

1. LEGEMIDLETS NAVN

Octagam 100 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Immunglobulin, normalt (humant) (IVIg)

Én ml inneholder:

Immunglobulin, normalt (humant) (IVIg) 100 mg
(renhet på minst 95 % IgG)

Hvert hetteglass med 20 ml inneholder 2 g humant normalt immunglobulin.
Hver flaske med 50 ml inneholder 5 g humant normalt immunglobulin.
Hver flaske med 60 ml inneholder 6 g humant normalt immunglobulin.
Hver flaske med 100 ml inneholder 10 g humant normalt immunglobulin.
Hver flaske med 200 ml inneholder 20 g humant normalt immunglobulin.
Hver flaske med 300 ml inneholder 30 g humant normalt immunglobulin.

Fordeling av IgG-underklasser (omtrentlige verdier):

IgG₁ ca. 60 %

IgG₂ ca. 32 %

IgG₃ ca. 7 %

IgG₄ ca. 1 %

Maksimalt innhold av IgA er 400 mikrogram/ml

Fremstilt av plasma fra humane donorer.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 69 mg natrium per 100 ml. Dette tilsvarer 3,45 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Oppløsningen er klar til svakt opaliserende og fargeløs til svakt gul. pH i oppløsningen er 4,5-5,0 og osmolaliteten er ≥ 240 mosmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

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

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

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

Immunmodulering hos voksne med:

- Aktiv dermatomyositt behandlet med immunsuppressiver, inkludert kortikosteroider, eller med intoleranse eller kontraindikasjoner for slike legemidler

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Dose og doseringsregime avhenger av indikasjonen.

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

Følgende doseringsregimer er veiledende:

Substitusjonsbehandling ved primær immunsvikt-syndromer

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

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

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

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

Sekundær immunsvikt (som definert i pkt. 4.1):

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

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

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 to til fem dager.

Behandlingen kan gjentas hvis det oppstår tilbakefall.

Guillain-Barrés syndrom:

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

Kawasakis sykdom:

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

Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP):

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

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

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

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

Multifokal motorneuropati (MMN):

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

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

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

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

Dermatomyositt (DM):

2g/kg fordelt på like doser gitt over 2–5 påfølgende dager hver 4. uke.

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

Hvis behandlingen er effektiv, bør langvarig behandling vurderes av lege, basert på pasientens respons og vedlikeholdsrespons (se pkt. 5.1). Doseringen og intervallene må kanskje tilpasses individuelt i henhold til sykdomsforløpet.

Doseringsanbefalingene er sammenfattet i tabellen nedenfor:

Indikasjon	Dose	Injeksjonshyppighet
Substitusjonsbehandling		
Primær immunsvikt-syndrom	Startdose: 0,4-0,8 g/kg Vedlikeholdsdose: 0,2-0,8 g/kg	hver 3.-4. uke
Sekundær immunsvikt (som definert i pkt. 4.1)	0,2-0,4 g/kg	hver 3.-4. uke

Indikasjon	Dose	Injeksjonshyppighet
Substitusjonsbehandling		
Primær immunsvikt-syndrom	Startdose: 0,4-0,8 g/kg Vedlikeholdsdose: 0,2-0,8 g/kg	hver 3.-4. uke
Sekundær immunsvikt (som definert i pkt. 4.1)	0,2-0,4 g/kg	hver 3.-4. uke
Immunmodulering:		
Primær immun trombocytopeni	0,8–1 g/kg eller 0,4 g/kg/dag	på dag 1. Kan gjentas én gang innen 3 dager i 2–5 dager
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg/dag	i 5 dager
Kawasakis sykdom	2 g/kg	som én dose sammen med acetylsalisylsyre
Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikulonevropati (CIDP)	Startdose: 2 g/kg Vedlikeholdsdose: 1 g/kg	fordelt over 2–5 dager hver 3. uke fordelt over 1–2 dager
Multifokal motorneuropati (MMN)	Startdose: 2 g/kg Vedlikeholdsdose: 1 g/kg eller 2 g/kg	fordelt over 2–5 påfølgende dager hver 2.–4. uke eller hver 4.–8. uke fordelt over 2–5 dager
Dermatomyositt (DM) hos voksne	2 g/kg	hver 4. uke, fordelt på like doser gitt over 2–5 påfølgende dager

Pediatrisk populasjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger ingen holdepunkter for at en dosejustering er nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Eldre

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

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Octagam skal gis intravenøst i en starthastighet på 0,01 ml/kg kroppsvekt per minutt i 30 minutter. Se pkt. 4.4. Hvis det oppstår bivirkninger, må enten infusjonshastigheten reduseres eller infusjonen stoppes. Dersom dette tolereres godt, kan administrasjonshastigheten økes gradvis til maksimalt 0,12 ml/kg kroppsvekt per minutt.

Hos pasienter med risiko for tromboemboliske bivirkninger må IVIg-legemidler administreres med den lavest mulige infusjonshastigheten og dosen som er praktisk gjennomførbar.

Pasienter med dermatomyositt anses som pasienter med økt risiko for tromboemboliske hendelser (se pkt. 4.4) og bør derfor overvåkes nøye og infusjonshastigheten skal ikke overskride 0,04 ml/kg/minutt.

For å infundere legemiddel som eventuelt er igjen i infusjonsslangen ved avsluttet infusjon, kan slangen skylles med enten 9 mg/ml natriumklorid-oppløsning eller 50 mg/ml glukoseoppløsning.

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dette legemidlet inneholder 90 mg av maltose per ml som hjelpestoff. Maltosens innvirkning på blodsukkeret kan resultere i feilaktig høye glukoseavlesninger, og følgelig i feil administrering av insulin som kan føre til livstruende hypoglykemi og død. Tilfeller med faktisk tilstand av hypoglykemi kan forbli ubehandlet hvis hypoglykemitilstanden maskeres med feilaktig høye glukoseavlesninger (se pkt. 4.5). Se nedenfor for akutt nyresvikt.

Sporbarhet

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

Forsiktighetsregler

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

- ikke er overfølsomme overfor humant normalt immunglobulin, ved å infundere legemidlet langsomt i starten (0,01 til 0,02 ml/kg kroppsvekt per minutt).
- overvåkes nøye med tanke på mulige symptomer gjennom hele infusjonsperioden. Spesielt bør pasienter som får humant normalt immunglobulin for første gang, pasienter som bytter fra et annet immunglobulinlegemiddel til intravenøs bruk (IVIg) eller pasienter som har hatt et langt opphold siden forrige infusjon, overvåkes for eventuelle bivirkninger gjennom hele den første infusjonen og den første timen etter at den første infusjonen er avsluttet. Alle andre pasienter bør observeres i minst 20 minutter etter administrering.

Hos alle pasienter krever administrering av IVIg følgende:

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

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

Infusjonsreaksjon

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

Bivirkninger kan opptre hyppigere:

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

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner er sjeldne.

Anafylaksi kan oppstå hos pasienter

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

Ved sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk igangsettes.

Tromboembolisme

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

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

Akutt nyresvikt

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

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

Ved nedsatt nyrefunksjon bør seponering av IVIg vurderes.

Mens rapporter om nedsatt nyrefunksjon og akutt nyresvikt har vært forbundet med bruk av mange av de registrerte IVIg-legemidlene som inneholder ulike hjelpestoffer som sukrose, glukose og maltose, utgjorde de som inneholder sukrose som stabilisator, en uforholdsmessig stor del av det totale antallet. For pasienter i risikogruppen bør det vurderes å bruke IVIg-legemidler som ikke inneholder slike hjelpestoffer. Octagam 100 mg/ml inneholder maltose (se hjelpestoffer ovenfor).

Aseptisk meningittsyndrom (AMS)

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

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

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

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

Hemolytisk anemi

IVIg-legemidler kan inneholde 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 nøytrofiltall og/eller episoder med nøytropeni, noen ganger alvorlige, er rapportert etter behandling med IVIg. Dette forekommer vanligvis innen timer eller dager etter administrering av IVIg og forsvinner spontant innen 7 til 14 dager.

Transfusjonsrelatert akutt lungeskade (TRALI)

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

Forstyrrelser ved serologisk testing

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

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

Overførbare stoffer

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

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

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

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

Viktig informasjon om noen av innholdsstoffene i Octagam 100 mg/ml

Dette legemidlet inneholder 69 mg natrium per 100 ml. Dette tilsvarer 3,45 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

(Feilaktig) forhøyet senkningsreaksjon

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

Sirkulatorisk (volum-) overbelastning

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

Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet

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

Pediatrisk populasjon

De angitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder både for voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Levende svekkede virusvaksiner

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

Loop-diuretika

Samtidig bruk med loop-diuretika skal unngås.

Testing av blodglukose

Enkelte typer testmetoder for blodglukose (f.eks. de som er basert på glukosedehydrogenase-pyrrolokinolinkinon (GDH-PQQ) eller glukose-dye-oksidoreduktase) kan gi falske resultater ved at maltosen (90 mg/ml) i Octagam mistolkes som glukose. Dette kan gi falske forhøyede glukoseverdier under en infusjon og i en periode på ca. 15 timer etter avsluttet infusjon, og følgelig feilaktig administrering av insulin, noe som kan resultere i livstruende eller også fatal hypoglykemi. Reell hypoglykemi kan dessuten forbli ubehandlet dersom den hypoglykemiske tilstanden maskeres av falske forhøyede glukoseverdier. Ved administrering av Octagam eller andre legemidler til parenteral bruk som inneholder maltose, skal målinger av blodglukose derfor gjøres med metoder som er spesifikke for glukose.

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

Pediatrisk populasjon

De angitte interaksjonene gjelder både for voksne og barn.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Amming

Immunglobuliner skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det er ikke forventet noen negative effekter på nyfødte/spedbarn som ammes..

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

Tabell med liste over bivirkninger

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

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 i fra tilgjengelige data).

Innenfor hver organklasse er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Frekvens av bivirkninger i kliniske studier med Octagam:

MedDRA organklasser (SOC) i henhold til sekvens:	Bivirkninger	Frekvens per pasient	Frekvens per infusjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	anemi, leukopeni, lymfopeni	mindre vanlige	mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet (se pkt. 4.4)	overfølsomhet	vanlige	vanlige
Øyesykdommer	tåkesyn	mindre vanlige	mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	hodepine	svært vanlige	vanlige
	svimmelhet	vanlige	mindre vanlige
	parestesi, skjelving	mindre vanlige	mindre vanlige
	cerebrovaskulær hendelse (se pkt. 4.4), hypoestesi, hjerneslag	mindre vanlige	sjeldne
Hjertesykdommer	takykardi	vanlige	mindre vanlige
Karsykdommer	hypertensjon	vanlige	vanlige
	trombose (se pkt. 4.4)	mindre vanlige	sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	kvalme	vanlige	vanlige
	oppkast	vanlige	mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	myalgi, smerte i ekstremitet	vanlige	mindre vanlige
	ryggsmarter, artralgi, muskelspasmer	mindre vanlige	mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	dyspné	mindre vanlige	mindre vanlige
	lungeemboli (se pkt. 4.4)	mindre vanlige	sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	feber	vanlige	vanlige
	fatigue, reaksjon på injeksjonsstedet, frysninger	vanlige	mindre vanlige
	brystsmerter, asteni, perifer hevelse, malaise	mindre vanlige	mindre vanlige
Undersøkelser	forhøyede leverenzymmer positiv Coombs-test	vanlige	mindre vanlige
	reduisert hemoglobin	mindre vanlige	mindre vanlige

Følgende reaksjoner har blitt rapportert etter markedsføring av Octagam.

Frekvenser for reaksjoner rapportert etter markedsføring kan ikke estimeres på grunnlag av tilgjengelige data.

MedDRA organklasser (SOC) i henhold til sekvens:	Bivirkning ("Preferred Term Level")	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	hemolytisk anemi	ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet (se pkt. 4.4)	anafylaktisk sjokk;	ikke kjent
	anafylaktisk reaksjon;	ikke kjent
	anafylaktoid reaksjon;	ikke kjent
	angioødem;	ikke kjent
	ansiktsødem	ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	væskeoverbelastning (pseudo)hyponatremia	ikke kjent
		ikke kjent
Psykiatriske lidelser	forvirring	ikke kjent
	agitasjon	ikke kjent
	angst	ikke kjent
	nervøsitet	ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	aseptisk meningitt;	ikke kjent
	bevissthetstap;	ikke kjent
	taleforstyrrelse;	ikke kjent
	migrene;	ikke kjent

MedDRA organklasser (SOC) i henhold til sekvens:	Bivirkning ("Preferred Term Level")	Frekvens
	lysskyhet;	ikke kjent
Øyesykdommer	nedsatt syn	ikke kjent
Hjertesykdommer	hjerteinfarkt (se pkt. 4.4); angina pectoris; bradykardi; palpitasjoner; cyanose	ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent
Karsykdommer	sirkulasjonssvikt; perifer sirkulasjonssvikt; flebitt; hypotensjon; blek hud	ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	respirasjonssvikt; lungeødem; bronkospasme; hypoksi; hoste	ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	diaré; magesmerter	ikke kjent ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	hudavskalling; urtikaria; utslett; erytematøst utslett; dermatitt; kløe; alopesi erytem	ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	nakkesmerter; muskelsvakhet; stivhet i muskler og skjelett	ikke kjent ikke kjent ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier	akutt nyresvikt (se pkt. 4.4); nyresmerter	ikke kjent ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	ødem; influenzalignende sykdom; hetetokter; rødme; føle seg kald; føle seg varm; hyperhidrose; ubehag i brystet; letargi; sviende følelse	ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent
Undersøkelser	falskt positivt blodsukker (se pkt. 4.4);	ikke kjent

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

Pediatrik populasjon

I kliniske studier med Octagam ble de fleste bivirkningene observert hos barn klassifisert som milde, og mange av dem reagerte på enkle tiltak som f.eks. reduksjon av infusjonshastigheten eller midlertidig avbrudd i infusjonen. Med hensyn til type bivirkning var alle kjente for IVIg-

tilberedninger. Den hyppigste bivirkningen som ble observert hos den pediatriiske populasjonen, var hodepine.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

Humant normalt immunglobulin inneholder IgG-antistoffene som finnes i normalpopulasjonen.

Legemidlet framstilles vanligvis av sammenslått plasma fra minst 1000 tappinger. Det har tilnærmet samme fordeling av immunglobulin G subklasser som nativt humant plasma. Passende doser av dette legemidlet kan normalisere lave immunglobulin G-nivåer.

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

Kliniske studier

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

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

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

Den totale maksimale infusjonshastigheten var 0,12 ml/kg/minutt. I gruppen av pasienter hvor en maksimal infusjonshastighet på 0,12 ml/kg/minutt var tillatt (n=90), ble det oppnådd en median maksimal infusjonshastighet på 0,12 ml/kg/minutt (gjennomsnittlig 0,10 ml/kg/minutt). Totalt sett opplevde 55 % av pasientene en legemiddelrelatert bivirkning, med en lignende forekomst i den kroniske ITP- og nydiagnostiserte ITP-kohorten. Alle legemiddelrelaterte bivirkninger var milde til

moderate og gikk over av seg selv. De vanligste bivirkningene var hodepine, økt hjerterefrekvens (endringer i pulsfrekvens på så lite som >10 slag/minutt skulle rapporteres) og pyreksi. Bivirkninger relatert til infusjon av legemidlet som oppsto i løpet av eller innen 1 time etter infusjoner gitt med en hastighet på $\leq 0,08$ ml/kg/minutt forekom hos 32 av 116 personer (28 %), mens bare 6 av 54 pasienter (11 %) hadde slike bivirkninger ved en hastighet på 0,12 ml/kg/minutt (hvis inntreden av bivirkningen var etter endt infusjon, ble siste anvendte hastighet knyttet til bivirkningen). Det var ingen tilfeller av hemolyse relatert til studielegemidlet. Forbehandling for å lindre infusjonsrelaterte bivirkninger ble ikke gitt, bortsett fra hos 1 pasient.

Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP):

En retrospektiv studie inkluderte data fra 46 pasienter med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP), som hadde blitt behandlet med Octagam 50 mg/ml. Effektanalysen inkluderte 24 pasienter, med 11 ubehandlede pasienter (gruppe 1) og 13 pasienter som ikke hadde fått immunglobuliner i de 12 ukene før oppstart av behandling med Octagam 50 mg/ml (gruppe 2). Gruppe 3 inneholdt 13 andre pasienter som hadde blitt forbehandlet med immunglobuliner (immunglobuliner ble administrert innen 12 uker før oppstart av administrering av Octagam 50 mg/ml). Behandlingen ble ansett som effektiv hvis ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale) ble redusert med minst ett poeng innen 4 måneder etter behandlingsstart. I gruppene 1 og 2 ble poengsummen signifikant redusert hos 41,7 % av pasientene ($p = 0,02$). Kun 3 av de 13 pasientene (23,08 %) i gruppe 3 (forbehandlet med IVIg) viste en forbedring i ONLS, 10 pasienter forble stabile. Ingen ytterligere markant forbedring i ONLS var å forvente for pasientene forbehandlet med IVIg. Gjennomsnittsalderen til pasientene som ble undersøkt var 65 år, dette er høyere enn i andre CIDP-studier. Hos pasienter eldre enn 65 år var responsraten lavere enn hos yngre pasienter. Dette er i overensstemmelse med publiserte data.

Dermatomyositt (DM):

Totalt 95 voksne pasienter (gjennomsnittsalder var 53 år, variasjonsbredde 22–79 år; 75 % kvinner) med dermatomyositt ble inkludert i en prospektiv, dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert multisenterstudie.

I den første perioden (16 uker) mottok forsøkspersoner enten 2 g/kg Octagam 100 mg/ml eller placebo hver 4. uke i 4 infusjonssykluser.

Forsøkspersoner kunne fortsette å gå på sitt forrige DM-legemiddel (maksimal dosering, f.eks. for kortikosteroider: 20 mg/dag med prednisonekvivalent) hvis de var på stabil dosering før inklusjon. I den første perioden måtte samtidig dosering av DM-legemiddel holdes stabilt, og ca. 93 % av forsøkspersonene mottok kortikosteroider (der ca. 50 % mottok ≤ 10 mg/dag med prednisonekvivalent).

Andelen av respondere (forbedring på ≥ 20 poeng på TIS) ved uke 16 i det komplette analysesettet (FAS) var signifikant høyere i Octagam 100 mg/ml-gruppen enn i placebogruppen (78,72 % versus 43,75 %; Forskjell: 34,97 % (95 % KI: 16,70; 53,24; $p=0,0008$) se tabell 1).

Tabell 1. Total forbedringsskår – Andel av respondere ved uke 16

Analyse	TIS-respons	Octagam 100 mg/ml N=47	Placebo N=48	Forskjell Octagam 100 mg/ml – placebo
Primært (minst minimal forbedring)	Antall (%) respondere	37 (78,72 %)	21 (43,75 %)	
	Forskjell i			34,97

Analyse	TIS-respons	Octagam 100 mg/ml N=47	Placebo N=48	Forskjell Octagam 100 mg/ml – placebo
	responsrater			
	[95 % KI]			[16,70, 53,24]
	p-verdi ^a			0,0008
Sekundært Minst moderat forbedring	Antall (%) respondere	32 (68,09 %)	11 (22,92 %)	
	Forskjell i responsrater			45,17
	[95 % KI]			[27,31, 63,03]
	p-verdi ^a			<0,0001
Sekundært Minst stor forbedring	Antall (%) respondere	15 (31,91 %)	4 (8,33 %)	
	Forskjell i responsrater			23,58
	[95 % KI]			[8,13, 39,03]
	p-verdi ^a			0,0062

^aCochran-Mantel-Haenszel Test

«Minst moderat forbedring» definert som ≥ 40 poeng på TIS, og «Minst stor forbedring» definert som ≥ 60 poeng på TIS, basert på seks Core Set Measures (CSM – kjernesettmål): Manual Muscle Testing MMT-8, Physician Global Disease Activity (GDA), Extramuscular Activity, Patient GDA, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Muscle Enzymes.

KI = konfidensintervall; N = antall pasienter; TIS = total forbedringsskår (total improvement score).

I løpet av den 24-ukers åpne forlengelsesstudien gikk 91 forsøkspersoner videre til å motta 6 infusjonssykluser med Octagam 100 mg/ml hver 4. uke. Reduksjon av samtidig administrert immunsuppressiv behandling var tillatt i denne perioden, og hos 15 % av forsøkspersonene kunne kortikosteroiddosen trappes ned.

For alle effektendepunkter til og med uke 40 ble responsen i Octagam 100 mg/ml-gruppen fra første periode opprettholdt. Forsøkspersonene i placebogruppen oppnådde en tilsvarende respons etter å ha byttet til Octagam 100 mg/ml i forlengelsesperioden (se tabell 2).

Tabell 2 Total forbedringsskår (TIS) – Andel av respondere ved uke 40

TIS-respons ved uke 40	Octagam 100 mg/ml	Placebo/Octagam 100 mg/ml	Totalt
Antall (%) respondere			
Minst minimal forbedring	32/45 (71,11 %)	32/46 (69,57 %)	64/91 (70,33 %)
95 % KI	57,87; 84,35	56,27; 82,86	60,94; 79,72

Totalt 664 infusjonssykluser med Octagam 100 mg/ml ble administrert i løpet av hele studien. Totalt opplevde 62 forsøkspersoner (65,3 %) 282 bivirkninger som et resultat av behandling som ble ansett å være forbundet med studielegemidlet, der de fleste var milde i intensitet (207/282). Under studien var det ingen pasienter som oppfylte kriteriene for intravaskulær hemolyse.

Under studien ble det implementert en reduksjon i den maksimale tillatte infusjonshastigheten fra 0,12 ml/kg/minutt til 0,04 ml/kg/minutt. For både den placebokontrollerte perioden og hele studien var eksponeringsjusterte forekomstrater for tromboemboliske hendelser konsekvent lavere i analysene etter reduksjon (1,54 per 100 pasientmåneder før og 0,54 etter reduksjon for hele studien). Det anbefales derfor å bruke den lavest mulige infusjonshastigheten hos DM-pasienter med risikofaktorer (se også pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Ingen spesifikke studier ble utført med Octagam 100 mg/ml i den pediatrike populasjonen. En prospektiv, åpen fase-III studie ble imidlertid gjennomført med Octagam 50 mg/ml hos 17 barne-/ungdomspasienter (gjennomsnittlig alder var 14,0 år, intervall fra 10,5 til 16,8) som hadde primære immunsviktsykdommer. Pasientene ble behandlet for en periode på 6 måneder. Den kliniske effekten var tilfredsstillende ettersom antall dager med infeksjoner eller feber og antall dager borte fra skolen var få, og infeksjonenes type og alvorlighetsgrad var sammenlignbare med det observert hos den normale populasjonen. Ingen alvorlige infeksjoner som førte til innleggelse på sykehus ble observert. Det er også verd å merke seg at antall infeksjonsepisoder var lavere når IgG-plasmanivåene ble holdt rundt 6 g/liter enn når IgG-plasmanivåene var rundt 4 g/liter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Humant normalt immunglobulin blir umiddelbart og fullstendig biotilgjengelig i mottakerens sirkulasjon etter intravenøs administrering. Det fordeles relativt raskt mellom plasma og ekstravaskulær væske. Etter ca. 3-5 dager oppnås likevekt mellom intra- og ekstravaskulære rom.

Humant normalt immunglobulin har en gjennomsnittlig halveringstid i området 26-41 dager, målt hos pasienter med immunsvikt. Denne halveringstiden kan variere fra pasient til pasient, særlig ved primær immunsvikt. Ingen formelle farmakokinetiske data er tilgjengelige for administrering av Octagam 100 mg/ml til pasienter med immunsvikt.

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

Pediatrik populasjon

Ingen spesifikke studier ble utført med Octagam 100 mg/ml i den pediatrike populasjonen.

En prospektiv, åpen fase-III studie ble imidlertid gjennomført med Octagam 50 mg/ml hos 17 barne-/ungdomspasienter (gjennomsnittlig alder var 14,0 år, intervall fra 10,5 til 16,8) som hadde primære immunsviktsykdommer. Pasientene ble behandlet for en periode på 6 måneder.

Under behandlingsperioden var gjennomsnittlig C_{max} i steady state $11,1 \pm 1,9$ g/liter og gjennomsnittlig bunnverdi var $6,2 \pm 1,8$ g/liter. Den terminale halveringstiden av total IgG var 36 ± 11 dager med et gjennomsnitt på 34 dager. Distribusjonsvolum for total IgG var $3,7 \pm 1,4$ liter og total body clearance var $0,07 \pm 0,02$ liter/dag.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Maltose

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter første åpning bør preparatet brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Legemidlet kan tas ut av kjøleskapet i én enkelt periode på inntil 9 måneder (uten å overskride utløpsdatoen) og oppbevares ved en temperatur ≤ 25 °C. Etter denne perioden skal legemidlet ikke kjøles ned igjen, men kastes. Datoen når legemidlet tas ut av kjøleskapet skal noteres på ytteresken. For oppbevaringsbetingelser etter første åpning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakningsstørrelser:

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

20 ml oppløsning i et 30 ml hetteglass.

50 ml oppløsning i en 70 ml flaske.

60 ml oppløsning i en 70 ml flaske.

100 ml oppløsning i en 100 ml flaske.

200 ml oppløsning i en 250 ml flaske.

300 ml oppløsning i en 300 ml flaske.

Hetteglassene/flaskene er laget av glass type II og er forseglet med propper av brombutylgummi.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Legemidlet skal ha romtemperatur eller kroppstemperatur før bruk.
Oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende og fargeløs eller lysegul.
Oppløsninger som er uklare eller inneholder partikler skal ikke brukes.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

På grunn av risiko for bakteriell kontaminering skal ubrukt innhold kastes.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Octapharma AS
Industrivegen 23
2069 Jessheim
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

07-5362

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. mai 2009
Dato for siste fornyelse: 20. mai 2018

10. OPPDATERINGSDATO

26.07.2023