband med högdosbehandling med IVIg (2 g/kg).

Patienter som uppvisar sådana tecken eller symtom bör genomgå en noggrann neurologisk undersökning, omfattande studier av cerebrospinalvätska för att utesluta andra orsaker till meningit.

Utsättning av IVIg-behandling har resulterat i remission av AMS inom loppet av några dagar utan följdverkningar.

Hemolytisk anemi

IVIg-produkter kan innehålla blodgruppsantikroppar som kan verka som hemolysiner och inducera immunglobulinbeläggning av erythrocyter (RBC) in vivo, vilket orsakar en positiv direkt antiglobulinreaktion (Coombs test) och i sällsynta fall hemolys. Hemolytisk anemi kan utvecklas efter IVIg-behandling på grund av ökad sekvestrering av RBC. IVIg-mottagare ska övervakas för kliniska tecken och symptom på hemolys (se avsnitt 4.8).

Neutropeni/leukopeni

En övergående minskning i antalet neutrofila leukocyter och/eller episoder med neutropeni, ibland svår, har rapporterats efter behandling med IVIg. Detta förekommer vanligtvis inom timmar eller dagar efter IVIg-administrering och försvinner av sig självt inom 7 till 14 dagar.

Transfusionsorsakad akut lungkomplikation (TRALI)

Hos patienter som får IVIg har det förekommit vissa rapporter om icke-kardiogent lungödem [transfusion-related acute lung injury (TRALI)]. TRALI kännetecknas av svår hypoxi, dyspné, takypné, cyanos, feber och hypotoni. Symtom på TRALI utvecklas vanligtvis under eller inom 6 timmar efter en transfusion, ofta inom 1-2 timmar. IVIg-mottagare måste därför övervakas och infusion av IVIg måste avbrytas omedelbart i händelse av lungbiverkningar. TRALI är ett potentiellt livshotande tillstånd som kräver omedelbar behandling på intensivvårdsavdelning.

Interferens med serologiska tester

Efter administrering av immunglobulin kan den tillfälliga ökningen av passivt överförda antikroppar i patientens blod ge falskt positiva resultat i serologiska tester.

Passiv överföring av antikroppar mot erythrocytantigener, t.ex. A, B eller D, kan påverka vissa serologiska tester för allo-antikroppar mot röda blodkroppar, t ex antiglobulintest (Coombs test).

Överförbara smittämnen

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel som är tillverkade av humant blod eller plasma innefattar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler med specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkats av humant blod eller plasma ges. Detta gäller även nya, hittills okända virus och andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses effektiva mot höljeförsedda virus såsom HIV, HBV och HCV.

Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke höljeförsedda virus såsom HAV och parvovirus B19.

Det finns övertygande klinisk erfarenhet om att hepatit A och parvovirus B19 inte överförs med immunglobuliner. Det kan också förutsättas att antikroppsinnehållet på ett betydande sätt bidrar till virussäkerheten.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 35 mg natrium per 100 ml, motsvarande 1,75 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

(Felaktigt) förhöjd erytrocytsedimentationshastighet

Hos patienter som får IVIg-behandling, kan erytrocytsedimentationshastigheten (ESR) bli falskt förhöjd (noninflammatorisk stegring).

Cirkulatorisk överbelastning (volymöverbelastning)

Cirkulatorisk överbelastning (volymöverbelastning) kan inträffa när volymen av infuserad IVIg (eller annan blod- eller plasma-deriverad produkt) och andra samtidiga infusioner orsakar akut hypervolemi och akut lungödem.

Lokala reaktioner vid injektionsstället:

Lokala reaktioner vid injektionsstället har identifierats, som kan inkludera extravasering, erytem vid infusionsstället, klåda vid infusionsstället och liknande symtom.

Pediatrisk population

De listade varningstexterna och försiktighetsåtgärderna gäller för både vuxna och barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande försvagade virusvacciner

Behandling med immunglobulin kan minska effekten av levande försvagade virusvaccinationer såsom mässling, röda hund, påssjuka och vattkoppor under en period på minst 6 veckor och upp till 3 månader. Efter administrering av detta läkemedel bör det gå 3 månader innan vaccination med levande försvagade virusvacciner görs. För mässling kan risken för försämrat anslag bestå i upp till 1 år. Därför bör man mäta antikroppsnivån när mässlingvaccination planeras.

Loop-diuretika

Undvik samtidig behandling med loop-diuretika.

Blodglukostester

Vissa blodglukostester (till exempel sådana som är baserade på glukosdehydrogenaspyrrolokinolinkinon (GDH-PQQ) eller oxidoreduktasmetoder för glukosbestämning med färgindikator) tolkar felaktigt maltosen (100 mg/ml) som finns i Octagam 50 mg/ml som glukos. Det kan leda till att glukosnivåerna under en infusion och upp till 15 timmar efter infusionens slut, felaktigt avläses som förhöjda och därmed att felaktig insulinbehandling ges, vilket kan leda till livshotande hypoglykemi. Förekomst av verklig hypoglykemi kan även förbli obehandlad om hypoglykemistatus maskeras av en felaktigt förhöjd glukosavläsning. Det innebär att när Octagam 50 mg/ml eller andra parenterala maltoshaltiga läkemedel används ska blodsockret mätas med glukosspecifika metoder.

Läs produktinformationen för blodglukostestet noga – även informationen om testremsorna – för att kunna avgöra om systemet lämpar sig för användning i samband med maltoshaltig parenterala produkter. Om du är osäker ska du kontakta tillverkaren av testsystemet för att fastställa om systemet lämpar sig för användning i samband med maltoshaltiga parenterala produkter.

Pediatrik population

De listade biverkningarna gäller både för vuxna och barn.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Läkemedlets säkerhet vid användning under graviditet har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar. Det bör därför användas med försiktighet till gravida kvinnor. IVIg-läkemedel har visats passera placenta och detta i ökad omfattning under den tredje trimestern. Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder inte på att skadliga effekter kan förväntas under graviditeten eller på fostret och det nyfödda barnet.

Amning

Säkerheten för detta läkemedel för användning hos ammande mödrar har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar och ska därför endast ges med försiktighet till ammande mödrar. Immunglobuliner utsöndras i bröstmjolk. Inga negativa effekter förväntas på det ammande nyfödda/spädbarnet.

Fertilitet

Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder på att inga skadliga effekter på fertilitet förväntas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Octagam 50 mg/ml har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som upplever biverkningar under behandling bör dock vänta tills dessa upphör innan fordon eller maskiner används.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar orsakade av humana normala immunglobuliner (efter fallande frekvens) omfattar (se även avsnitt 4.4):

- frossa, huvudvärk, yrsel, feber, kräkningar, allergiska reaktioner, illamående, ledvärk, lågt blodtryck och måttliga ländryggsbesvär
- reversibla hemolytiska reaktioner, särskilt hos personer med blodgrupp A, B och AB och (sällsynta) hemolytisk anemi som kräver transfusion
- (sällsynta) plötsligt blodtrycksfall och i enstaka fall anafylaktisk chock, även om patienten inte har visat överkänslighet vid tidigare behandling
- (sällsynta) övergående kutana reaktioner (inklusive kutan lupus erythematosus – ingen känd frekvens)
- (mycket sällsynta) tromboemboliska reaktioner såsom hjärtinfarkt, stroke, lungemboli, djup ventrombos

- fall av reversibel aseptisk meningit
- fall av förhöjt serumkreatinin och/eller förekomst av akut njursvikt
- fall av transfusionsorsakad akut lungkomplikation (TRALI)

Tabelluppställning över biverkningar

Tabellen som presenteras nedan är upprättad enligt MedDRA-systemets klassificering av organ.

Frekvenserna har utvärderats med hjälp av följande kriterier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10,000$ till $< 1/1,000$); mycket sällsynta ($< 1/10,000$), inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje organklass presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Frekvens av biverkningar i kliniska studier med Octagam 50 mg/ml:

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens per patient	Frekvens per infusion
Blodet och lymfsystemet	leukopeni	mindre vanlig	mindre vanlig
Immunsystemet (se avsnitt 4.4)	överkänslighet	mycket vanlig	vanlig
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	mycket vanlig	vanlig
Hjärtat	takykardi	mindre vanlig	mindre vanlig
Blodkärll	hypertoni	vanlig	mindre vanlig
Magtarmkanalen	illamående kräkningar	vanlig vanlig	mindre vanlig mindre vanlig
Muskuloskeletala systemet och bindväv	ryggsmärta	vanlig	mindre vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	feber trötthet reaktion vid injektionsstället köldfrossa bröstsmärta	vanlig vanlig vanlig vanlig mindre vanlig	mindre vanlig mindre vanlig mindre vanlig mindre vanlig mindre vanlig
Undersökningar	förhöjda leverenzymvärden	vanlig	mindre vanlig

Följande biverkningar har rapporterats efter marknadsföring av Octagam 50 mg/ml:

Frekvenser av rapporterade biverkningar efter marknadsföring kan inte uppskattas utifrån tillgängliga data.

MedDRA- klassificering av organsystem	Biverkning (föredragen termnivå)	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	hemolytisk anemi	ingen känd frekvens

[illegible]

MedDRA- klassificering av organsystem	Biverkning (föredragen termnivå)	Frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	artralgi myalgi smärta i extremiteterna nacksmärta muskelryckningar muskelsvaghet muskuloskeletal stelhet	ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	akut njursvikt (se 4.4) njursmärta	ingen känd frekvens ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	ödem influensaliknande sjukdom värmevallningar rodnad förnimmelse av kyla förnimmelse av värme hyperhidros allmän sjukdomskänsla obehag i bröstet asteni letargi brännande känsla	ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens
Undersökningar	falskt positivt blodglukosresultat (se 4.4)	ingen känd frekvens

Beskrivning av utvalda biverkningar

För beskrivning av utvalda biverkningar, såsom överkänslighet, tromboemboli, akut njursvikt, aseptisk meningit och hemolytisk anemi, se avsnitt 4.4.

Pediatrik population

Vid kliniska studier med Octagam 50 mg/ml klassificerades de flesta av de noterade biverkningarna hos barn, som svaga och många av dem svarade på enkla åtgärder, såsom minskning av infusionshastigheten eller temporär utsättning av infusionsbehandlingen. Beträffande typen av biverkningar, var samtliga erkända för IVIg-beredningar. Den oftast noterade biverkningen i den pediatrika populationen var huvudvärk.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Överdoser kan medföra övervätskning och hyperviskositet, särskilt hos riskpatienter, inklusive spädbarn, äldre patienter eller patienter med hjärt- eller njurinsufficiens (se avsnitt 4.4.).

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsera och immunglobuliner: humant normalt immunglobulin för intravenös administrering,
ATC-kod: J06B A02

Humant normalt immunglobulin innehåller huvudsakligen immunglobulin G (IgG) med ett brett spektrum av antikroppar mot infektiösa agens.

Humant normalt immunglobulin innehåller de IgG-antikroppar som finns i befolkningen.

Det framställs vanligtvis ur plasmapooler från minst 1000 givare. Fördelningen av immunglobulin-subklasser motsvarar fördelningen i normal human plasma. Adekvata doser av detta läkemedel kan återställa onormalt låga immunglobulin G nivåer till normalnivån.

Verkningsmekanismen vid andra indikationer än substitutionsbehandling är inte helt klarlagd.

Kliniska studier

I en prospektiv, öppen, multicenter, fas III-prövning, studerades effekt och säkerhet av Octagam 100 mg/ml hos patienter med idiopatisk (immunologisk) trombocytopen purpura (ITP). Octagam 100 mg/ml gavs i två på varandra följande dagar i en dos om 1 gram/kg/dag och patienterna observerades under en period om 21 dagar och vid uppföljningsbesök dag 63 efter infusionen. Hematologiska parametrar utvärderades dag 2 till 7, 14 och 21.

Totalt inkluderades 116 försökspersoner i analysen; 66 med kronisk ITP, 49 nydiagnostiserade samt en som inkluderades på felaktiga grunder i studien (hade ej ITP) och som exkluderades från utvärderingen rörande effekt.

Den totala svarsfrekvensen i det fullständiga analyssetet var 80 % (95 % konfidensintervall: 73 % till 87 %). Kliniska svarsfrekvenser var likartade i de 2 kohorterna: 82 % i kohorten med kronisk ITP och 78 % i den nydiagnostiserade kohorten. Hos personer som svarade på behandlingen var mediantiden för trombocytsvar 2 dagar, med ett intervall på 1-6 dagar.

Den totala maximala infusionshastigheten var 0,12 ml/kg/min. I gruppen med försökspersoner för vilka en maximal infusionshastighet på 0,12 ml/kg/min var tillåten (n=90) uppnåddes en maximal medianinfusionshastighet på 0,12 ml/kg/min (genomsnitt 0,10 ml/kg/min). Totalt fick 55 % av försökspersonerna en läkemedelsrelaterad biverkning och incidensen var likartad i kohorten med kronisk ITP och kohorten med nydiagnostiserad ITP. Samtliga läkemedelsrelaterade biverkningar var av mild eller måttlig intensitet och samtliga avklingade. De vanligaste biverkningarna var huvudvärk, ökad hjärtfrekvens (så små pulsförändringar som >10 slag/minut skulle rapporteras) och pyrexia. Läkemedelsrelaterade biverkningar under infusion eller inom 1 timme efter infusion uppstod hos 32 av 116 försökspersoner (28 %) vid hastigheter $\leq 0,08$ ml/kg/min, medan endast 6 av 54 försökspersoner (11 %) fick sådana biverkningar vid en hastighet på 0,12 ml/kg/min (om en biverkning debuterade efter infusionens slut, tillskrevs biverkningen den sist använda infusionshastigheten). Det fanns inga fall med hemolys relaterade till det studerade läkemedlet. Det gavs inte någon premedicinering för att mildra infusionsrelaterad intolerabilitet, förutom till 1 försöksperson.

Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)

I en retrospektiv studie ingick data från 46 patienter med kronisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP), som behandlats med Octagam 50 mg/ml. I effektanalysen ingick 24

patienter, av vilka 11 var obehandlade patienter (grupp 1) och 13 var patienter som inte hade fått några immunglobuliner under 12 veckor före behandlingsstarten med Octagam 50 mg/ml (grupp 2). Grupp 3 bestod av 13 andra patienter som förbehandlats med immunglobuliner (immunglobuliner som administrerats inom 12 veckor före påbörjad administrering av Octagam 50 mg/ml). Behandlingen betraktades som effektiv om ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale) minskade med minst en poäng inom 4 månader från behandlingsstart. I grupp 1 och grupp 2 minskade poängsiffran signifikant hos 41,7% av patienterna ($p=0,02$). Endast 3 av de 13 patienterna (23,08%) i grupp 3 (som förbehandlats med IVIg) uppvisade en förbättring av ONLS; 10 patienter förblev stabila. Ingen markerad förbättring av ONLS hade förväntats för patienter som förbehandlats med IVIg.

Medelåldern för de undersökta patienterna var 65 år, vilket är äldre än i övriga CIDP-studier. Hos patienter äldre än 65 år var responsgraden lägre än hos yngre patienter. Detta stämmer med publicerade data.

Pediatrik population

En prospektiv, öppen fas III-studie genomfördes med Octagam 50 mg/ml, vari ingick 17 deltagare som var barnpatienter eller tonåriga patienter (genomsnittsålder 14,0 år, åldersintervall mellan 10,5 och 16,8) som led av primära immunbristsjukdomar. Tidigare behandlade patienter fick 0,2 g/kg var 3:e vecka under de första 6 månaderna. Behandlingsnaiva patienter fick 0,4 g/kg var 3:e vecka under de första 3 månaderna, följt av 0,2 g/kg under resten av studieperioden. Dos och doseringsintervall behövde justeras i syfte att bibehålla ett dalvärde på minst 4 g/l.

- Antal missade skoldagar: 11,2 dagar/patient/år
- Antal dagar med feber: 4,1 dagar/patient/år
- Antal dagar med antibiotika: 19,3 dagar/patient/år
- Antal dagar med infektioner: 29,1 dagar/patient/år.

Infektionernas svårhetsgrad bedömdes vara mild. Inga allvarliga infektioner som krävde inläggning på sjukhus observerades.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Humant normalt immunglobulin är omedelbart och fullt biotillgängligt i mottagarens cirkulation efter intravenös administrering.

Distribution

Det fördelas relativt snabbt mellan plasma och extravaskulär vätska, efter ungefär 3-5 dagar uppnås jämvikt mellan intra- och extravaskulära kompartment.

Eliminering

Humant normalt immunglobulin har en genomsnittlig halveringstid på mellan 26 till 41 dagar, när den mätts hos patienter med immundefekter. Denna halveringstid kan variera från patient till patient, speciellt vid primär immunbrist.

IgG och IgG-komplex bryts ner i celler i det retikulo-endoteliala systemet.

Pediatrik population

En prospektiv öppen fas III-prövning utfördes med Octagam 50 mg/ml på 17 barn- och ungdomspatienter (medianålder 14,0 år, intervall från 10,5 till 16,8) som led av primära immunbristsjukdomar. Patienterna behandlades under en period på 6 månader.

Under behandlingsperioden var genomsnittligt C_{max} vid steady state $11,1 \pm 1,9$ g/l; genomsnittlig lägsta nivå var $6,2 \pm 1,8$ g/l. Den genomsnittliga terminala halveringstiden för totalt IgG var $35,9 \pm 10,8$ dagar med ett medianvärde på 34 dagar. Genomsnittliga distributionsvolymen för totalt IgG var $3,7 \pm 1,4$ l och totalt clearance var $0,07 \pm 0,02$ l/dag.

Profylax före/efter exponering av mässling

Inga kliniska studier har genomförts hos känsliga patienter beträffande *Profylax före/efter exponering av mässling*.

Octagam 50 mg/ml uppfyller den minsta specifikationsgränsen för mässlingsantikroppsstyrka av 0,36x enligt Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)-standard. Doseringen baseras på farmakokinetiska beräkningar som tar hänsyn till kroppsvikt, blodvolym och halveringstid för immunglobuliner. Dessa beräkningar förutspår följande:

- Seramtiter efter 13,5 dagar = 270 mIE/ml (dos: 0,4 g/kg), vilket ger en säkerhetsmarginal som är mer än dubbelt så stor som WHO:s skyddande titer på 120 mIE/ml
- Seramtiter efter 22 dagar ($t_{1/2}$) = 180 mIE/ml (dos: 0,4 g/kg)
- Seramtiter efter 22 dagar ($t_{1/2}$) = 238,5 mIE/ml (dos: 0,53 g/kg – pre-exponeringsprofylax).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Immunglobuliner är normala beståndsdelar i människokroppen. Djurstudier av toxicitet efter upprepad dosering, genotoxicitet och reproduktionstoxicitet är svåra att genomföra på grund av induktion av och interferens med antikroppar bildade mot heterologa proteiner. Eftersom klinisk erfarenhet inte har visat på någon karcinogen eller mutagen potential hos immunglobuliner, har inga experimentella studier i heterologa arter genomförts.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Maltos

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel och inte heller med några andra IVIg-produkter.

6.3 Hållbarhet

2 år

När läkemedlet har öppnats för första gången bör det användas direkt.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Använd ej efter utgångsdatum.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

<i>Förpackningsstorlek</i>	<i>Innehåll</i>	<i>Behållare</i>
1 g	20 ml	Injektionsflaska på 30 ml
2,5 g	50 ml	Infusionsflaska på 70 ml
5 g	100 ml	Infusionsflaska på 100 ml
10 g	200 ml	Infusionsflaska på 250 ml
2 x 10 g	2 x 200 ml	Infusionsflaska på 2 x 250 ml
3 x 10 g	3 x 200 ml	Infusionsflaska på 3 x 250 ml
25 g	500 ml	Infusionsflaska på 500 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Flaskorna är tillverkade av glas av typ II och förslutna med proppar av brombutylgummi.

Komponenter som används i förpackningen för Octagam 50 mg/ml är fria från latex.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Produkten bör ha rums- eller kroppstemperatur före användning

Lösningen ska vara klar till svagt opalescent och färglös eller blekgul.

Lösningar som är grumliga eller har utfällningar ska inte användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
112 75 Stockholm
Sverige

Tel: 08-566 430 00

Kundsupport: 020-31 10 20

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57879

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2020-04-02

Datum för förnyat godkännande: 2023-09-05

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-09-16