

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

KIOVIG 100 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Humant normalt immunglobulin (IVIg)

Én ml inneholder:

Humant normalt immunglobulin100 mg
(renhet på minst 98 % IgG)

Hvert hetteglass på 10 ml inneholder: 1 g humant normalt immunglobulin
Hvert hetteglass på 25 ml inneholder: 2,5 g humant normalt immunglobulin
Hvert hetteglass på 50 ml inneholder: 5 g humant normalt immunglobulin
Hvert hetteglass på 100 ml inneholder: 10 g humant normalt immunglobulin
Hvert hetteglass på 200 ml inneholder: 20 g humant normalt immunglobulin
Hvert hetteglass på 300 ml inneholder: 30 g humant normalt immunglobulin

Fordeling av IgG-subklasser (omtrentlige verdier):

$\text{IgG}_1 \geq 56,9 \%$
 $\text{IgG}_2 \geq 26,6 \%$
 $\text{IgG}_3 \geq 3,4 \%$
 $\text{IgG}_4 \geq 1,7 \%$

Det maksimale innholdet av IgA er 140 mikrogram/ml.

Fremstilt av plasma fra humane donorer.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Oppløsningen er klar eller svakt opaliserende, og fargeløs eller svakt gul.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

- Primære immunsviktsyndromer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon (se pkt. 4.4).
- Sekundær immunsvikt (SID) hos pasienter som lider av alvorlige eller tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten **påvist svikt av spesifikt antistoff (PSAF)*** eller serum IgG-nivåer på $< 4 \text{ g/l}$.

*PSAF = dersom det ikke oppnås minst en fordobling i IgG-antistofftiter etter antigenvaksiner med pneumokokkpolysakkarid og polypeptid

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

- Primær immun trombocytopeni (ITP), hos pasienter med høy risiko for blødning, eller før operasjon for å korrigere blodplatetallet.
- Guillain Barrés syndrom.
- Kawasaki sykdom (i forbindelse med acetylsalisylsyre; se pkt. 4.2).
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati (CIDP).
- Multifokal motorisk nevropati (MMN).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Substitusjonsterapi skal initieres og overvåkes under tilsyn av en lege med erfaring i behandling av immunsvikt.

Dosering

Dosen og doseplanen avhenger av indikasjonen.

Ved substitusjonsterapi kan det være nødvendig å tilpasse dosen til den enkelte pasienten, avhengig av farmakokinetisk og klinisk respons. Det kan være nødvendig å justere doser som er basert på kroppsvekt hos under- eller overvektige pasienter.

Følgende doseplan er ment som en veiledning.

Substitusjonsterapi ved primære immunsviktsyndromer

Doseplanen må oppnå en IgG-bunnverdi (målt før neste infusjon) på minst 5–6 g/l. Det tar tre til seks måneder etter terapistart før det oppnås likevekt (steady-state IgG-nivåer). Den anbefalte startdosen er 0,4–0,8 g/kg gitt én gang, etterfulgt av minst 0,2 g/kg gitt hver tredje til fjerde uke.

Dosen som kreves for å oppnå en IgG-bunnverdi på 5–6 g/l er i størrelsesordenen 0,2–0,8 g/kg/måned. Doseringsintervallet etter at steady state er oppnådd, varierer fra 3 til 4 uker.

IgG-bunnverdiene må måles og vurderes i forhold til forekomsten av infeksjon. Det kan bli nødvendig å øke dosene og ta sikte på høyere bunnverdier for å redusere forekomsten av bakterieinfeksjoner.

Sekundær immunsvikt (som definert i pkt. 4.1.)

Den anbefalte dosen er 0,2–0,4 g/kg hver tredje til fjerde uke.

IgG-bunnverdiene bør måles og vurderes i forhold til forekomsten av infeksjon. Dosen bør justeres etter behov for å oppnå optimal beskyttelse mot infeksjoner. Hos pasienter med vedvarende infeksjon kan det være nødvendig å øke dosen, mens en dosereduksjon kan vurderes hos pasienter som forblir infeksjonsfrie.

Primær immun trombocytopeni

Det finnes to alternative behandlingsplaner:

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

Behandlingen kan gjentas ved et eventuelt tilbakefall.

Guillain Barrés syndrom

0,4 g/kg/dag i 5 dager (gjenta eventuelt doseringen ved tilbakefall).

Kawasakis sykdom

2 g/kg må gis som en enkeltdose. Pasienter må samtidig få behandling med acetylsalisylsyre.

Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP)

Startdose: 2 g/kg i løpet av 2–5 påfølgende dager

Vedlikeholdsdoser:

1 g/kg i løpet av 1–2 påfølgende dager hver 3. uke.

Behandlingseffekten bør evalueres etter hver syklus. Dersom behandlingseffekten etter 6 måneder ikke er tilstrekkelig, bør behandlingen seponeres.

Dersom behandlingen er effektiv, bør langvarig behandling vurderes av lege basert på pasientens respons og vedlikeholdsrespons. Det kan være nødvendig å tilpasse doseringen og intervallene i henhold til hvert enkelt sykdomsforløp.

Multifokal motorisk nevropati (MMN)

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

Vedlikeholdsdose: 1 g/kg hver 2. til 4. uke eller 2 g/kg hver 4. til 8. uke over 2–5 dager.

Behandlingseffekten bør evalueres etter hver syklus. Dersom behandlingseffekten etter 6 måneder ikke er tilstrekkelig, bør behandlingen seponeres.

Dersom behandlingen er effektiv, bør langvarig behandling vurderes av lege basert på pasientens respons og vedlikeholdsrespons. Det kan være nødvendig å tilpasse doseringen og intervallene i henhold til hvert enkelt sykdomsforløp.

Anbefalt dose oppsummeres i følgende tabell:

Indikasjon	Dose	Injeksjonshyppighet
Substitusjonsterapi ved primær immunsvikt	startdose: 0,4–0,8 g/kg vedlikeholdsdose: 0,2–0,8 g/kg	hver 3.–4. uke for å oppnå IgG-bunnverdi på minst 5 – 6 g/l
Substitusjonsterapi ved sekundær immunsvikt	0,2–0,4 g/kg	hver 3.–4. uke for å oppnå IgG-bunnverdi på minst 5 – 6 g/l
<u>Immunmodulering:</u>		
Primær immun trombocytopeni	0,8–1 g/kg eller 0,4 g/kg/d	på dag 1, muligens gjentatt én gang innen 3 dager i 2–5 dager
Guillain Barrés syndrom	0,4 g/kg/d	i 5 dager
Kawasakis sykdom	2 g/kg	i én dose sammen med acetylsalisylsyre
Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati (CIDP)	startdose: 2 g/kg vedlikeholdsdose: 1 g/kg	i oppdelte doser over 2-5 dager hver 3. uke over 1-2 dager

Indikasjon	Dose	Injeksjonshyppighet
Multifokal motorisk nevropati (MMN)	startdose: 2 g/kg	gitt over 2–5 dager
	vedlikeholdsdose: 1 g/kg	
	eller 2 g/kg	
		hver 2.–4. uke
		eller hver 4.–8. uke over 2-5 dager

Pediatrisk populasjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger ingen evidens på at dosejustering er nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Eldre

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

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Humant normalt immunglobulin må infunderes intravenøst med en starthastighet på 0,5 ml/kg KV/t i 30 minutter. Hvis det tolereres godt (se pkt. 4.4), kan administrasjonshastigheten gradvis økes til maksimalt 6 ml/kg KV/t. Kliniske data fra et begrenset antall pasienter indikerer også at voksne PID-pasienter kan tolerere en infusjonshastighet opp til 8 ml/kg KV/t. For ytterligere forsiktighetsregler, se pkt. 4.4.

Dersom fortynning før infusjon er påkrevet, kan KIOVIG fortynnes med 5 % glukoseoppløsning til en endelig konsentrasjon på 50 mg/ml (5 % immunglobulin). For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se punkt 6.6.

Enhver infusjonsrelatert bivirkning bør behandles ved å redusere infusjonshastigheten eller ved å stanse infusjonen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor humane immunglobuliner, særlig hos pasienter med antistoffer mot IgA.

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Infusjonsreaksjon

Visse alvorlige bivirkninger (f.eks. hodepine, rødme, frysninger, myalgi, tungpustethet, takykardi, smerter nederst i ryggen, kvalme og hypotensjon) kan relateres til infusjonshastigheten. Den anbefalte infusjonshastigheten angitt under pkt. 4.2 må følges nøyaktig. Pasientene må overvåkes nøye for tegn til symptomer gjennom hele infusjonsperioden.

Visse bivirkninger opptrer hyppigere

- ved høy infusjonshastighet
- hos pasienter som får humant normalt immunglobulin for første gang eller, i sjeldne tilfeller, hvis det byttes humant normalt immunglobulin-produkt eller hvis det har gått lang tid siden forrige infusjon
- hos pasienter med en ubehandlet infeksjon eller underliggende kronisk inflammasjon.

Forsiktighetsregler

Potensielle komplikasjoner kan ofte unngås ved å sikre at pasientene:

- ikke er overfølsomme overfor humant normalt immunglobulin ved først å injisere produktet sakte (0,5 ml/kg KV/time);
- overvåkes tett og nøye for tegn til symptomer gjennom hele infusjonsperioden. Særlig må pasienter som ikke tidligere har tatt humant normalt immunglobulin, pasienter som har byttet fra et alternativt IVIg-produkt eller pasienter med langt intervall siden forrige infusjon, overvåkes på sykehuset i løpet av den første infusjonen og i den første timen etter første infusjon, for å oppdage mulige tegn på bivirkninger. Alle andre pasienter bør overvåkes i minst 20 minutter etter å ha fått legemidlet.

Hos alle pasienter krever administrasjon av IVIg:

- tilstrekkelig hydrering før det startes infusjon av IVIg
- overvåking av urinmengden
- overvåking av nivåene av serumkreatinin
- overvåking for tegn og symptomer på trombose
- vurdering av blodviskositeten hos pasienter med risiko for hyperviskositet
- unngåelse av samtidig bruk av loop-diuretika (se 4.5).

Ved bivirkninger må enten administrasjonshastigheten reduseres eller infusjonen stoppes. Hvilken behandling som er nødvendig, avhenger av typen bivirkninger og hvor alvorlige de er.

5 % glukoseoppløsning til fortynning bør revurderes dersom fortynning av KIOVIG til lavere konsentrasjoner er påkrevet for pasienter som lider av diabetes mellitus.

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner er sjeldne.

Anafylaksi kan utvikles hos pasienter

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

Ved sjokk bør standard medisinsk behandling for sjokkbehandling følges.

Tromboembolisme

Det er klinisk bevist at det er en sammenheng mellom administrasjon av IVIg og tromboemboliske hendelser, som for eksempel hjerteinfarkt, skader på kar i hjernen (inkludert slag), lungeemboli og dyp venetrombose, som antas å være relatert til en relativ økning i blodviskositeten gjennom en høy strøm

av immunglobulin hos pasienter med risiko. Det bør utøves aktsomhet ved foreskriving og infusjon av IVIg til overvektige pasienter og pasienter med eksisterende risikofaktorer for trombotiske hendelser (for eksempel tidligere aterosklerose, multiple kardiovaskulære risikofaktorer, høy alder, redusert minuttvolum, hypertensjon, bruk av østrogen, diabetes mellitus og som tidligere har hatt karsykdommer eller trombotiske episoder, pasienter med arvelige eller ikke-arvelige tromboemboliske sykdommer, hyperkoagulable tilstander, pasienter med langvarige perioder med immobilisering, pasienter med alvorlig hypovolemi, pasienter med sykdommer som øker blodviskositeten, pasienter med permanent vaskulærkateter og pasienter med høy dose og hurtig infusjon).

Hyperproteinemi, økt serumviskositet og påfølgende relativ pseudohyponatremi kan forekomme hos pasienter som behandles med IVIg. Leger må ta hensyn til dette, siden start av behandling mot ekte hyponatremi (dvs. å redusere fritt serumvann) hos disse pasientene kan føre til videre økning i serumviskositet og en mulig predisposisjon for tromboemboliske hendelser.

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

Akutt nyresvikt

Tilfeller av akutt nyresvikt er rapportert hos pasienter som gjennomgår IVIg-terapi. Disse omfatter akutt nyresvikt, akutt tubulær nekrose, proksimal tubulær nevropati og osmotisk nefrose. I de fleste tilfeller er det identifisert risikofaktorer, for eksempel nyresvikt, diabetes mellitus, hypovolemi, overvekt, samtidig bruk av nefrotoksiske legemidler, alder over 65, sepsis, hyperviskositet eller paraproteinemi.

Nyreparametrene må evalueres før infusjon av IVIg, særlig hos pasienter som vurderes å ha potensielt økt risiko for å utvikle akutt nyresvikt, og igjen ved passende intervaller. Hos pasienter med risiko for akutt nyresvikt bør IVIg-produkter administreres ved den laveste infusjonshastighet og dose som er praktisk mulig. Ved nedsatt nyrefunksjon bør det vurderes å avslutte IVIg-terapien.

Selv om disse rapportene om nyrefeil og akutt nyresvikt er forbundet med bruken av mange av de lisensierte IVIg-produktene som inneholder ulike hjelpestoffer som sukrose, glukose og maltose, utgjør de som inneholder sukrose som stabilisator, en uforholdsmessig høy andel. Hos pasienter i risikogruppen kan det vurderes å bruke IVIg-produkter som ikke inneholder disse hjelpestoffene. KIOVIG inneholder ikke sukrose, maltose eller glukose.

Transfusjonsassosiert akutt lungeskade (TRALI, Transfusion Related Acute Lung Injury)

Hos pasienter som får IVIg (inkludert KIOVIG), har det vært rapportert akutt ikke-kardiogen pulmonalt ødem (transfusjonsassosiert akutt lungeskade, TRALI). TRALI er karakterisert ved alvorlig hypoksi, dyspné, takypné, cyanose, feber og hypotensjon. Symptomer på TRALI utvikles vanligvis under eller i løpet av 6 timer etter en transfusjon, ofte i løpet av 1-2 timer. Pasienter som får IVIg må derfor overvåkes og IVIg-infusjon øyeblikkelig stoppes ved lungebivirkninger. TRALI er en potensielt livstruende tilstand som krever umiddelbar oppfølging på intensivavdeling.

Aseptisk meningitt-syndrom (AMS)

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

Pasienter som viser slike tegn og symptomer, må gjennomgå en grundig nevrologisk undersøkelse, inkludert CSF-studier, for å utelukke andre årsaker til meningitt.

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

Data etter markedsføring med KIOVIG viser ingen klar korrelasjon mellom AMS og høyere doser. Høyere forekomst av AMS ble observert hos kvinner.

Hemolytisk anemi

IVIg-produkter kan inneholde blodgruppeantistoffer som kan fungere som hemolysiner og føre til at røde blodceller blander seg med immunglobulin in vivo, noe som fører til en positiv direkte antiglobulinreaksjon (Coombs test) og, i sjeldne tilfeller, hemolyse. Hemolytisk anemi kan utvikles etter IVIg-behandling på grunn av økt sekvestrasjon av røde blodceller (RBC). Mottakere av IVIg skal overvåkes for kliniske tegn og symptomer på hemolyse. (Se pkt. 4.8).

Nøytropeni/leukopeni

En forbigående reduksjon i antallet nøytrofile og/eller episoder med nøytropeni, iblant alvorlige, har blitt rapportert etter behandling med IVIg. Dette skjer vanligvis i løpet av timer eller dager etter IVIg-administrasjon og bedres spontant i løpet av 7 til 14 dager.

Interferens med serologisk testing

Etter infusjon av immunglobulin kan den forbigående stigningen av ulike passive overførte antistoffer i pasientens blod føre til misvisende positive resultater ved serologisk testing.

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

Administrasjon av KIOVIG kan føre til falske positive resultater i analyser som avhenger av deteksjon av beta-D-glukaner for diagnose av soppinfeksjon. Dette kan vare flere uker etter infusjon av produktet.

Overførbare stoffer

KIOVIG er produsert fra humant plasma. Standardtiltakene for å forhindre infeksjoner på grunn av bruk av legemidler fremstilt av humant blod eller plasma omfatter valg av blodgivere, screening av enkeltdonasjoner og plasmapooler for spesifikke infeksjonsmarkører og bruk av effektive produksjonsmetoder for inaktivering/fjerning av virus. Til tross for dette kan ikke risikoen for å overføre infeksiose agens unngås fullstendig ved administrasjon av legemidler fremstilt fra humant blod eller plasma. Dette gjelder også ukjente eller nye virus og andre patogener.

De iverksatte tiltakene blir betraktet som effektive for innkapslede virus som HIV, HBV og HCV, og for de ikke-innkapslede virusene HAV og Parvovirus B19.

Det foreligger god klinisk erfaring som tyder på at hepatitt A eller Parvovirus B19 ikke overføres sammen med immunglobuliner, og det antas også at antistoffinnholdet utgjør et viktig bidrag til virussikkerheten.

Sporbarhet

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

Pediatrik populasjon

Det er ingen spesifikk risiko for den pediatriske populasjonen med hensyn til noen av bivirkningene over. Pediatriske pasienter kan være mer ømfintlige for volumoverbelastning (se pkt. 4.9).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Vaksiner med levende, svekkede virus

Administrasjon av immunglobulin kan i en periode på minst 6 uker og opptil 3 måneder redusere virkningen av vaksiner med levende, svekkede virus, som for eksempel meslinger, røde hunder, kusma og vannkopper. Etter administrasjon av dette produktet må det gå 3 måneder før det vaksineres med vaksiner med levende, svekkede virus. Ved meslinger kan denne svekkelsen vedvare i opptil 1 år. Derfor må antistoffstatusen kontrolleres hos pasienter som får meslingvaksine.

Fortynning av KIOVIG med en 5 % glukoseoppløsning kan føre til økte glukosenivåer i blod.

Loop-diuretika

Unngå samtidig bruk av loop-diuretika.

Pediatrisk populasjon

De nevnte interaksjonene gjelder både for voksne og barn.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten av dette legemidlet for bruk ved human graviditet er ikke fastslått i kontrollerte kliniske forsøk, og det bør derfor utvises forsiktighet hvis det gis til gravide og ammende kvinner.

IVIg-produkter har vist seg å gå over i morkaken, særlig i tredje trimester. Klinisk erfaring med immunglobuliner tyder på at det ikke forventes skadelige virkninger på graviditeten, eller på fosteret eller det nyfødte barnet.

Amming

Immunglobuliner utskilles i morsmelk og kan bidra til å beskytte den nyfødte mot patogener med mukosalt inngangsportal. Det forventes ingen negative effekter hos nyfødte/spedbarn som ammes.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Evnen til å kjøre bil og bruke maskiner kan påvirkes av noen uheldige reaksjoner i forbindelse med KIOVIG. Pasienter som opplever uheldige reaksjoner under behandlingen, bør vente til disse forsvinner før de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger som frysninger, hodepine, svimmelhet, feber, brekninger, allergiske reaksjoner, kvalme, artralgi, lavt blodtrykk og moderate smerter nederst i ryggen kan oppstå sporadisk.

I sjeldne tilfeller kan humane normale immunglobuliner forårsake et plutselig fall i blodtrykk og, i isolerte tilfeller, anafylaktisk sjokk, selv om pasienten ikke har vist tegn til overfølsomhet ved tidligere administrasjon.

Tilfeller av reversibel aseptisk meningitt og sjeldne tilfeller av forbigående kutane reaksjoner (inkludert kutan lupus erythematosus – frekvens ikke kjent) er observert med human normal immunglobulin. Reversible hemolytiske reaksjoner er blitt observert hos pasienter, særlig pasienter med blodgruppe A, B og AB. I sjeldne tilfeller kan det utvikles hemolytisk anemi som krever blodoverføring etter behandling med høye doser IVIg (se også pkt. 4.4).

Økning i serum kreatininnivå og/eller akutt nyresvikt er observert.

Svært sjelden: Tromboemboliske reaksjoner som hjerteinfarkt, slag, lungeemboli og dype venetromboser.

Tilfeller av transfusjonsassosiert akutt lungeskade (TRALI).

Bivirkningstabell

Tabellene nedenfor er i samsvar med organklassifiseringen i MedDRA-systemet (SOC og Preferred Term Level).). Tabell 1 viser bivirkningene fra kliniske studier og Tabell 2 viser bivirkninger etter markedsføring.

Hyppigheten er evaluert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvens-gruppering, er bivirkninger representert etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Hyppigheten av bivirkninger i kliniske studier med KIOVIG		
MedDRA Organklassesystem	Bivirkning	Hyppighet
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Bronkitt, nasofaryngitt	Vanlige
	Kronisk sinusitt, soppinfeksjon, infeksjon, nyreinfeksjon, sinusitt, øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon, bakteriell urinveisinfeksjon, aseptisk meningitt	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi, lymfadenopati	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet, anafylaktisk reaksjon	Mindre vanlige
Endokrine sykdommer	Sykdom i skjoldbruskkjertel	Mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæringssykdommer	Nedsatt appetitt	Vanlige
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet, angst	Vanlige
	Irritabilitet	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige
	Svimmelhet, migrene, parestesi, hypoestesi	Vanlige
	Amnesi, dysartri, dysgeusi, balanseforstyrrelser, tremor	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Konjunktivitt	Vanlige
	Øyesmerter, øyehevelser	Mindre vanlige
Sykdommer i øre og labyrint	Vertigo, væske i mellomøret	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Takykardi	Vanlige
Karsykdommer	Hypertensjon	Svært vanlige
	Rødme	Vanlige
	Perifer kaldhet, flebitt	Mindre vanlige

Tabell 1 Hyppigheten av bivirkninger i kliniske studier med KIOVIG		
MedDRA Organklassesytem	Bivirkning	Hyppighet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste, rhinoré, astma, nesetetthet, orofaryngeal smerte, dyspné	Vanlige
	Orofaryngeal hevelse	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Svært vanlige
	Diaré, brekninger, abdominalsmerter, dyspepsi	Vanlige
	Utspilt abdomen	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Svært vanlige
	Kontusjon, kløe, urtikaria, dermatitt, erytem,	Vanlige
	Angioødem, akutt utrikaria, kaldsvetting, fotosensitiv reaksjon, nattesvette, hyperhidrose	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter, artralgi, smerte i ekstremiteter, myalgi, muskelkramper, muskelsvakhet	Vanlige
	Muskeltrekninger	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Proteinuri	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Lokale reaksjoner (f.eks. smerte/hevelse/reaksjon/kløe på infusjonsstedet), feber, fatigue	Svært vanlige
	Frysninger, ødem, influensaliknende sykdom, ubehag i brystet, smerter i brystet, asteni, malaise, stivhet	Vanlige
	Tetthet i brystet, varmekølelse, brennende følelse, hevelse	Mindre vanlige
Undersøkelser	Økt blodkolesterol, økt blodkreatinin, økt blodurea, redusert antall hvite blodceller, økt alaninaminotransferase, redusert hematokritt, redusert antall røde blodceller, økt respirasjonsfrekvens,	Mindre vanlige

Tabell 2 Bivirkninger etter markedsføring		
MedDRA Organklassesytem	Bivirkning	Hyppighet
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Hemolyse	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk sjokk	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Transitorisk iskemisk attack, hjerneslag	Ikke kjent
Hjertesykdommer	Hjerteinfarkt	Ikke kjent
Karsykdommer	Hypotensjon, dyp venetrombose	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Lungeemboli, lungeødem	Ikke kjent
Undersøkelser	Positiv Coombs test, redusert oksygenmetning	Ikke kjent
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Transfusjonsrelatert akutt lungeskade	Ikke kjent

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Muskeltrekninger og muskelsvakhet ble bare rapportert hos personer med MMN.

Pediatrisk populasjon

Hyppighet, type og alvorlighet av bivirkninger hos barn er de samme som hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

For informasjon om sikkerhet med hensyn til overførbare stoffer, se punkt 4.4.

4.9 Overdosering

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

Pediatrisk populasjon

Mindre barn under 5 år kan være særlig ømfintlige for volumoverbelastning. Doseringen skal derfor beregnes nøyte for denne populasjonen. I tillegg har barn med Kawasakis sykdom særlig høy risiko, på grunn av underliggende hjertefeil, og derfor må dosering og administrasjonshyppighet kontrolleres nøyte.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsæra og immunglobuliner: immunglobuliner, normale humane, for intravaskulær administrasjon, ATC-kode: J06BA02

Human normal immunglobulin inneholder hovedsakelig immunglobulin G (IgG) med et bredt spekter av antistoffer mot infeksjuse agens.

Human normal immunglobulin inneholder IgG-antistoffene som normalt er tilstede i befolkningen. Det blir vanligvis fremstilt av oppsamlet plasma fra minst 1 000 donasjoner. Det har en fordeling av immunglobulin G-subklasser som er nesten proporsjonal med den i naturlig humant plasma. Tilstrekkelige doser av dette legemiddelet kan gjenopprette unormalt lave immunglobulin G-nivåer til normalt nivå.

Handlingsmekanismen ved andre indikasjoner enn substitusjonsterapi er ikke fullstendig utredet, men omfatter immunmodulerende virkninger.

Pediatrisk populasjon

Det er ingen teoretiske eller observerte forskjeller i virkningen av immunglobuliner hos barn, sammenlignet med voksne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Human normal immunglobulin er umiddelbart og fullstendig biotilgjengelig i mottakerens kretsløp etter intravenøs administrasjon. Det blir relativt raskt distribuert mellom plasma og ekstravaskulær væske. Etter ca. 3-5 dager nås likevekt mellom intra- og ekstravaskulære compartment.

Farmakokinetiske parametre for KIOVIG ble fastslått i to kliniske studier av pasienter med PID i Europa og i USA. I disse studiene ble totalt 83 personer med minimum 2 års alder behandlet med doser på 300 til 600 mg/kg kroppsvikt hver 21. til 28. dag i 6 til 12 måneder. Median IgG halveringstid etter administrering av KIOVIG var 32,5 dager. Denne halveringstiden kan variere fra pasient til pasient, særlig ved primær immunsvikt. Farmakokinetiske parametre for produktet oppsummeres i tabellen nedenfor. Alle parametrene ble analysert separat for tre aldersgrupper, barn (under 12 år, n=5), ungdommer (13 til 17 år, n=10) og voksne (over 18 år, n=64). Verdiene som er oppnådd i studiene, kan sammenlignes med parametre rapportert for andre humane immunglobuliner.

Oversikt over farmakokinetiske parametre for KIOVIG						
Parameter	Barn (12 år eller yngre)		Ungdommer (13 til 17 år)		Voksne (18 år eller eldre)	
	Median	95 % KI*	Median	95 % KI	Median	95 % KI
Terminal halveringstid (dager)	41,3	20,2 til 86,8	45,1	27,3 til 89,3	31,9	29,6 til 36,1
C _{min} (mg/dl) / (mg/kg) (bunnverdi)	2,28	1,72 til 2,74	2,25	1,98 til 2,64	2,24	1,92 til 2,43
C _{max} (mg/dl) / (mg/kg) (toppverdi)	4,44	3,30 til 4,90	4,43	3,78 til 5,16	4,50	3,99 til 4,78
In-vivo recovery (%)	121	87 til 137	99	75 til 121	104	96 til 114
Incremental recovery (mg/dl) / (mg/kg)	2,26	1,70 til 2,60	2,09	1,78 til 2,65	2,17	1,99 til 2,44
AUC _{0-21d} (g·h/dl) (område under kurven)	1,49	1,34 til 1,81	1,67	1,45 til 2,19	1,62	1,50 til 1,78

*KI - konfidensintervall

IgG og IgG-komplekser blir brutt ned i celler i det retikuloendoteliale systemet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Immunglobuliner er vanlige bestanddeler i menneskekroppen.

Sikkerheten til KIOVIG er vist i flere prekliniske studier. Prekliniske data avslører ingen spesiell risiko for mennesker, basert på konvensjonelle sikkerhetsstudier mht. farmakologi og toksisitet.

Studier av gjentatt-dose-toksisitet, genotoksisitet og reproduksjonstoksisitet hos dyr er uanvendelige på grunn av induksjon av og interferens ved å utvikle antistoffer mot heterologe proteiner. Fordi klinisk erfaring ikke gir bevis for karsinogent potensiale hos immunglobuliner, ble det ikke utført noen eksperimentelle studier med heterogene arter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Glysin

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, og heller ikke med noen andre IVIg-produkter, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Dersom fortynning til svakere konsentrasjoner er påkrevet, anbefales umiddelbar bruk etter fortynning. Stabilitet under bruk av KIOVIG etter fortynning med 5 % glukoseoppløsning til en endelig konsentrasjon på 50 mg/ml (5 %) immunglobulin er vist for 21 dager ved 2 °C til 8 °C og ved 28 °C til 30 °C; imidlertid inkluderer ikke disse studiene aspekter som mikrobiell kontaminasjon og sikkerhet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3,

6.5 Emballasje (type og innhold)

10, 25, 50, 100, 200 eller 300 ml oppløsning i hetteglass (Type i glass) med en propp (bromobutyl). Pakningsstørrelse: 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Produktet må oppnå rom- eller kroppstemperatur før bruk.

Dersom fortynning er påkrevet, anbefales 5 % glukoseoppløsning. For å få en immunglobulin-oppløsning lik 50 mg/ml (5 %), bør KIOVIG 100 mg/ml (10 %) fortynnes med et likt volum glukoseoppløsning. Det anbefales å begrense risikoen for mikrobiologisk kontaminasjon under fortynningen.

Før bruk bør preparatet inspiseres visuelt for partikler og misfarging. Oppløsningen skal være klar eller svakt opaliserende og fargeløs eller svakt gul. Oppløsninger som er uklare eller har utfellinger skal ikke brukes.

KIOVIG skal bare gis intravenøst. Andre administrasjonsveier har ikke vært evaluert.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien, Østerrike
medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/329/001
EU/1/05/329/002
EU/1/05/329/003
EU/1/05/329/004
EU/1/05/329/005
EU/1/05/329/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19 januar 2006
Dato for siste fornyelse: 06 desember 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN / MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk aktivt virkestoff

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlige for batch release

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Ikke relevant.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Ikke relevant.

**E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON
FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN /
MARKEDSFØRINGSTILLATELSE GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG (1G, 2,5G, 5G, 10G, 20G OG 30G)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

KIOVIG 100 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning (10 %)
humant normalt immunglobulin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Humant protein, 100 mg/ml, minst 98 % er IgG

Maksimalt immunglobulininnhold A (IgA): 140 mikrogram/ml.

1 g / 10 ml

2,5 g / 25 ml

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

30 g / 300 ml

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Glysin

Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning (10 %)

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Intravenøs bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/329/001 1 g / 10 ml

EU/1/05/329/002 2,5 g / 25 ml

EU/1/05/329/003 5 g / 50 ml

EU/1/05/329/004 10 g / 100 ml

EU/1/05/329/005 20 g / 200 ml

EU/1/05/329/006 30 g / 300 ml

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

KIOVIG

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Nasjonal unik kode inkludert.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**HETTEGLASS ETIKETT (5G, 10G, 20G OG 30G)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

KIOVIG 100 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
humant normalt immunglobulin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Humant protein, 100 mg/ml, minst 98 % er IgG

Maksimalt immunglobulininnhold A (IgA): 140 mikrogram/ml.

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

30 g / 300 ml

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Glysin
Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning (10 %)
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Intravenøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/329/003 5 g / 50 ml

EU/1/05/329/004 10 g / 100 ml

EU/1/05/329/005 20 g / 200 ml

EU/1/05/329/006 30 g / 300 ml

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Nasjonal unik kode inkludert.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJEENHETER**

HETTEGLASSETIKETT (1G)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

KIOVIG 100 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
humant normalt immunglobulin
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 g / 10 ml

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJEENHETER

HETTEGLASSETIKETT (2,5 G)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

KIOVIG 100 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
humant normalt immunglobulin
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2,5 g / 25 ml

6. ANNET

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

KIOVIG 100 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning humant normalt immunglobulin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva KIOVIG er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker KIOVIG
3. Hvordan du bruker KIOVIG
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer KIOVIG
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva KIOVIG er, og hva det brukes mot

KIOVIG tilhører en gruppe legemidler som kalles immunglobuliner. Disse legemidlene inneholder humane antistoffer, som også finnes i blodet. Antistoffer hjelper kroppen med å bekjempe infeksjoner. Legemidler som KIOVIG brukes hos pasienter som ikke har nok antistoffer i blodet og har en tendens til å få hyppige infeksjoner. De kan også brukes på pasienter som behøver ekstra antistoffer for å kurere visse betennelsessykdommer (autoimmune sykdommer).

KIOVIG brukes for

Behandling av pasienter som ikke har nok antistoffer (erstatningsterapi). Det er to grupper:

1. Pasienter med medfødt mangel på antistoffer (primære immunsviktsyndromer).
2. Pasienter med sekundær immunsvikt (SID) som lider av alvorlige eller tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten **påvist svikt av spesifikt antistoff (PSAF)*** eller serum IgG-nivåer på < 4 g/l.

*PSAF = dersom det ikke oppnås minst en fordobling i IgG-antistofftiter etter antigenvaksiner med pneumokokkpolysakkarid og polypeptid

Behandling av pasienter med visse betennelsessykdommer (immunmodulering). Det er fem grupper:

1. Pasienter som ikke har tilstrekkelig med blodplater (primær immun trombocytopeni, ITP), og som har stor risiko for å blø eller som skal gjennom operasjoner i nær fremtid.
2. Pasienter med en sykdom som assosieres med flere betennelser i nervene i hele kroppen (Guillain Barrés syndrom).
3. Pasienter med en sykdom som fører til flere betennelser i flere organer i kroppen (Kawasakis sykdom).
4. Pasienter som lider av en sjelden tilstand som karakteriseres ved langsomt fremadskridende asymmetrisk svakhet i lemmer uten sensorisk tap (multifokal motorisk nevropati, MMN).
5. Pasienter som lider av kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikulonevropati (CIDP).

2. Hva du må vite før du bruker KIOVIG

Bruk ikke KIOVIG:

dersom du er allergisk overfor immunglobuliner eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i pkt. 6).

For eksempel hvis du har immunglobulin A-mangel, kan du ha antistoffer mot immunglobulin A i blodet. Fordi KIOVIG inneholder spormengder immunglobulin A (opptil 0,14 mg/ml), kan du få en allergisk reaksjon.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker KIOVIG.

Hvor lang overvåking er påkrevet under infusjon

- Du vil bli nøye overvåket under infusjonsperioden med KIOVIG for å sikre at du ikke får en reaksjon. Legen vil kontrollere at KIOVIG infunderes i en hastighet som passer for deg.
- Hvis KIOVIG blir administrert i høy hastighet, hvis du lider av en tilstand med lave antistoffnivåer i blodet ditt (hypo- eller agammaglobulinemi), hvis du ikke har fått dette legemidlet før eller hvis det er lenge (for eksempel flere uker) siden du sist fikk det, kan det være en høyere risiko for bivirkninger. I slike tilfeller vil du bli overvåket nøye under infusjonen og i en time etter at infusjonen har stoppet.
- Hvis du tidligere har fått KIOVIG flere ganger og nylig har fått siste behandling, vil du bli observert under infusjonen og i minst 20 minutter etter infusjonen.

Når det kan være nødvendig å redusere hastigheten på eller stoppe infusjonen

I sjeldne tilfeller kan kroppen din tidligere ha reagert mot spesielle antistoffer, og den vil derfor være følsom overfor legemidler som inneholder antistoffer. Dette kan særlig skje hvis du lider av immunglobulin A-mangel. I disse sjeldne tilfellene kan du få allergiske reaksjoner, for eksempel plutselig blodtrykksfall eller sjokk, selv om du allerede har fått behandling med legemidler som inneholder antistoffer tidligere.

Dersom du merker en reaksjon under infusjonen med KIOVIG, må du umiddelbart fortelle legen din om dette. Avhengig av din leges avgjørelse, kan infusjonshastigheten reduseres eller infusjonen kan stanses.

Spesielle pasientgrupper

- Legen vil ta særlig hensyn hvis du er overvektig, eldre, diabetiker eller hvis du lider av høyt blodtrykk, lavt blodvolum (hypovolemi) eller har problemer med blodårene (karsykdommer). Ved disse tilstandene kan immunglobuliner øke risikoen for hjerteinfarkt, slag, lungeemboli, eller dyp venetrombose, selv om dette bare skjer i veldig sjeldne tilfeller. Si ifra til legen din hvis du har diabetes. Selv om KIOVIG ikke inneholder sukker, kan det bli fortynnet med en spesiell sukkeroppløsning (5 % glukose), som kan påvirke sukkernivået i blodet ditt.
- Legen din vil også ta spesielt hensyn dersom du har eller tidligere har hatt problemer med nyrene dine, eller dersom du får medisiner som kan skade nyrene dine (nefrotoksiske legemidler) siden det er en svært sjelden mulighet for akutt nyresvikt. Si ifra til legen hvis nyrene dine ikke fungerer bra. Legen din vil velge det immunglobulin som passer for deg.

Informasjon om kildematerialet til KIOVIG

KIOVIG er produsert av humant plasma (væskedelen av blod). Når legemidler produseres fra humant blod eller plasma, iverksettes det et antall tiltak for å forhindre at infeksjoner overføres til pasienter. Disse omfatter nøye utvelgelse av blod- og plasmagivere for å sikre at personer med risiko for å ha infeksjoner, utelukkes, og testing av hver donasjon og plasmaoppsamling for tegn på virus/infeksjoner. Produsentene av disse produktene legger også inn trinn i behandlingen av blodet eller plasmaet som kan gjøre virus inaktive eller fjerne dem. Til tross for disse tiltakene kan ikke risikoen for å overføre infeksjoner unngås fullstendig ved administrasjon av legemidler fremstilt fra humant blod eller plasma. Dette gjelder også ukjente eller nye virus, eller andre typer infeksjoner.

De iverksatte tiltakene for produksjonen av KIOVIG blir betraktet som effektive for innkapslede virus som humant immunsviktivirus (HIV), hepatitt B-virus og hepatitt C-virus, og for de ikke-innkapslede virusene hepatitt A-virus og parvovirus B19. KIOVIG inneholder også visse antistoffer som kan hindre en infeksjon med hepatitt A-virus og parvovirus B19.

Andre legemidler og KIOVIG

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Dersom du er blitt vaksinert i løpet av de siste seks ukene og opptil tre måneder, kan infusjon av immunglobuliner som KIOVIG redusere virkningen av noen vaksiner med levende, svekkede virus, for eksempel vaksine mot meslinger, røde hunder, kuma og vannkopper. Etter at du har fått immunglobuliner, må du derfor kanskje vente opptil 3 måneder før du får vaksine med levende, svekket virus. Du må kanskje vente opptil 1 år etter at du har fått immunglobuliner før du får meslingvaksine.

Effekter på blodtester

KIOVIG inneholder et stort utvalg av ulike antistoffer, og noen av disse kan påvirke blodtester. Hvis du tar en blodprøve etter at du har fått KIOVIG, må du si ifra til personen som tar blodprøven, eller til legen om at du har fått medisinen.

Graviditet, amming og fertilitet

- Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Ingen kliniske studier er utført med KIOVIG hos gravide eller ammende kvinner. Imidlertid er legemidler som inneholder antistoffer blitt brukt av gravide og ammende kvinner, og dette har vist at det ikke kan forventes noen skadelige virkninger på graviditeten eller på det nyfødte barnet.
- Dersom du ammer og får KIOVIG, kan antistoffene fra legemidlet finnes igjen i morsmelk. På grunn av dette kan barnet ditt være beskyttet mot visse infeksjoner.

Kjøring og bruk av maskiner

Pasienter kan oppleve reaksjoner (for eksempel svimmelhet og kvalme) ved behandling med KIOVIG, som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis dette skjer, bør du vente til reaksjonene har forsvunnet.

3. Hvordan du bruker KIOVIG

KIOVIG er beregnet til intravenøs infusjon (infusjon inn i en vene). Lege eller sykepleier gir det til deg. Dose og infusjonshyppighet vil variere, avhengig av din tilstand og kroppsvekt.

Ved begynnelsen av infusjonen får du KIOVIG i lav hastighet. Avhengig av hvor komfortabel du er, kan legen gradvis øke infusjonshastigheten.

Bruk hos barn og ungdom

De samme indikasjonene, samme dosering og infusjonshyppighet som hos voksne, gjelder for barn og ungdom (0–18 år).

Dersom du tar for mye av KIOVIG

Dersom du tar for mye av KIOVIG, kan blodet bli for tykt (hyperviskose). Dette kan særlig skje hvis du er en risikopasient, for eksempel eldre pasient eller pasient med nyreproblemer. Pass på at du får i deg nok væske så du ikke blir dehydrert, og varsle legen din dersom du har kjente medisinske problemer, for eksempel forhøyede lipider (fettstoffer) i blodet som kan gjøre blodet tykkere.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Visse bivirkninger, for eksempel hodepine eller rødme kan imidlertid reduseres ved å bruke en lavere infusjonshastighet.

Nedenfor ser du en oversikt over bivirkninger som er rapportert ved bruk av KIOVIG:

- Svært vanlige bivirkninger (kan angå flere enn 1 av 10 personer):
Hodepine, høyt blodtrykk, kvalme, utslett, lokale reaksjoner (f.eks. smerte og hevelse eller andre reaksjoner på infusjonsstedet), feber, trøtthet.
- Vanlige bivirkninger (kan angå opptil 1 av 10 personer):
Bronkitt, forkjølelse, lavt antall røde blodceller, hovne lymfekjertler, nedsatt appetitt, søvnproblemer, angst, svimmelhet, migrene, nummenhet eller prikking i huden eller i hender eller føtter, nedsatt følsomhet for berøring, øyebetennelse, rask hjerterytme, rødme, hoste, rennende nese, kronisk hoste eller pipende pust (astma), tett nese, sår hals, kortpustethet, diaré, oppkast, magesmerter, fordøyelsesproblemer, kontusjon, kløe og elveblest, dermatitt, rød hud, smerter i rygg, leddsmerter, smerter i armer og ben, muskelsmerter, muskelkramper, muskelsvakheter, frysninger, oppsamling av væske under huden, influensaliknende sykdom, smerter eller ubehag i brystet, kraftløshet eller svakhetsfølelse, generell uvelhet, kulderystelser.
- Mindre vanlige bivirkninger (kan angå opptil 1 av 100 personer):
Kronisk infeksjon i nesen, soppinfeksjoner, ulike infeksjoner (i nese og hals, nyre eller blære), steril hjernehinnebetennelse, alvorlige allergiske reaksjoner, sykdom i skjoldbruskkjertel, overdreven respons på stimuli, svekket hukommelse, vanskeligheter med å snakke, uvanlig smak i munnen, balanseforstyrrelser, ufrivillig skjelving, smerter eller hevelse i øyet, svimmelhet, væske i mellomøret, kalde hender og føtter, venebetennelse, hevelse i øre og hals, utspilt mage, rask hevelse i huden, akutt betennelse i huden, kaldsvette, økt hudreaksjon på sollys, overdrevet svette også under søvn, muskeltrekninger, for mye serumprotein i urinen, tetthet i brystet, varmekfølelse, brennende følelse, hevelse, økt pustefrekvens, endringer i blodprøveresultater.
- Hyppighet ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):
Destruksjon av røde blodceller, livstruende allergisk sjokk, transitorisk slag (drypp), slag, lavt blodtrykk, hjerteanfall, blodpropp i en stor åre, blodpropp i hovedarterien til lungen, oppsamling av væske i lunge, positiv Coombs test, redusert oksygenmetning i blodet, transfusjonsrelatert akutt lungeskade.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte **via det**

nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer KIOVIG

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og på esken etter Utl.dato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler eller misfarging.
- Oppbevares ved høyst 25 °C.
- Skal ikke fryses.
- Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av KIOVIG

- Virkestoffet i KIOVIG er humant normalt immunglobulin.
- 1 ml KIOVIG inneholder 100 mg humant protein hvorav minst 98 % er immunglobulin G (IgG).
- Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) er glysin og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan KIOVIG ser ut og innholdet i pakningen

KIOVIG er en oppløsning til infusjon i et hetteglass på 10, 25, 50, 100, 200 eller 300 ml. Oppløsningen er klar eller svakt opaliserende og fargeløs til svakt gul. Ikke alle størrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østerrike

Tilvirker

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart, 80
B-7860 Lessines
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς AE
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS SA
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος
Takeda Ελλάς ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Administrasjonsmåte

- KIOVIG må kun brukes intravenøst. Andre administrasjonsveier er ikke evaluert.
- KIOVIG må infunderes intravenøst med en initial hastighet på 0,5 ml/kg kroppsvekt/time i 30 minutter. Dersom det tolereres godt, kan administrasjonshastigheten gradvis økes til maksimalt 6 ml/kg kroppsvekt /time. Kliniske data fra et begrenset antall pasienter indikerer også at voksne PID-pasienter kan tolerere en infusjonshastighet opp til 8 ml/kg kroppsvekt/t.
- Dersom fortynning til lavere konsentrasjon er påkrevet før infusjon, kan KIOVIG fortynnes med 5 % glukoseoppløsning til en endelig konsentrasjon på 50 mg/ml (5 % immunglobulin).
- Enhver infusjonsrelatert bivirkning bør behandles ved å redusere infusjonshastigheten eller ved å stanse infusjonen.

Spesielle forsiktighetsregler

- Enhver infusjonsrelatert bivirkning bør behandles med å redusere infusjonshastigheten eller med å stanse infusjonen.
- Det anbefales at hver gang KIOVIG anvendes, skal navn og batchnummer på produktet noteres.

Inkompatibiliteter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

Spesielle forsiktighetsregler for oppbevaring

- Det anbefales å bruke produktet umiddelbart etter fortynning. Stabiliteten under bruk av KIOVIG etter fortynning med 5 % glukoseoppløsning til en endelig konsentrasjon på 50 mg/ml (5 % immunglobulin) er vist i 21 dager ved 2 °C til 8 °C og ved 28 °C til 30 °C; imidlertid inkluderer ikke disse studiene aspekter som mikrobiell kontaminasjon og sikkerhet.

Instruksjoner vedrørende håndtering og destruksjon:

- Produktet må oppnå rom- eller kroppstemperatur før det brukes.
- KIOVIG bør inspiseres visuelt mht. partikler og misfarging før administrering. Kun klare til svakt opaliserende og fargeløse til svakt gule oppløsninger skal administreres. Produktet skal ikke brukes dersom man ser partikler eller misfarging.
- Dersom fortynning er påkrevet, anbefales 5 % glukoseoppløsning. For å få en immunglobulinoppløsning på 50 mg/ml (5 %), må KIOVIG 100 mg/ml (10 %) fortynnes med et likt volum glukoseoppløsning. Det anbefales at risikoen for mikrobiell kontaminasjon reduseres mest mulig under fortynningen.
- Ethvert ubrukt produkt eller avfallsmateriell bør kastes i henhold til lokale krav.

Doseringsanbefalinger

Indikasjon	Dose	Injeksjonshyppighet
Substitusjonsterapi ved primær immunsvikt	startdose: 0,4–0,8 g/kg vedlikeholdsdose: 0,2–0,8 g/kg	hver 3.–4. uke for å oppnå IgG-bunnverdi på minst 5–6 g/l
Substitusjonsterapi ved sekundær immunsvikt	0,2–0,4 g/kg	hver 3.–4. uke for å oppnå IgG-bunnverdi på minst 5–6 g/l
<u>Immunmodulering:</u>		
Primær immun trombocytopeni	0,8–1 g/kg eller 0,4 g/kg/d	på dag 1, muligens gjentatt én gang innen 3 dager i 2–5 dager
Guillain Barrés syndrom	0,4 g/kg/d	i 5 dager
Kawasakis sykdom	2 g/kg	i én dose sammen med acetylsalisylsyre
Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikulonevropati (CIDP)	startdose: 2 g/kg vedlikeholdsdose: 1 g/kg	I oppdelte doser over 2-5 dager Hver 3. uke over 1-2 dager
Multifokal motorisk nevropati (MMN)	startdose: 2 g/kg vedlikeholdsdose: 1 g/kg eller 2 g/kg	gitt over 2–5 dager hver 2.–4. uke eller hver 4.–8. uke over 2-5 dager