

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Octagam 50 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

1 ml sisältää: ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg), 50 mg, (puhtaus vähintään 95 % IgG:tä)

Kukin 20 ml:n injektiopullo sisältää 1 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Kukin 50 ml:n pullo sisältää 2,5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Kukin 100 ml:n pullo sisältää 5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Kukin 200 ml:n pullo sisältää 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Kukin 500 ml:n pullo sisältää 25 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 4,5 IU/ml.

Maksimi IgA-pitoisuus on 200 mikrogrammaa/ml.

Valmistettu ihmisluovuttajien plasmasta.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää 35 mg natriumia 100 ml:ssa, mikä on 1,75 % 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 5,1–6,0, osmolaliteetti on ≥ 240 mosmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

- Primaarit immuunipuutosoireyhtymät (PID), joihin liittyy heikentynyt vasta-ainemuodostus
- 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-ainetiteri 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).

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 säätämään kullekin potilaalle yksilöllisesti kliinisen vasteen mukaan. Kehon painoon perustuvaa annosta voidaan joutua säätämään 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)

Suosittu 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:

Aloituseros: 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 ylläpitoasteen perusteella. Annostelu ja antoväli on sovittava sairauden yksilöllisen kulun mukaan.

Multifokaalinen motorinen neuropatia

Aloituseros: 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 ylläpitoasteen perusteella. 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 Ylläpitoannos: 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 |

| Käyttöaihe | Annos | Annostelutiheys |
|--|---|--|
| 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 | Ylläpitohoidon 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 ylläpitoannoksen 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 asetyylisalisyylihappoon |
| Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikulo-neuropatia (CIDP) | Aloituseros: 2 g/kg Ylläpitoannos: 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 Ylläpitoannos: 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 |

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 sovitettava 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 50 mg/ml annetaan infuusiona laskimoon aloitusnopeudella 1 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 5 ml/kg/h.

Infuusiolinja voidaan huuhdella ennen Octagam 50 mg/ml -infuusiota ja sen jälkeen joko 0,9-prosenttisella 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 kehittivät vasta-aineita IgA:ta vastaan, sillä IgA-vasta-aineita sisältävän valmisteen antaminen voi aiheuttaa anafylaktisen sokin.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää maltoosia 100 mg/ml (apuaine). Maltoosi vaikuttaa veren glukoosipitoisuuteen, mikä voi aiheuttaa virheellisen suuria glukoosipitoisuuksia 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 (1 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 kreatiniinipitoisuuden 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, alaselkikipu, 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.

Haittävaikutuksia 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 viskoosiuden 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 ja anamneesissa verisuonisairaus tai trombooseja, hankinnainen tai perinnöllinen trombofilia, pitkäaikainen immobilisaatio, vaikea hypovolemia tai veren viskoosiutta lisäävä sairaus).

Potilaille, joilla on lisääntynyt tromboembolisten haittävaikutusten 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 arvellaan mahdollisesti olevan suurentunut akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski, ja uudelleen sopivien väliajoin. Jos potilaalla on akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski, immunoglobuliini on syytä annostella laskimoon mahdollisimman hitaasti ja käyttää mahdollisimman pientä annosta. Jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee, on harkittava laskimoon annetun immunoglobuliinin annon lopettamista.

Vaikka munuaisten toimintahäiriöitä ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa koskevat raportit ovat liittyneet monien rekisteröityjen iv-immunoglobuliinivalmisteiden käyttöön, joissa on erilaisia apuaineita, kuten sakkaroosia, glukoosia ja maltoosia, sakkaroosia stabilointiaineena sisältävien tuotteiden osuus on erityisen suuri tästä kokonaismäärästä. Riskipotilailla pitää harkita sellaisen iv-immunoglobuliinivalmisteen käyttöä, joka ei sisällä tällaisia aineita. Octagam 50 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, pääasiallisesti granulositytteja, 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 aivoselkäydinnestetutkimukset, 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 hemolyyttistä anemiaa. 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 hemolyyttisten oireiden varalta. (ks. kohta 4.8).

Neutropenia/leukopenia

Ohimenevää neutrofiilimäärän laskua 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 immunoglobuliini-annostelun 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 infektioiden merkkiaineiden seulonta yksittäisistä luovutuseristä ja plasmapoolista, ja virusten tehokas inaktiointi 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 35 mg natriumia 100 ml:ssa, mikä on 1,75 % 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-, vihuriokko-, sikotauti- ja vesirokkorokotteiden, tehoa 6 viikon–3 kuukauden ajaksi. Elävällä heikennetyllä rokotteella voidaan rokottaa, kun tämän lääkevalmisteen 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 50 mg/ml -valmisteen sisältämää maltoosia (100 mg/ml) glukosina. Tämä voi aiheuttaa virheellisen suuria glukosipitoisuuksia infuusion aikana ja noin 15 tunnin ajan infuusion jälkeen 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 50 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 50 mg/ml -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Hoidon aikana hättävaihtuksia saavien potilaiden tulisi kuitenkin odottaa niiden häviämistä ennen ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

- vilunväristykset, päänsärky, huimaus, kuume, oksentelu, allergiset reaktiot, pahoinvointi, nivelkipu, alhainen verenpaine ja kohtalainen alaselkikipu
- ohimenevät hemolyttiset reaktiot erityisesti veriryhmiin A, B ja AB kuuluvilla potilailla ja (harvoin) verensiirtoa vaativa hemolyttinen 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) tromboemoliset 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 hättävaihtuksista

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

Yleisyyden arvioinnissa on käytetty seuraavia kriteereitä: 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).

Hättävaihtukset on esitetty kussakin elinluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Hättävaihtusten esiintymistiheys Octagam 50 mg/ml -valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa:

| MedDRA-elinjärjestelmäluokka (SOC) seuraavassa järjestyksessä: | Hättävaihtus | Esiintymistiheys potilasta kohti | Esiintymistiheys infuusiota kohti |
|---|---------------------|---|--|
| Veri ja imukudos | leukopenia | melko harvinainen | melko harvinainen |
| Immuunijärjestelmä (ks. kohta 4.4) | yliherkkyys | hyvin yleinen | yleinen |
| Hermosto | päänsärky | hyvin yleinen | yleinen |
| Sydän | takykardia | melko harvinainen | melko harvinainen |
| Verisuonisto | hypertensio | yleinen | melko harvinainen |

| | | | |
|---|---|-------------------|-------------------|
| Ruoansulatuselimistö | pahoinvointi | yleinen | melko harvinainen |
| | oksentelu | yleinen | melko harvinainen |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | selkäkipu | yleinen | melko harvinainen |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | kuume | yleinen | melko harvinainen |
| | väsymys, injektiokohdan reaktio, vilunväristykset | yleinen | melko harvinainen |
| | rintakipu | melko harvinainen | melko harvinainen |
| Tutkimukset | maksan entsyymien lisääntyminen | yleinen | melko harvinainen |

Seuraavia reaktiota on raportoitu Octagam 50 mg/ml -valmisteella markkinoilletulon 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 ravitseminen | nesteen kertyminen (pseudo)hyponatremia | tuntematon tuntematon |
| Psyykkiset häiriöt | sekavuustila agitaatio ahdistuneisuus hermostuneisuus | tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon |
| Hermosto | aivoverisuonitapahtuma (ks. kohta 4.4) aseptinen meningiitti tajunnan menetys puhehäiriöt migreeni huimaus tuntoaistin heikentyminen parestesia valonarkuus vapina | tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon 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 | tromboosi (ks. kohta 4.4) verenkierron romahtaminen periferinen verenkiertohäiriö | tuntematon tuntematon tuntematon |

| MedDRA-elinjärjestelmäluokka (SOC) seuraavassa järjestyksessä: | Haittavaikutus | Esiintymistiheys |
|--|--|--|
| | laskimotulehdus hypotensio kalpeus | tuntematon tuntematon tuntematon |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | hengityshäiriö keuhkoembolia (ks. kohta 4.4) keuhkoödeema bronkospasmi hypoksia dyspnea yskä | tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon |
| Ruoansulatuselimistö | ripuli vatsakipu | tuntematon tuntematon |
| Iho ja ihonalainen kudος | ihon hilseily urtikaria ihottuma erytematoottinen ihottuma dermatiitti pruritus alopesia eryteema | tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | artralgia myalgia raajojen kipu niskakipu lihaskouristukset lihasheikkous tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys | tuntematon tuntematon tuntematon 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 pahanolontunne rintavaivat voimattomuus letargia polttava tunne | tuntematon 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 yliherkkyysreaktiot, 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 pediatrialla potilailla havaittu haittavaikutus oli päänsärky.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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) trombosytopenisesta 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 diagnoosin saaneiden kohortissa. Hoitoon vastanneilla verihiutaleiden 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 tiheälyöntisyys (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 hemolyytitapauksia ei ollut. Infuusion liittyvää intoleranssia lievittävää esihoitoa ei annettu, paitsi 1 potilaalle.

Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia

Retrospektiivinen tutkimus sisälsi tietoja 46 potilaasta, joilla on krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia 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 vasteisuus oli pienempi kuin nuoremmilla potilailla. Tämä vastaa julkaistuja tietoja.

Pediatriset potilaat

Octagam 50 mg/ml -valmisteella tehtiin prospektiivinen, avoin vaiheen III monikeskustutkimus 17 lapselle/nuorelle (mediaani-ikä 14,0 vuotta, ikäjakauma 10,5–16,8), jotka kärsivät primääreistä immuunipuutoksista. Aiemmin hoidetut potilaat saivat 0,2 g/kg kolmen viikon välein kuuden kuukauden tutkimusjakson ajan. Naiivit potilaat saivat 0,4 g/kg kolmen viikon välein ensimmäisten kolmen kuukauden ajan, ja sen jälkeen 0,2 g/kg tutkimuksen loppuun saakka. Annoksia oli tarkistettava niin, että IgG-taso säilyi vähintään arvossa 4 g/l.

- Koulupoissaolopäivien lukumäärä: 11,2 päivää/potilas/vuosi
- Kuumepäivien lukumäärä: 4,1 päivää/potilas/vuosi
- Antibioottihoitopäivien lukumäärä: 19,3 päivää/potilas/vuosi
- Infektiopäivien lukumäärä: 29,1 päivää/potilas/vuosi.

Infektioiden vakavuus arvioitiin lieväksi. Vakavia, sairaalahoitoon johtaneita infektioita ei havaittu. Vakavia, sairaalahoitoa vaativia infektioita ei havaittu.

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 puoliintumisaajat vaihtelevat potilaskohtaisesti.

Immunoglobuliini ja IgG-kompleksit hajoavat retikuloendoteeliaalijärjestelmän soluissa.

Pediatriset potilaat

Octagam 50 mg/ml -valmisteella tehtiin 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. Keskimääräinen kokonais-IgG:n terminaalinen puoliintumisaika oli $35,9 \pm 10,8$ päivää ja mediaani 34 päivää. Keskimääräinen 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 50 mg/ml täyttää Center for Biologics Evaluation and Researchin (CBER) standardin mukaisen tuhkarokon vasta-aineiden vahvuusmäärityksen 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 lisääntymistoksisuuskoeket eivät ole mahdollisia heterologisia proteiineja vastaan muodostuvien vasta-aineiden syntyminen 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 Kestoaika

2 vuotta
Lääkevalmiste on käytettävä heti ensimmäisen avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C). Ei saa jäättyä.
Pidä sisäpakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

| Pakkauskoko | Sisältö | Pakkaus |
|-------------|------------|----------------------------|
| 1 g | 20 ml | 30 ml:n injektio­pullo |
| 2,5 g | 50 ml | 70 ml:n infuusiopullo |
| 5 g | 100 ml | 100 ml:n infuusiopullo |
| 10 g | 200 ml | 250 ml:n infuusiopullo |
| 2 x 10 g | 2 x 200 ml | 2 x 250 ml:n infuusiopullo |
| 3 x 10 g | 3 x 200 ml | 3 x 250 ml:n infuusiopullo |
| 25 g | 500 ml | 500 ml:n infuusiopullo |

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Injektio-/infuusiopullot on valmistettu tyy­pin II lasista (Ph. Eur.) ja suljettu bromobutyylikumitulpalla. Octagam 50 mg/ml -valmisteen pakkauksessa käytetyt osat eivät sisällä lateksia.

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

14940

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.5.2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.5.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.07.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Octagam 50 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humant normalt immunglobulin (IVIg)

1 ml innehåller: humant normalt immunglobulin (IVIg) 50 mg (renhet på minst 95 % IgG)

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

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

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

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

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

Fördelning av IgG subklasserna (ungefärliga värden):

IgG₁ ca 60%

IgG₂ ca 32%

IgG₃ ca 7%

IgG₄ ca 1%

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

Det maximala IgA-innehållet är 200 mikrogram/ml.

Framställt av blodplasma från humana givare.

Hjälpämne med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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-antikroppstiter mot pneumokockpolysackarid- och polypeptidantigenvacciner.

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-/postexponeringsprofylax 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
- Kawasakis sjukdom (tillsammans med acetylsalicylsyra, se avsnitt 4.2)
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)
- Multifokal motorisk neuropati (MMN).

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 ska uppnås (steady-state IgG-nivåer). Den rekommenderade startdosen är 0,4–0,8 g/kg en gång följt av minst 0,2 g/kg givet var 3:e-4:e vecka.
- Dosen som krävs för att ge en lägsta nivå av 6 g/l är i storleksordningen 0,2–0,8 g/kg/månad.
- Doseringsintervallet när jämvikt har erhållits varierar mellan 3–4 veckor.
- IgG-dalvärden ska mätas och bedömas i samband med infektion. För att minska frekvensen av bakteriella infektioner kan det bli nödvändigt att öka dosen och sikta på högre dalvärden.

Substitutionsterapi vid sekundär immunbrist (enligt definition i avsnitt 4.1)

Den rekommenderade dosen är 0,2-0,4 g/kg var 3:e-4:e vecka.

IgG-dalvärdet bör mätas och bedömas tillsammans med infektionsfrekvensen. Dosen ska justeras efter behov för att uppnå optimalt skydd mot infektioner; en ökning kan vara nödvändig hos patienter med ihållande infektion, en minskning av dosen kan övervägas när patienten förblir infektionsfri.

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 25 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.

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 |

| Indikation | Dos | Doseringsintervall |
|--|--------------------------|---|
| | | 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 |
| Immunmodulering: | | |
| Primär immunologisk trombocytopeni | 0,8-1 g/kg | dag 1, upprepas eventuellt en gång inom 3 dagar |
| | eller 0,4 g/kg/dag | 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 | i uppdelade doser under 2-5 dagar |
| | Underhållsdos: 1 g/kg | var 3:e vecka i uppdelade doser under 1-2 dagar |
| Multifokal motorisk neuropati (MMN) | Startdos: 2 g/kg | I uppdelade doser 2-5 dagar i följd |
| | Underhållsdos: 1 g/kg | varannan till var 4:e vecka |
| | eller 2 g/kg | eller var 4:e till var 8:e vecka i uppdelade doser i 2-5 dagar |

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 50 mg/ml ska ges som intravenös infusion med en initial hastighet av 1 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 5 ml/kg/tim.

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

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

Spårbarhet

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

För alla patienter krävs följande vid IVIg-administrering:

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

Om biverkningar uppstår måste antingen infusionshastigheten sänkas eller infusionen 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 (TEE) 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 iakttagas vid förskrivning och infusion av IVIg till överviktiga patienter och till patienter med preexisterande riskfaktorer för trombotiska händelser (som hög ålder, hypertension, diabetes mellitus och en bakgrund med vaskulär sjukdom eller trombosepisoder, patienter med förvärvad eller nedärvd trombofili, patienter med längre perioder av immobilitet, patienter med allvarlig hypovolemi, patienter med sjukdomar som ökar blodets viskositet).

Hos patienter som löper risk att drabbas av tromboemboliska biverkningar ska IVIg-produkter administreras med lägsta praktiskt möjliga infusionshastighet och dos.

Akut njursvikt

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

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

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

Aseptiskt meningitsyndrom (AMS)

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

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

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

Hemolytisk anemi

IVIg-produkter kan innehålla blodgruppsantikroppar som kan verka som hemolysiner och inducera immunglobulinbeläggning av erythrocyter (RBC) *in vivo*, vilket orsakar en positiv direkt antiglobulinreaktion (Coombs test) och i sällsynta fall hemolys. Hemolytisk anemi kan utvecklas efter IVIg-behandling på grund av 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 antikroppsinnehållet på ett betydande sätt bidrar till virussäkerheten.

Natriuminnehåll

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

(Felaktigt) förhöjd 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 samtidiga infusioner orsakar akut hypervolemi och akut lungödem.

Lokala reaktioner vid injektionsstället:

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

Pediatrisk population

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande försvagade virusvacciner

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

Loop-diuretika

Undvik samtidig behandling med loop-diuretika.

Blodglukostester

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

Pediatrik population

De listade biverkningarna gäller både för vuxna och barn.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

Säkerheten för detta läkemedel för användning 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 fertilitet förväntas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Tabelluppställning över biverkningar

Tabellen som presenteras nedan är upprättad enligt MedDRA-systemets klassificering av organ. Frekvenserna har utvärderats med hjälp av följande kriterier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje organklass presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad. Frekvens av biverkningar i kliniska studier med Octagam 50 mg/ml:

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

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

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

| MedDRA-klassificering av organsystem | Biverkning (före dragen termnivå) | Frekvens |
|---|---|--|
| Blodet och lymfsystemet | hemolytisk anemi | ingen känd frekvens |
| Immunsystemet (se avsnitt 4.4) | anafylaktisk chock anafylaktisk reaktion anafylaktoid reaktion angioödem ansiktsödem | ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens 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 | cerebrovaskulär händelse (se 4.4) aseptisk meningit medvetslöshet talstörningar migrän yrsel hypestesi parestesi ljuskänslighet darrningar | ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens |
| Ögon | nedsett 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 | trombos (se 4.4) cirkulatorisk kollaps störningar i perifera cirkulationssystemet flebit hypotoni blekhet | ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | andningssvikt lungemboli (se 4.4) lungödem bronkospasm hypoxi dyspné hosta | ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens |
| Magtarmkanalen | diarré buksmärtor | 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 | artralgi myalgi | ingen känd frekvens ingen känd frekvens |

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Pediatrik population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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 trombocytvar 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.

Pediatrisk population

En prospektiv öppen fas III-prövning utfördes med Octagam 50 mg/ml på 17 barn- och ungdomspatienter (medianålder 14,0 år, intervall från 10,5 till 16,8) som led av primära immunbristsjukdomar. Tidigare behandlade patienter fick 0,2 g/kg var 3:e vecka under de första 6 månaderna. Behandlingsnaiva patienter fick 0,4 g/kg var 3:e vecka under de första 3 månaderna, följt av 0,2 g/kg under resten av studieperioden. Dos och doseringsintervall behövde justeras i syfte att bibehålla ett dalvärde på minst 4 g/l.

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

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

5.2 Farmakokinetiska 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 kompartment.

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.

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

Pediatrisk population

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

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

Pre-/postexponeringsprofylax mot mässling

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

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

- Serumtitler 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 titrer på 120 mIE/ml

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Immunoglobuliner 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 immunoglobuliner, har inga experimentella 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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C). Får ej frysas.
Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Injektions-/infusionsflaskorna är tillverkade av typ II glas (Ph. Eur.) och förslutna med proppar av brombutylgummi.

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Produkten bör ha rums- eller kroppstemperatur före användning.
Lösningen ska vara klar till svagt opalescent och färglös eller blekgul.
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

14940

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 8.5.2000

Datum för den senaste förnyelsen: 21.5.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.07.2024