

1. LEGEMIDLETS NAVN

Octagam 50 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Immunglobulin, normalt (humant) (IVIg)

1 ml inneholder:

Immunglobulin, normalt (humant) (IVIg) 50 mg
(renhet på minst 95 % IgG)

Hvert hetteglass med 20 ml inneholder 1 g humant normalt immunglobulin.

Hver flaske med 50 ml inneholder 2,5 g humant normalt immunglobulin.

Hver flaske med 100 ml inneholder 5 g humant normalt immunglobulin.

Hver flaske med 200 ml inneholder 10 g humant normalt immunglobulin.

Hver flaske med 500 ml inneholder 25 g humant normalt immunglobulin.

Fordeling av IgG-subklasser (omtrentlige verdier):

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

Minimumsnivå av IgG-antistoffer mot meslinger er 4,5 IE/ml.

Maksimalt innhold av IgA er 200 mikrogram/ml

Framstilt av plasma fra humane donorer.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Dette legemidlet inneholder 35 mg natrium per 100 ml. Dette tilsvarer 1,75 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Oppløsningen er klar til svakt opaliserende og fargeløs til svakt gul. pH i oppløsningen er 5,1-6,0 og osmolaliteten er ≥ 240 mosmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Substitusjonsbehandling hos voksne, barn og ungdom (0-18 år) ved:

- Primær immunsvikt-syndromer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon.
- Sekundær immunsvikt (SID) hos pasienter som lider av alvorlige eller tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og **enten påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF)*** eller et IgG-nivå i serum på <4 g/liter.

*PSAF = manglende evne til å oppnå minst en fordobling i IgG-antistofftiter etter antigenvaksiner med pneumokokkpolysakkarid og polypeptid.

Profylakse før/etter eksponering for meslinger hos mottakelige voksne, barn og ungdom (0-18 år) der aktiv immunisering er kontraindisert eller ikke anbefalt.

Nasjonale anbefalinger om intravenøs bruk av humant immunglobulin som profylakse før/etter eksponering for meslinger og aktiv immunisering bør også tas i betraktning.

Immunmodulering hos voksne og barn og ungdom (0–18 år) ved:

- Primær immun trombocytopeni (ITP), hos pasienter med høy blødningsrisiko eller før kirurgi, for å korrigere platetallet
- Guillain-Barrés syndrom
- Kawasakis sykdom (i forbindelse med acetylsalisylsyre, se pkt. 4.2)
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikulonevropati (CIDP)
- Multifokal motorisk nevropati (MMN)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

IVIg-behandling skal initieres og overvåkes under tilsyn av en lege med erfaring i behandling av forstyrrelser i immunsystemet.

Dosering

Dose og doseringsregime avhenger av indikasjonen.

Det kan være nødvendig å tilpasse doseringen til hver enkelt pasient avhengig av klinisk respons. Dosering basert på kroppsvekt må kanskje justeres hos undervektige eller overvektige pasienter. Hos overvektige pasienter bør dosen baseres på fysiologisk standard kroppsvekt.

Følgende doseringsregimer er veiledende.

Substitusjonsbehandling ved primær immunsvikt-syndromer:

Doseregimet bør gi en minimumskonsentrasjon av IgG (målt før neste infusjon) på minst 6 g/liter eller innen normalt referanseområde for populasjonens alder. Det vil ta 3-6 måneder fra behandlingen starter til det oppnås likevekt (steady state IgG-verdier). Anbefalt startdose er 0,4-0,8 g/kg gitt én gang, etterfulgt av minst 0,2 g/kg gitt hver 3.-4. uke.

Dosen som kreves for å oppnå en minimumskonsentrasjon (før neste infusjon) på 6 g/liter, ligger i området 0,2-0,8 g/kg/måned.

Etter at steady state er nådd varierer doseringsintervallet fra 3 til 4 uker.

Minimumskonsentrasjonene for IgG må måles og vurderes i forbindelse med forekomst av infeksjon. Det kan bli nødvendig å øke dosene og ta sikte på høyere minimumskonsentrasjoner for å redusere hyppigheten av bakterieinfeksjoner.

Substitusjonsbehandling ved sekundær immunsvikt (som definert i pkt. 4.1):

Den anbefalte dosen er 0,2–0,4 g/kg hver 3.-4. uke.

Minimumskonsentrasjonene for IgG bør måles og vurderes i forbindelse med forekomst av infeksjon. Dosen bør justeres ved behov for å oppnå optimal beskyttelse mot infeksjoner, og en økning kan være nødvendig for pasienter med vedvarende infeksjon. En dosereduksjon kan vurderes når pasienten forblir infeksjonsfri.

Profylakse før/etter eksponering for meslinger

Profylakse etter eksponering

Hvis en mottakelig pasient har blitt eksponert for meslinger, bør en dose på 0,4 g/kg gitt så snart som mulig og innen 6 dager etter eksponering gi et serumnivå av antistoffer mot meslinger på > 240 mIE/ml i minst 2 uker. Serumnivået bør kontrolleres etter 2 uker og dokumenteres. En ytterligere dose på 0,4 g/kg, eventuelt gjentatt én gang etter 2 uker, kan være nødvendig for å opprettholde serumnivået på > 240 mIE/ml.

Hvis en pasient med PID eller SID har blitt eksponert for meslinger og regelmessig får IVIg-infusjoner, bør det vurderes å gi en ekstra dose IVIg så snart som mulig og innen 6 dager etter eksponering. En dose på 0,4 g/kg bør gi et serumnivå av antistoffer mot meslinger på > 240 mIE/ml i minst 2 uker.

Profylakse før eksponering

Hvis en pasient med PID eller SID har risiko for fremtidig eksponering for meslinger og får en vedlikeholdsdose av IVIg på mindre enn 0,53 g/kg hver 3.–4. uke, bør denne dosen økes én gang til 0,53 g/kg. Dette bør gi et serumnivå av antistoffer mot meslinger på > 240 mIE/ml i minst 22 dager etter infusjonen.

Immunmodulering ved:

Primær immun trombocytopeni:

Det finnes to alternative behandlingsplaner:

- 0,8-1 g/kg gitt på dag 1. Denne dosen kan gjentas én gang innen 3 dager
- 0,4 g/kg gitt daglig i 2-5 dager.

Behandlingen kan gjentas hvis det oppstår tilbakefall.

Guillain-Barrés syndrom:

- 0,4 g/kg/dag over 5 dager (dosen kan gjentas ved tilbakefall).

Kawasakis sykdom:

- 2,0 g/kg bør administreres som én enkelt dose. Pasientene bør få samtidig behandling med acetylsalisylsyre.

Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati (CIDP):

Startdose: 2 g/kg fordelt over 2–5 påfølgende dager.

Vedlikeholdsdose: 1 g/kg fordelt over 1–2 påfølgende dager hver 3. uke.

Behandlingseffekten bør evalueres etter hver syklus. Hvis ingen behandlingseffekt ses etter 6 måneder, bør behandlingen seponeres.

Hvis behandlingen er effektiv, bør langvarig behandling vurderes av lege, basert på pasientens respons og vedlikeholdsrespons. Doseringen og intervallene må kanskje tilpasses individuelt i henhold til sykdomsforløpet.

Multifokal motorneuropati (MMN):

Startdose: 2 g/kg fordelt over 2–5 påfølgende dager.

Vedlikeholdsdose: 1 g/kg hver 2. til 4. uke eller 2 g/kg hver 4. til 8. uke.

Behandlingseffekten bør evalueres etter hver syklus. Hvis ingen behandlingseffekt ses etter 6 måneder, bør behandlingen seponeres.

Hvis behandlingen er effektiv, bør langvarig behandling vurderes av lege, basert på pasientens respons og vedlikeholdsrespons. Doseringen og intervallene må kanskje tilpasses individuelt i henhold til sykdomsforløpet.

Doseringsanbefalingene er sammenfattet i tabellen nedenfor:

Indikasjon	Dose	Injeksjonshyppighet
Substitusjonsbehandling		

Primær immunsvikt-syndrom	Startdose: 0,4-0,8 g/kg Vedlikeholdsdose: 0,2-0,8 g/kg	hver 3.-4. uke
Sekundær immunsvikt (som definert i pkt. 4.1)	0,2-0,4 g/kg	hver 3.-4. uke
Profylakse før/etter eksponering for meslinger		
Profylakse etter eksponering hos mottakelige pasienter	0,4 g/kg	Så snart som mulig og innen 6 dager, kan eventuelt gjentas én gang etter 2 uker for å opprettholde serumnivået av antistoffer mot meslinger på > 240 mIE/ml
Profylakse etter eksponering hos pasienter med PID eller SID	0,4 g/kg	I tillegg til vedlikeholdsbehandling, gitt som en ekstra dose innen 6 dager etter eksponering
Profylakse før eksponering hos pasienter med PID eller SID	0,53 g/kg	Hvis en pasient får en vedlikeholdsdose på mindre enn 0,53 g/kg hver 3.-4. uke, bør denne dosen økes én gang til minst 0,53 g/kg.
Immunmodulering		
Primær immun trombocytopeni	0,8–1 g/kg eller 0,4 g/kg/dag	på dag 1. Kan gjentas én gang innen 3 dager i 2–5 dager
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg/dag	i 5 dager
Kawasakis sykdom	2 g/kg	som én dose sammen med acetylsalisylsyre
Kronisk inflammatorisk demyeliserende polyradikulonevropati (CIDP)	Startdose: 2 g/kg Vedlikeholdsdose: 1 g/kg	fordelt over 2–5 dager hver 3. uke fordelt over 1–2 dager
Multifokal motornevropati (MMN)	Startdose: 2 g/kg Vedlikeholdsdose: 1 g/kg eller 2 g/kg	fordelt over 2-5 påfølgende dager hver 2.-4. uke eller hver 4.-8. uke fordelt over 2–5 dager

Pediatrik populasjon

Doseringen for barn og ungdom (0-18 år) skiller seg ikke fra doseringen for voksne, da doseringen for hver indikasjon angis etter kroppsvekt og må justeres etter det kliniske resultatet av ovennevnte betingelser.

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger ingen holdepunkter for at en dosejustering er nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig med mindre det er klinisk berettiget, se pkt. 4.4.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig med mindre det er klinisk berettiget, se pkt. 4.4.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Octagam 50 mg/ml skal gis intravenøst med en starthastighet på 1 ml/kg/time i 30 minutter. Se pkt. 4.4. Hvis det oppstår bivirkninger, må enten infusjonshastigheten reduseres eller infusjonen stoppes. Dersom dette tolereres godt, kan administrasjonshastigheten økes gradvis til maksimalt 5 ml/kg/time.

Infusjonsslangen kan skylles med enten natriumklorid 9 mg/ml oppløsning eller glukose 50 mg/ml oppløsning før og etter administrering av Octagam 50 mg/ml.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet (humant immunglobulin) eller overfor noen av hjelpestoffene (se pkt. 4.4 og 6.1).

Pasienter med selektiv IgA-mangel som utvikler antistoffer mot IgA, ettersom administrering av et legemiddel som inneholder IgA kan føre til anafylaksi..

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dette legemidlet inneholder 100 mg maltose per ml som hjelpestoff. Maltosens innvirkning på måling av blodglukose kan resultere i feilaktig høye glukosemålinger, og følgelig i feil administrering av insulin som kan føre til livstruende hypoglykemi og død. Tilfeller med reell hypoglykemi kan forbli ubehandlet hvis hypoglykemitilstanden maskeres av feilaktig høye glukosemålinger (se pkt. 4.5). Se nedenfor for akutt nyresvikt.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

Forsiktighetsregler

Mulige komplikasjoner kan ofte unngås ved å forsikre seg om at pasientene:

- ikke er overfølsomme overfor humant normalt immunglobulin ved å infundere legemidlet langsomt i starten (1 ml/kg/time).
- overvåkes nøye med tanke på mulige symptomer gjennom hele infusjonsperioden. Spesielt bør pasienter som får humant normalt immunglobulin for første gang, pasienter som bytter fra et annet immunglobulinlegemiddel til intravenøs bruk (IVIg) eller pasienter som har hatt et langt opphold siden forrige infusjon, overvåkes gjennom hele den første infusjonen og den første timen etter at den første infusjonen er avsluttet. Dette skal skje i kontrollerte kliniske omgivelser, for å oppdage eventuelle bivirkninger og for å sikre at akuttbehandling kan gis umiddelbart dersom problemer skulle oppstå. Alle andre pasienter bør observeres i minst 20 minutter etter administrering.

Hos alle pasienter krever administrering av IVIg følgende:

- tilstrekkelig hydrering før IVIg-infusjonen startes
- overvåking av urinmengde
- overvåking av serumkreatininnivået
- at samtidig behandling med loop-diuretika unngås (se pkt. 4.5).

Dersom det oppstår bivirkninger, må enten infusjonshastigheten reduseres eller infusjonen stoppes. Påkrevd behandling vil avhenge av type bivirkning og alvorlighetsgrad.

Infusjonsrelatert reaksjon

Visse bivirkninger (f.eks. hodepine, rødme, frysninger, myalgi, hvesing, takykardi, smerter i nedre del av ryggen, kvalme og hypotensjon) kan ha sammenheng med infusjonshastigheten. Den anbefalte infusjonshastigheten som er angitt under pkt. 4.2 må følges nøye. Pasientene skal overvåkes nøye og observeres med hensyn til mulige symptomer under hele infusjonsperioden.

Bivirkninger kan opptre hyppigere:

- hos pasienter som får humant normalt immunglobulin for første gang eller, i sjeldne tilfeller, ved bytte mellom legemidler med humant normalt immunglobulin eller når det har gått lang tid siden forrige infusjon.
- hos pasienter med en ubehandlet infeksjon eller underliggende kronisk inflammasjon

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner er sjeldne.

Anafylaksi kan oppstå hos pasienter

- med ikke-detekterbar IgA som har anti-IgA-antistoffer
- som har tolerert tidligere behandling med humant normalt immunglobulin

Ved sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk igangsettes.

Tromboembolisme

Klinisk erfaring viser at administrering av IVIg er forbundet med tromboemboliske hendelser slik som hjerteinfarkt, skader på kar i hjernen (inkludert slag), lungeemboli og dyp venetrombose, som antas å ha sammenheng med den relative økningen i blodviskositet ved stor tilførsel av immunglobuliner hos pasienter i risikogruppen. Det bør utvises forsiktighet ved forskrivning og infusjon av IVIg hos overvektige pasienter og hos pasienter med risikofaktorer for trombotiske hendelser (slik som høy alder, hypertensjon, diabetes mellitus og tidligere karsykdom eller trombotiske episoder, pasienter med ervervet eller nedarvet tromboasetendens, pasienter som er immobilisert i lengre perioder, pasienter med alvorlig hypovolemi, pasienter med sykdom som øker blodviskositeten).

Hos pasienter med risiko for tromboemboliske bivirkninger skal IVIg-legemidler administreres med så lav infusjonshastighet og dose som praktisk mulig.

Akutt nyresvikt

Tilfeller av akutt nyresvikt er rapportert hos pasienter som får behandling med IVIg. I de fleste tilfellene er det identifisert risikofaktorer slik som allerede nedsatt nyrefunksjon, diabetes mellitus, hypovolemi, overvekt, samtidig behandling med nefrotoksiske legemidler eller alder over 65 år.

Nyreparametere bør vurderes før infusjon av IVIg, spesielt hos pasienter som vurderes å ha en potensiell økt risiko for å utvikle akutt nyresvikt, og deretter med passende intervaller. Hos pasienter med risiko for akutt nyresvikt bør IVIg-legemidler administreres med så lav infusjonshastighet og dose som praktisk mulig.

Ved nedsatt nyrefunksjon bør seponering av IVIg vurderes.

Mens rapporter om nedsatt nyrefunksjon og akutt nyresvikt har vært forbundet med bruk av mange av de registrerte IVIg-legemidlene som inneholder ulike hjelpestoffer som sukrose, glukose og maltose, utgjorde de som inneholder sukrose som stabilisator, en uforholdsmessig stor del av det totale antallet. For pasienter i risikogruppen bør det vurderes å bruke IVIg-legemidler som ikke inneholder slike hjelpestoffer. Octagam 50 mg/ml inneholder maltose (se hjelpestoffer ovenfor).

Aseptisk meningittsyndrom (AMS)

Det er rapportert at et aseptisk meningittsyndrom kan oppstå ved IVIg-behandling. Syndromet starter vanligvis i løpet av noen timer til 2 dager etter IVIg-behandling. Prøver av cerebrospinalvæske (CSF) er ofte positive med pleocytose på opptil flere tusen celler per mm³, i hovedsak fra granulocytserien, og forhøyede proteinnivåer på opptil flere hundre mg/dl.

AMS kan oppstå oftere sammen med høydose-IVIg-behandling (2 g/kg).

Pasienter med slike tegn og symptomer bør gjennomgå en grundig nevrologisk undersøkelse, inkludert CSF-prøver, for å utelukke andre årsaker til meningitt.

Seponering av IVIg-behandling har resultert i remisjon av AMS i løpet av noen dager uten følgesykdommer.

Hemolytisk anemi

IVIg-legemidler kan inneholde blodtypeantistoffer som kan virke hemolyserende og indusere coating av røde blodceller med immunglobulin *in vivo*. Dette kan forårsake en positiv direkte antiglobulinreaksjon (Coombs test) og, i sjeldne tilfeller, hemolyse. Hemolytisk anemi kan utvikles etter IVIg-behandling på grunn av økt sekvestrering av røde blodceller. Mottakere av IVIg skal overvåkes for kliniske tegn og symptomer på hemolyse (se pkt. 4.8).

Nøytropeni/leukopeni

En forbigående reduksjon i nøytrofiltall og/eller episoder med nøytropeni, noen ganger alvorlige, er rapportert etter behandling med IVIg. Dette forekommer vanligvis innen timer eller dager etter administrering av IVIg og forsvinner spontant innen 7 til 14 dager.

Transfusjonsrelatert akutt lungeskade (TRALI)

Det er rapportert om akutt ikke-kardiogent lungeødem (transfusjonsrelatert akutt lungeskade (TRALI)) hos pasienter som fikk IVIg. TRALI kjennetegnes ved alvorlig hypoksi, dyspné, takypné, cyanose, feber og hypotensjon. Symptomer på TRALI utvikler seg vanligvis under eller innen 6 timer etter en transfusjon, ofte innen 1–2 timer. Derfor må pasienter som får IVIg overvåkes, og IVIg-infusjon må umiddelbart stoppes ved pulmonale bivirkninger. TRALI er en potensielt livstruende tilstand som krever umiddelbar intensivbehandling.

Forstyrrelser ved serologisk testing

Etter administrering av immunglobuliner kan den forbigående økningen i ulike passivt overførte antistoffer i pasientens blod forårsake falske positive resultater ved serologisk testing.

Passiv overføring av antistoffer til erytrocyttantigener, f.eks. A, B, D, kan påvirke visse serologiske tester for antistoffer i røde blodceller, f.eks. den direkte antiglobulintesten (DAT, direkte Coombs test).

Overførbare stoffer

Standardtiltak for å hindre infeksjoner som skyldes bruk av legemidler framstilt av humant blod eller plasma, omfatter utvelgelse av blodgivere, testing av hver tapping og hver plasmapool for spesifikke infeksjonsmarkører, samt bruk av effektive metoder som inaktiverer/fjerner virus i produksjonsprosessen. Til tross for dette kan ikke overføring av smittestoffer utelukkes fullstendig ved bruk av legemidler framstilt av humant blod eller plasma. Dette gjelder også virus og andre patogener som hittil er ukjent eller måtte oppstå.

Tiltakene som gjøres anses for å være effektive mot kappekledde virus som hiv, hepatitt B- og hepatitt C-virus.

Tiltakene som gjøres kan ha begrenset effekt mot ikke-kappekledde virus som hepatitt A-virus og parvovirus B19.

Klinisk erfaring bekrefter at hepatitt A-virus og parvovirus B19 ikke overføres med immunglobuliner, og det antas også at antistoffinnholdet utgjør et viktig bidrag til virussikkerheten.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 35 mg natrium per 100 ml. Dette tilsvarer 1,75 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person

(Feilaktig) forhøyet senkningsreaksjon

Hos pasienter som får IVIg som behandling, kan senkningsreaksjonen (SR) feilaktig øke (ikke-inflammatorisk økning).

Sirkulatorisk (volum-) overbelastning

Sirkulatorisk (volum-) overbelastning kan forekomme når volumet av infundert IVIg (eller andre legemidler framstilt fra blod eller plasma) og andre sammenfallende infusjoner forårsaker akutt hypervolemi og akutt lungeødem.

Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet

Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet er identifisert, og kan omfatte ekstrasvasjon, erytem på injeksjonsstedet, kløe på injeksjonsstedet og lignende symptomer.

Pediatrisk populasjon

De angitte interaksjonene gjelder både for voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Levende svekkede virusvaksiner

Administrering av immunglobulin kan i en periode på minst 6 uker og inntil 3 måneder redusere effekten av levende svekkede virusvaksiner mot blant annet meslinger, røde hunder, kuma og vannkopper. Etter administrering av dette legemidlet bør det gå 3 måneder før vaksiner med levende svekkede virusvaksiner. Den reduserte effekten av vaksiner mot meslinger kan vare i inntil 1 år. Antistoffstatus bør derfor sjekkes hos pasienter som får vaksiner mot meslinger.

Loop-diuretika

Samtidig bruk med loop-diuretika skal unngås.

Testing av blodglukose

Enkelte typer testmetoder for blodglukose (f.eks. de som er basert på glukosedehydrogenase-pyrrolokinolinkinin (GDH-PQQ) eller glukose-dye-oksidoreduktase) kan gi falske resultater ved at maltosen (100 mg/ml) i Octagam 50 mg/ml mistolkes som glukose. Dette kan gi falske forhøyede glukoseverdier under en infusjon og i en periode på ca. 15 timer etter avsluttet infusjon, og følgelig feilaktig administrering av insulin, noe som kan resultere i livstruende hypoglykemi. Reell hypoglykemi kan dessuten forbli ubehandlet dersom den hypoglykemiske tilstanden maskeres av falske forhøyede glukoseverdier. Ved administrering av Octagam 50 mg/ml eller andre legemidler til parenteral bruk som inneholder maltose, skal målinger av blodglukose derfor gjøres med metoder som er spesifikke for glukose.

Produktinformasjonen for testsystemet av blodglukose, også for teststrips, bør leses grundig for å avgjøre om metoden er egnet ved bruk av parenterale legemidler som inneholder maltose. Dersom det er usikkerhet om dette, kontakt produsenten av testsystemet for å finne ut om systemet er egnet ved bruk av parenterale legemidler som inneholder maltose.

Pediatrisk populasjon

De angitte interaksjonene gjelder både for voksne og barn.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten av dette legemidlet ved bruk under graviditet er ikke fastslått i kontrollerte kliniske studier, og legemidlet bør derfor gis med forsiktighet til gravide kvinner. IVIg-legemidler har vist seg å krysse placenta, særlig i tredje trimester. Klinisk erfaring med immunglobuliner indikerer at det ikke forventes noen skadelige effekter på svangerskapsforløpet, fosteret eller den nyfødte.

Amming

Sikkerheten av dette legemidlet ved bruk under graviditet er ikke fastslått i kontrollerte kliniske studier og bør derfor kun gis med forsiktighet til ammende mødre. Immunglobuliner skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det er ikke forventet noen negative effekter på nyfødte/spedbarn som ammes.

Fertilitet

Klinisk erfaring med immunglobuliner tyder på at det ikke vil forekomme noen skadelige virkninger på fertiliteten.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Octagam 50 mg/ml har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever bivirkninger under behandling bør imidlertid vente til disse forsvinner før de kjører eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger forårsaket av humant normalt immunglobulin (etter synkende hyppighet) omfatter (se også pkt. 4.4):

- frysninger, hodepine, svimmelhet, feber, oppkast, allergiske reaksjoner, kvalme, artralgi, lavt blodtrykk og moderate smerter i nedre del av ryggen
- reversible hemolytiske reaksjoner; særlig hos pasienter med blodtype A, B og AB og (i sjeldne tilfeller) hemolytisk anemi som krever blodoverføring.
- (i sjeldne tilfeller) et plutselig blodtrykksfall og i enkelte tilfeller anafylaktisk sjokk, selv om pasienten ikke har vist overfølsomhet ved tidligere administrering.
- (i sjeldne tilfeller) forbigående hudreaksjoner (inkludert kutan lupus erythematosus – ukjent frekvens)
- (i svært sjeldne tilfeller) tromboemboliske reaksjoner som hjerteinfarkt, slag, lungeemboli, dyp venetrombose
- tilfeller av reversibel aseptisk meningitt
- tilfeller av økt konsentrasjon av serumkreatinin og/eller forekomst av akutt nyresvikt
- tilfeller av transfusjonsrelatert akutt lungeskade (TRALI)

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor er i samsvar med organklassifiseringen i MedDRA-systemet (SOC og "Preferred Term").

Hyppigheten er evaluert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

Innenfor hver organklasse er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Frekvens av bivirkninger i kliniske studier med Octagam 50 mg/ml:

MedDRA organklasser (SOC) i henhold til sekvens:	Bivirkninger	Frekvens per pasient	Frekvens per infusjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	leukopeni	mindre vanlige	mindre vanlige

Forstyrrelser i immunsystemet (se pkt. 4.4)	overfølsomhet	svært vanlige	vanlige
Nevrologiske sykdommer	hodepine	svært vanlige	vanlige
Hjertesykdommer	takykardi	mindre vanlige	mindre vanlige
Karsykdommer	hypertensjon	vanlige	mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	kvalme	vanlige	mindre vanlige
	oppkast	vanlige	mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	ryggsmarter	vanlige	mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	feber;	vanlige	mindre vanlige
	fatigue;	vanlige	mindre vanlige
	reaksjon på injeksjonsstedet;	vanlige	mindre vanlige
	frysninger;	vanlige	mindre vanlige
	brystsmerter	mindre vanlige	mindre vanlige
Undersøkelser	forhøyede leverenzymmer	vanlige	mindre vanlige

Følgende reaksjoner har blitt rapportert etter markedsføring av Octagam 50 mg/ml.
Frekvenser for reaksjoner rapportert etter markedsføring kan ikke estimeres basert på tilgjengelige data.

MedDRA organklasser (SOC) i henhold til sekvens:	Bivirkning ("Preferred Term")	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	hemolytisk anemi	ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet (se pkt. 4.4)	anafylaktisk sjokk;	ikke kjent
	anafylaktisk reaksjon;	ikke kjent
	anafylaktoid reaksjon;	ikke kjent
	angioødem;	ikke kjent
	ansiktsødem	ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	væskeoverbelastning	ikke kjent
	(pseudo)hyponatremi	ikke kjent
Psykiatriske lidelser	forvirring	ikke kjent
	agitasjon	ikke kjent
	angst	ikke kjent
	nervøsitet	ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	cerebrovaskulær hendelse (se pkt. 4.4);	ikke kjent
	aseptisk meningitt;	ikke kjent
	bevissthetstap;	ikke kjent
	taleforstyrrelse;	ikke kjent
	migrene;	ikke kjent
	svimmelhet;	ikke kjent
	hypoestesi;	ikke kjent
	parestesier;	ikke kjent
	lysskyhet;	ikke kjent
	skjelving	ikke kjent
Øyesykdommer	nedsatt syn	ikke kjent
Hjertesykdommer	hjerteinfarkt (se pkt. 4.4);	ikke kjent

MedDRA organklasser (SOC) i henhold til sekvens:	Bivirkning ("Preferred Term")	Frekvens
	angina pectoris; bradykardi; palpitasjoner; cyanose	ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent
Karsykdommer	trombose (se pkt. 4.4); sirkulasjonssvikt; perifer sirkulasjonssvikt; flebitt; hypotensjon; blek hud	ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	respirasjonssvikt; lungeemboli (se pkt. 4.4); lungeødem; bronkospasme; hypoksi; dyspné; hoste	ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	diaré; magesmerter	ikke kjent ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	hudavskalling; urtikaria; utslett; erytematøst utslett; dermatitt; kløe; alopesi erytem	ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	artralgi; myalgi smerte i ekstremitet nakkesmerter; muskelspasmer; muskelsvakhet; stivhet i muskler og skjelett	ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier	akutt nyresvikt (se pkt. 4.4); nyresmerter	ikke kjent ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	ødem; influenسالignende sykdom; hetetokter; rødme; føle seg kald; føle seg varm; hyperhidrose;	ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent

MedDRA organklasser (SOC) i henhold til sekvens:	Bivirkning ("Preferred Term")	Frekvens
	malaise; ubehag i brystet; asteni; letargi; sviende følelse	ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent
Undersøkelser	falskt positivt blodsukker (se pkt. 4.4);	ikke kjent

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Se pkt. 4.4 for beskrivelse av utvalgte bivirkninger, som f.eks. overfølsomhetsreaksjoner, tromboembolisme, akutt nyresvikt, aseptisk meningittsyndrom og hemolytisk anemi.

Pediatrisk populasjon

I kliniske studier med Octagam 50 mg/ml ble de fleste bivirkningene observert hos barn klassifisert som milde, og mange av dem reagerte på enkle tiltak som f.eks. reduksjon av infusjonshastigheten eller midlertidig avbrudd i infusjonen. Med hensyn til type bivirkning var alle kjente for IVIg-tilberedninger. Den hyppigste bivirkningen som ble observert hos den pediatriske populasjonen, var hodepine.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering kan føre til væskeoverbelastning og hyperviskositet, spesielt hos risikopasienter, inkludert spedbarn, eldre og pasienter med nedsatt hjerte- eller nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsera og immunglobuliner: immunglobulin, normal human, til intravaskulær administrering, ATC-kode: J06B A02

Humant normalt immunglobulin inneholder hovedsakelig immunglobulin G (IgG) med et bredt spekter av antistoffer mot infeksiose agens.

Humant normalt immunglobulin inneholder IgG-antistoffene som finnes i normalpopulasjonen. Legemidlet framstilles vanligvis av sammenslått plasma fra minst 1000 donorer. Det har tilnærmet samme fordeling av immunglobulin G-underklasser som nativt humant plasma. Passende doser av dette legemidlet kan normalisere lave immunglobulin G-nivåer.

Virkningsmekanismen for immunglobuliner ved andre indikasjoner enn substitusjonsbehandling er ikke fullstendig klarlagt.

Kliniske studier

I en prospektiv, åpen, multisenter fase III-studie, ble effekt og sikkerhet for Octagam 100 mg/ml undersøkt hos pasienter med idiopatisk (immunologisk) trombocytopenisk purpura (ITP). Octagam 100 mg/ml ble infundert i to påfølgende dager med en dose på 1 gram/kg/dag, og pasientene ble observert i en periode på 21 dager og ved et oppfølgingsbesøk på dag 63 etter infusjonene. Hematologiske parametre ble evaluert på dag 2, 7, 14 og 21.

Totalt 116 pasienter ble inkludert i analysen; 66 hadde kronisk ITP, 49 hadde nylig fått diagnosen og 1 person var feilinkludert (hadde ikke ITP), og ble ekskludert fra effektanalysen.

Den totale responsraten i hele analysesettet var 80 % (95 % konfidensintervall: 73 % til 87 %). De kliniske responsratene var omtrent like i de 2 kohortene: 82 % i den kroniske ITP-kohorten og 78 % i den nylig diagnostiserte kohorten. Hos pasientene som viste respons var median tid til platerespons 2 dager, i et område fra 1 til 6 dager.

Den totale maksimale infusjonshastigheten var 0,12 ml/kg/minutt. I gruppen av pasienter hvor en maksimal infusjonshastighet på 0,12 ml/kg/minutt var tillatt (n=90), ble det oppnådd en median maksimal infusjonshastighet på 0,12 ml/kg/minutt (gjennomsnittlig 0,10 ml/kg/minutt). Totalt sett opplevde 55 % av pasientene en legemiddelrelatert bivirkning, med en lignende forekomst i den kroniske ITP- og nydiagnostiserte ITP-kohorten. Alle legemiddelrelaterte bivirkninger var milde til moderate og gikk over av seg selv. De vanligste bivirkningene var hodepine, økt hjerterefrekvens (endringer i pulsfrekvens på så lite som >10 slag/minutt skulle rapporteres) og pyreksi. Bivirkninger relatert til infusjon av legemidlet som oppsto i løpet av eller innen 1 time etter infusjoner gitt med en hastighet på ≤0,08 ml/kg/minutt forekom hos 32 av 116 personer (28 %), mens bare 6 av 54 pasienter (11 %) hadde slike bivirkninger ved en hastighet på 0,12 ml/kg/minutt (hvis inntreden av bivirkningen var etter endt infusjon, ble siste anvendte hastighet knyttet til bivirkningen). Det var ingen tilfeller av hemolyse relatert til studielegemidlet. Forbehandling for å lindre infusjonsrelaterte bivirkninger ble ikke gitt, bortsett fra hos 1 pasient.

Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikulonevropati (CIDP):

En retrospektiv studie inkluderte data fra 46 pasienter med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikulonevropati (CIDP), som hadde blitt behandlet med Octagam 50 mg/ml. Effektanalysen inkluderte 24 pasienter, med 11 ubehandlede pasienter (gruppe 1) og 13 pasienter som ikke hadde fått immunglobuliner i de 12 siste ukene før oppstart av behandling med Octagam 50 mg/ml (gruppe 2). Gruppe 3 inneholdt 13 andre pasienter som hadde blitt forbehandlet med immunglobuliner (immunglobuliner ble administrert i løpet av de 12 siste ukene før oppstart av administrering av Octagam 50 mg/ml). Behandlingen ble ansett som effektiv hvis ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale) ble redusert med minst ett poeng innen 4 måneder etter behandlingsstart. I gruppene 1 og 2 ble poengsummen signifikant redusert hos 41,7 % av pasientene (p = 0,02). Kun 3 av de 13 pasientene (23,08 %) i gruppe 3 (forbehandlet med IVIg) viste en forbedring i ONLS, 10 pasienter forble stabile. Ingen ytterligere markant forbedring i ONLS var å forvente for pasientene forbehandlet med IVIg.

Gjennomsnittsalderen til pasientene som ble undersøkt var 65 år, dette er høyere enn i andre CIDP-studier. Hos pasienter eldre enn 65 år var responsraten lavere enn hos yngre pasienter. Dette er i overensstemmelse med publiserte data.

Pediatrik populasjon

En prospektiv, åpen fase III-studie ble utført med Octagam 50 mg/ml hos 17 barn/ungdom (median alder 14,0 år, i området 10,5 til 16,8) som hadde primære immunsviktsykdommer. Tidligere behandlede pasienter fikk 0,2 g/kg hver 3. uke i studieperioden på 6 måneder. Tidligere ubehandlede pasienter fikk 0,4 g/kg hver 3. uke de første 3 månedene, etterfulgt av 0,2 g/kg i resten av studieperioden. Doseringen måtte justeres for å opprettholde en minimumskonsentrasjon (målt før neste infusjon) av IgG på minst 4 g/liter.

- Antall dager fravær fra skolen: 11,2 dager/pasient/år

- Antall dager med feber: 4,1 dager/pasient/år
- Antall dager på antibiotika: 19,3 dager/pasient/år
- Antall dager med infeksjoner: 29,1 dager/pasient/år.

Infeksjonenes alvorlighetsgrad ble vurdert som mild. Det ble ikke observert noen alvorlige infeksjoner som førte til innleggelse på sykehus.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Humant normalt immunglobulin blir umiddelbart og fullstendig biotilgjengelig i mottakerens sirkulasjon etter intravenøs administrering.

Distribusjon

Det fordeles relativt raskt mellom plasma og ekstravaskulær væske. Etter ca. 3-5 dager oppnås likevekt mellom intra- og ekstravaskulære rom.

Eliminasjon

Humant normalt immunglobulin har en gjennomsnittlig halveringstid på 26 til 41 dager, målt hos pasienter med immunsvikt. Denne halveringstiden kan variere fra pasient til pasient, særlig ved primær immunsvikt.

IgG og IgG-komplekser brytes ned i celler i det retikuloendoteliale systemet.

Pediatrisk populasjon

En prospektiv, åpen fase-III studie ble gjennomført med Octagam 50 mg/ml hos 17 barn/ungdom (median alder var 14,0 år, i området 10,5 til 16,8) som hadde primære immunsviktsykdommer. Pasientene ble behandlet i en periode på 6 måneder.

Under behandlingsperioden var gjennomsnittlig C_{max} ved steady state $11,1 \pm 1,9$ g/liter og gjennomsnittlig minimumskonsentrasjon (målt før neste infusjon) var $6,2 \pm 1,8$ g/liter. Gjennomsnittlig terminal halveringstid for totalt IgG var $35,9 \pm 10,8$ dager med en median på 34 dager. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum for totalt IgG var $3,7 \pm 1,4$ liter og total kropps Clearance var $0,07 \pm 0,02$ liter/dag.

Profylakse før/etter eksponering for meslinger

Det er ikke utført kliniske studier med mottakelige pasienter angående *profylakse før/etter eksponering for meslinger*.

Octagam 50 mg/ml oppfyller spesifikasjonen for minimumsgrensen for styrken av antistoffer mot meslinger på 0,36 x standarden til CBER (Center for Biologics Evaluation and Research). Doseringen er basert på farmakokinetiske beregninger som tar hensyn til kroppsvekt, blodvolum og halveringstid for immunglobuliner. Disse beregningene forutsier en:

- Serumbiter etter 13,5 dager = 270 mIE/ml (dose: 0,4 g/kg). Dette gir en sikkerhetsmargin på mer enn det dobbelte av WHOs beskyttende titer på 120 mIE/ml
- Serumbiter etter 22 dager ($t_{1/2}$) = 180 mIE/ml (dose: 0,4 g/kg)
- Serumbiter etter 22 dager ($t_{1/2}$) = 238,5 mIE/ml (dose: 0,53 g/kg – profylakse før eksponering)

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Immunglobuliner er normale bestanddeler i menneskekroppen. Studier av toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjonstoksisitet hos dyr er ikke hensiktsmessig på grunn av utvikling av antistoffer mot heterologe proteiner som gir induksjon og interferens. Siden klinisk erfaring med immunglobuliner ikke gir holdepunkter for karsinogent eller mutagent potensiale, er ikke eksperimentelle studier i heterologe arter utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Maltose

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler eller andre IVIg-legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter første åpning bør legemidlet brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen.

For oppbevaringsbetingelser etter første åpning av legemidlet se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

<i>Pakningsstørrelse</i>	<i>Innhold</i>	<i>Beholder</i>
1 g	20 ml	30 ml hetteglass for injeksjon
2,5 g	50 ml	70 ml flaske for infusjon
5 g	100 ml	100 ml flaske for infusjon
10 g	200 ml	250 ml flaske for infusjon
2 x 10 g	2 x 200 ml	2 x 250 ml flaske for infusjon
3 x 10 g	3 x 200 ml	3 x 250 ml flaske for infusjon
25 g	500 ml	500 ml flaske for infusjon

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Den indre emballasjen er laget av glass type II (Ph. Eur.), og er forseglet med propp av brombutylgummi.

Bestanddelene som brukes i emballasjen til Octagam 50 mg/ml er lateksfrie.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Legemidlet skal ha romtemperatur eller kroppstemperatur før bruk.

Oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende og fargeløs eller lysegul.

Oppløsninger som er uklare eller inneholder partikler skal ikke brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Octapharma AS
Industrivegen 23
2069 Jessheim
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12273

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. november 2018
Dato for siste fornyelse: 5. september 2023

10. OPPDATERINGSDATO

26.08.2024