
 **7. marts 2025**

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Octagam, infusionsvæske, opløsning 50 mg/ml**

**0. D.SP.NR.**

09140

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Octagam 50 mg/ml

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Humant normalt immunglobulin (IVIg)

1 ml opløsning indeholder

Humant, normalt immunglobulin (IVIg) 50 mg

(renhed på mindst 95 % IgG)

Hvert hætteglas på 20 ml indeholder 1 g humant normalt immunglobulin.

Hver infusionsflaske på 50 ml indeholder 2,5 g humant normalt immunglobulin.

Hver infusionsflaske på 100 ml indeholder 5 g humant normalt immunglobulin.

Hver infusionsflaske på 200 ml indeholder 10 g humant normalt immunglobulin

Hver infusionsflaske på 500 ml indeholder 25 g humant normalt immunglobulin

Fordeling af IgG-underklasserne (omtrentlige værdier):

IgG1 ca. 60 %

IgG2 ca. 32 %

IgG3 ca. 7 %

IgG4 ca. 1 %

Minimumsniveau af IgG mod mæslinger er 4,5 IE/ml.

Det maksimale IgA-indhold er 200 mikrogram/ml

Produceret af plasmaet fra humane donorer.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 35 mg natrium pr. 100 ml, svarende til 1,75 % af det af WHO anbefalede, maksimale, daglige indtag på 2 g natrium for en voksen.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning

Opløsningen er klar til svagt opaliserende og farveløs til svagt gul.

pH er 5,1-6,0.

Osmolaliteten er ≥ 240 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Substitutionsbehandling hos voksne, børn og unge (0-18 år) ved:

* Primære immundefektsygdomme (PID) med nedsat produktion af antistoffer
* Sekundære immundefekter (SID) hos patienter, der lider af svære eller recidiverende infektioner, ineffektiv, antimikrobiel behandling og **enten dokumenteret specifik antistofsvigt (PSAF)**\* eller serum-IgG- niveau <4 g/l

\*PSAF = ikke at være i stand til at opbygge et tilstrækkeligt immunrespons på pneumokok polysaccharid -og polypeptid antigen vacciner med mindst en fordobling i IgG antistoftiter.

Mæslingeprofylakse før/efter eksponering til modtagelige voksne, børn og unge (0‑18 år), hos hvem aktiv immunisering er kontraindiceret eller frarådes.

Der bør også tages hensyn til officielle anbefalinger om intravenøs anvendelse af humane immunglobuliner ved mæslingeprofylakse før/efter eksponering og aktiv immunisering.

Immunmodulation hos voksne, børn og unge (0-18 år) ved:

* Primær immuntrombocytopeni (ITP) hos patienter med høj risiko for blødning eller forud for operation for at korrigere trombocyttallet
* Guillain Barrés syndrom
* Kawasakis sygdom (sammen med acetylsalicylsyre, se pkt. 4.2)
* Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati (CIDP)
* Multifokal motorisk neuropati (MMN).

**4.2 Dosering og administration**

IVIg-behandling bør initieres og monitoreres under supervision af en læge med erfaring med behandling af sygdomme i immunsystemet.

**Dosering**

Dosis og doseringsregime afhænger af indikationen.

Det kan være nødvendigt at individualisere doseringen for hver patient afhængigt af det kliniske respons. Dosis baseret på legemsvægt kan kræve justering hos undervægtige eller overvægtige patienter. Hos overvægtige patienter skal dosis baseret på den fysiologiske standard-legemsvægt.

Følgende dosisregimer er vejledende:

*Substitutionsbehandling ved primære immundefektsyndromer*

* Med doseringen skal der opnås en IgG-dalkoncentration (målt før næste infusion) på mindst 6 g/l eller inden for det normale referenceinterval for alderen i populationen. Det tager 3-6 måneder efter påbegyndt behandling, før der er opnået ligevægt (konstante IgG-niveauer). Den anbefalede initialdosis er 0,4-0,8 g/kg givet én gang efterfulgt af mindst 0,2 g/kg hver 3.‑4. uge
* Den dosis, der er nødvendig, for at opnå en dalkoncentration på 6 g/l, er i størrelsesordenen 0,2-0,8 g/kg/måned.
* Doseringsintervallet varierer fra 3 til 4 uger, når der er opnået steady state.
* IgG-dalkoncentrationer skal måles og vurderes sammen med incidens for infektion. For at reducere hyppigheden af bakterieinfektioner kan det være nødvendigt at forøge dosis og forsøge at opnå højere dalkoncentrationer.

*Erstatningsbehandling ved sekundære immundefekter (defineret i pkt. 4.1)*

Den anbefalede dosis er 0,2-0,4 g/kg hver 3.-4. uge.

IgG-dalkoncentrationer skal måles og vurderes sammen med incidensen for infektion. Dosis skal justeres efter behov for at opnå optimal beskyttelse mod infektioner; en forøgelse kan være nødvendig hos patienter med vedvarende infektion; en dosisnedsættelse kan overvejes, hvis patienten forbliver infektionsfri.

*Mæslingeprofylakse før/efter eksponering*

Profylakse efter eksponering

Hvis en modtagelig patient har været eksponeret for mæslinger, bør en dosis på 0,4 g/kg, der gives så hurtigt som muligt og inden for 6 dage efter eksponering, medføre et serumniveau > 240 mIE/ml mæslingeantistoffer i mindst 2 uger. Serumniveauerne skal kontrolleres efter 2 uger og dokumenteres. En yderligere dosis på 0,4 g/kg, der eventuelt gentages én gang efter 2 uger, kan være nødvendig for at opretholde serumniveauet > 240 mIE/ml.

Hvis en PID-/SID-patient har været eksponeret for mæslinger og regelmæssigt får IVIg-infusioner, bør det overvejes at administrere en ekstra dosis IVIg så hurtigt som muligt og inden for 6 dage efter eksponeringen. En dosis på 0,4 g/kg bør give et serumniveau > 240 mIE/ml mæslingeantistoffer i mindst 2 uger.

Profylakse før eksponering

Hvis en PID-/SID-patient er i risiko for fremtidig eksponering for mæslinger og får en IVIg-vedligeholdelsesdosis på mindre end 0,53 g/kg hver 3.‑4. uge, bør denne dosis øges én gang til 0,53 g/kg. Dette bør give et serumniveau på > 240 mIE/ml mæslingeantistoffer i mindst 22 dage efter infusionen.

***Immunmodulation ved:***

*Primær immun-trombocytopeni*

Der findes to forskellige behandlingsplaner:

* 0,8-1 g/kg givet på dag 1, hvilket kan gentages én gang i løbet af 3 dage
* 0,4 g/kg givet dagligt i 2‑5 dage.

Behandlingen kan gentages i tilfælde af tilbagefald.

*Guillain Barrés syndrom*

0,4 g/kg/dag over 5 dage (evt. gentagelse af dosering ved tilbagefald).

*Kawasakis sygdom*

2,0 g/kg administreres som enkeltdosis. Patienterne bør samtidigt behandles med acetylsalicylsyre.

*Kronisk, inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati (CIDP)*

Initialdosis: 2 g/kg fordelt over 2-5 sammenhængende dage.

Vedligeholdelsesdoser: 1 g/kg over 1-2 sammenhængende dage hver 3. uge.

Behandlingens virkning skal evalueres efter hver cyklus; hvis ingen virkning ses efter 6måneder, skal behandlingen seponeres.

Hvis behandlingen er effektiv, vil langtidsbehandling være op til lægens afgørelse, baseret på patientens respons og vedligeholdelses-responset. Doseringen og intervallerne skal måske tilpasses i forhold til sygdommens individuelle forløb.

*Multifokal motorisk neuropati (MMN)*

Initialdosis: 2 g/kg, fordelt over 2-5 sammenhængende dage.

Vedligeholdelsesdosis: 1 g/kg hver 2.-4. uge eller 2 g/kg hver 4.-8- uge.

Behandlingens virkning skal evalueres efter hver cyklus; hvis ingen virkning ses af behandlingen efter 6 måneder, skal behandlingen seponeres.

Hvis behandlingen er effektiv, vil langtidsbehandling være op til lægens afgørelse, baseret på patientens respons og vedligeholdelsesresponset. Doseringen og intervallerne skal måske tilpasses i forhold til sygdommens individuelle forløb.

Anbefalet dosering fremgår af nedenstående tabel:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Indikation** | **Dosis** | **Injektionshyppighed** |
| Substitutionsbehandling |  |  |
|  |  |  |
| Primære immundefektsyndromer | Initialdosis:0,4-0,8 g/kgVedligeholdelsesdosis:0,2-0.8 g/kg | hver 3.-4. uge |
| Sekundære immundefekter (defineret i 4.1) | 0,2-0,4 g/kg | hver 3.-4. uge |
| Mæslingeprofylakse før/efter eksponering:  |  |  |
| Profylakse efter eksponering hos modtagelige patienter | 0,4 g/kg | Så hurtigt som muligt og inden for 6 dage, muligvis med gentagelse én gang efter 2 uger for at opretholde et serumniveau af mæslingeantistof > 240 mIE/ml |
| Profylakse efter eksponering hos PID-/SID-patienter | 0,4 g/kg | Ud over vedligeholdelsesbehandling, givet som en ekstra dosis inden for 6 dage efter eksponering |
| Profylakse før eksponering hos PID-/SID-patienter | 0,53 g/kg | Hvis en patient får en vedligeholdelsesdosis på mindre end 0,53 g/kg hver 3.‑4. uge, skal denne dosis øges én gang til mindst 0,53 g/kg. |
| Immunmodulation: |  |  |
| Primær immuntrombocytopeni | 0,8-1 g/kgeller0,4 g/kg/dag | på dag 1, evt. gentaget én gang inden for 3 dagei 2-5 dage |
| Guillain Barrés syndrom | 0,4 g/kg/dag | i 5 dage |
| Kawasakis sygdom | 2 g/kg | i én dosis sammen med acetylsalicylsyre |
| Kronisk, inflammatorisk, demyeliniserende polyradikuloneuropati (CIDP) | Initialdosis:2 g/kgVedligeholdelsesdosis:1 g/kg | i doser fordelt over 2-5 dagehver 3. uge i delte doser over 1-2 dage |
| Multifokal motorisk neuropati (MMN) | Initialdosis:2 g/kgVedligeholdelsesdosis:1 g/kgeller2 g/kg | i delte doser 2‑5 sammenhængende dagehver 2.-4. ugeellerhver 4.-8. uge i delte doser over 2‑5 dage |

*Pædiatrisk population*

Dosering hos børn og unge (0-18 år) er ikke forskellig fra dosering til voksne, da doseringen for hver indikation er angivet efter legemsvægt og skal justeres efter det kliniske udfald af ovennævnte tilstande.

*Nedsat leverfunktion*

Der forefindes ingen tilgængelig dokumentation der påkræver dosisjustering.

*Nedsat nyrefunktion*

Ingen dosisjustering, medmindre det er klinisk berettiget, se pkt. 4.4.

*Ældre*

Ingen dosisjustering, medmindre det er klinisk berettiget, se pkt. 4.4.

Administration

Intravenøs anvendelse.

Octagam 50 mg/ml bør infunderes intravenøst med en initial hastighed på 1 ml/kg/t i de første 30 minutter. Se pkt. 4.4. I tilfælde af bivirkning skal enten administrationshastigheden reduceres eller infusionen standses. Hvis infusionen tolereres godt, kan administrationshastigheden gradvist øges til maksimalt 5 ml/kg/t.

Infusionsslangen kan før og efter infusion af Octagam 50 mg/ml skylles enten med en 0,9 % saltvandsopløsning eller med 5 % dextroseopløsning.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof (humane immunglobuliner) eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 4.4 og 6.1).

Patienter med selektiv IgA-defekt, og som har udviklet antistoffer over for IgA, idet administration af et IgA-holdigt præparat kan resultere i anafylaksi.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Dette lægemiddel indeholder 100 mg maltose pr. ml som et hjælpestof. Interferens af maltose i blodglucoseanalyser kan resultere i falsk forhøjede glucoseværdier, som derfor kan medføre uhensigtsmæssig administration af insulin, hvilket resulterer i livstruende hypoglykæmi og død. Ligeledes kan tilfælde af sand hypoglykæmi forblive ubehandlet, hvis den hypoglykæmiske tilstand er maskeret af falskt forhøjede glucoseværdier (se pkt. 4.5). Se nedenfor med hensyn til akut nyresvigt.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal navn og batchnummer på det administrerede præparat tydeligt registreres.

*Forsigtighedsregler vedrørende brugen*

Potentielle komplikationer kan ofte undgås ved at sikre, at patienter:

* ikke er følsomme over for humant, normalt immunglobulin ved initialt at infundere præparatet langsomt (1 ml/kg/t)
* nøje overvåges for symptomer i hele infusionsperioden. Især patienter, der er naive over for humant normalt immunglobulin, patienter, der er skiftet fra et alternativt IVIg-præparat, eller hvis der har været et langt interval siden foregående infusion, skal overvåges under den første infusion og i den første time efter den første infusion i en kontrolleret situation i klinisk regi for at detektere potentielle negative tegn og for at sikre, at der straks kan administreres akut behandling, hvis der opstår problemer. Alle andre patienter skal observeres i mindst 20 minutter efter administration.

Hos alle patienter kræver IVIg-administration:

* tilstrækkelig hydrering før IVIg-infusionen påbegyndes
* monitorering af diurese
* monitorering af serumkreatinin
* undgåelse af samtidig brug af loop-diuretika (se pkt. 4.5).

I tilfælde af bivirkninger skal enten infusionshastigheden reduceres eller infusionen standses. Den nødvendige behandling afhænger af bivirkningens art og sværhedsgrad.

Infusionsrelateret reaktion

Visse bivirkninger (f.eks. hovedpine, rødmen, kulderystelser, myalgi, hvæsende vejrtrækning, takykardi, lændesmerter, kvalme og hypotension) kan være relateret til infusionshastigheden. Den anbefalede infusionshastighed, der er angivet under pkt. 4.2, skal derfor følges nøje. Patienter skal nøje overvåges og omhyggeligt observeres for eventuelle symptomer under hele infusionsforløbet.

Bivirkninger kan forekomme oftere

* hos patienter, som får humant, normalt immunglobulin for første gang eller i sjældne tilfælde, når et humant, normalt immunglobulinprodukt udskiftes med et andet, eller når der er gået lang tid siden sidste infusion
* hos patienter med en ubehandlet infektion eller underliggende, kronisk inflammation.

Overfølsomhed

Overfølsomhedsreaktioner er sjældne.

Anafylaksi kan udvikles hos patienter

* med ikke-detekterbar IgA, som har anti-IgA-antistoffer
* der har tålt tidligere behandling med humant, normalt immunglobulin.

I tilfælde af shock skal medicinsk standardbehandling af shock anvendes.

Tromboemboli

Der foreligger klinisk dokumentation for, at IVIg-administration er forbundet med tromboemboliske hændelser, som myokardieinfarkt, cerebrovaskulær hændelse (herunder slagtilfælde), lungeemboli og dyb venetrombose, der antages at være forbundet med en relativ stigning i blodets viskositet som følge af den høje indstrømning af immunglobulin hos risikopatienter. Der skal udvises forsigtighed ved ordination og infusion af IVIg til kraftigt overvægtige patienter og hos patienter med eksisterende risiko for trombotiske hændelser (som høj alder, hypertension, diabetes mellitus og forudgående vaskulær sygdom eller trombotiske hændelser, patienter med erhvervede eller nedarvede trombofile lidelser, patienter med langvarig immobilisering, patienter med alvorlig hypovolæmi og patienter med sygdomme, der øger blodets viskositet).

Hos patienter, der er i risiko for tromboemboliske bivirkninger, skal IVIg-præparater indgives med den i praksis lavest mulige infusionshastighed og -dosis.

Akut nyresvigt

Tilfælde af akut nyresvigt er rapporteret hos patienter, der modtager IVIg-behandling. I de fleste tilfælde er der identificeret risikofaktorer i form af forudgående nyreinsufficiens, diabetes mellitus, hypovolæmi, overvægt, samtidig indtagelse af nefrotoksiske lægemidler eller alder over 65 år.

Nyreparametre skal vurderes forud for IVIg-infusion, især hos patienter, der bedømmes til at have en potentiel, forhøjet risiko for at udvikle akut nyresvigt, og igen med passende intervaller. Hos patienter med risiko for akut nyresvigt skal IVIg-præparater administreres ved den i praksis lavest mulige infusionshastighed og -dosis. I tilfælde af nedsat nyrefunktion, bør seponering af IVIg-behandlingen overvejes.

Selv om rapporter om nedsat nyrefunktion og akut nyresvigt er blevet sat i forbindelse med brugen af mange godkendte IVIg-produkter indeholdende forskellige hjælpestoffer, som saccharose, glucose og maltose, var de produkter, der indeholder saccharose som stabiliseringsmiddel, overrepræsenterede. Hos risikopatienter bør man overveje at anvende IVIg-produkter, der ikke indeholder disse hjælpestoffer. Octagam 50 mg/ml

indeholder maltose (se hjælpestoffer ovenfor).

Aseptisk meningitissyndrom (AMS)

Aseptisk meningitissyndrom er rapporteret i forbindelse med IVIg-behandling. Syndromet opstår sædvanligvis inden for nogle timer til 2 dage efter IVIg-behandlingen. Cerebrospinalvæske (CFS)-undersøgelser er ofte positive med pleocytose på op til adskillige tusinde celler pr. mm3, hovedsageligt fra granulocytiske serier, og forhøjede proteinniveauer på op til adskillige hundrede mg/dl.

AMS kan opstå hyppigere i forbindelse med IVIg-behandling med høje doser (2 g/kg).

Patienter, der viser sådanne tegn og symptomer, skal have en grundig, neurologisk undersøgelse, herunder CSF-undersøgelser, for at udelukke andre grunde til meningitis.

Seponering af IVIg-behandling har resulteret i remission af AMS inden for nogle dage uden følgesygdomme.

Hæmolytisk anæmi

IVIg-produkter kan indeholde blodtype-antistoffer, der kan fungere som hæmolysiner og inducere *in vivo*-coating af røde blodlegemer med immunglobulin, hvilket fører til en positiv direkte antiglobulinreaktion (Coombstest) og i sjældne tilfælde hæmolyse. Hæmolytisk anæmi kan opstå efter IVIg-behandling på grund aføget sekvestrering af røde blodlegemer. IVIg-modtagere bør overvåges for kliniske tegn og symptomer på hæmolyse (se pkt. 4.8) .

Neutropeni/leukopeni

Et forbigående fald i neutrofiltal og/eller episoder af neutropeni, der undertiden kan være alvorlig, er blevet rapporteret efter behandling med IVIg. Dette forekommer typisk inden for timer eller dage efter IVIg-administration og forsvinder spontant i løbet af 7 til 14 dage.

Transfusionsrelateret akut lungeskade (TRALI)

Hos patienter, der får IVIg, har der været nogle rapporter om akut non-kardiogent lungeødem [transfusionsrelateret akut lungeskade (TRALI)]. TRALI er karakteriseret ved svær hypoksi, dyspnø, takypnø, cyanose, feber og hypotension. Symptomer på TRALI udvikles typisk under eller inden for 6 timer af en transfusion, ofte inden for 1‑2 timer. Derfor skal IVIg-modtagere overvåges for, og IVIg-infusion skal øjeblikkeligt standses i tilfælde af, pulmonale bivirkninger. TRALI er en potentielt livstruende tilstand, der kræver øjeblikkelig behandling på intensiv afdeling.

Interferens med serologiske undersøgelser

Efter administrationen af immunglobulin kan en forbigående stigning i de forskellige passivt overførte antistoffer i patientens blod resultere i misvisende falske positive resultater af serologiske tests.

Passiv overførsel af antistoffer over for erytrocytantigener, f.eks. A, B, D, kan interferere med nogle serologiske tests af røde blodlegemers antistoffer, for eksempel direkte antiglobulintest (DAT, direkte Coombs’ test).

Stoffer, der kan overføres

Standardforholdsregler til forebyggelse af infektioner, der opstår som følge af brugen af medicinske produkter, der er fremstillet af humant blod eller plasma, indbefatter udvælgelse af donorer, screening af hver enkelt donorportion og plasmapools for specifikke infektionsmarkører samt brug af effektive fremstillingsprocesser til inaktivering/fjernelse af virus. På trods af disse forholdsregler kan risikoen for at overføre infektiøse stoffer ikke elimineres helt i forbindelse med administration af medicinske produkter, der er fremstillet af humant blod eller plasma. Dette gælder også ukendte eller opståede vira og andre patogener.

Ovennævnte forholdsregler anses for at være effektive over for kappebærende vira, som hiv, HBV og HCV.

Forholdsreglerne kan have begrænset virkning over for ikke-kappebærende vira, som HAV og parvovirus B19.

Klinisk erfaring taler for, at hepatitis A og parvovirus B19 ikke overføres med immunglobuliner, og det antages endvidere, at antistofindholdet er en vigtig medvirkende årsag til virussikkerhed.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder 35 mg natrium pr. 100 ml, svarende til 1,75 % af det af WHO anbefalede, maksimale, daglige indtag på 2 g natrium for en voksen.

(Falsk) forhøjet erytrocytsedimentationshastighed (ESR)

Hos patienter, der får IVIg-behandling, kan erytrocytsedimentationshastigheden (ESR) blive falsk forhøjet (ikke-inflammatorisk stigning).

Cirkulatorisk (volumen-)overload

Cirkulatorisk (volumen-)overload kan forekomme, når volumen af det infunderede IVIg (eller andet produkt afledt af blod eller plasma) og andre samtidige infusioner medfører akut hypervolæmi og akut lungeødem.

Lokale reaktioner på injektionsstedet

Lokale reaktioner på injektionsstedet er identificeret og kan omfatte ekstravasation, erythem på infusionsstedet, kløe på infusionsstedet og lignende symptomer.

Pædiatrisk population

De angivne advarsler og forsigtighedsregler gælder både for voksne og børn.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Svækkede levende vacciner

Indgift af immunglobuliner kan i en periode på mindst 6 uger og op til 3 måneder nedsætte virkningen af svækkede levende vira, som f.eks. i vacciner mod mæslinger, røde hunde, fåresyge og skoldkopper. Efter indgift af dette lægemiddel skal der gå 3 måneder før vaccination med vacciner indeholdende svækkede levende vira. I tilfælde af mæslinger kan den nedsatte virkning vare i op til 1 år. Derfor skal patienter, der bliver vaccineret mod mæslinger, undersøges for antistof.

Loop-diuretika

Undgå samtidig brug af loop-diuretika

Blodsukkertest

Visse typer systemer til måling af blodsukker (f.eks. dem, der er baseret på glucosedehydrogenase-pyrroloquinolinquinon (GDH-PQQ) eller glucose-farvestof-oxidoreduktasemetoder) registrerer fejlagtigt den maltose (100 mg/ml), der findes i Octagam 50 mg/ml, som glucose. Dette kan medføre falsk høje glucoseniveauer under en infusion og for en periode på omkring 15 timer efter endt infusion, og kan som følge heraf resultere i livstruende hypoglykæmi ved forkert administration af insulin. Endvidere er der risiko for, at tilfælde af sand hypoglykæmi ikke behandles, hvis den hypoglykæmiske tilstand er maskeret af falsk høje glucoseniveauer. Derfor skal blodsukkeret ved indgift af Octagam 5 mg/ml eller andre parenterale maltoseholdige produkter måles ved hjælp af en glucosespecifik metode.

Det er vigtigt at læse de produktoplysninger, der følger med blodsukkertestsystemet, grundigt for at bestemme, om systemet er egnet til brug i forbindelse med maltoseholdige parenterale produkter. I tvivlstilfælde kontaktes producenten af testsystemet for at afgøre, om systemet er egnet til brug i forbindelse med maltoseholdige parenterale produkter.

 Pædiatrisk population

De angivne interaktioner gælder både for voksne og børn.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Sikkerheden ved brug af dette medicinske produkt til gravide kvinder er endnu ikke blevet fastlagt ved kontrollerede kliniske studier, og det bør derfor kun anvendes med forsigtighed til gravide kvinder. IVIg-produkter er vist at krydse placenta, i stigende grad under tredje trimester. Klinisk erfaring med immunglobuliner indikerer dog, at der ikke forekommer nogen skadelige virkninger under graviditet, hverken på fosteret eller den nyfødte.

Amning

Sikkerheden af dette lægemiddel ved anvendelse under graviditeten hos mennesker er ikke blevet klarlagt i kontrollerede kliniske studier, og derfor bør det kun gives med forsigtighed til ammende mødre. Immunglobuliner udskilles i modermælken. Der forventes ingen skadelige virkninger på nyfødte/spædbørn der ammes.

Fertilitet

Klinisk erfaring med immunglobuliner antyder, at der ikke kan forventes skadelige virkninger på fertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ingen mærkning.

Octagam 50 mg/ml påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter, der oplever bivirkninger under behandlingen, bør dog vente på, at disse forsvinder, før de kører eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Bivirkninger, der er forårsaget af humane, normale immunglobuliner (med aftagende hyppighed) omfatter (se også pkt. 4.4):

* kuldegysninger, hovedpine, svimmelhed, feber, opkastning, allergiske reaktioner, kvalme, artralgi, lavt blodtryk og moderate lændesmerter
* reversible, hæmolytiske reaktioner, specielt hos patienter med blodtyperne A, B og AB, og (sjældent) hæmolytisk anæmi, der kræver transfusion
* (sjældent) et pludseligt blodtryksfald og i enkelte tilfælde anafylaktisk shock, selv når patienten ikke har vist tegn på overfølsomhed ved tidligere administration
* (sjældent) forbigående kutanreaktioner (herunder kutan lupus erythematosus – ukendt hyppighed)
* (meget sjældent) tromboemboliske reaktioner, såsom myokardieinfarkt, slagtilfælde, lungeemboli, dybe venetromboser
* tilfælde af reversibel aseptisk meningitis
* tilfælde af forhøjet serum creatininniveau og/eller forekomst af akut nyresvigt
* tilfælde af transfusionsrelateret akut lungeskade (TRALI).

Tabel over bivirkninger

Tabellen, der vises nedenfor, er i overensstemmelse med MedDRA systemorganklassifikationen (SOC og Preferred Term Level).

Hyppighederne er blevet vurderet i henhold til den følgende konvention: Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver organklasse præsenteres bivirkningerne efter faldende sværhedsgrad.

Bivirkningernes hyppighed i kliniske studier med Octagam 50 mg/ml:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA-organsystemklasse (System Organ Classification (SOC)) i henhold til sekvensen:** | **Bivirkning** | **Frekvens per patient** | **Frekvens per infusion** |
| Blod og lymfesystem | leukopeni | ikke almindelig | ikke almindelig |
| Immunsystemet (se afsnit 4.4) | overfølsomhed | meget almindelig | almindelig |
| Nervesystemet | hovedpine | meget almindelig | almindelig |
| Hjerte | takykardi | ikke almindelig | ikke almindelig |
| Vaskulære sygdomme | hypertension | almindelig | ikke almindelig |
| Mave-tarm-kanalen | kvalmeopkastning | almindeligalmindelig | ikke almindeligikke almindelig |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | rygsmerter | almindelig | ikke almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | febertræthedreaktion på injektionsstedetkuldegysningerbrystsmerter | almindeligalmindeligalmindeligalmindeligikke almindelig | ikke almindeligikke almindeligikke almindeligikke almindeligikke almindelig |
| Undersøgelser | forhøjede leverenzymer | almindelig | ikke almindelig |

Der er blevet rapporteret om følgende reaktioner med Octagam 50 mg/ml efter markedsføringen.

Hyppigheden af rapporterede reaktioner efter markedsføringen kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MedDRA-organsystemklasse (System Organ Classification (SOC)) i henhold til sekvensen:** | **Bivirkning (Preferred Term Level)** | **Hyppighed**  |
| Blod og lymfesystem | hæmolytisk anæmi | ikke kendt  |
| Immunsystemet (se afsnit 4.4.) | anafylaktisk chokanafylaktisk reaktionanafylaktoid reaktionangioødemansigtsødem | ikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendt |
| Metaboliske og ernæring | hypervolæmi(pseudo)hyponatræmi | ikke kendtikke kendt |
| Psykiske forstyrrelser | sindsforvirringophidselseangstnervøsitet | ikke kendtikke kendtikke kendtikke kendt |
| Nervesystemet | hjerneblødning (se 4.4)meningitis asepticabevidsthedsløshedtaleforstyrrelsemigrænesvimmelhed hypæstesiparæstesifotofobitremor | ikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendt |
| Øjne | synstab | ikke kendt |
| Hjerte | myokardieinfarkt (se 4.4)angina pectorisbradykardipalpitationercyanose | ikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendt |
| Vaskulære sygdomme | trombose (se 4.4)kredsløbskollapsperifert kredsløbssvigtflebitishypotension bleghed | ikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendt |
| Luftveje, thorax og mediastinum | åndedrætssvigtlungeemboli (se 4.4)lungeødembronkospasmehypoksi dyspnøhoste | ikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendt |
| Mave-tarm-kanalen | diarremavesmerter | ikke kendtikke kendt |
| Hud og subkutane væv | afskalning af hudenurticariaudslæterytematøst udslætdermatitispruritusalopecierytem | ikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendt |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | artralgimyalgismerter i ekstremiteternenakkesmertermuskelspasmermuskelsvaghedstivhed i bevægeapparatet | ikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendt |
| Nyrer og urinveje | akut nyresvigt (se 4.4)nyresmerter | ikke kendtikke kendt |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | ødeminfluenzalignende sygdomhedeturerødmenfølelse af kuldefølelse af varmehyperhidroseutilpashedsmerter i brystkassenasteniletargibrændende fornemmelse | ikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendtikke kendt |
| Undersøgelser | falsk positiv blodglukose (se 4.4) | ikke kendt |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

For beskrivelse af udvalgte bivirkninger, såsom overfølsomhedsreaktioner, tromboembolisme, akut nyresvigt, aseptisk meningitissyndrom og hæmolytisk anæmi henvises til pkt. 4.4.

Pædiatrisk population

De fleste bivirkninger, der blev observeret i kliniske studier af børn, som fik Octagam 50 mg/ml, blev bedømt som milde, og mange af dem reagerede på simple forholdsregler, som f.eks. reduktion af infusionshastigheden eller midlertidig afbrydelse af infusionen. Med hensyn til bivirkningstypen blev alle fundet for IVIg-formuleringer. Den hyppigste bivirkning, der blev observeret i den pædiatriske population, var hovedpine.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

 Overdosering kan føre til overhydrering og hyperviskositet, især hos risikopatienter, herunder spædbørn, ældre eller patienter med nedsat hjerte- eller nyrefunktion (se pkt. 4.4).

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsera og immunglobuliner: normalt humant immunglobulin til intravaskulær administration, ATC-kode: J06BA02.

 Humant normalt immunglobulin indeholder hovedsageligt immunglobulin G (IgG) med et bredt spektrum af antistoffer mod infektiøse stoffer.

Humant normalt immunglobulin indeholder de IgG-antistoffer, der er til stede i den normale befolkning.

Det fremstilles sædvanligvis af plasmapools fra minimum 1000 donorer. Fordelingen af immunglobulin G-underklasser svarer til forholdet i oprindeligt humant plasma. Passende doser af dette lægemiddel kan anvendes til genoprettelse af unormalt lave immunglobulin G-niveauer til normale værdier.

Virkningsmekanismen ved indikationer ud over substitutionsbehandling er ikke fuldt klarlagt.

Kliniske undersøgelser

Virkning og sikkerhed blev, i en prospektiv åben multicenter fase III- undersøgelse af Octagam 100 mg/ml, undersøgt hos patienter med idiopatisk (immun) trombocytopenisk purpura (ITP). Octagam 100 mg/ml blev infunderet på to på hinanden følgende dage i doser på 1 g/kg/dag og patienterne blev observeret i en periode på 21 dage samt på et efterfølgende besøg på dag 63 efter infusionen. Hæmatologiske parametre blev målt fra dag 2‑7, på dag 14 og på dag 21.

I alt 116 personer var inkluderet i studiet. 66 med kronisk ITP, 49 nylig diagnosticerede og 1 var fejlagtigt indrulleret i studiet (havde ikke ITP) og blev ekskluderet fra virkningsanalyserne.

Den samlede responsrate i det fuldstændige analysesæt var 80 % (95 % konfidensinterval 73‑87 %). De kliniske responsrater var sammenlignelige i de 2 kohorter: 82 % i kohorten med kronisk ITP, og 78 % i den nydiagnosticerede kohorte. Hos personer med respons var mediantiden til blodplade respons 2 dage, med en variation på 1‑6 dage.

Den samlede maksimale infusionshastighed var 0,12 ml/kg/min. I gruppen med personer, hvor en maksimal infusionshastighed på 0,12 ml/kg/min var tilladt (n=90), blev der opnået en median maksimal infusionshastighed på 0,12 ml/kg/min (gennemsnit 0,10 ml/kg/min). Samlet oplevede 55 % af personerne en lægemiddelrelateret bivirkning, med en sammenlignelig forekomst i kohorterne med hhv. kronisk ITP og nydiagnosticeret ITP. Alle de lægemiddelrelaterede bivirkninger var lette eller moderate i intensitet, og de gik alle væk. De mest almindelige bivirkninger var hovedpine, øget hjertefrekvens (pulsændringer på så lidt som > 10 slag/min blev rapporteret) og pyreksi. Lægemiddelrelaterede infusionsbivirkninger under eller inden for 1 time efter infusioner, der blev givet med en hastighed på ≤ 0,08 ml/kg/min forekom hos 32 ud af 116 personer (28 %), mens kun 6 ud af 54 personer (11 %) havde sådanne bivirkninger ved en hastighed på 0,12 ml/kg/min (hvis debut af bivirkning var efter endt infusion, blev din sidst udførte hastighed tildelt bivirkningen). Der var ingen tilfælde af hæmolyse i forbindelse med lægemiddelundersøgelsen. Der blev ikke givet præmedicinering for at lindre infusionsrelateret intolerance, undtagen til 1 person.

Kronisk, inflammatorisk demyeliniserende polynradikuloeuropati (CIDP)

Et retrospektivt studie omfattede data fra 46 patienter med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati (CIDP), som var blevet behandlet med Octagam 50 mg/ml. Analysen af virkningen omfattede 24 patienter, dvs. 11 ubehandlede patienter (gruppe 1) og 13 patienter, der ikke havde fået immunglobuliner i de sidste 12 uger forud for behandlingen med Octagam 50 mg/ml (gruppe 2). Gruppe 3 omfattede 13 andre patienter, som var blevet forbehandlet med immunglobuliner (immunglobuliner administreret inden for 12 uger forud for indgivelsen af Octagam 50 mg/ml). Behandlingen blev betragtet som effektiv, hvis ONLS (*Overall Neuropathy Limitations Scale*) blev reduceret med mindst 1 point inden for 4 måneder efter initiering af behandlingen. I gruppe 1 og 2 blev scoren betydeligt reduceret hos 41,7 % af patienterne (p = 0,02). Kun 3 af de 13 patienter (23,08 %) i gruppe 3 (forbehandlet med IVIg) udviste en bedring i ONLS; 10 patienter forblev stabile. Der kunne ikke forventes flere udtalte forbedringer i ONLS hos patienter, der var forbehandlet med IVIg.

Gennemsnitsalderen for de undersøgte patienter var 65 år, hvilket er højere end i andre CIDP-studier. Hos patienter, der er over 65 år, var responsraten lavere end hos yngre patienter. Dette er i overensstemmelse med offentliggjorte data.

Pædiatrisk population

Der blev udført et prospektivt open-label fase-III-studie med Octagam 50 mg/ml omfattende 17 børn/unge patienter (medianalder 14,0 år, interval 10,5 til 16,8), der led af immundefektforstyrrelser. Tidligere behandlede patienter fik 0,2 g/kg hver 3. uge i løbet af den 6-måneder lange forsøgsperiode. Naive patienter fik 0,4 g/kg hver 3. uge i de første 3 måneder, efterfulgt af 0,2 g/kg i resten af studieperioden. Det var nødvendigt at regulere doserne for at opretholde et IgG-niveau på mindst 4 g/l.

* Antal dage uden skolegang: 11,2 dage/patient/år
* Antal dage med feber: 4,1 dage/patient/år
* Antal dage på antibiotika: 19,3 dage/patient/år
* Antal dage med infektioner: 29,1 dage/patient/år.

Sværhedsgraden af infektioner blev vurderet som mild. Der blev ikke observeret alvorlige infektioner, der førte til indlæggelse.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

Humant, normalt immunglobulin er øjeblikkeligt og fuldstændigt biotilgængeligt i patientens kredsløb efter intravenøs administration.

Fordeling

Det fordeles relativt hurtigt mellem plasma og den ekstravaskulære væske. Efter ca. 3-5 dage opnås der ligevægt mellem det intravaskulære og det ekstravaskulære rum.

Elimination

Humant, normalt immunglobulin har en gennemsnitlig halveringstid fra 26 til 41 dage, målt hos immundefekte patienter. Denne halveringstid kan variere fra patient til patient, især hvis der er tale om primære immundefekter.

IgG og IgG-komplekser nedbrydes i cellerne i det reticuloendoteliale system.

Pædiatrisk population

Der blev udført et prospektivt open-label fase-III-studie med Octagam 50 mg/ml omfattende 17 børn/unge patienter (medianalder 14,0 år, interval 10,5 til 16,8), der led af immundefektsygdomme. Patienterne blev behandlet over en periode på 6 måneder.

 Under behandlingsperioden var den gennemsnitlige Cmax ved steady state 11,1 ± 1,9 g/l; og den gennemsnitlige dalkoncentration var 6,2 ± 1,8 g/l. Den gennemsnitlige terminale halveringstid af den totale IgG var 35,9 ± 10,8 dage med en median på 34 dage. Det gennemsnitlige distributionsvolumen for total IgG var 3,7 ± 1,4 l, og den totale clearance var 0,07 ± 0,02 l/dag.

Mæslingeprofylakse før/efter eksponering

Der er ikke udført kliniske studier med modtagelige patienter vedrørende *mæslingeprofylakse før/efter eksponering*.

Octagam 50 mg/ml opfylder specifikationen for minimumstærskelværdien for mæslingeantistofstyrke på 0,36 x Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)-standarden. Doseringen er baseret på farmakokinetiske beregninger, som tager højde for legemsvægt, blodvolumen og halveringstid for immunglobuliner. Disse beregninger forudsiger en:

▪ Serumtiter efter 13,5 dage = 270 mIE/ml (dosis: 0,4 g/kg) Dette giver en sikkerhedsmargen, der er mere end dobbelt så stor som WHO's beskyttelsestiter på 120 mIE/ml

▪ Serumtiter efter 22 dage (t1/ 2) = 180 mIE/ml (dosis: 0,4 g/kg)

▪ Serumtiter efter 22 dage (t1/ 2) = 238,5 mIE/ml (dosis: 0,53 g/kg –profylakse før eksponering)

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Immunglobuliner er normale bestanddele i menneskekroppen. Forsøg med gentagne dosistoksicitetstest, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet hos dyr er ikke mulige at gennemføre på grund af induktion af og interferens med dannelsen af antistoffer mod heterologe proteiner.

Eftersom kliniske erfaringer ikke tyder på nogen tumordannende eller mutagene virkninger af immunglobuliner, er der ikke udført eksperimentelle studier hos heterologe arter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Maltose

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke er udført kompatibilitetsstudier, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler, heller ikke med andre IVIg-præparater.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

 Lægemidlet bør anvendes straks efter første åbning.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Må ikke nedfryses.

 Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Brug ikke efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP.

Opbevaringsforhold efter første åbning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Emballagestørrelse* | *Indhold* | *Beholder* |
| 1 g | 20 ml | 30 ml hætteglas |
| 2,5 g | 50 ml | 70 ml infusionsflaske |
| 5 g | 100 ml | 100 ml infusionsflaske |
| 10 g | 200 ml | 250 ml infusionsflaske |
| 2×10 g | 2×200 ml | 2 x 250 ml infusionsflaske |
| 3×10 g | 3×200 ml | 3 x 250 ml infusionsflaske |
| 25 g | 500 ml | 500 ml infusionsflaske |

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Glasset/flasken er fremstillet af Ph.Eur. type II-glas og lukket med prop af brombutyl-gummi.

Komponenterne brugt i emballagen til Octagam 50 mg/ml er latexfri.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Produktet bør have stue- eller legemstemperatur før brug.

Opløsningen bør være klar til svagt opaliserende og farveløs eller svagt gul.

Opløsninger, der uklare eller har bundfald, må ikke anvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Octapharma AB

Lars Forssells gata 23

S-112 75 Stockholm

Sverige

**Repræsentant**

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.h

Oberlaaer Strasse 235

1100 Vienna

Østrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

61198

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. maj 2008 (infusionsvæske, opløsning 100 mg/ml)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

7. marts 2025