

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Octagam 100 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

Yksi ml sisältää: Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg), 100 mg, (puhtaus vähintään 95 % IgG:tä)

Kukin 20 ml:n injektiopullo sisältää 2 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Kukin 50 ml:n pullo sisältää 5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Kukin 60 ml:n pullo sisältää 6 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Kukin 100 ml:n pullo sisältää 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Kukin 200 ml:n pullo sisältää 20 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Kukin 300 ml:n pullo sisältää 30 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

IgG-alaluokkien jakauma (likiarvot):

IgG1 noin 60 %

IgG2 noin 32 %

IgG3 noin 7 %

IgG4 noin 1 %

Tuhkarokon IgG-vasta-aineen minimitaso on 9 IU/ml.

Maksimi IgA-pitoisuus on 400 mikrogrammaa/ml.

Valmistettu ihmisluovuttajien plasmasta.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 69 mg natriumia 100 ml:ssa, mikä on 3,45 % Maailman terveysjärjestön (WHO) suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisilla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Nestemäinen valmiste on kirkasta tai hieman opaaliin vivahtavaa ja väritöntä tai hieman kellertävää. Nestemäisen valmisteen pH-arvo on 4,5–5,0, osmolaliteetti on ≥ 240 mosmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Korvaushoito aikuisille sekä lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaille):

- Primääri vasta-ainepuutosyndrooma (PID), jossa vasta-ainetuotanto on heikentynyt
- Sekundaariset vasta-ainepuutokset (SID) potilailla, jotka kärsivät vaikeista tai toistuvista infektioista, joilla mikrobilääkehoito ei ole tehokas ja joilla on **joko todettu spesifinen vasta-aineiden vajaatoiminta (PSAF)*** tai seerumin IgG-pitoisuus <4 g/l.

*PSAF=potilaan IgG-vasta-ainetiitteri ei nouse vähintään kaksinkertaiseksi pneumokokin polysakkaridi- ja polypeptidiantigeeneilla rokottamisen jälkeen.

Tuhkarokon profylaksi ennen altistumista tai sen jälkeen aikuisille, lapsille tai nuorille (0–18-vuotiaille), joilta puuttuu immuunisuoja tuhkarokkoa vastaan ja joille aktiivinen immunisaatio on vasta-aiheista tai sitä ei suositella.

On myös huomioitava viralliset suositukset ihmisen immunoglobuliinin laskimoon annetusta käytöstä tuhkarokon profylaksissa ennen altistusta tai sen jälkeen sekä aktiivisessa immunisaatiossa.

Immunomodulaatio aikuisille, lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaille):

- primääri immuunitrombosytopenia (ITP) potilailla, joilla on suuri verenvuotoriski, tai trombosyyttimäärän korjaamiseen ennen leikkausta
- Guillain-Barrén oireyhtymä
- Kawasakin tauti (yhdistettynä asetyylisalisyylihappoon; ks. kohta 4.2)
- Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia
- Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN).

Immunomodulaatio aikuisille:

- aktiivinen dermatomyosiitti, jota hoidetaan immunosuppressiivisilla lääkkeillä, mukaan lukien kortikosteroidit, tai yliherkkyys tai vasta-aiheet kyseisille lääkkeille.

4.2 Annostus ja antotapa

IVIg-hoito on aloitettava ja hoitoa on seurattava immuunijärjestelmän häiriöiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Annos ja annostusohjelma riippuvat käyttöaiheesta.

Annosta voidaan joutua säättämään kullekin potilaalle yksilöllisesti kliinisen vasteen mukaan. Kehon painoon perustuvaa annosta voidaan joutua säättämään ali- tai ylipainoisilla potilailla. Ylipainoisilla potilailla annoksen perustana on käytettävä fysiologista kehon standardipainoa. Seuraavat annossuositukset ovat ohjeellisia.

Korvaushoito primääreissä immuunipuutosoireyhtymissä

- Annostus toteutetaan siten, että pienimmät IgG-arvot (ennen seuraavaa infuusiota) olisivat vähintään 6 g/l tai ikäryhmän mukaisen viitealueen sisällä. Tasapaino (IgG-pitoisuuden tasapainotila) saavutetaan 3–6 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Suositeltu aloitusannos on 0,4–0,8 g/kg kerta-annoksena, ja sen jälkeen annetaan vähintään 0,2 g/kg joka 3.–4. viikko.
- Minimipitoisuuden 6 g/l saavuttamiseen vaadittava annos on 0,2–0,8 g/kg/kuukausi.
- Kun vakaa tila on saavutettu, annosväli on 3–4 viikkoa.
- IgG-minimipitoisuudet on mitattava ja arvioitava infektioiden esiintymisen yhteydessä. Bakteeri-infektioiden määrän pienentämiseksi voi olla tarpeen suurentaa annostusta ja pyrkiä korkeampiin minimipitoisuuksiin.

Korvaushoito sekundaarisissa vasta-ainepuutoksissa (kuten kohdassa 4.1 on määritelty)

Suosittelun annos on 0,2–0,4 g/kg joka 3.–4. viikko.

IgG-minimipitoisuudet on mitattava ja arvioitava infektioiden esiintymisen yhteydessä. Annosta on säädettävä tarpeen mukaan, jotta saavutetaan optimaalinen suoja infektioilta: jatkuvasta infektiosta kärsivillä potilailla nostaminen voi olla tarpeen tai annoksen pienentämistä voidaan harkita, kun potilas pysyy infektiovapaana.

Tuhkarokon profylaksi ennen altistumista tai sen jälkeen

Profylaksi altistuksen jälkeen

Jos altis potilas on altistunut tuhkarokolle, 0,4 g/kg:n annoksella, joka annetaan heti kun se on mahdollista ja 6 päivän kuluessa altistuksesta, tulisi saavuttaa tuhkarokon vasta-aineiden > 240 mIU/ml:n seerumitaso vähintään 2 viikoksi. Seerumitasot on tarkistettava ja dokumentoitava 2 viikon kuluttua. 0,4 g/kg:n lisäannos, joka toistetaan kerran 2 viikon kuluttua, on ehkä tarpeen > 240 mIU/ml:n seerumitason ylläpitämiseksi.

Jos PID/SID-potilas on altistunut tuhkarokolle ja saa säännöllisesti IVIg-infuusioita, kannattaa harkita ylimääräisen IVIg-annoksen antamista heti kun se on mahdollista ja 6 päivän kuluessa altistumisesta. 0,4 g/kg:n annoksella tulisi saavuttaa tuhkarokon vasta-aineiden > 240 mIU/ml:n seerumitaso vähintään 2 viikoksi.

Profylaksi ennen altistumista

Jos PID/SID-potilas, jolla on riski altistua tuhkarokolle, saa alle 0,53 g/kg:n IVIg-ylläpitoannoksen 3–4 viikon välein, tätä annosta on lisättävä kerran arvoon 0,53 g/kg. Tämän tulisi antaa tuhkarokon vasta-aineiden > 240 mIU/ml:n seerumitaso vähintään 22 päiväksi infuusion jälkeen.

Immunomodulaatio seuraavissa tapauksissa:

Primääri immuunitrombosytopenia (ITP)

Hoitoaikatauluissa on kaksi vaihtoehtoa:

- 0,8–1 g/kg päivänä 1; tämä annos voidaan toistaa kerran kolmen vuorokauden kuluessa.
- 0,4 g/kg annettuna päivittäin 2–5 päivän ajan.

Hoito voidaan toistaa, jos tauti uusiutuu.

Guillain-Barrén oireyhtymä:

- 0,4 g/kg/pv 5 päivän ajan (relapsin tapahtuessa annostelu mahdollisesti toistetaan).

Kawasakin tauti:

- Potilaille annetaan kerta-annoksena 2,0 g/kg. Potilaiden tulee saada samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa.

Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia:

Aloitusannos: 2 g/kg jaettuna 2–5 peräkkäiselle päivälle.

Ylläpitoannos: 1 g/kg 1–2 peräkkäisen päivän ajan joka 3. viikko.

Hoidon tehoa on arvioitava jokaisen syklin jälkeen: jos hoidon tehoa ei havaita 6 kuukauden aikana, hoito on lopetettava.

Jos hoito on tehokas, lääkärin on harkittava pitkäaikaista hoitoa potilaan vasteen ja ylläpitoavasteen perusteella. Annostelu ja antoväli on sovitettava sairauden yksilöllisen kulun mukaan.

Multifokaalinen motorinen neuropatia

Aloitusannos: 2 g/kg jaettuna 2–5 peräkkäiselle päivälle.

Ylläpitoannos: 1 g/kg joka 2.–4. viikko tai 2 g/kg joka 4.–8. viikko.

Hoidon tehoa on arvioitava jokaisen syklin jälkeen: jos hoidon tehoa ei havaita 6 kuukauden aikana, hoito on lopetettava.

Jos hoito on tehokas, lääkärin on harkittava pitkäaikaista hoitoa potilaan vasteen ja ylläpitoavasteen perusteella. Annostelu ja antoväli on sovitettava sairauden yksilöllisen kulun mukaan.

Dermatomyosiitti (DM):

2 g/kg annettuna yhtä suuriin annoksiin jaettuna 2–5 peräkkäisen päivän aikana joka 4. viikko.

Hoidon tehoa on arvioitava jokaisen syklin jälkeen: jos hoidon tehoa ei havaita 6 kuukauden aikana, hoito on lopetettava.

Jos hoito on tehokas, lääkärin on harkittava pitkäaikaista hoitoa potilaan vasteen ja ylläpitovasteen perusteella (ks. kohta 5.1). Annostelu ja antoväli on sovittava sairauden yksilöllisen kulun mukaan.

Seuraavassa taulukossa on tiivistelmä suositellusta annostuksesta:

Käyttöaihe	Annos	Annostelutiheys
Korvaushoito:		
Primäärit vasta-ainepuutos- oireyhtymät	Aloituseros: 0,4–0,8 g/kg Ylläpiteros: 0,2–0,8 g/kg	joka 3.–4. viikko
Sekundaariset vasta-ainepuutokset (kuten kohdassa 4.1 on määritelty)	0,2–0,4 g/kg	joka 3.–4. viikko
Tuhkarokon profylaksi ennen altistusta / sen jälkeen		
Tuhkarokon profylaksi altistumisen jälkeen alttiilla potilailla	0,4 g/kg	Heti kun se on mahdollista ja 6 päivän kuluessa, mahdollisesti toistetaan kerran 2 viikon kuluttua tuhkarokon vasta-aineiden seerumitason > 240 mIU/ml ylläpitämiseksi
Tuhkarokon profylaksi altistuksen jälkeen PID/SID-potilailla	0,4 g/kg	Ylläpiterosin lisäksi, annetaan lisäannoksena 6 päivän kuluessa altistumisesta
Tuhkarokon profylaksi ennen altistusta PID/SID-potilailla	0,53 g/kg	Jos potilas saa alle 0,53 g/kg:n ylläpiteroksen 3–4 viikon välein, <u>tätä annosta on lisättävä kerran arvoon 0,53 g/kg.</u>
Immunomodulaatio:		
Primääri immuunitrombosytopenia (ITP)	0,8–1 g/kg tai 0,4 g/kg/vrk	1. päivänä ja mahdollisesti uudestaan 3 vuorokauden kuluttua 2–5 vuorokauden ajan
Guillain-Barrén oireyhtymä	0,4 g/kg/vrk	5 vuorokauden ajan
Kawasakin tauti	2 g/kg	yhtenä annoksena yhdistettynä asetyylihalisyylilihappon
Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikulo- neuropatia (CIDP)	Aloituseros: 2 g/kg Ylläpiteros: 1 g/kg	jaettuina annoksina 2–5 peräkkäisen päivän ajan joka 3. viikko jaettuina annoksina 1–2 päivän aikana
Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN)	Aloituseros: 2 g/kg Ylläpiteros: 1 g/kg tai 2 g/kg	jaettuina annoksina 2–5 peräkkäisen päivän aikana joka 2.–4. viikko tai joka 4.–8. viikko jaettuina annoksina 2– 5 päivän aikana

Käyttöaihe	Annos	Annostelutiheys
Dermatomyosiitti (DM) aikuisille	2 g/kg	joka 4. viikko, jaettuna yhtä suuriin annoksiin, jotka annetaan 2–5 peräkkäisen päivän aikana

Pediatriset potilaat

Lasten ja nuorten (0–18-vuotiaiden) annos ei eroa aikuisten annoksesta, koska kaikkien käyttöaiheiden annos on annettu kehon painon mukaan ja annosta on sovittava kliiniseen hoitotulokseen yllä mainituissa sairaustiloissa.

Maksan vajaatoiminta

Saataavilla ei ole näyttöä, joka edellyttäisi annoksen muuttamista.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei muuteta, ellei se ole kliinisesti oikeutettua, ks. kohta 4.4.

lääkkäät potilaat

Annosta ei muuteta, ellei se ole kliinisesti oikeutettua, ks. kohta 4.4.

Antotapa

Laskimoon.

Octagam 100 mg/ml annetaan infuusiona laskimoon aloitusnopeudella 0,6 ml/kg/h 30 minuutin ajan. Ks. kohta 4.4. Jos haittavaikutuksia esiintyy, infuusionopeutta on vähennettävä tai infuusio on lopetettava. Jos lääkettä siedetään hyvin, voidaan annostusnopeutta asteittain nostaa maksimiin 7,2 ml/kg/h.

Potilaille, joilla on tromboembolisten haittavaikutusten riski, IVIg-valmisteita on annettava pienimmällä mahdollisella infuusionopeudella ja niin pieninä annoksina kuin käytännön kannalta on mahdollista.

Dermatomyosiittipotilailla katsotaan olevan suurentunut tromboembolisten tapahtumien riski (ks. kohta 4.4), minkä vuoksi heitä on tarkkailtava huolellisesti eikä infuusionopeus saa olla yli 2,4 ml/kg/h.

Infuusiolinja voidaan huuhdella infuusion jälkeen 0,9-prosenttisellä suolaliuoksella tai 5-prosenttisellä dekstroosiliuoksella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (ihmisen immunoglobuliineille) tai kohdassa 4.4 ja 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on selektiivinen IgA-puutos ja jotka kehittävät vasta-aineita IgA:ta vastaan, sillä IgA-vasta-aineita sisältävän valmisteiden antaminen voi aiheuttaa anafylaktisen sokin.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Tämä lääkevalmiste sisältää maltoosia 90 mg/ml (apuaine). Maltoosi vaikuttaa veren glukoosipitoisuuteen, mikä voi aiheuttaa virheellisen suurien glukoosipitoisuuksien ja sen myötä turhaa insuliinin käyttöä, mikä puolestaan voi johtaa hengenvaaralliseen hypoglykemiaan ja kuolemaan. Lisäksi todellinen hypoglykemia voi jäädä hoitamatta, mikäli sitä ei havaita lainkaan suurelta näyttävien glukoosipitoisuuksien takia (ks. kohta 4.5). Katso lisätietoa akuutista munuaisten vajaatoiminnasta jäljempää.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero kirjattava selkeästi.

Varotoimet

Mahdolliset komplikaatiot voidaan usein välttää varmistamalla, että:

- potilaat eivät ole yliherkkiä ihmisen normaalille immunoglobuliinille, injektoimalla valmistetta aluksi hitaasti (0,6–1,2 ml/kg/h);
- potilaita seurataan huolellisesti oireiden varalta koko infuusiojakson ajan. Erityisesti potilaita, jotka saavat ihmisen normaalia immunoglobuliinia ensimmäistä kertaa, potilaita, joilla ihmisen normaalia immunoglobuliinivalmistetta on vaihdettu ja potilaita, joilla edellisestä infuusiosta on kulunut pitkä aika, on seurattava ensimmäisen infuusion ajan ja ensimmäisen infuusion jälkeisen ensimmäisen tunnin ajan kontrolloidussa terveydenhuoltoympäristössä, jotta mahdolliset haittavaikutusten merkit havaitaan ja jotta varmistetaan, että akuuttihoitoa voidaan antaa välittömästi ongelmien ilmetessä. Kaikkia muita potilaita on tarkkailtava vähintään 20 minuuttia annostelun jälkeen.

Kaikilla potilailla IVIg:n annosteleminen edellyttää:

- riittävää nesteytystä ennen IVIg-infuusion aloittamista
- virtsan erityksen seuraamista
- seerumin kreatiinipitoisuuden seuraamista
- loop-diureettien samanaikaisen käytön välttämistä (ks. kohta 4.5).

Jos haittavaikutuksia esiintyy, infuusionopeutta on vähennettävä tai infuusio on lopetettava. Tarvittava hoito riippuu haittavaikutuksen luonteesta ja vakavuusasteesta.

Infuusioon liittyvä reaktio

Jotkin haittavaikutukset (esim. päänsärky, punastelu, vilunväristykset, lihaskipu, vinkuva hengitys, takykardia, alaselkäkipu, pahoinvointi ja alhainen verenpaine) voivat liittyä infuusionopeuteen.

Kohdassa 4.2 suositeltua infuusionopeutta tulee noudattaa tarkoin. Potilaita tulee seurata huolellisesti infuusion antamisen aikana, jotta mahdolliset oireet havaitaan.

Haittavaikutuksia voi esiintyä enemmän, kun

- potilas saa ihmisen normaalia immunoglobuliinia ensimmäistä kertaa tai harvoissa tapauksissa kun ihmisen normaalia immunoglobuliinivalmistetta on vaihdettu tai edellisestä infuusiosta on kulunut pitkä aika
- potilaalla on hoitamaton infektio tai taustalla krooninen tulehdus.

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktiot ovat harvinaisia.

Anafylaktinen sokki voi kehittyä potilailla,

- joilla IgA ei ole havaittavissa ja joilla on anti-IgA-vasta-aineita
- jotka ovat sietäneet edellisen hoidon ihmisen normaalilla immunoglobuliinilla.

Sokin ilmetessä toimitaan tavanomaisten sokin hoito-ohjeiden mukaan.

Tromboembolia

Laskimoon annostellun immunoglobuliinin ja tromboembolisten tapahtumien, kuten sydäninfarktin, aivoverenkiertohäiriön (halvaus mukaan lukien), keuhkoembolian ja syvien laskimotromboosien, yhteydestä on kliinisiä todisteita. Yhteyden arvellaan johtuvan veren viskositeetin suhteellisesta lisäyksestä annostellun immunoglobuliinin suuren määrän vuoksi riskipotilailla. Laskimoon annettavan immunoglobuliinin määräämisessä ja käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas on lihava tai hänellä on ennestään tromboosin riskitekijöitä (kuten iäkkyyys, verenpainetauti, diabetes mellitus, dermatomyosiitti ja anamneesissa verisuonisairaus tai trombooseja, hankinnainen tai perinnöllinen trombofiliä, pitkäaikainen immobilisaatio, vaikea hypovolemia tai veren viskoosiutta lisäävä sairaus).

Potilaille, joilla on lisääntynyt tromboembolisten haittavaikutusten riski, IVIg-valmisteita pitää infusoida mahdollisimman pienellä nopeudella ja annoksella.

Akuutti munuaisten vajaatoiminta

Akuutteja munuaisten vajaatoimintatapauksia on raportoitu laskimoon annettua immunoglobuliinihoitoa saavilla potilailla. Useimmissa tapauksissa on paljastunut riskitekijöitä, kuten jo olemassa oleva munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus, hypovolemia, ylipaino, samanaikainen nefrotoksinen lääkitys tai yli 65 vuoden ikä.

Munuaisparametreja on arvioitava ennen IVIg-infuusiota, erityisesti potilailla, joilla arvelaan mahdollisesti olevan suurentunut akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski, ja uudelleen sopivin väliajoin. Jos potilaalla on akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski, immunoglobuliini on syytä annostella laskimoon mahdollisimman hitaasti ja käyttää mahdollisimman pientä annosta. Jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee, harkitaan laskimoon annetun immunoglobuliinin annon lopettamista.

Vaikka munuaisten toimintahäiriöitä ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa koskevat raportit ovat liittyneet monien rekisteröityjen iv-immunoglobuliinivalmisteiden käyttöön, jotka ovat sisältäneet useita apuaineita, kuten sakkaroosia, glukoosia ja maltoosia, oli sakkaroosia stabilisaattorina sisältävien valmisteiden osuus kokonaismäärästä epäsuhtaisen suuri. Riskipotilailla pitää harkita sellaisen iv-immunoglobuliinivalmisteen käyttöä, joka ei sisällä tällaisia aineita. Octagam 100 mg/ml sisältää maltoosia (ks. apuaineet edellä).

Aseptinen aivokalvontulehdusoireyhtymä (AMS)

Aseptista aivokalvontulehdusoireyhtymää on raportoitu esiintyvän IVIg-hoidon yhteydessä. Oireyhtymä alkaa yleensä useita tunteja tai enintään kaksi vuorokautta IVIg-hoidon jälkeen. Aivo-selkäydinnesteen tutkimuksissa havaitaan usein pleosytoosi, jopa useita tuhansia soluja/mm³, pääasiassa granulosyytteja, sekä kohonnut proteiinitasot jopa useita satoja mg/dl. AMS:ää saattaa esiintyä useammin suuriannoksisen (2 g/kg) IVIg-hoidon yhteydessä.

Potilaille, joilla tällaisia merkkejä ja oireita ilmenee, on tehtävä neurologinen tutkimus, myös aivo-selkäydinnestetutkimukset, jotta aivokalvotulehduksen muut syyt voidaan sulkea pois.

IVIg-hoidon keskeytys on lievittänyt AMS:n oireet muutaman päivän kuluessa ilman jälkiseurauksia.

Hemolyyttinen anemia

IVIg-valmisteet voivat sisältää veriryhmävasta-aineita, jotka voivat kiinnittyä *in vivo* punasolujen pintaan ja aiheuttaa harvoin hemolyyysin. Punasoluihin kiinnittyneet immunoglobuliinit voivat aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa antiglobuliinikokeessa (suora Coombsin koe). Hemolyyttinen anemia voi kehittyä IVIg-hoidon jälkeen johtuen punasolujen nopeammasta hajoamisesta ja poistumisesta verenkierrosta. IVIg-hoitoa saavia potilaita on tarkkailtava kliinisten oireiden ja hemolyysoireiden varalta. (ks. kohta 4.8).

Neutropenia/leukopenia

Ohimenevää neutrofiilimäärän nousua ja/tai neutropeniakohtauksia, joskus vakavia, on raportoitu IVIg-hoidon jälkeen. Tämä tapahtuu tyypillisesti tunteja tai päiviä IVIg-annostelun jälkeen ja häviää itsestään 7–14 vuorokauden kuluessa.

Verensiirtoon liittyvä akuutti keuhkovaurio (TRALI)

IVIg:tä saaneilla potilailla on raportoitu akuuttia ei-sydänperäistä keuhkoödeemaa [verensiirtoon liittyvä akuutti keuhkovaurio (TRALI)]. TRALI:lle ovat ominaisia vakava hapenpuute, hengenahdistus, tiheä hengitys, syanoosi, kuume ja alentunut verenpaine. TRALI:n oireet kehittyvät tyypillisesti verensiirron aikana tai 6 tunnin kuluessa verensiirrosta, usein 1–2 tunnin kuluttua. Siksi IVIg:tä saavia potilaita on seurattava, ja IVIg-infuusio on välittömästi keskeytettävä, jos keuhkoihin liittyviä haittavaikutuksia ilmenee. TRALI on mahdollisesti henkeä uhkaava tila, joka vaatii välitöntä tehohoitoa.

Vaikutukset serologisten testien tuloksiin

Potilaan vereen passiivisesti siirtyneiden vasta-aineiden ohimenevä lisäys immunoglobuliiniannostelun jälkeen saattaa aiheuttaa harhaanjohtavia positiivisia tuloksia serologisessa diagnostiikassa.

Punasoluantigeenien, kuten A, B, ja D, vasta-aineiden passiivinen siirtyminen saattaa häiritä joitakin serologisia punasolujen allovasta-ainemäärityksiä, esim. suoraa antiglobuliinimääritystä (suora antiglobuliinikoe, suora Coombsin koe).

Taudinaiheuttajien siirtyminen

Ihmisen verestä tai plasmasta tehtyjen lääkevalmisteiden välityksellä tapahtuvien tartuntojen torjuntaan käytetään yleensä seuraavia keinoja: luovuttajien valinta, spesifisten infektiomerkkiaineiden seulonta yksittäisistä luovutuseristä ja plasmapoolleista sekä virusten tehokas inaktivointi tai eliminointi valmistusvaiheissa. Silti ihmisen verestä tai plasmasta tehtyjä lääkevalmisteita käytettäessä tartunnan vaaraa ei pystytä sulkemaan kokonaan pois. Tämä koskee myös tuntemattomia ja uusia viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

Käytettyjen toimenpiteiden katsotaan tehoavan vaipallisiin viruksiin, joita ovat esimerkiksi HIV sekä hepatiitti B ja hepatiitti C -virukset.

Niistä saattaa olla jonkin verran hyötyä myös hepatiitti A -viruksen ja parvovirus B19:n kaltaisia vaipattomia viruksia vastaan.

Kliinisen kokemuksen perusteella näyttää onneksi siltä, etteivät hepatiitti A ja parvovirus B19 siirry immunoglobuliinien välityksellä, ja valmisteiden sisältämät vasta-aineet vaikuttanevat myös merkittävästi sen turvallisuuteen virustartuntojen suhteen.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 69 mg natriumia 100 ml:ssa, mikä on 3,45 % Maailman terveysjärjestön (WHO) suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisilla.

(Virheellinen) kohonnut lasko

Potilailla, jotka saavat IVIg-hoitoa, lasko (ESR) voi kohota virheellisesti (ei-tulehdusperäinen nousu).

Verenkierron (tilavuuden) ylikuormitus

Verenkierron (tilavuuden) ylikuormitus voi tapahtua, kun infusoidun IVIg:n (tai minkä tahansa muun veri- tai plasmaperäisen tuotteen) ja muiden samanaikaisten infuusioiden tilavuus aiheuttaa akuutin hypervolemian ja akuutin keuhkoödeeman.

Paikalliset pistoskohdan ihoreaktiot:

Pistoskohdassa on havaittu paikallisia reaktioita, joihin voi kuulua ekstravasaatio, infuusiokohdan eryteema, infuusiokohdan kutina ja näiden kaltaiset oireet.

Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimenpiteet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Elävät heikennetyt virusrokotteet

Immunoglobuliinin anto saattaa heikentää elävien heikennettyjen virusrokotteiden, kuten tuhkarokko-, vihurirokko-, sikotauti- ja vesirokkorokotteiden, tehoa 6 viikon–3 kuukauden ajaksi. Elävällä heikennetyllä rokotteella voidaan rokottaa, kun tämän lääkevalmisteiden antamisesta on kulunut kolme kuukautta. Tuhkarokkorokotuksen teho voi heikentyä vuoden ajaksi. Edellä mainitun takia tulee potilailta, joille annetaan tuhkarokkorokotus, tarkistaa heidän vasta-ainetasonsa.

Loop-diureetit

Loop-diureettien samanaikaisen käytön välttäminen.

Verensokerin mittaus

Jotkin verensokerin mittausjärjestelmät (kuten glukosidehydrogenaasi pyrrolokinoliinikiniiniin [GDH-PQQ] ja glukosioksidoreduktaasiväriaineeseen perustuvat menetelmät) erehtyvät pitämään Octagam 100 mg/ml:n sisältämää maltoosia (90 mg/ml) glukosina. Tämä voi aiheuttaa virheellisen suuria glukosipitoisuuksia ja sen vuoksi turhaa insuliinin käyttöä, joka voi johtaa hengenvaaralliseen hypoglykemiaan. Toisaalta todellinen hypoglykemia voi jäädä hoitamatta, jos sitä ei suurelta näyttävien glukosipitoisuuksien takia lainkaan havaita. Käytettäessä Octagam 100 mg/ml -valmistetta tai muita maltoosia sisältäviä parenteraalisia valmisteita verensokeri on siksi mitattava glukosille spesifisellä menetelmällä.

Perehdy tarkasti verensokerin mittausjärjestelmän ja myös testiliuskojen tuotetietoihin ja varmista, että järjestelmä sopii käytettäväksi samaan aikaan maltoosia sisältävien parenteraalisten valmisteiden kanssa. Ellet ole varma, ota yhteys mittausjärjestelmän valmistajaan ja selvitä, sopiiko menetelmä käytettäväksi samaan aikaan maltoosia sisältävien parenteraalisten valmisteiden kanssa.

Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimenpiteet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Koska tämän lääkevalmisteen käyttöä raskaana olevilla ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, sitä tulisi käyttää raskaana olevilla vain varovaisuutta noudattaen. IVIg-valmisteiden on osoitettu läpäisevän istukan, erityisesti kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Kliiniset kokemukset immunoglobuliinin käytöstä kuitenkin osoittavat, ettei se todennäköisesti aiheuta haittaa raskauden etenemiselle, sikiölle tai vastasyntyneelle.

Imetys

Koska tämän lääkevalmisteen käyttöä raskaana olevilla ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, sitä tulisi käyttää imettävillä äideillä vain varovaisuutta noudattaen. Immunoglobuliinit erittyvät ihmisen rintamaitoon. Ei ole odotettavissa negatiivisia vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin.

Hedelmällisyys

Immunoglobuliineista saadut kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole odotettavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Octagam 100 mg/ml -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Hoidon aikana haittavaikutuksia saavien potilaiden tulisi kuitenkin odottaa niiden häviämistä ennen ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ihmisen normaalien immunoglobuliinien aiheuttamiin haittavaikutuksiin (alenevassa esiintymisjärjestyksessä) lukeutuvat (ks. myös kohta 4.4):

- vilunväristykset, päänsärky, huimaus, kuume, oksentelu, allergiset reaktiot, pahoinvointi, nivelkipu, alhainen verenpaine ja kohtalainen alaselkäkipu
- ohimenevät hemolyytiset reaktiot erityisesti veriryhmiin A, B ja AB kuuluvilla potilailla ja (harvoin) verensiirtoa vaativa hemolyytinen anemia
- (harvoin) äkillinen verenpaineen aleneminen ja yksittäisissä tapauksissa anafylaktinen sokki, silloinkin kun potilas ei ole osoittanut yliherkkyyttä aiempien annostelujen yhteydessä
- (harvoin) ohimenevät ihoreaktiot (ml. ihon punahukka – esiintymistiheys tuntematon)

- (hyvin harvoin) tromboemبولiset reaktiot, kuten sydäninfarkti, aivoinfarkti, keuhkoembolia, syvät laskimotukokset
- tapauksia, joissa potilaalla on ollut korjaantuva (reversible) aseptinen meningiitti
- tapauksia, joissa seerumin kreatiniinipitoisuus on kohonnut, ja/tai akuutti munuaisten vajaatoiminta
- tapauksia, joissa potilaalla on ollut verensiirtoon liittyvä akuutti keuhkovaurio (TRALI).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Alla esitetty taulukko on MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukainen (elinjärjestelmäluokka ja suositeltu termi).

Esiintymistiheys on määritetty seuraavien kriteerien mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten esiintymistiheys Octagam 100 mg/ml -valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa:

MedDRA-elinjärjestelmäluokka (SOC) seuraavassa järjestyksessä:	Haittavaikutus	Esiintymistiheys potilasta kohti	Esiintymistiheys infusiota kohti
Veri ja imukudos	anemia, leukopenia, lymfopenia	melko harvinainen	melko harvinainen
Immuunijärjestelmä (ks. kohta 4.4)	yliherkkyys	yleinen	yleinen
Silmät	näön hämärtyminen	melko harvinainen	melko harvinainen
Hermosto	päänsärky	hyvin yleinen	yleinen
	huimaus	yleinen	melko harvinainen
	parestesia, vapina	melko harvinainen	melko harvinainen
	aivoverisuonitapahtuma (ks. kohta 4.4), hypestesia, aivoinfarkti	melko harvinainen	harvinainen
Sydän	takykardia	yleinen	melko harvinainen
Verisuonisto	hypertensio	yleinen	yleinen
	tromboosi (ks. kohta 4.4)	melko harvinainen	harvinainen
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi	yleinen	yleinen
	oksentelu	yleinen	melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihaskipu, raajojen kipu	yleinen	melko harvinainen
	selkäkipu, nivelkipu, lihaskouristukset	melko harvinainen	melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	dyspnea	melko harvinainen	melko harvinainen
	keuhkoembolia (ks. kohta 4.4)	melko harvinainen	harvinainen
	kuume	yleinen	yleinen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsytys, injektiokohdan reaktio, vilunväristykset	yleinen	melko harvinainen
	rintakipu, voimattomuus, perifeerinen turvotus, huonovointisuus	melko harvinainen	melko harvinainen
Tutkimukset	maksan entsyymien lisääntyminen, positiivinen Coombsin testi	yleinen	melko harvinainen
	hemoglobiiniarvon lasku	melko harvinainen	melko harvinainen

Seuraavia reaktiota on raportoitu Octagam 100 mg/ml -valmisteella markkinoille tulon jälkeen saaduista kokemuksista.

Saatavilla olevista tiedoista ei voida päätellä markkinoille tulon jälkeen raportoitujen reaktioiden esiintymistiheyttä.

MedDRA-elinjärjestelmäluokka (SOC) seuraavassa järjestyksessä:	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Veri ja imukudos	hemolyyttinen anemia	tuntematon
Immuunijärjestelmä (ks. kohta 4.4)	anafylaktinen sokki anafylaktinen reaktio anafylaktoidinen reaktio angioödeema kasvojen turvotus	tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	nesteen kertyminen (pseudo)hyponatremia	tuntematon tuntematon
Psyykkiset häiriöt	sekavuustila agitaatio ahdistuneisuus hermostuneisuus	tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon
Hermosto	aseptinen meningiitti tajunnan menetys puhehäiriöt migreeni valonarkuus	tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon
Silmät	näön heikkeneminen	tuntematon
Sydän	sydäninfarkti (ks. kohta 4.4) angina pectoris bradykardia palpitaatiot syanoosi	tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon
Verisuonisto	verenkierron romahtaminen perifeerinen verenkiertohäiriö laskimotulehdus hypotensio kalpeus	tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hengityshäiriö keuhkoödeema bronkospasmi hypoksia yskä	tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon

MedDRA-elinjärjestelmäluokka (SOC) seuraavassa järjestyksessä:	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Ruoansulatuselimistö	ripuli vatsakipu	tuntematon tuntematon
Iho ja ihonalainen kudosis	ihon hilseily urtikaria ihottuma erytematoottinen ihottuma dermatiitti pruritus alopesia eryteema	tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudosis	niskakipu lihasheikkous tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys	tuntematon tuntematon tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	akuutti munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4) munuaiskipu	tuntematon tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	ödeema influenssan kaltainen sairaus kuumat aallot punastelu palelu kuumuuden tunne hyperhidroosi rintavaivat letargia polttava tunne	tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon
Tutkimukset	verensokerimittaus virheellisesti positiivinen (ks. kohta 4.4)	tuntematon

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Katso lisätietoa valikoiduista haittavaikutuksista, kuten yliherkkyysoireet, tromboembolia, akuutti munuaisten vajaatoiminta, aseptinen meningiitti ja hemolyyttinen anemia, kohdasta 4.4.

Pediatriset potilaat

Octagam 50 mg/ml -valmisteella suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa useimmat lapsilla havaitut haittavaikutukset luokiteltiin lieviksi, ja useimmat lapset reagoivat yksinkertaisiin toimenpiteisiin, kuten infuusionopeuden vähentämiseen tai infuusion väliaikaiseen keskeyttämiseen. Kaikki haittavaikutukset olivat IVIg-valmisteille tunnettuja. Yleisin pediatrisilla potilailla havaittu haittavaikutus oli päänsärky.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostus voi johtaa liialliseen nestekuormitukseen ja hyperviskositeettiin erityisesti riskipotilailla, joihin kuuluvat vauvat, iäkkäät potilaat ja sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunoseerumit ja immunoglobuliinit: ihmisen normaali immunoglobuliini, iv., ATC-koodi: J06BA02.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää lähinnä immunoglobuliinia G (IgG), jolla on laaja kirjo vasta-aineita erilaisia tartunnanaiheuttajia vastaan.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää saman IgG-vaikutuksen kuin normaaliväestölläkin on. Se on yleensä valmistettu vähintään 1 000 luovuttajan plasmapoolista. IgG-alaluokkien jakauma on hyvin lähellä ihmisen normaaliplasman jakaumaa. Riittävät annokset tätä lääkevalmistetta voivat palauttaa epätavallisen alhaiset IgG-arvot normaalitasolle.

Vaikutusmekanismia muissa käyttöaiheissa kuin korvaushoidossa ei ole täysin selvitetty.

Kliiniset tutkimukset

Octagam 100 mg/ml -valmisteen tehokkuudesta ja turvallisuudesta tehdyssä vaiheen III prospektiivisessä, avoimessa monikeskustutkimuksessa tutkittiin potilaita, jotka kärsivät idiopaattisesta (immuunista) trombosytopeenisestä purppurasta (ITP). Octagam 100 mg/ml -valmistetta annettiin infuusiona kahtena perättäisenä päivänä annoksena 1 g/kg/päivä, ja potilaita tarkkailtiin 21 päivää. Seurantakäynti tapahtui 63. päivänä infuusion jälkeen. Hematologisia parametreja tarkasteltiin päivinä 2–7, 14 ja 21.

Analyysissä oli mukana 116 henkilöä; 66 henkilöllä oli krooninen ITP, 49 henkilöllä juuri diagnosoitu sairaus, ja 1 otettiin mukaan tutkimukseen erehdyksessä (hänellä ei ollut ITP:tä), minkä vuoksi hänet jätettiin pois tehokkuusanalyysistä.

Kokonaisvaste koko analyysijoukossa oli 80 % (95 %:n luottamusväli: 73–87 %). Kliiniset vasteet olivat molemmissa (2) kohortissa samanlaiset: 82 % kroonisen ITP:n kohortissa ja 78 % juuri diagnosoitujen saaneiden kohortissa. Hoitoon vastanneilla verihutaleiden vasteen mediaaniaika oli 2 päivää, ja se vaihteli 1–6 päivään.

Koko tutkimuksessa suurin sallittu infuusionopeus oli 0,12 ml/kg/min. Siinä potilasryhmässä, jossa suurin infuusionopeus 0,12 ml/kg/min oli sallittu (n=90), saavutettiin suurin sallittu mediaani infuusionopeus 0,12 ml/kg/min (keskiarvo 0,10 ml/kg/min). Kaikkiaan 55 %:lla potilaista ilmeni jokin lääkehoitoon liittyvä haittavaikutus, joka oli ilmaantuvuudeltaan samanlainen kroonisen ITP:n ja juuri diagnosoidun ITP:n kohorteissa. Kaikki lääkehoitoon liittyvät haittavaikutukset olivat voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia, ja kaikki niistä paranivat. Yleisimmät haittavaikutukset olivat päänsärky, sydämen tiheilyöntisyys (pienetkin sykkeen muutokset, kuten > 10 lyöntiä/min, oli raportoitava) ja kuume. Kun infuusio annettiin nopeudella $\leq 0,08$ ml/kg/min, lääkehoitoon liittyviä, infuusiosta johtuvia haittavaikutuksia esiintyi 1 tunnin aikana/sisällä 32:lla henkilöllä 116:sta (28 %), kun taas antonopeudella 0,12 ml/kg/min vastaavia haittavaikutuksia oli ainoastaan 6 henkilöllä 54:stä (11 %) (jos haittavaikutus alkoi infuusion lopettamisen jälkeen, haittavaikutukseen liitettiin viimeisin käytetty antonopeus). Tutkimuslääkkeeseen liittyviä hemolyysitapauksia ei ollut. Infuusioon liittyvää intoleranssia lievittävää esihoitoa ei annettu, paitsi 1 potilaalle.

Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia

Retrospektiivinen tutkimus sisälsi tietoja 46 potilaasta, joilla on krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia ja joita oli hoidettu Octagam 50 mg/ml -valmisteella. Vaikuttavuusanalyysi sisälsi 24 potilasta, joista 11 ei ollut saanut hoitoa (ryhmä 1) ja 13 potilasta, jotka eivät olleet saaneet immunoglobuliineja 12 viikkoon ennen kuin Octagam 50 mg/ml -valmisteella -hoidon aloittamista (ryhmä 2). Ryhmä 3 sisälsi 13 muuta potilasta, joita oli esihoidettu immunoglobuliineilla (immunoglobuliinit annettu 12 viikkoa ennen Octagam 50 mg/ml -valmisteen antamisen aloittamista). Hoito katsottiin tehokkaaksi, mikäli ONLS-arvo (Overall Neuropathy Limitations Scale, neuropaattisten rajoitusten kokonaismittari) pieneni vähintään yhdellä pisteellä 4 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Ryhmissä 1 ja 2 pisteytys pieneni huomattavasti 41,7 prosentilla potilaista ($p = 0,02$). Vain 3:lla potilaalla 13:sta (23,08 %) ryhmässä 3 (esihoidettu IVIg:llä) ONLS parani; 10 potilaan tila pysyi ennallaan. ONLS:n ei odotettu paranevan merkittävästi potilailla, jotka olivat saaneet IVIg-esihoitoa. Tutkittujen potilaiden keski-ikä oli 65 vuotta, joka on korkeampi kuin muissa kroonista tulehduksellista demyelinoivaa polyneuropatiaa käsitävissä tutkimuksissa. Yli 65-vuotiailla potilailla vasteosuus oli pienempi kuin nuoremmilla potilailla. Tämä vastaa julkaistuja tietoja.

Dermatomyosiitti (DM)

Prospektiiviseen, kaksioisokkoutettuun, satunnaistettuun, lumekontrolloituun monikeskus-tutkimukseen osallistui kaikkiaan 95 dermatomyosiittia sairastavaa aikuispotilasta (iän keskiarvo 53 vuotta, ikäjakauma 22–79 vuotta, 75 % naispuolisia).

Ensimmäisen tutkimusjakson (16 viikkoa) aikana tutkimushenkilöt saivat joko 2 g/kg Octagam 100 mg/ml -valmistetta tai lumevalmistetta joka 4. viikko 4 infuusiosyklin ajan.

Tutkimushenkilöt saivat jatkaa edellistä DM-lääkehoitoaan (suurin sallittu annostus esimerkiksi kortikosteroideilla: annos, joka vastaa 20 mg prednisonia vuorokaudessa), jos heidän annostuksensa oli stabiili ennen tutkimukseen mukaan tuloa. Ensimmäisen tutkimusjakson aikana samanaikaisen DM-lääkityksen annostus oli pidettävä stabiilina ja noin 93 % potilaista sai kortikosteroideja (noin 50 % sai ≤ 10 mg:aa prednisonia vastaavan annoksen).

Hoitoon vastanneiden prosenttiosuus (TIS-pisteiden paranema ≥ 20 pistettä) viikolla 16 koko analyysijoukossa (FAS, Full Analysis Set) oli merkitsevästi suurempi Octagam 100 mg/ml -ryhmässä kuin lumevalmistetta saaneiden ryhmässä (78,72 % vs. 43,75 %; Ero: 34,97 % [95 %:n CI: 16,70; 53,24; $p = 0,0008$] ks. taulukko 1).

Taulukko 1. Paranemisen kokonaispistemäärä (TIS) – Hoitoon vastanneiden prosenttiosuudet viikolla 16

Analyysi	TIS-vaste	Octagam 100 mg/ml	Lume	Octagam 100 mg/ml ja lumevalmisteen ero
		N = 47	N = 48	
Ensisijainen (vähintään minimaalinen paranema)	Hoitoon vastanneiden lukumäärä (%)	37 (78,72 %)	21 (43,75 %)	
	Vasteiden ero			34,97
	[95 %:n CI] p-arvo ^a			[16,70; 53,24] 0,0008
Toissijainen	Hoitoon vastanneiden lukumäärä (%)	32 (68,09 %)	11 (22,92 %)	

Vähintään kohtalainen paranema	Vasteiden ero [95 %-n CI] p-arvo ^a			45,17 [27,31; 63,03] < 0,0001
Toissijainen Vähintään suuri paranema	Hoitoon vastanneiden lukumäärä (%)	15 (31,91 %)	4 (8,33 %)	
	Vasteiden ero [95 %-n CI] p-arvo ^a			23,58 [8,13; 39,03] 0,0062

^aCochran-Mantel-Haenszel -testi

”Vähintään kohtalaisen paraneman” määritelmä oli ≥ 40 pistettä TIS-mittarilla ja ”vähintään suuren paraneman” määritelmä oli ≥ 60 pistettä TIS-mittarilla, joka perustuu kuuteen päämittariin (CSM, Core Set Measures): manuaalinen lihasvoimatesti (MMT-8, Manual Muscle Testing), lääkärin arvioima taudin yleisaktiivisuus (GDA, Global Disease Activity), ekstramuskulaarinen aktiivisuus, potilaan arvioima GDA, terveystarkastus (HAQ, Health Assessment Questionnaire), lihasentsyymit. CI = luottamusväli (confidence interval); N = potilaiden lukumäärä (number of patients); TIS = paranemisen kokonaispistemäärä (total improvement score)

Avoimessa 24 viikon pituisessa avoimessa jatkojaksossa (OLE, Open Label Extension) 91 tutkimushenkilöä sai jatkohoitona 6 infuusiosykliä Octagam 100 mg/ml -valmistetta 4 viikon välein. Samanaikaisen immunosuppressiivihoidon vähentäminen sallittiin tämän jakson aikana ja 15 %:lla tutkimushenkilöistä kortikosteroidihoitoa voitiin vähentää.

Ensimmäisen jakson aikainen vaste säilyi Octagam 100 mg/ml -ryhmässä kaikkien tehon päätetapahtumien osalta viikon 40 loppuun asti. Lumeryhmän tutkimushenkilöt saavuttivat samanlaisen vasteen sen jälkeen, kun he olivat vaihtaneet Octagam 100 mg/ml -valmisteseen jatkojakson ajaksi (ks. taulukko 2).

Taulukko 2 Paranemisen kokonaispistemäärä (TIS) – Hoitoon vastanneiden prosenttiosuudet viikolla 40

TIS-vaste viikolla 40	Octagam 100 mg/ml	Lume/Octagam 100 mg/ml	Yhteensä
Hoitoon vastanneiden lukumäärä (%)			
Vähintään paranema	minimaalinen 32/45 (71,11 %)	32/46 (69,57 %)	64/91 (70,33 %)
95 %-n CI	57,87; 84,35	56,27; 82,86	60,94; 79,72

Koko tutkimuksen aikana annettiin yhteensä 664 infuusiosykliä Octagam 100 mg/ml -hoitoa. Kaikkiaan 62 tutkimushenkilöllä (65,3 %:lla) ilmeni 282 hoidon aikana häiritsevää tapahtumia, joiden katsottiin liittyvän tutkimuslääkkeeseen, ja suurin osa niistä oli voimakkuudeltaan lieviä (207/282).

Tutkimuksen aikana yksikään potilas ei täyttänyt intravaskulaarisen hemolyysin kriteereitä.

Tutkimuksen aikana suurin sallittu infuusionopeus pienennettiin arvosta 0,12 ml/kg/min arvoon 0,04 ml/kg/min. Altistuksen mukaan mukautetut tromboembolisten tapahtumien ilmaantuvuusprosentit olivat sekä lumelääkekontrolloidun jakson että koko tutkimuksen aikana johdonmukaisesti matalampia ”pienentämisen jälkeen”- analyysissä, (1,54 per 100 potilaskuukautta

ennen nopeuden pienentämistä ja 0,54 nopeuden pienentämisen jälkeen koko tutkimuksen osalta). Sen vuoksi dermatomyesiittipotilaille, joilla on riskitekijöitä, on suositeltavaa käyttää pienintä mahdollisinta infuusionopeutta (ks. myös kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Pediatrisille potilaille ei suoritettu erityisiä tutkimuksia Octagam 100 mg/ml -valmisteella. Octagam 50 mg/ml -valmisteella tehtiin kuitenkin prospektiivinen, avoin vaiheen III monikeskustutkimus 17 lapselle/nuorelle (mediaani-ikä 14,0 vuotta, ikäjakauma 10,5–16,8), jotka kärsivät primaareista immuunipuutoksista. Potilaita hoidettiin 6 kuukauden ajan. Kliininen tehokkuus oli tyydyttävä, sillä infektio- ja kuumepäivien sekä koulupoissaolojen määrä oli alhainen ja infektio-tyypit ja vakavuus olivat vastaavia kuin normaalilla väestöllä. Vakavia, sairaalahoitoa vaativia infektioita ei havaittu. Huomionarvoista on myös se, että infektioiden määrä oli alhaisempi, kun IgG:n plasmatasot pidettiin noin tasolla 6 g/l kuin jos IgG:n plasmatasot olivat noin 4 g/l.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Laskimoon annetun infuusion jälkeen ihmisen normaali immunoglobuliini on heti biologisesti täysin käytettävissä verenkierrossa.

Jakautuminen

Se jakaantuu suhteellisen nopeasti plasman ja ekstravaskulaaritalan kesken. Tasapaino intra- ja ekstravaskulaaritalan välillä saavutetaan noin 3–5 päivän kuluttua.

Eliminaatio

Ihmisen normaalin immunoglobuliinin puoliintumisaika on 26–41 vuorokautta immuunivajeesta kärsivillä potilailla mitattuna. Erityisesti primäärin immuunipuutostilan hoidossa puoliintumisajat vaihtelevat potilaskohtaisesti. Immuunivajeesta kärsiville potilaille ei ole tehty varsinaisia farmakokineettisiä tutkimuksia Octagam 100 mg/ml infuusionesteellä.

Immunoglobuliini ja IgG-kompleksit hajoavat retikuloendoteeliaalijärjestelmän soluissa.

Pediatriset potilaat

Pediatrisille potilaille ei suoritettu erityisiä tutkimuksia Octagam 100 mg/ml -valmisteella. Octagam 50 mg/ml -valmisteella tehtiin kuitenkin prospektiivinen, avoin vaiheen III monikeskustutkimus 17 lapselle/nuorelle (mediaani-ikä 14,0 vuotta, ikäjakauma 10,5–16,8), jotka kärsivät primaareista immuunipuutoksista. Potilaita hoidettiin 6 kuukauden ajan.

Hoidon aikana keskimääräinen C_{max} vakaassa tilassa oli $11,1 \pm 1,9$ g/l; keskimääräinen pohjataso oli $6,2 \pm 1,8$ g/l. Kokonais-IgG:n terminaalinen puoliintumisaika oli 36 ± 11 päivää ja mediaani 34 päivää. Annetun IgG:n kokonaismäärä oli $3,7 \pm 1,4$ l ja kokonaispuhdistuma $0,07 \pm 0,02$ l/päivä.

Tuhkarokon profylaksi ennen altistumista / sen jälkeen

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty alttiille potilaille koskien *tuhkarokon profylaksia ennen altistusta / sen jälkeen*.

Octagam 100 mg/ml täyttää Center for Biologics Evaluation and Researchin (CBER) standardin mukaisen tuhkarokon vasta-aineiden vahvuusmäärittelyn vähimmäisrajan 0,36 x. Annostus perustuu farmakokineettisiin laskelmiin, joissa huomioidaan kehon paino, veritilavuus ja immunoglobuliinien puoliintumisaika. Nämä laskelmat ennakoivat seuraavaa:

- Seerumin titteri 13,5 päivän kuluttua = 270 mIU/ml (annos: 0,4 g/kg). Tämä antaa turvamarginaalin, joka on yli kaksi kertaa WHO:n suojatitteri 120 mIU/ml.
- Seerumin titteri 22 päivän kuluttua ($t_{1/2}$) = 180 mIU/ml (annos: 0,4 g/kg).

- Seerumin titteri 22 päivän kuluttua ($t_{1/2}$) = 238,5 mIU/ml (annos: 0,53 g/kg – profylaksi ennen altistumista)

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Immunoglobuliinit ovat ihmiskehon normaaleja aineosia. Eläimille tehtävät toistuvan annoksen toksisuus-, genotoksisuus- ja lisääntymistoksisuuskokeet eivät ole mahdollisia heterologisia proteiineja vastaan muodostuvien vasta-aineiden syntymisen ja niiden häiritsevän vaikutuksen takia. Valmisteen kliinisessä käytössä ei ole tullut esiin, että immunoglobuliineilla olisi syöpäkasvaimia tai mutaatioita aiheuttavaa vaikutusta, joten kokeellisia tutkimuksia eläimille ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maltoosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, ei myöskään muiden IVIg-valmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta
Lääkevalmiste on käytettävä heti ensimmäisen avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.
Pidä sisäpakkauksen ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Valmiste voidaan ottaa jääkaapista enintään 9 kuukauden yhtäjaksoiseksi ajaksi ≤ 25 °C:n lämpötilaan (viimeinen käyttöpäivämäärä ei saa ylittyä). Jakson loputtua valmistetta ei saa laittaa takaisin jääkaappiin vaan se on hävitettävä. Valmisteen ulkopakkaukseen tulee merkitä päivämäärä, jolloin se on otettu jääkaapista.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Pakkauskoot:

2 g/	20 ml
5 g/	50 ml
6 g/	60 ml
10 g/	100 ml
20 g/	200 ml
3 x 10 g/	3 x 100 ml
3 x 20 g/	3 x 200 ml
30 g/	300 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

20 ml liuosta 30 ml:n injektio-pullossa.
50 ml liuosta 70 ml:n pullossa.

60 ml liuosta 70 ml:n pullossa.
100 ml liuosta 100 ml:n pullossa.
200 ml liuosta 250 ml:n pullossa.
300 ml liuosta 300 ml:n pullossa.

Injektiopullot/pullot on valmistettu tyyppin II lasista ja ne on suljettu kumitulpalla (bromobutyyliä).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiste on lämmitettävä huoneen- tai kehonlämpöiseksi ennen käyttöä.
Liuoksen on oltava kirkasta tai hieman opaaliin vivahtavaa ja väritöntä tai vaaleankeltaista.
Sameita liuoksia tai liuoksia, joissa on sakkaa, ei saa käyttää.
Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Octapharma AB
112 75 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

27250

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.10.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.5.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.07.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Octagam 100 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humant normalt immunglobulin (IVIg)

En ml innehåller: Humant normalt immunglobulin (IVIg) 100 mg (renhet på minst 95 % IgG)

Varje flaska om 20 ml innehåller 2 g humant normalt immunglobulin.

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

Varje flaska om 60 ml innehåller 6 g humant normalt immunglobulin.

Varje flaska om 100 ml innehåller 10 g humant normalt immunglobulin.

Varje flaska om 200 ml innehåller 20 g humant normalt immunglobulin.

Varje flaska om 300 ml innehåller 30 g humant normalt immunglobulin.

Fördelning av IgG subklasser (ungefärliga värden):

IgG1 ca 60%

IgG2 ca 32%

IgG3 ca 7%

IgG4 ca 1%

Lägsta nivå IgG-antikroppar mot mässling är 9 IE/ml

Det maximala IgA-innehållet är 400 mikrogram/ml.

Framställt av blodplasma från humana givare.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 69 mg natrium per 100 ml, motsvarande 3,45 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Lösningen är klar till lätt opalescent och färglös till svagt gul. Lösningens pH är 4,5–5,0 och osmolaliteten är > 240 mosmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

IVIg-terapi 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-antikroppstitrer mot pneumokockpolysackarid- och polypeptidantigen vacciner.

Pre- och postexponeringsprofylax mot mässling hos vuxna, barn och ungdomar (0-18 år) som saknar immunitet mot mässling och hos vilka aktiv immunisering är kontraindicerat eller inte tillrådligt.

Officiella rekommendationer gällande användning av intravenösa humana immunglobuliner för pre-/postexponerings profylax och aktiv immunisering ska också beaktas.

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 polyradikuloneuropati (CIDP)
- Multifokal motorisk neuropati (MMN).

Immunmodulering hos vuxna vid:

- Aktiv dermatomyosit behandlad med immunhämmande läkemedel inklusive kortikosteroider, eller vid intolerans eller kontraindikationer mot dessa läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

IVIg-terapi ska initieras och övervakas under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av immunsystemsjukdomar.

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 (steady-state IgG-nivåer) ska uppnås. Den rekommenderade startdosen är 0,4–0,8 g/kg en gång följt av minst 0,2 g/kg 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-dalvärdet 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.

Pre- och postexponeringsprofylax mot mässling

Postexponeringsprofylax

Om en patient, som saknar immunitet mot mässling har exponerats för mässling bör en dos på 0,4 g/kg given snarast möjligt och inom 6 dagar åstadkomma en serumnivå på > 240 mIE/ml antikroppar mot mässling 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 på > 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 på > 240 mIE/ml antikroppar mot mässling i minst 2 veckor.

Preexponeringsprofylax

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 på > 240 mIE/ml antikroppar mot mässling i minst 22 dagar efter infusion.

Immunmodulering vid:

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 polyradikuloneuropati (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 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.

Dermatomyositis (DM)

2 g/kg uppdelat på lika stora doser under 2-5 dagar i följd var 4: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 underhållsvar (se avsnitt 5.1). 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 g/kg	var 3:e till var 4:e vecka
Sekundär immunbrist (enligt definition i avsnitt 4.1)	0,2-0,4 g/kg	var 3:e till var 4:e vecka
Pre-/postexponeringsprofylax mot mässling:		
Postexponeringsprofylax hos känsliga 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 på > 240 mIE/ml
Postexponeringsprofylax hos patienter med PID/SID	0,4 g/kg	Utöver underhållsbehandling ges en extra dos inom 6 dagar efter exponering
Preexponeringsprofylax 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
Immunomodulering:		
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 polyradikuloneuropati (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 under 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

Indikation	Dos	Doseringsintervall
Dermatomyosit (DM) hos vuxna	2 g/kg	var 4:e vecka, uppdelat på lika stora doser givet under 2-5 dagar i följd

Pediatrik 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 100 mg/ml ska ges som intravenös infusion med en initial hastighet av 0,6 ml/kg/tim 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 7,2 ml/kg/tim.

Hos patienter med risk för tromboemboliska biverkningar ska IVIg-produkter administreras med lägsta praktiskt genomförbara infusionshastighet och dos.

Patienter med dermatomyosit anses löpa högre risk för tromboemboliska händelser (se avsnitt 4.4) och ska därför övervakas noga och infusionshastigheten ska inte överstiga 2,4 ml/kg/tim.

För att infundera läkemedel som kan finnas kvar i infusionsslangen vid slutet av infusionen, kan slangen spolats med antingen 0,9 % koksaltlösning eller 5 % dextröslösning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen (humana immunglobuliner) eller mot något hjälpämne som anges i 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 90 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 underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Försiktighetsåtgärder

Potentiella komplikationer kan ofta undvikas genom att säkerställa att patienterna:

- inte är överkänsliga för humant normalt immunglobulin genom att initialt injicera produkten långsamt (0,6 till 1,2 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 stoppas. 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 och 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, dermatomyosit 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 minsta 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 sådana hjälpämnen övervägas. Octagam 100 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 förbättrad sekvestrering av RBC. IVIg-mottagare ska övervakas för kliniska tecken och symtom 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 akut 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 antikroppsinnehåll på ett betydande sätt bidrar till virussäkerheten.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 69 mg natrium per 100 ml, motsvarande 3,45 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

(Felaktigt) förhöjd erythrocytsedimentationshastighet

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

Cirkulatorisk överbelastning (volymöverbelastning)

Cirkulatorisk överbelastning (volymöverbelastning) kan inträffa när volymen av infuserad IVIg (eller annan blod- eller plasmahärledd produkt) och andra samtidigt 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 antikropps-nivån när mässlingvaccination planeras.

Loop-diuretika

Undvik samtidig behandling med loop-diuretika.

Blodglukostester

Vissa blodglukostester (till exempel sådana som är baserade på glukosdehydrogenaspyrrolokinolin-kinon (GDH-PQQ) eller oxidoreduktasmetoder för glukosbestämning med färgindikator) tolkar felaktigt maltosen (90 mg/ml) som finns i Octagam 100 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 eller till och med fatal hypoglykemi. Förekomst av verklig hypoglykemi kan även förbli obehandlad om hypoglykemistatus maskeras av en felaktigt förhöjd glukosavläsning. Det innebär att när Octagam 100 mg/ml eller andra parenterala maltoshaltiga produkter 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.

Pediatrisk 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 placentan 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 under graviditet 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 graviditetsförloppet förväntas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Octagam 100 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 100 mg/ml:

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens per patient	Frekvens per infusion
Blodet och lymfsystemet	anemi, leukopeni, lymfopeni	mindre vanlig	mindre vanlig
Immunsystemet (se avsnitt 4.4)	överkänslighet	vanlig	vanlig
Ögon	dimsyn	mindre vanlig	mindre vanlig
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	mycket vanlig	vanlig
	yrsel	vanlig	mindre vanlig
	parestesi, tremor	mindre vanlig	mindre vanlig
	cerebrovaskulär händelse (se avsnitt 4.4), hypoestesi, cerebral infarkt	mindre vanlig	sällsynt
Hjärtat	takykardi	vanlig	mindre vanlig
Blodkärl	hypertoni	vanlig	vanlig
	trombos (se 4.4)	mindre vanlig	sällsynt
Magtarmkanalen	illamående	vanlig	vanlig
	kräkningar	vanlig	mindre vanlig
Muskuloskeletal systemet och bindväv	myalgi, smärta i extremiteterna	vanlig	mindre vanlig
	ryggsmärta, artralgi, muskelryckningar	mindre vanlig	mindre vanlig
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	dyspné	mindre vanlig	mindre vanlig
	lungemboli (se 4.4)	mindre vanlig	sällsynt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	feber	vanlig	vanlig
	trötthet, reaktion vid injektionsstället, köldfrossa	vanlig	mindre vanlig
	bröstsmärta, asteni, perifer svullnad, allmän sjukdomskänsla	mindre vanlig	mindre vanlig
Undersökningar	förhöjda leverenzymvärden, positivt Coombs test	vanlig	mindre vanlig
	minskat hemoglobin	mindre vanlig	mindre vanlig

Följande biverkningar har rapporterats efter marknadsföring av Octagam 100 mg/ml:

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

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	hemolytisk anemi	ingen känd frekvens
Immunsystemet (se avsnitt 4.4)	anafylaktisk chock	ingen känd frekvens
	anafylaktisk reaktion	ingen känd frekvens
	anafylaktoid reaktion	ingen känd frekvens

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
	angioödem ansiktsödem	ingen känd frekvens ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	hypervolemi (pseudo)hyponatremi	ingen känd frekvens ingen känd frekvens
Psykiska störningar	tillstånd av förvirring agitation ångest nervositet	ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	aseptisk meningit medvetslöshet talstörningar migrän ljuskänslighet	ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens
Ögon	nedsatt syn	ingen känd frekvens
Hjärtat	hjärtinfarkt (se 4.4) angina pectoris bradykardi palpitationer cyanos	ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens
Blodkärl	cirkulatorisk kollaps störningar i perifera cirkulationssystemet flebit hypotoni blekhet	ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	andningssvikt lungödem bronkospasm hypoxi hosta	ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	diarré buksmärta	ingen känd frekvens ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	hudfjällning nässelfeber utslag erytematösa utslag dermatit klåda håravfall erytem	ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	nacksmärta muskelsvaghet muskuloskeletal stelhet	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	ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
	rodnad förnimmelse av kyla förnimmelse av värme hyperhidros obehag i bröstet letargi brännande känsla	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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

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: J06BA02.

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 vanligen ur plasmapooler från minst 1 000 donatorer. 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 trombocyt svar 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 polyradikuloneuropati (CIDP)

I en retrospektiv studie ingick data från 46 patienter med kronisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (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.

Dermatomyositis (DM):

Totalt 95 vuxna patienter (genomsnittlig ålder 53 år, intervall 22-79 år; 75 % kvinnor) med dermatomyositis skrevs in i en prospektiv, dubbelblind, randomiserad placebokontrollerad multicenterstudie.

Under den första perioden (16 veckor) fick försökspersoner antingen 2 g/kg Octagam 100 mg/ml eller placebo var 4:e vecka i 4 infusionscykler.

Försökspersoner kunde stå kvar på sin tidigare DM-behandling (högsta dos, t.ex. för kortikosteroider: motsvarande 20 mg/dag prednison) om de stod på stabil dos före inskrivning. Under den första perioden var dosen av samtidig DM-behandling tvungen att hållas stabil och cirka 93 % av försökspersoner fick kortikosteroider (med cirka 50 % behandlade med motsvarande ≤ 10 mg/dag prednison).

Andelen individer som svarade på behandling (fastställt genom förbättring med 20 poäng på TIS) vecka 16 i det fullständiga analyssetet (FAS) var signifikant högre i gruppen som fick Octagam 100 mg/ml än i placebogruppen (78,72 % jämfört med 43,75 %; skillnad: 34,97 % [95 % KI: 16,70, 53,24; $p = 0,0008$] (se tabell 1).

Tabell 1. Total förbättringspoäng (TIS) – Andel patienter som svarade på behandling vecka 16

Analys	Svar enligt TIS	Octagam 100 mg/ml N = 47	Placebo N = 48	Skillnad Octagam 100 mg/ml – placebo
Primär				
Som minst en minimal förbättring	Antal (%) som svarade på behandling	37 (78,72 %)	21 (43,75 %)	
	Svarsfrekvensskillnad			34,97
	[95 % KI] p-värde ^a			[16,70, 53,24] 0,0008
Sekundär				
Som minst en måttlig förbättring	Antal (%) som svarade på behandling	32 (68,09 %)	11 (22,92 %)	
	Svarsfrekvensskillnad			45,17
	[95 % KI] p-värde ^a			[27,31, 63,03] < 0,0001
Sekundär				
Som minst en stor förbättring	Antal (%) som svarade på behandling	15 (31,91 %)	4 (8,33 %)	
	Svarsfrekvensskillnad			23,58
	[95 % KI] p-värde ^a			[8,13, 39,03] 0,0062

^aCochran-Mantel-Haenszel-test

‘Som minst en måttlig förbättring’ definierad som ≥ 40 poäng på TIS-skalan och ‘Som minst en stor förbättring’ som ≥ 60 poäng på TIS-skalan. baserad på sex grundläggande utfallsmått (CSM, *core set measures*): manuell muskeltestning enligt MMT-8, global sjukdomsaktivitet (GDA) bedömd av läkare, extramuskulär aktivitet, GDA bedömd av patienten, hälsobedömning enligt frågeformuläret HAQ, muskelenzymer.

KI = konfidensintervall; N = antal patienter; TIS = poäng total förbättring.

I den 24 veckor långa öppna förlängningsperioden (OLE) fick 91 försökspersoner ytterligare 6 infusionscyklar med Octagam 100 mg/ml var 4:e vecka. Minskning av samtidig immunsupprimerande behandling var tillåten under denna period och hos 15 % av försökspersoner kunde kortikosteroiddosen trappas ner.

För alla effektmått, till och med vecka 40, bibehölls svaret från den första perioden i gruppen som fick

Octagam 100 mg/ml. Försökspersoner i placebogrupperna uppnådde ett liknande svar efter byte till Octagam 100 mg/ml i förlängningsperioden (se tabell 2).

Tabell 2. Total förbättringspoäng (TIS) – Andel patienter som svarade på behandling vecka 40

TIS-svar vecka 40	Octagam 100 mg/ml	Placebo/Octagam 100 mg/ml	Totalt
Antal patienter (%) som svarade om minst en minimal förbättring	32/45 (71,11 %)	32/46 (69,57 %)	64/91 (70,33 %)
95 % KI	57,87; 84,35	56,27; 82,86	60,94; 79,72

Totalt 664 infusionscykler med Octagam 100 mg/ml administrerades under hela studien. Totalt 62 försökspersoner (65,3 %) upplevde 282 behandlingsrelaterade biverkningar som bedömdes vara relaterade till prövningsläkemedel, av vilka flertalet var lindriga (207/282).

Under studien uppfyllde inga patienter kriterierna för intravaskulär hemolys.

Under studien implementerades en sänkning av den högsta tillåtna infusionshastighet från 0,12 ml/kg/min till 0,04 ml/kg/min. För både den placebokontrollerade perioden och för studien i sin helhet var frekvensen av exponeringsjusterade tromboemboliska händelser konsekvent lägre i analyser efter att sänkningen implementerats (1,54 per 100 patientmånader före och 0,54 efter reduktion för studien i sin helhet. Det rekommenderas därför att använda lägsta möjliga infusionshastighet hos DM-patienter med riskfaktorer (se även avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Inga specifika studier på den pediatrika populationen har utförts med Octagam 100 mg/ml. 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. Den kliniska effekten var tillfredsställande, liksom antalet dagar med infektioner eller feber. Antalet dagar med skolfrånvaro var få, och infektionernas typ och allvarlighetsgrad kunde jämföras med vad som observerades hos den normala populationen. Inga allvarliga infektioner som ledde till intagning på sjukhus noterades. Värt att notera är också att antalet infektionsepisoder var lägre när plasmanivåerna av IgG låg kring 6 g/L än när plasmanivåerna av IgG låg kring 4 g/L.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 kompartiment.

Eliminering

Humant normalt immunglobulin har en genomsnittlig halveringstid på ungefär 26–41 dagar, när den mätts hos patienter med immundefekter. Denna halveringstid kan variera från patient till patient, speciellt vid primär immunbrist. För Octagam 100 mg/ml har inga formella farmakokinetiska data från patienter med immundefekter samlats in.

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

Pediatrik population

Inga specifika studier på den pediatrika populationen har utförts med Octagam 100 mg/ml. 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 terminala halveringstiden för totalt IgG var 36 ± 11 dagar med ett medianvärde på 34 dagar. Distributionsvolymen för totalt IgG var $3,7 \pm 1,4$ L och totalt clearance var $0,07 \pm 0,02$ L/dag.

Pre-/postexponeringsprofylax mot mässling

Inga kliniska studier har genomförts hos mottagliga patienter beträffande *Pre-/postexponeringsprofylax mot mässling*.

Octagam 100 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:

- Serumnivåer 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 nivå på 120 mIE/ml
- Serumnivåer efter 22 dagar ($t_{1/2}$) = 180 mIE/ml (dos: 0,4 g/kg)
- Serumnivåer efter 22 dagar ($t_{1/2}$) = 238,5 mIE/ml (dos: 0,53 g/kg – preexponeringsprofylax).

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 experimenterade studier i heterologa arter genomförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Maltos
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

På grund av frånvaro av kompatibilitetsstudier, får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel och inte heller med andra IVIg-produkter.

6.3 Hållbarhet

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2-8 °C). Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Produkten kan tas ut ur kylskåpet för en sammanhängande period om högst 9 månader (utan att utgångsdatum överskrids) och förvaras vid en temperatur ≤ 25 °C. Vid slutet av denna period ska produkten inte sättas tillbaka i kylskåpet igen utan ska kasseras. Datumet när produkten togs ut ur kylskåpet ska noteras på kartongen.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter den första öppningen finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlekar:

2 gi	20 ml
5 gi	50 ml
6 gi	60 ml
10 gi	100 ml
20 gi	200 ml
3 x 10 gi	3 x 100 ml
3 x 20 gi	3 x 200 ml
30 gi	300 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

20 ml lösning i en 30 ml-injektionsflaska

50 ml lösning i en 70 ml-flaska

60 ml lösning i en 70 ml-flaska

100 ml lösning i en 100 ml-flaska

200 ml lösning i en 250 ml-flaska

300 ml lösning i en 300 ml-flaska

Injektionsflaskorna/flaskorna är tillverkade av typ II glas och förslutna med proppar av brombutylgummi.

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.

Lösningen ska inte användas om den är grumlig eller innehåller partiklar.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Octapharma AB
112 75 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27250

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.10.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 20.5.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.07.2024