

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

KIOVIG 100 mg/ml infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humant normalt immunglobulin (IVIg)

En ml innehåller:

Humant normalt immunglobulin 100 mg
(renhetsgrad minst 98% IgG)

Varje injektionsflaska à 10 ml innehåller: 1 g humant normalt immunglobulin
Varje injektionsflaska à 25 ml innehåller: 2,5 g humant normalt immunglobulin
Varje injektionsflaska à 50 ml innehåller: 5 g humant normalt immunglobulin
Varje injektionsflaska à 100 ml innehåller: 10 g humant normalt immunglobulin
Varje injektionsflaska à 200 ml innehåller: 20 g humant normalt immunglobulin
Varje injektionsflaska à 300 ml innehåller: 30 g humant normalt immunglobulin

Fördelning av IgG-subklasser (ungefärliga värden):

$IgG_1 \geq 56,9 \%$

$IgG_2 \geq 26,6 \%$

$IgG_3 \geq 3,4 \%$

$IgG_4 \geq 1,7 \%$

Maximalt innehåll av IgA 140 är mikrogram per ml.

Tillverkat av human plasma.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

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

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

- Primära immunbristsyndrom (PID) med nedsatt produktion av antikroppar (se avsnitt 4.4).
- Sekundär immunbrist (SID) hos patienter som lider av svåra eller återkommande infektioner, ineffektiv antimikrobiell behandling och som har antingen **PSAF (proven specific antibody failure)*** eller en IgG-nivå i serum <4 g/l.

*PSAF = oförmåga att uppnå minst fördubblad IgG-antikroppstiter mot pneumokockpolysackaridvaccin och polypeptidantigenvaccin.

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

- Primär immuntrombocytopeni (ITP) hos patienter med stor blödningsrisk eller före kirurgi för att korrigera antalet trombocyter.
- Guillain-Barrés syndrom.
- Kawasakis sjukdom (tillsammans med acetylsalicylsyra, se 4.2).
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP).
- Multifokal motorisk neuropati (MMN)

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Dosen och doseringen beror på indikationen.

Vid substitutionsterapi kan dosen behöva anpassas individuellt till varje patient beroende på farmakokinetik och kliniskt svar. Dos baserad på kroppsvikt kan kräva justering hos underviktiga eller överviktiga patienter.

Följande doseringar anges som vägledning.

Substitutionsterapi vid primära immunbristsyndrom

Doseringen bör resultera i en lägsta nivå för IgG (uppmätt före nästa infusion) på minst 5-6 g/l. Det tar tre till sex månader efter behandlingsstart att uppnå jämvikt (IgG-nivåer vid steady state). 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.

Den dos som krävs för att uppnå ett lägsta värde på 5-6 g/l är i storleksordningen 0,2-0,8 g/kg/månad. Doseringsintervallet när steady state uppnåtts varierar från 3 till 4 veckor.

Dalvärden för IgG bör mätas och bedömas i kombination med infektionsincidensen. För att minska frekvensen av bakteriella infektioner kan det bli nödvändigt att öka dosen och sikta på högre lägsta nivåer.

Sekundär immunbrist (enligt definition i 4.1)

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

Dalvärden för IgG bör mätas och bedömas i kombination med infektionsincidensen. Doseringen bör justeras efter behov för att uppnå optimalt skydd mot infektioner. En ökning kan vara nödvändig hos patienter med kvarstående infektion, en dosminskning kan övervägas när patienten förblir infektionsfri.

Primär immuntrombocytopeni

Det finns två alternativa behandlingsprogram:

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

Behandlingen kan upprepas vid recidiv.

Guillain-Barrés syndrom

0,4 g/kg/dag i 5 dagar (doseringen kan upprepas vid recidiv).

Kawasakis sjukdom

2 g/kg som administreras som engångsdos. Patienterna bör samtidigt behandlas med acetylsalicylsyra.

Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)

Startdos: 2 g/kg uppdelad på 2-5 på varandra följande dagar.

Underhållsdoser:

1 g/kg under 1-2 på varandra följande dagar var tredje vecka.

Behandlingseffekten bör utvärderas efter varje cykel. Om ingen behandlingseffekt kan ses efter sex månader bör behandlingen sättas ut.

Om behandlingen är effektiv kan långtidsbehandling sättas in efter läkarens beslut baserat på patientens svar på behandling och underhållsbehandling. Dosering och intervall kan behöva anpassas efter den individuella sjukdomsutvecklingen.

Multifokal motorisk neuropati (MMN)

Startdos: 2 g/kg som ges i 2-5 på varandra följande dagar

Underhållsdos: 1 g/kg varannan till var fjärde vecka eller 2 g/kg var fjärde till var åttonde vecka i 2-5 dagar.

Behandlingseffekten bör utvärderas efter varje cykel. Om ingen behandlingseffekt kan ses efter sex månader bör behandlingen sättas ut.

Om behandlingen är effektiv kan långtidsbehandling sättas in efter läkarens beslut baserat på patientens svar på behandling och underhållsbehandling. Dosering och intervall kan behöva anpassas efter den individuella sjukdomsutvecklingen.

Doseringsrekommendationerna sammanfattas i följande tabell:

Indikation	Dos	Doseringsintervall
Substitutionsterapi vid primär immunbrist	startdos: 0,4-0,8 g/kg	

	underhållsdos: 0,2-0,8 g/kg	Var tredje till var fjärde vecka för att uppnå en lägsta IgG-nivå på minst 5-6 g/l
Substitutionsterapi vid sekundär immunbrist	0,2-0,4 g/kg	Var tredje till var fjärde vecka för att uppnå en lägsta IgG-nivå på 5-6 g/l
Immunmodulering:		
Primär immuntrombocytopeni	0,8-1 g/kg	dag 1, upprepas eventuellt en gång inom 3 dagar
	eller 0,4 g/kg/dag	i 2-5 dagar
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg/dag	i 5 dagar
Kawasakis sjukdom	2 g/kg	som engångsdos tillsammans med acetylsalicylsyra
Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP)	startdos: 2 g/kg	i uppdelade doser i 2-5 dagar
	underhållsdos: 1 g/kg	var tredje vecka i 1-2 dagar
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	startdos: 2 g/kg	som ges i 2-5 dagar
	underhållsdos: 1 g/kg	varannan till var fjärde vecka
	eller	eller
	2 g/kg	var fjärde till var åttonde vecka i 2-5 dagar

Pediatrik 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 tillgängliga belägg för att det krävs en dosjustering.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs såvida det inte är kliniskt motiverat, se avsnitt 4.4.

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs såvida det inte är kliniskt motiverat, se avsnitt 4.4.

Administreringsätt

För intravenös användning.

Humant normalt immunglobulin ska ges som intravenös infusion med en initial hastighet på 0,5 ml/kg kroppsvikt/timme under 30 minuter. Om patienten tolererar detta väl (se avsnitt 4.4), kan administreringshastigheten gradvis ökas till max 6 ml/kg kroppsvikt/timme. Kliniska data från ett begränsat

antal patienter indikerar att vuxna patienter med primär immunbrist kan tolerera en infusionshastighet upp till 8 ml/kg kroppsvikt/timme. För fler försiktighetsmått, se avsnitt 4.4.

Om spädning innan infusion krävs kan KIOVIG spädas med 5% glukoslösning till en slutlig koncentration på 50 mg/ml (5% immunglobulin). För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

Infusionsrelaterade biverkningar ska behandlas genom att minska infusionshastigheten eller genom att avbryta infusionen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Överkänslighet mot humana immunglobuliner, speciellt hos patienter med antikroppar mot IgA.

Patienter med selektiv IgA-brist som utvecklat antikroppar mot IgA, eftersom administrering av en produkt som innehåller IgA kan leda till anafylaktisk reaktion.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Infusionsreaktion

Vissa allvarliga biverkningar (t.ex. huvudvärk, blodvallning, frossa, myalgi, väsande andning, takykardi, smärta i ändryggen, illamående och lågt blodtryck) kan bero på infusionshastigheten. Den rekommenderade infusionshastigheten som anges i avsnitt 4.2 måste följas noggrant. Patienterna måste övervakas och observeras noggrant för eventuella symtom under hela infusionsperioden.

Vissa biverkningar kan inträffa oftare

- vid hög infusionshastighet
- hos patienter som får humant normalt immunglobulin för första gången eller, i sällsynta fall, när den humana normala immunglobulinprodukten bytts ut eller när det gått lång tid sedan den senaste infusionen.
- hos patienter med obehandlad infektion eller underliggande kronisk inflammation.

Försiktighet

Eventuella komplikationer kan ofta undvikas genom att säkerställa att patienterna:

- inte är känsliga mot humant normalt immunglobulin genom att initialt infundera produkten långsamt (0,5 ml/kg kroppsvikt/timme),
- övervakas noggrant för eventuella symtom under hela infusionsperioden. Särskilt patienter som inte tidigare behandlats med humant normalt immunglobulin, patienter som bytt från en annan IVIg-produkt eller patienter hos vilka det har gått lång tid sedan den senaste infusionen ska övervakas på sjukhuset under den första infusionen samt under den första timmen därefter, för att upptäcka eventuella tecken på biverkningar. Alla andra patienter ska observeras i minst 20 minuter efter administrering.

Hos alla patienter kräver administrering av IVIg:

- adekvat vätsketillförsel innan IVIg-infusionen startar
- övervakning av urinmängd

- övervakning av serumkreatininnivåer
- övervakning av tecken och symtom på trombos
- kontroll av blodviskositet hos patienter med risk för hyperviskositet
- att loopdiuretika inte används samtidigt (se 4.5).

Vid biverkningar måste antingen administreringshastigheten minskas eller infusionen avbrytas. Vilken behandling som krävs beror på typen av och svårighetsgraden på biverkningen.

Om spädning av KIOVIG till lägre koncentrationer krävs för patienter som har diabetes mellitus, kan användning av 5% glukoslösning för spädning behöva omvärderas.

Överkänslighet

Överkänsliga reaktioner är sällsynta.

Anafylaxi kan utvecklas hos patienter

- med odetekterbart IgA som har anti-IgA-antikroppar
- som tidigare har tolererat behandling med humant normalt immunglobulin

I händelse av chock ska medicinsk standardbehandling sättas in.

Tromboemboli

Det finns kliniska belägg för ett samband mellan IVIg-administrering och tromboemboliska händelser, t.ex. hjärtinfarkt, cerebrovaskulär händelse (inklusive stroke), lungembolism och djupa ventromboser, vilka antas vara relaterade till en relativ ökning av blodviskositet genom det höga inflödet av immunglobulin hos riskpatienter. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning och infusion av IVIg hos överviktiga patienter och patienter med riskfaktorer för trombotiska händelser (t.ex. en anamnes av ateroskleros, multipla kardiovaskulära riskfaktorer, hög ålder, nedsatt hjärtminutvolym, hypertoni, användning av östrogener, diabetes mellitus och kärlsjukdom eller trombotiska episoder i anamnesen, patienter med förvärvad eller ärftlig trombofili, hyperkoagulativa sjukdomar, patienter med långvarig immobilisering, patienter med uttalad hypovolemi och patienter med sjukdomar som ökar blodets viskositet, patienter med kvarliggande kärlkatetersamt patienter som behandlas med högdos- och snabbinfusion).

Hyperproteinemi, ökad serumviskositet och påföljande relativ pseudohyponatremi kan inträffa hos patienter som får IVIg-terapi. Detta ska tas med i beräkningen av läkare, då insättande av behandling för äkta hyponatremi (som syftar till att minska fritt vatten i serum) hos dessa patienter kan leda till ytterligare ökad serumviskositet och en möjlig predisposition för tromboemboliska händelser.

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 får IVIg-terapi. Dessa inkluderar akut tubulär nekros, proximal tubulär nefropati och osmotisk nefros. I de flesta fall har riskfaktorer identifierats, t.ex. preexisterande njursvikt, diabetes mellitus, hypovolemi, övervikt, samtidig behandling med nefrotoxiska läkemedel, ålder över 65 år, sepsis, hyperviskositet eller paraproteinemi.

Njurparametrar bör utvärderas före infusion av IVIg, i synnerhet hos patienter som bedöms ha en potentiellt ökad risk att utveckla akut njursvikt, och därefter med lämpliga tidsintervall. Hos patienter som löper risk att drabbas av akut njursvikt bör IVIg-produkter administreras med minsta möjliga infusionshastighet och dos. I händelse av nedsatt njurfunktion bör utsättande av IVIg övervägas.

Dessa rapporter om njurdysfunktion och akut njursvikt har associerats med användningen av många av de registrerade IVIg-produkterna som innehåller olika hjälpämnen som exempelvis sackaros, glukos och maltos, men de som innehåller sackaros som stabilisator stod för en oproportionerlig del av det totala antalet. Hos riskpatienter kan man överväga att använda IVIg-produkter som inte innehåller dessa hjälpämnen. KIOVIG innehåller inte sackaros, maltos eller glukos.

Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)

Hos patienter som får IVIg (inklusive KIOVIG) har fall rapporterats av akut icke-kardiogent lungödem (transfusionsrelaterad akut lungskada (Transfusion Related Acute Lung Injury, TRALI)). TRALI karaktäriseras av svår hypoxi, dyspné, takypné, cyanos, feber och hypotoni. Symtom på TRALI utvecklas vanligen under eller inom 6 timmar efter en transfusion, ofta inom 1-2 timmar. Därför måste IVIg-mottagare övervakas för biverkningar och IVIg-infusionen måste omedelbart avbrytas i händelse av lungrelaterade biverkningar. TRALI är ett potentiellt livshotande tillstånd och kräver omedelbar intensivvård.

Aseptiskt meningitsyndrom (AMS)

Aseptiskt meningitsyndrom (AMS) har rapporterats förekomma i samband med IVIg-behandling. Syndromet börjar vanligen inom några timmar till 2 dagar efter IVIg-behandling.

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

Patienter som uppvisar sådana tecken och symtom bör genomgå noggrann neurologisk undersökning, inklusive studier av cerebrospinalvätska, för att andra orsaker till meningit ska kunna uteslutas.

Avbruten behandling med IVIg har lett till att AMS försvunnit inom några dagar utan sviter.

Enligt rapporter efter godkännandet för försäljning av KIOVIG observerades inget tydligt förhållande mellan AMS och högdosbehandling. En högre incidens av AMS sågs hos kvinnor.

Hemolytisk anemi

IVIg-produkter kan innehålla blodgruppsantikroppar som kan verka som hemolysiner och inducera immunglobulinbeläggning av erythrocyter in vivo, vilket orsakar en 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 4.8).

Neutropeni/leukopeni

En tillfällig minskning av antalet neutrofiler och/eller episoder av neutropeni, ibland allvarliga, har rapporterats efter behandling med IVIg. Detta inträffar vanligen inom timmar eller dagar efter IVIg-administrering och försvinner spontant inom 7 till 14 dagar.

Interferens med serologisk testning

Efter infusion av immunglobulin kan den tillfälliga ökningen av de olika passivt överförda antikropparna i patientens blod leda till vilseledande positiva resultat vid serologiska tester.

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

Administrering av KIOVIG kan leda till falskt positiva resultat i analyser som påvisar förekomst av beta-D-glukaner för att diagnostisera svampinfektion. Effekten kan kvarstå i flera veckor efter infusion av läkemedlet.

Virussäkerhet

KIOVIG är tillverkat av human plasma. Standardåtgärder för att förhindra infektioner till följd av användning av läkemedel framställda av humant blod eller human plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för att inaktivera eller eliminera virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots det kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel framställda av humant blod eller human plasma administreras. Detta gäller även nya, hittills okända virus och andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses vara effektiva mot höljeförsedda virus som HIV, HBV och HCV samt för de icke höljeförsedda virusen HAV och parvovirus B19.

Det finns övertygande klinisk erfarenhet av att hepatit A eller parvovirus B19 inte överförs med immunglobuliner och det antas också att innehållet av antikroppar utgör ett viktigt bidrag till virussäkerheten.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Pediatrik population

Det finns inga specifika pediatrika risker med avseende på någon av ovan nämnda biverkningar. Pediatrika patienter kan vara känsligare för höga volymer (se avsnitt 4.9).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande försvagade virusvacciner

Administrering av immunglobulin kan under en period om minst sex veckor och upp till tre månader minska effekten av levande försvagade vacciner, t.ex. mässling, röda hund, påssjuka och vattkoppor. Vänta minst tre månader efter administrering av läkemedlet innan patienten vaccineras med levande försvagade virusvacciner. För mässling kan försämrat anslag kvarstå i upp till 1 år. Patienter som får mässlingvaccin bör därför kontrolleras med avseende på antikroppar.

Spädning av KIOVIG med 5% glukoslösning kan leda till ökade blodglukosnivåer.

Loopdiuretika

Samtidig användning av loopdiuretika ska undvikas.

Pediatriisk population

De listade interaktionerna gäller både vuxna och barn.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Läkemedlets säkerhet vid användning under graviditet har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar och ska därför endast förskrivas med försiktighet till gravida och ammande kvinnor. IVIg-produkter har visat sig passera genom placentan, i ökande grad under den tredje trimestern. Klinisk erfarenhet med immunglobuliner tyder inte på skadliga effekter på graviditeten, fostret och det nyfödda barnet.

Amning

Immunglobuliner utsöndras i mjölken och kan bidra till att skydda det nyfödda barnet mot patogener som infekterar via slemhinna. Inga negativa effekter förväntas för det ammade nyfödda barnet/spädbarnet.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan försämrats av vissa biverkningar som är förknippade med KIOVIG. Patienter som upplevt biverkningar under behandlingen bör vänta tills dessa avklingat innan de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar som frossa, huvudvärk, feber, yrsel, kräkningar, allergiska reaktioner, illamående, artralgi, lågt blodtryck och måttlig smärta i länd- och/eller korsryggen kan inträffa emellanåt.

I sällsynta fall kan humana normala immunglobuliner orsaka ett plötsligt blodtrycksfall och i enstaka fall anafylaktisk chock, även om patienten inte visat sig vara överkänslig vid tidigare administrering.

Fall av reversibel aseptisk meningit och sällsynta fall av övergående hudreaktioner (inklusive kutan lupus erythematosus- okänd frekvens) har setts vid användning av humant normalt immunglobulin. Reversibla hemolytiska reaktioner har observerats hos patienter, särskilt personer med blodgrupp A, B och AB. I sällsynta fall kan hemolytisk anemi som kräver transfusion utvecklas efter högdosbehandling med IVIg (se även avsnitt 4.4).

Ökning av serumkreatininnivån och/eller akut njursvikt har observerats.

Mycket sällsynt: Tromboemboliska komplikationer såsom hjärtinfarkt, stroke, lungembolism och djupa ventromboser.

Fall av transfusionsrelaterad akut lungskada, (Transfusion Related Acute Lung Injury, TRALI).

Lista över biverkningar i tabellform

De tabeller som presenteras nedan är uppdelade enligt organklassificeringen i MedDRA-systemet (klassificering av organsystem och föredragen term). Tabell 1 visar biverkningar från kliniska prövningar och tabell 2 visar biverkningar efter marknadsintroduktion.

Frekvenserna har utvärderats enligt följande begrepp: 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 ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1		
Biverkningsfrekvens - i kliniska prövningarmed KIOVIG		
MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Bronkit, nasofaryngit	Vanliga
	Kronisk sinuit, svampinfektion, infektion, njurinfektion, sinuit, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, bakteriell urinvägsinfektion, aseptisk meningit	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet	Anemi, lymfadenopati	Vanliga
Immunsystemet	Överkänslighet, anafylaktisk reaktion	Mindre vanliga
Endokrina systemet	Thyreoidearubbning	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Vanliga
Psykiska störningar	Insomnia, oro	Vanliga
	Irritabilitet	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Yrsel, migrän, parestesi, hypoestesi	Vanliga
	Amnesi, dysartri, dysgeusi, balansstörningar, tremor	Mindre vanliga
Ögon	Konjunktivit	Vanliga
	Ögonsmärta, ögonsvullnad	Mindre vanliga
Öron och balansorgan	Vertigo, vätska i mellanörat	Mindre vanliga
Hjärtat	Takykardi	Vanliga
Blodkärl	Högt blodtryck	Mycket vanliga
	Blodvallning	Vanliga
	Perifer kyla, flebit	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta, rinorré, astma, nästäppa, orofaryngeal smärta, dyspné	Vanliga
	Orofaryngeal svullnad	Mindra vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	Mycket vanliga
	Diarré, kräkningar, magsmärta, dyspepsi	Vanliga
	Uppspänd buk	Mindre vanliga

Tabell 1		
Biverkningsfrekvens - i kliniska prövningarmed KIOVIG		
MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Hud och subkutan vävnad	Utslag	Mycket vanliga
	Kontusion, pruritis, urtikaria, dermatit, erytem	Vanliga
	Angioödem, akut urtikaria, kallsvettning, ljuskänslighetsreaktion, nattsvettningar, hyperhidros	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta, artralgi, smärta i extremitet, myalgi, muskelspasmer, muskelsvagheter	Vanliga
	Muskelryckningar	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	Proteinuri	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Lokal reaktion (t.ex. smärta/svullnad/reaktion/pruritus vid infusionsstället), feber, trötthet	Mycket vanliga
	Frossa, ödem, influensaliknande symtom, obehagskänsla i bröstet, bröstsmärta, asteni, sjukdomskänsla, stelhet	Vanliga
	Tryck över bröstet, värmekänsla, brännande känsla, svullnad	Mindre vanliga
Undersökningar	Ökning av blodkolesterol, blodkreatinin och blodurea, minskning av antalet vita blodkroppar, förhöjt alaninaminotransferas, minskning av hematokrit och antalet röda blodkroppar, ökad andningsfrekvens	Mindre vanliga

Tabell 2		
Biverkningar efter marknadsintroduktion		
MedDRA klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Hemolys	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Anafylaktisk chock	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Övergående ischemisk attack, cerebrovaskulär händelse	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Myokardinfarkt	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Hypotoni, djup ventrombos	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Lungembolism, lungödem	Ingen känd frekvens

Tabell 2		
Biverkningar efter marknadsintroduktion		
Undersökningar	Positivt direkt antiglobulintest (Coombs), minskad syremättnad	Ingen känd frekvens
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Akut lungskada relaterad till transfusion	Ingen känd frekvens

Beskrivning av utvalda biverkningar

Muskelryckningar och muskelsvaghet rapporterades endast hos patienter med MMN.

Pediatrik population

Biverkningarnas frekvens, typ och allvarlighetsgrad hos barn är desamma som hos vuxna.

För information om virus säkerhet, se avsnitt 4.4.

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Överdoser kan leda till övervätskning och hyperviskositet, särskilt hos riskpatienter, t.ex. äldre patienter eller patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Yngre barn under fem års ålder kan vara särskilt känsliga för höga volymer. Därför ska dosen beräknas noggrant för denna population. Dessutom löper barn med Kawasaki sjukdom särskilt hög risk på grund av underliggande nedsatt hjärtfunktion, så dos och administreringsfrekvens ska kontrolleras noggrant.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunsera och immunglobuliner: humana normala immunglobuliner för intravaskulär administrering, ATC-kod: J06BA02

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

Humant normalt immunglobulin innehåller de IgG-antikroppar som finns i den normala populationen. Det framställs normalt av poolad plasma från minst 1 000 donationer. Det har en fördelning av immunglobulin G-subklasser som till stor del liknar den i normal human plasma. Adekvata doser av denna läkemedelsprodukt kan återställa onormalt låga nivåer av immunglobulin G till normala nivåer. Verkningsmekanismen för andra indikationer än substitutionsterapi är inte helt klarlagd, men omfattar immunmodulerande effekter.

Pediatrik population

Det finns inga teoretiska eller observerade skillnader i immunglobulinernas verkningsätt hos barn jämfört med vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Humant normalt immunglobulin har en omedelbar och fullständig biotillgänglighet i patientens cirkulation efter intravenös administrering. Distributionen mellan plasma och extravaskulär vävnad sker relativt snabbt och efter cirka 3-5 dagar nås jämvikt mellan intra- och extravaskulära kompartment.

De farmakokinetiska parametrarna för KIOVIG har fastställts i två kliniska studier på PID-patienter i Europa och USA. I dessa studier behandlades totalt 83 patienter som var minst 2 år gamla med doser på 300 till 600 mg/kg kroppsvikt var tredje till fjärde vecka i 6 till 12 månader. Medianvärdet av halveringstiden för IgG efter administrering av KIOVIG var 32,5 dagar. Halveringstiden kan variera från patient till patient, särskilt vid primär immunbrist. Läkemedlets farmakokinetiska parametrar sammanfattas i tabellen nedan. Alla parametrar har analyserats separat för de tre åldersgrupperna, barn (12 år eller yngre, n=5), ungdomar (13 till 17 år, n=10) och vuxna (18 år eller äldre, n=64). De värden som erhållits i studierna är jämförbara med parametrar som rapporterats för andra humana immunglobuliner.

Sammanfattning av de farmakokinetiska parametrarna för KIOVIG						
Parameter	Barn (12 år eller yngre)		Ungdomar (13 till 17 år)		Vuxna (18 år eller äldre)	
	Median	95% KI*	Median	95% KI	Median	95% KI
Terminal halveringstid (dagar)	41,3	20,2 till 86,8	45,1	27,3 till 89,3	31,9	29,6 till 36,1
C_{min} (mg/dl)/(mg/kg)(lägstavärde)	2,28	1,72 till 2,74	2,25	1,98 till 2,64	2,24	1,92 till 2,43
C_{max} (mg/dl)/(mg/kg)(högstavärde)	4,44	3,30 till 4,90	4,43	3,78 till 5,16	4,50	3,99 till 4,78
<i>In vivo</i> utbyte (%)	121	87 till 137	99	75 till 121	104	96 till 114
Utbyte (mg/dl)/(mg/kg)	2,26	1,70 till 2,60	2,09	1,78 till 2,65	2,17	1,99 till 2,44
AUC_{0-21d} (g·h/dl) (area under kurvan)	1,49	1,34 till 1,81	1,67	1,45 till 2,19	1,62	1,50 till 1,78

* KI-konfidensintervall

IgG och IgG-komplex bryts ner i det retikuloendoteliala systemets celler.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Immunglobuliner är normala beståndsdelar i människokroppen.

KIOVIGs säkerhet har visats i flera prekliniska studier. Prekliniska uppgifter visar ingen speciell risk för människor baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi och toxicitet.

Studier av toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet och reproduktionstoxicitet hos djur går inte att genomföra på grund av induktion och interferens av de antikroppar som utvecklas mot heterologa proteiner. Eftersom klinisk erfarenhet inte ger några belägg för karcinogen potential hos immunglobuliner, har inga experimentella studier med heterogena arter utförts.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycin

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel, inte heller med några andra IVIg-produkter.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Då spädning till lägre koncentrationer krävs, rekommenderas omedelbar användning efter spädningen. Hållbarhet under användning av KIOVIG efter spädning med 5% glukoslösning till en slutlig koncentration på 50 mg/ml (5%) immunglobulin har visats för 21 dagar vid 2°C till 8°C och vid 28°C till 30°C. Dessa studier tog dock ej hänsyn till den mikrobiella kontamineringen och säkerhetsaspekten.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej förvaras över 25°C.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10, 25, 50, 100, 200 ml eller 300 ml lösning i injektionsflaskor (typ I-glas) med propp (bromobutyl).

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Produkten ska nå rums- eller kroppstemperatur före användning.

Om läkemedlet ska spädas rekommenderas 5% glukoslösning. För att erhålla en immunglobulinlösning om 50 mg/ml (5%), bör KIOVIG 100 mg/ml (10%) spädas med en lika stor volym glukoslösning. Risken för mikrobiell kontaminering ska minimeras vid spädning.

Produkten ska inspekteras visuellt med avseende på främmande partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen ska vara klar eller lätt opalescent och färglös till ljusgul. Lösningar som är grumliga eller innehåller avlagringar ska ej användas.

KIOVIG ska endast administreras intravenöst. Andra administreringsvägar har inte utvärderats.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 19 januari 2006

Förnyat godkännande: 6 december 2010

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06/2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu/>