



Octagam

M R EF

Octapharma Nordic

Infusionsvätska, lösning 100 mg/ml

(Klar eller svagt opaliserande, färglös eller gulaktig)

Infusionsvätska, lösning

Aktiv substans:

Immunglobulin, humant normalt, för intravenös administrering

ATC-kod:

J06BA02

Läkemedel från Octapharma Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2023-08-01.

Indikationer

Substitutionsterapi för vuxna samt barn och ungdomar (0-18 år) vid:

- Primära immunbristsyndrom (PID) med nedsatt produktion av antikroppar
- Sekundär immunbrist (SID) hos patienter med svåra eller återkommande infektioner, ineffektiv antimikrobiell behandling och **antingen oförmåga att reagera på specifikt antigen, s.k. PSAF*** (*proven specific antibody failure*)* eller IgG-serumnivåer på < 4 g/l.

*PSAF = oförmåga att uppnå minst en fördubblad IgG-antikroppstiter mot pneumokockpolysackarid- och polypeptidantigenvacciner.

Immunmodulering hos vuxna samt barn och ungdomar (0-18 år) vid:

- Primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos patienter med hög blödningsrisk eller före kirurgi för att korrigera antalet trombocyter
- Guillain-Barrés syndrom
- Kawasakis sjukdom (tillsammans med acetylsalicylsyra, se avsnitt Dosering)

- Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP).
- Multifokal motorisk neuropati (MMN)

Immunmodulering hos vuxna vid:

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

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen (humana immunglobuliner) eller mot något hjälpämne (se avsnitt Varningar och försiktighet och Innehåll).

Patienter med selektiv IgA-brist som utvecklade antikroppar mot IgA eftersom administrering av ett läkemedel innehållande IgA kan orsaka en anafylaktisk chock.

Dosering

Substitutionsterapi ska initieras och övervakas under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av immunbrist.

Dosering

Dos och dosregim beror på indikationen.

Dosen kan behöva individualiseras för varje patient beroende på det kliniska svaret. Dos baserad på kroppsvikt kan behöva justeras hos underviktiga och överviktiga patienter. Hos överviktiga patienter ska dosen baseras på den fysiologiska standardkroppsvikten.

Följande doseringsanvisningar ges som vägledning:

Substitutionsterapi vid primära immunbristsyndrom

- Doseringsregimen ska ge en lägsta nivå av IgG (mätt före nästa infusion) på minst 6 g/l eller inom det normala referensintervallet för åldersgruppen. Tre till sex månaders behandling krävs för att jämvikt ska uppnås. Den rekommenderade startdosen är 0,4-0,8 g/kg en gång följt av minst 0,2 g/kg var tredje till var fjärde vecka.
- Dosen som krävs för att ge en lägsta nivå av 5-6 g/l är i storleksordningen 0,2-0,8 g/kg/månad.
- Doseringsintervallet när jämvikt har erhållits varierar mellan 3-4 veckor.
- IgG-dalvärdet ska mätas och bedömas i samband med infektion. För att minska frekvensen av bakteriella infektioner kan det bli nödvändigt att öka dosen och sikta på högre dalvärden.

Sekundär immunbrist (enligt definition i avsnitt Indikationer.)

Den rekommenderade dosen är 0,2-0,4 g/kg var tredje till var fjärde vecka.

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

Primär immunologisk trombocytopeni:

Det finns två alternativa behandlingsprogram:

- 0,8-1 g/kg dag 1. Denna dos kan upprepas en gång inom 3 dagar.
- 0,4 g/kg dagligen i två till fem dagar.

Behandlingen kan upprepas vid återfall.

Guillain-Barrés syndrom:

- 0,4 g/kg/dag i 5 dagar (eventuell upprepning av dosering vid återfall).

Kawasakis sjukdom

- 2,0 g/kg ska ges i uppdelade doser under två till fem dagar eller 2.0 g/kg som engångsdos. Patienten ska samtidigt behandlas med acetylsalicylsyra.

Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)

- Startdos: 2 g/kg i uppdelade doser under upp till 2-5 dagar i följd.
- Underhållsdos:
1 g/kg under 1-2 dagar i följd var 3:e vecka.
Behandlingseffekten ska utvärderas efter varje cykel. Om ingen behandlingseffekt ses efter 6 månader ska behandlingen sättas ut.
Om behandlingen är effektiv beslutar läkaren om långtidsbehandling ska sättas in baserat på patientsvar och underhållssvar. Dosering och dosintervall kan behöva justeras efter det individuella sjukdomsförloppet.

Multifokal motorisk neuropati (MMN)

Startdos: 2 g/kg givet under 2-5 dagar i följd.

Underhållsdos: 1 g/kg varannan till var fjärde vecka eller 2 g/kg var 4:e till var 8:e vecka.

Behandlingseffekten ska utvärderas efter varje cykel. Om ingen förbättring sker inom 6 månader ska behandlingen sättas ut.

Om behandlingen är effektiv beslutar läkaren om långtidsbehandling ska sättas in baserat på patientsvar och underhållssvar. Dosering och dosintervall kan behöva justeras efter det individuella sjukdomsförloppet.

Dermatomyosit (DM)

2 g/kg uppdelat på lika stora doser under 2-5 dagar i följd var 4:e vecka.

Behandlingseffekten ska utvärderas efter varje cykel. Om ingen förbättring noteras inom 6 månader ska behandlingen sättas ut.

Om behandlingen är effektiv beslutar läkaren om långtidsbehandling ska sättas in baserat på patientsvar och underhållssvar (se avsnitt Farmakodynamik). Dosering och dosintervall kan behöva justeras efter det individuella sjukdomsförloppet.

Doseringsrekommendationerna sammanfattas i nedanstående tabell.

Indikation	Dos	Doseringsintervall
Substitutionsterapi		
Primära immunbristsyndrom	Startdos: 0,4 – 0,8 g/kg	

Indikation	Dos	Doseringsintervall
	Underhållsdos: 0,2 - 0,8 g/kg	var 3:e till var 4:e vecka
Sekundär immunbrist (enl. definition i avsnitt Indikationer)	0,2 - 0,4 g/kg	var 3:e till var 4:e vecka
Immunmodulering		
Primär immunologisk trombocytopeni	0,8 - 1 g/kg eller 0,4 g/kg/dag	Dag 1, upprepas eventuellt en gång inom 3 dagar i 2-5 dagar
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg/dag	i 5 dagar
Kawasakis sjukdom	2 g/kg	som engångsdos tillsammans med acetylsalicylsyra
Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)	Startdos: 2 g/kg Underhållsdos: 1 g/kg	i uppdelade doser under 2-5 dagar var 3:e vecka under 1-2 dagar
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	Startdos: 2 g/kg Underhållsdos: 1 g/kg eller 2 g/kg	under 2-5 dagar i följd varannan till var 4:e vecka eller var 4:e till var 8:e vecka i 2-5 dagar
Dermatomyosit (DM) hos vuxna	2 g/kg	var 4:e vecka, uppdelat på lika stora doser givet under 2-5 dagar i följd

Pediatrisk population

Doseringen till barn och ungdomar (0-18 år) är inte annorlunda än till vuxna, eftersom doseringen för varje indikation anges efter kroppsvikt och justeras efter det kliniska resultatet av ovan nämnda tillstånd.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga belägg för att en dosjustering är nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig såvida det inte är kliniskt motiverat, se avsnitt Varningar och försiktighet.

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig såvida det inte är kliniskt motiverat, se avsnitt Varningar och försiktighet.

Administreringssätt:

För intravenös användning.

Octagam 100 mg/ml ska ges som intravenös infusion med en initial hastighet av 0,01 ml/kg kroppsvikt per minut i 30 minuter. Se avsnitt Varningar och försiktighet. Om en biverkning inträffar måste antingen

infusionshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas. Om infusionen tolereras väl kan infusionshastigheten gradvis ökas till maximalt 0,12 ml/kg kroppsvikt per minut.

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

Patienter med dermatomyosit anses löpa högre risk för tromboemboliska händelser (se avsnitt Varningar och försiktighet) och ska därför övervakas noga och infusionshastigheten ska inte överstiga 0,04 ml/kg/min.

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

Varningar och försiktighet

Detta läkemedel innehåller 90 mg maltos per ml som hjälpämne. Interferens med maltos i blodglukosanalyser kan leda till falskt förhöjda glukosvärden och som följd av detta till olämplig administrering av insulin, något som kan leda till livshotande hypoglykemi och till döden. Samtidigt kan verkliga fall av hypoglykemi förbli obehandlade om det hypoglykemiska tillståndet maskeras av falskt förhöjda glukosvärden (se avsnitt Interaktioner). Beträffande akut njursvikt, se nedan.

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamn och tillverkningsbeteckning för det administrerade läkemedlet dokumenteras tydligt i patientens journal.

Försiktighetsåtgärder

Potentiella komplikationer kan ofta undvikas genom att säkerställa att patienterna:

- inte är överkänsliga för humant normalt immunglobulin genom att initialt injicera produkten långsamt (0,01 till 0,02 ml/kg/minut);
- övervakas noggrant för att upptäcka eventuella symtom under hela infusionsperioden. Särskilt patienter som inte har behandlats tidigare med humant normalt immunglobulin, patienter som har bytt från en annan IVIg-produkt eller när det har varit ett långt uppehåll sedan föregående infusion, bör övervakas under den första infusionen och under en timme efter den första infusionen, för att kunna upptäcka eventuella biverkningar. Alla andra patienter bör övervakas i minst 20 minuter efter administrering.

För alla patienter krävs följande vid IVIg-administrering:

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

Om biverkningar uppstår måste antingen infusionshastigheten sänkas eller infusionen stoppas. Vilken behandling som krävs beror på biverkningens typ och svårighetsgrad.

Infusionsreaktioner

Vissa biverkningar (t.ex. huvudvärk, rodnad, frossa, myalgi, väsande andning, takykardi, ländryggsmärta, illamående och hypotoni) kan bero på infusionshastigheten. Den rekommenderade infusionshastigheten som beskrivs under avsnitt Dosering måste följas noga. Patienterna måste övervakas noggrant och observeras under hela infusionsperioden så att eventuella symtom uppmärksammas.

Biverkningar kan inträffa oftare

- hos patienter som får humant normalt immunglobulin för första gången eller, i sällsynta fall, vid produktbyte av humant normalt immunglobulin eller när lång tid förflutit sedan senaste infusionen
- hos patienter med en obehandlad infektion eller underliggande kronisk inflammation.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner är sällsynta.

Anafylaktisk reaktion kan utvecklas hos patienter

- med ej mätbart IgA som har antikroppar mot IgA
- som har tolererat tidigare behandling med humant normalt immunglobulin.

Chock behandlas i enlighet med gällande rutin.

Tromboembolism

Det finns kliniska bevis på ett samband mellan IVIg-administrering och tromboemboliska händelser (TEE) som hjärtinfarkt, cerebrovaskulär händelse (inklusive stroke), lungemboli och djupa ventromboser, som antas vara relaterade till en relativ ökning i blodets viskositet på grund av det höga flödet av immunglobulin hos patienter i riskzonen. Försiktighet bör iakttas vid förskrivning och infusion av IVIg till överviktiga patienter och till patienter med preexisterande riskfaktorer för trombotiska händelser (som hög ålder, hypertension, diabetes mellitus, dermatomyosit och en bakgrund med vaskulär sjukdom eller trombosepisoder, patienter med förvärvad eller nedärvd trombofili, patienter med längre perioder av immobilitet, patienter med allvarlig hypovolemi, patienter med sjukdomar som ökar blodets viskositet). Hos patienter som löper risk att drabbas av tromboemboliska biverkningar ska IVIg-produkter administreras med minsta möjliga infusionshastighet och dos.

Akut njursvikt

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

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

Om njurfunktionen försämras bör avbrott i behandlingen med IVIg övervägas.

Rapporter om renal dysfunktion och akut njursvikt har inkommit i samband med behandling med många av de registrerade IVIg-produkterna, som innehåller hjälpämnen som t ex sackaros, glukos eller maltos, men de som innehåller sackaros som stabilisator stod för en oproportionerligt stor del av det totala antalet. Hos riskpatienter bör behandling med IVIg-produkter som inte innehåller sådana hjälpämnen övervägas. Octagam 100mg/ml innehåller maltos (se hjälpämnen ovan).

Aseptiskt meningitsyndrom (AMS)

Aseptiskt meningitsyndrom (AMS) har rapporterats förekomma i samband med IVIg-behandling. Utsättning av IVIg-behandling har resulterat i remission av AMS inom loppet av några dagar utan följdverkningar. Syndromet börjar vanligen inom några timmar till 2 dagar efter IVIg-behandling. Studier av

cerebrospinalvätska uppvisar frekvent positiva resultat med pleocytos med upp till flera tusen celler per mm³, övervägande från den granulocytiska serien, och förhöjda proteinnivåer med upp till flera hundra mg/dl. MS kan förekomma oftare i samband med högdosbehandling med IVIg (2 g/kg).

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

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

Hemolytisk anemi

IVIg-produkter kan innehålla blodgruppsantikroppar som kan verka som hemolysiner och inducera immunglobulinbeläggning av erythrocyter in vivo, vilket orsakar en positiv direkt antiglobulinreaktion (Coombs test) och i sällsynta fall hemolys. Hemolytisk anemi kan utvecklas efter IVIg-behandling på grund av förbättrad sekvestrering av röda blodkroppar (RBC). IVIg-mottagare ska övervakas för kliniska tecken och symtom på hemolys (se avsnitt Biverkningar).

Neutropeni/leukopeni

En övergående minskning i antalet neutrofila leukocyter och/eller episoder med neutropeni, ibland svår, har rapporterats efter behandling med IVIg. Detta förekommer vanligtvis inom timmar eller dagar efter IVIg-administrering och försvinner av sig självt inom 7 till 14 dagar.

Transfusionsorsakad akut lungkomplikation (TRALI)

Hos patienter som får IVIg har det förekommit vissa rapporter om icke-kardiogent lungödem [transfusion-related acute lung injury (TRALI)], och därför kan denna biverkning inte helt och hållet uteslutas för Octagam. TRALI kännetecknas av svår hypoxi, dyspné, takypné, cyanos, feber och hypotoni. Symtom på TRALI utvecklas vanligtvis under eller inom 6 timmar efter en transfusion, ofta inom 1-2 timmar. IVIg-mottagare måste därför övervakas och infusion av IVIg måste avbrytas omedelbart i händelse av lungbiverkningar. TRALI är ett potentiellt livshotande tillstånd som kräver omedelbar behandling på intensivvårdsavdelning.

Interferens med serologiska tester

Efter administrering av immunglobulin kan den tillfälliga ökningen av passivt överförda antikroppar i patientens blod ge falskt positiva resultat i serologiska tester.

Passiv överföring av antikroppar mot erythrocytantigener, t ex A, B eller D, kan påverka vissa serologiska tester för allo-antikroppar mot röda blodkroppar, t ex antiglobulintest (Coombs test).

Överförbara smittämnen

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel som är tillverkade av humant blod eller plasma innefattar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler med specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkats av humant blod eller plasma ges. Detta gäller även nya, hittills okända virus och andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses effektiva mot höljeförsedda virus såsom HIV, HBV och HCV.

Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke höljeförsedda virus såsom HAV och parvovirus B19.

Det finns övertygande klinisk erfarenhet om att hepatit A och parvovirus B19 inte överförs med immunglobuliner. Det kan också förutsättas att antikroppsinnehållet på ett betydande sätt bidrar till virussäkerheten.

Viktig information om några innehållsämnen i Octagam 100 mg/ml

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

(Felaktigt) förhöjd erytrocytsedimentationshastighet

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

Cirkulatorisk överbelastning (volymöverbelastning)

Cirkulatorisk överbelastning (volymöverbelastning) kan inträffa när volymen av infuserad IVIg (eller annan blod- eller plasmahärledd produkt) och andra samtidiga infusioner orsakar akut hypervolemi och akut lungödem.

Lokala reaktioner vid injektionsstället:

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

Pediatrisk population

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

Interaktioner

Levande försvagade virusvacciner

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

Loop-diuretika

Undvik samtidig behandling med loop-diuretika.

Blodglukostester

Vissa blodglukostester (till exempel sådana som är baserade på glukosdehydrogenaspyrrolokinolinkinon (GDH-PQQ) eller oxidoreduktasmetoder för glukosbestämning med färgindikator) tolkar felaktigt maltosen (90 mg/ml) som finns i Octagam 100 mg/ml som glukos. Det kan leda till att glukosnivåerna under en infusion och upp till 15 timmar efter infusionens slut, felaktigt avläses som förhöjda och därmed att felaktiga insulinbehandling ges, vilket kan leda till livshotande eller till och med fatal hypoglykemi. Förekomst av verklig hypoglykemi kan även förbli obehandlad om hypoglykemistatus maskeras av en felaktigt förhöjd glukosavläsning. Det innebär att när Octagam eller andra parenterala maltoshaltiga produkter används ska blodsockret mätas med glukosspecifika metoder.

Läs produktinformationen för blodglukostestet noga – även informationen om testrem-sorna – för att kunna avgöra om systemet lämpar sig för användning i samband med maltoshaltig parenterala produkter. Om du är osäker ska du kontakta tillverkaren av testsystemet för att fastställa om systemet lämpar sig för användning i samband med maltoshaltiga parenterala produkter.

Pediatrisk population

De listade biverkningarna gäller för vuxna och barn.

Graviditet

Graviditet

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

Amning

Immunglobuliner utsöndras i bröstmjolk. Inga negativa effekter förväntas på det ammande nyfödda/spädbarnet.

Fertilitet

Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder på att inga skadliga effekter på graviditetsförloppet förväntas.

Amning

Immunglobuliner utsöndras i bröstmjolk. Inga negativa effekter förväntas på det ammande nyfödda/spädbarnet.

Fertilitet

Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder på att inga skadliga effekter på graviditetsförloppet förväntas.

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

- fall av reversibel aseptisk meningit
- fall av förhöjt serumkreatinin och/eller förekomst av akut njursvikt
- fall av transfusionsorsakad akut lungkomplikation (TRALI).

Tabelluppställning över biverkningar

Tabellen som presenteras nedan är upprättad enligt MedDRA-systemets klassificering av organ.

Frekvenserna har utvärderats med hjälp av följande kriterier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10,000$ till $< 1/1,000$); mycket sällsynta ($< 1/10,000$), inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje organklass presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Frekvens av biverkningar i kliniska studier med Octagam:

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens per patient	Frekvens per infusion
Blodet och lymfsystemet	anemi, leukopeni, lymfopeni	mindre vanlig	mindre vanlig
Immunsystemet (se avsnitt Varningar och försiktighet)	överkänslighet	vanlig	vanlig
Ögon	dimsyn	mindre vanlig	mindre vanlig
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	mycket vanlig	vanlig
	yrsel	vanlig	mindre vanlig
	parestesi, tremor	mindre vanlig	mindre vanlig
	cerebrovaskulär händelse (se avsnitt Varningar och försiktighet), hypoestesi, cerebral infarkt	mindre vanlig	sällsynt
Hjärtat	takykardi	vanlig	mindre vanlig
Blodkärl	hypertoni	vanlig	vanlig
	trombos (se Varningar och försiktighet)	mindre vanlig	sällsynt
Magtarmkanalen	illamående	vanlig	vanlig
	kräkningar	vanlig	mindre vanlig
Muskuloskeletala systemet och bindväv	myalgi, smärta i extremiteterna	vanlig	mindre vanlig
	ryggsmärta, artralgi, muskelryckningar	mindre vanlig	mindre vanlig
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	dyspné	mindre vanlig	mindre vanlig
	lungemboli (se Varningar och försiktighet)	mindre vanlig	sällsynt
	feber	vanlig	vanlig
		vanlig	mindre vanlig

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	trötthet, reaktion vid injektionsstället, köldfrossa		
	bröstmärta, asteni, perifer svullnad, allmän sjukdomskänsla	mindre vanlig	mindre vanlig
Undersökningar	förhöjda leverenzymvärden, positivt Coombs test	vanlig	mindre vanlig
	minskat hemoglobin	mindre vanlig	mindre vanlig

Följande biverkningar har rapporterats efter marknadsföring av Octagam:

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

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	hemolytisk anemi	ingen känd frekvens
Immunsystemet (se avsnitt Varningar och försiktighet)	anafylaktisk chock	ingen känd frekvens
	anafylaktisk reaktion	ingen känd frekvens
	anafylaktoid reaktion	ingen känd frekvens
	angioödem	ingen känd frekvens
	ansiktsödem	ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	hypervolemi	ingen känd frekvens
	(pseudo)hyponatremi	ingen känd frekvens
Psykiska störningar	tillstånd av förvirring	ingen känd frekvens
	agitation	ingen känd frekvens
	ångest	ingen känd frekvens
	nervositet	ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	aseptisk meningit	ingen känd frekvens
	medvetslöshet	ingen känd frekvens
	talstörningar	ingen känd frekvens
	migrän	ingen känd frekvens
	ljuskänslighet	ingen känd frekvens
Ögon	nedsatt syn	ingen känd frekvens
Hjärtat	hjärtinfarkt (se Varningar och försiktighet)	ingen känd frekvens
	angina pectoris	ingen känd frekvens
	bradykardi	ingen känd frekvens
	palpitationer	ingen känd frekvens
	cyanos	ingen känd frekvens
Blodkärl	cirkulatorisk kollaps	ingen känd frekvens
	störningar i perifer cirkulationssystemet	ingen känd frekvens
	flebit	ingen känd frekvens
	hypotoni	ingen känd frekvens
	blekhet	ingen känd frekvens
	andningssvikt	ingen känd frekvens

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	lungödem bronkospasm hypoxi hosta	ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	diarré buksmärtor	ingen känd frekvens ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	hudfjällning nässelfeber utslag erytematösa utslag dermatit klåda håravfall erytem	ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	nacksmärta muskelsvaghet muskuloskeletal stelhet	ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	akut njursvikt (se Varningar och försiktighet) njursmärta	ingen känd frekvens ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	ödem influenسالiknande sjukdom värmevallningar rodnad förnimmelse av kyla förnimmelse av värme hyperhidros obehag i bröstet letargi brännande känsla	ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens ingen känd frekvens
Undersökningar	falskt positivt blodglukosresultat (se Varningar och försiktighet)	ingen känd frekvens

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Pediatrisk population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Överdoser

Överdoser kan medföra övervåtskning och hyperviskositet, sårskilt hos riskpatienter, inklusive äldre patienter eller patienter med hjårt- eller njurinsufficiens (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Farmakodynamik

Humant normalt immunglobulin innehåller huvudsakligen immunglobulin G (IgG) med ett brett spektrum av antikroppar mot infektiösa agens.

Humant normalt immunglobulin innehåller de IgG-antikroppar som finns i befolkningen.

Det framställs ur plasmapooler från minst 1000 donationer. Fördelningen av immunglobulin-subklasser motsvarar fördelningen i normal human plasma. Adekvata doser av detta läkemedel kan återställa onormalt låga immunglobulin G nivåer till normalnivå.

Verkningsmekanismen vid andra indikationer än substitutionsbehandling är inte helt klarlagd.

Kliniska studier

I en prospektiv, öppen, multicenter, fas III-prövning, studerades effekt och säkerhet av Octagam 100 mg/ml hos patienter med idiopatisk (immunologisk) trombocytopen purpura (ITP). Octagam 100 mg/ml gavs i två på varandra följande dagar i en dos om 1 gram/kg/dag och patienterna observerades under en period om 21 dagar och vid uppföljningsbesök dag 63 efter infusionen. Hematologiska parametrar utvärderades dag 2 till 7, 14 och 21.

Totalt inkluderades 116 försökspersoner i analysen; 66 med kronisk ITP, 49 nydiagnostiserade samt en som inkluderades på felaktiga grunder i studien (hade ej ITP) och som exkluderades från utvärderingen rörande effekt.

Den totala svarsfrekvensen i det fullständiga analyssetet var 80 % (95 % konfidensintervall: 73 % till 87 %). Kliniska svarsfrekvenser var likartade i de 2 kohorterna: 82 % i kohorten med kronisk ITP och 78 % i den nydiagnostiserade kohorten. Hos personer som svarade på behandlingen var mediantiden för trombocyt svar 2 dagar, med ett intervall på 1-6 dagar.

Den totala maximala infusionshastigheten var 0,12 ml/kg/min. I gruppen med försökspersoner för vilka en maximal infusionshastighet på 0,12 ml/kg/min var tillåten (n=90) uppnåddes en maximal medianinfusionshastighet på 0,12 ml/kg/min (genomsnitt 0,10 ml/kg/min). Totalt fick 55 % av försökspersonerna en läkemedelsrelaterad biverkning och incidensen var likartad i kohorten med kronisk ITP och kohorten med nydiagnostiserad ITP. Samtliga läkemedelsrelaterade biverkningar var av mild eller måttlig intensitet och samtliga avklingade. De vanligaste biverkningarna var huvudvärk, ökad hjårtfrekvens (så små pulsförändringar som >10 slag/minut skulle rapporteras) och pyrexia. Läkemedelsrelaterade biverkningar under infusion eller inom 1 timme efter infusion uppstod hos 32 av 116 försökspersoner (28 %) vid hastigheter ≤0,08 ml/kg/min, medan endast 6 av 54 försökspersoner (11 %) fick sådana biverkningar vid en hastighet på 0,12 ml/kg/min (om en biverkning debuterade efter infusionens slut, tillskrevs biverkningen den sist använda infusionshastigheten). Det fanns inga fall med hemolys, relaterade till det studerade läkemedlet. Det gavs inte någon premedicinering för att mildra infusionsrelaterad intolerabilitet, förutom till 1 försöksperson.

Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)

I en retrospektiv studie ingick data från 46 patienter med kronisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP), som behandlats med Octagam 50 mg/ml. I effektanalysen ingick 24 patienter, av vilka 11 var obehandlade patienter (grupp 1) och 13 var patienter som inte hade fått några immunglobuliner under 12 veckor före behandlingsstarten med Octagam 50 mg/ml (grupp 2). Grupp 3 bestod av 13 andra patienter som förbehandlats med immunglobuliner (immunglobuliner som administrerats inom 12 veckor före påbörjad administrering av Octagam 50 mg/ml). Behandlingen betraktades som effektiv om ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale) minskade med minst en poäng inom 4 månader från behandlingsstart. I grupp 1 och grupp 2 minskade poängsiffran signifikant hos 41,7% av patienterna ($p=0,02$). Endast 3 av de 13 patienterna (23,08%) i grupp 3 (som förbehandlats med IVIg) uppvisade en förbättring av ONLS; 10 patienter förblev stabila. Ingen markerad förbättring av ONLS hade förväntats för patienter som förbehandlats med IVIg.

Medelåldern för de undersökta patienterna var 65 år, vilket är äldre än i övriga CIDP-studier. Hos patienter äldre än 65 år var responsgraden lägre än hos yngre patienter. Detta stämmer med publicerade data.

Dermatomyositis (DM):

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

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

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

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

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

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

Som minst en stor förbättring	Antal (%) som svarade på behandling			
	Svarsfrekvensskillnad			23,58
	[95 % KI] p-värde ^a			[8,13, 39,03] 0,0062

^aCochran-Mantel-Haenszel-test

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

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

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

För alla effektmått, till och med vecka 40, bibehölls svaret från den första perioden i gruppen som fick Octagam 100 mg/ml. Försökspersoner i placebogruppen uppnådde ett liknande svar efter byte till Octagam 100 mg/ml i förlängningsperioden (se tabell 2).

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

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

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

Under studien uppfyllde inga patienter kriterierna för intravaskulär hemolys.

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

Pediatrik population

Inga specifika studier på den pediatrika populationen har utförts med Octagam 100 mg/ml.

En prospektiv öppen fas III-prövning utfördes med Octagam 5% på 17 barn- och ungdomspatienter (medianålder 14,0 år, intervall från 10,5 till 16,8) som led av primära immunbristsjukdomar. Patienterna

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

Farmakokinetik

Humant normalt immunglobulin är omedelbart och fullt biotillgängligt i mottagarens cirkulation efter intravenös administrering. Det fördelas relativt snabbt mellan plasma och extravaskulär vätska, efter ungefär 3-5 dagar uppnås jämvikt mellan intra- och extravaskulära kompartment.

Humant normalt immunglobulin har en genomsnittlig halveringstid på ungefär 26 - 41 dagar, när den mätts hos patienter med immundefekter. Denna halveringstid kan variera från patient till patient, speciellt vid primär immunbrist. För Octagam 10% har inga formella farmakokinetiska data från patienter med immundefekter samlats in.

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

Pediatrisk population

Inga specifika studier på den pediatrika populationen har utförts med Octagam 100 mg/ml.

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

Under behandlingsperioden var genomsnittligt C_{max} vid steady state $11,1 \pm 1,9$ g/L; genomsnittlig lägsta nivå var $6,2 \pm 1,8$ g/L. Den terminala halveringstiden för totalt IgG var 36 ± 11 dagar med ett medianvärde på 34 dagar. Distributionsvolymen för totalt IgG var $3,7 \pm 1,4$ L och totalt clearance var $0,07 \pm 0,02$ L/dag.

Prekliniska uppgifter

Immunglobuliner är normala beståndsdelar i människokroppen. Djurstudier av toxicitet efter upprepad dosering, genotoxicitet och reproduktionstoxicitet är svåra att genomföra på grund av induktion av och interferens med antikroppar bildade mot heterologa proteiner. Eftersom klinisk erfarenhet inte har visat på någon karcinogen eller mutagen potential hos immunglobuliner, har inga experimenella studier i heterologa arter genomförts.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Humant normalt immunglobulin (IVIg)

En ml innehåller:

Humant normalt immunglobulin (IVIg) 100 mg

(renhet på minst 95% IgG)

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

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

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

Varje flaska om 100 ml innehåller 10 g humant normalt immunglobulin.
Varje flaska om 200 ml innehåller 20 g humant normalt immunglobulin.
Varje flaska om 300 ml innehåller 30 g humant normalt immunglobulin.

Fördelning av IgG subklasser (ungefärliga värden):

IgG₁ ca 60%

IgG₂ ca 32%

IgG₃ ca 7%

IgG₄ ca 1%

Det maximala IgA-innehållet är 400 mikrogram/ml.

Framställt av blodplasma från humana givare.

Hjälpämne med känd effekt:

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

Förteckning över hjälpämnen

Maltos

Vatten för injektionsvätskor.

Blandbarhet

På grund av frånvaro av kompatibilitetsstudier, får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Immunglobulin, humant normalt, för intravenös administrering

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

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

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

Förvara förpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

Särskilda anvisningar för destruktion

Produkten bör ha rums- eller kroppstemperatur före användning

Lösningen ska vara klar till svagt opalescent och färglös eller blekgul.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

På grund av möjlig bakteriell kontamination ska eventuellt kvarvarande innehåll kasseras.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Infusionsvätska, lösning

Lösningen är klar till lätt opalescent och färglös till svagt gul.

Lösningens pH är 4,5 – 5,0 och osmolaliteten är ≥ 240 mosmol/kg.

Förpackningsinformation

Infusionsvätska, lösning 100 mg/ml Klar eller svagt opaliserande, färglös eller gulaktig

20 milliliter injektionsflaska (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF

50 milliliter flaska (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF

100 milliliter flaska (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF

200 milliliter flaska (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF

300 milliliter flaska (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF