SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

OCTAGAM 10%, innrennslislyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Virk innihaldsefni

Venjulegt immunoglóbúlín úr mönnum (IVIg)
Einn ml inniheldur:
Venjulegt immunoglóbúlín úr mönnum (IVIg) 100 mg/ml.
(hreinleiki að minnsta kosti 95% IgG)
Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 2 g af venjulegu immunoglóbúlíni úr mönnum.
Hvert 50 ml hettuglas inniheldur 5 g af venjulegu immunoglóbúlíni úr mönnum.
Hvert 60 ml hettuglas inniheldur 6 g af venjulegu immunoglóbúlíni úr mönnum.
Hvert 100 ml hettuglas inniheldur 10 g af venjulegu immunoglóbúlíni úr mönnum.
Hvert 200 ml hettuglas inniheldur 20 g af venjulegu immunoglóbúlíni úr mönnum.
Hvert 300 ml hettuglas inniheldur 30 g af venjulegu immunoglóbúlíni úr mönnum.

Skipting í IgG-undirflokkana (u.þ.b. gildi):

IgG_1	u.þ.b. 60%
IgG_2	u.þ.b. 32%
IgG_3	u.þ.b. 7%
IgG_4	u.þ.b. 1%

Hámarks IgA innihaldið er 400 míkrógrömm/ml

Framleitt úr plasma úr mönnum.

<u>Hjálparefni með þekkta verkun:</u>
Lyfið inniheldur 69 mg af natríum í hverjum 100 ml, sem jafngildir 3,45% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn

Vökvinn er tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða með gulum blæ. Sýrustig (pH-gildi) vökvans er 4,5-5,0 og osmósuþéttni er ≥ 240 mosmól/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

<u>Uppbótarmeðferð hjá fullorðnum, börnum og unglingum (0-18 ára) við:</u>

- Frumkomin ónæmisbrestsheilkenni (PID) ásamt skertri mótefnamyndun (sjá kafla 4.4).

- Síðkomnum ónæmisbresti (SID) hjá sjúklingum sem fá alvarlegar eða endurteknar sýkingar, þegar sýklalyfjameðferðir hafa ekki borið árangur og sem eru **annað hvort með staðfestan sértækan mótefnabrest (PSAF)*** eða IgG gildi < 4g/l í sermi.

* PSAF = tókst ekki að valda a.m.k. 2-faldri hækkun á IgG mótefnatítra gegn pneumókokka fjölsykru og fjölpeptíð mótefnavaka bóluefnum

Ónæmisstýring hjá fullorðnum, börnum og unglingum (0-18 ára) við:

- Sjálfvöktum blóðflagnafæðarpurpura (ITP), hjá sjúklingum sem eru í mikilli blæðingahættu eða fyrir aðgerð þegar auka þarf blóðflagnafjölda
- Guillain-Barré heilkenni
- Kawasaki sjúkdómi (ásamt acetýlsalicýlsýru, sjá 4.2)
- Langvinnum afmýlandi bólgufjöltaugakvilla (CIDP)
- Fjölhreiðra hreyfitaugakvilla (MMN)

Ónæmisstýring hjá fullorðnum með:

- Virka húð- og vöðvabólgu sem meðhöndluð hefur verið með ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. barksterum eða sem eru með óþol fyrir slíkum lyfjum eða notkun þeirra er ekki ráðlögð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir sem hefur reynslu af meðferðum við ónæmisbresti skal hefja uppbótarmeðferðina og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Skammtur og skammtaáætlun er háð viðkomandi ábendingu.

Nauðsynlegt getur verið að sníða skammt að þörfum hvers sjúklings klínískum viðbrögðum hvers og eins. Hugsanlegt er að aðlaga þurfi skammt sem byggður er á líkamsþyngd hjá of léttum eða of þungum sjúklingum.

Eftirfarandi skammtaáætlanir eru settar fram til viðmiðunar:

Uppbótarmeðferð við frumkomnum ónæmisbresti

Skammtaáætlunin á að leiða til þess að lággildi IgG (mælt fyrir næsta innrennsli) sé að minnsta kosti 6 g/l eða innan eðlilegra viðmiðunarmarka fyrir aldurshópinn. Jafnvægi (IgG gildi við jafnvægi) næst ekki fyrr en þremur til sex mánuðum eftir að meðferð hefst. Ráðlagður upphafsskammtur er 0,4 - 0,8 g/kg sem gefinn er einu sinni og fylgt eftir með a.m.k. 0,2 g/kg á þriggja til fjögurra vikna fresti eftir það.

Sá skammtur sem þarf til að ná lággildinu 6 g/l er á bilinu 0,2-0,8 g/kg/mánuði.
Tími milli skammta, þegar jafnvægi hefur náðst, er á bilinu 3-4 vikur.
Lággildi IgG skal mæla og stilla af miðað við tíðni sýkinga. Til að draga úr tíðni sýkinga kann að vera nauðsynlegt að hækka skammtinn og miða að hærri lággildi.

Síðkominn ónæmisbrestur (samkvæmt skilgreiningu í 4.1.)

Ráðlagður skammtur er 0,2-0,4 g/kg á þriggja til fjögurra vikna fresti.

Mæla skal lággildi IgG og meta út frá tíðni sýkinga. Aðlaga skal skammta eftir þörfum til að ná fram hámarksvörn gegn sýkingum, hækkun getur verið nauðsynleg hjá sjúklingum með viðvarandi sýkingu; íhuga má skammtalækkun þegar sjúklingur er laus við sýkingar.

Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri

Um tvær ólíkar meðferðaráætlanir er að ræða:

- 0,8-1 g/kg gefið á fyrsta degi, sem svo má endurtaka einu sinni innan 3ja daga
- 0,4 g/kg á dag í tvo til fimm daga.

Endurtaka má meðferðina ef sjúkdómurinn versnar aftur.

Guillain-Barré heilkenni:
0,4 g/kg/sólarhring í 5 daga (hugsanlega endurtekin skömmtun ef um bakslag er að ræða).

Kawasaki sjúkdómur
Gefa á 2,0 g/kg sem heilan skammt. Sjúklingar eiga að fá samhliða meðferð með acetylsalicylsýru.

Langvinnur afmýlandi bólgufjöltaugakvilli (CIDP)

Upphafsskammtur: 2 g/kg sem deilt er niður á 2-5 daga í röð.

Viðhaldsskammtar: 1 g/kg í 1-2 daga í röð á 3 vikna fresti.

Meta skal meðferðaráhrifin eftir hverja lotu; ef engin meðferðaráhrif hafa komið fram eftir 6 mánuði skal hætta meðferðinni.

Ef meðferðin skilar árangri, þarf læknirinn að taka ákvörðun um langtímameðferð á grundvelli svörunar sjúklingsins og svörunar hans við viðhaldsmeðferð. Hugsanlegt er að aðlaga þurfi skömmtun og tímalengd á milli gjafa í samræmi við hvern sjúkdómsferil fyrir sig.

Fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (MMN)

Upphafsskammtur: 2 g/kg sem er gefinn 2-5 daga í röð.

Viðhaldsskammtur: 1 g/kg á 2 til 4 vikna fresti eða 2 g/kg á 4 til 8 vikna fresti.

Meta skal meðferðaráhrifin eftir hverja lotu; ef engin meðferðaráhrif hafa komið fram eftir 6 mánuði skal hætta meðferðinni.

Ef meðferðin skilar árangri, þarf læknirinn að taka ákvörðun um langtímameðferð á grundvelli svörunar sjúklingsins og svörunar hans við viðhaldsmeðferð. Hugsanlegt er að aðlaga þurfi skömmtun og tímalengd á milli gjafa í samræmi við hvern sjúkdómsferil fyrir sig.

Húð- og vöðvabólga (DM)
2 g/kg sem deilt er niður í jafna skammta og sem gefnir eru 2-5 daga í röð á 4 vikna fresti.

Meta skal meðferðaráhrifin eftir hverja lotu; ef engin meðferðaráhrif hafa komið fram eftir 6 mánuði skal hætta meðferðinni.

Ef meðferðin skilar árangri, þarf læknirinn að taka ákvörðun um langtímameðferð á grundvelli svörunar sjúklingsins og svörunar hans við viðhaldsmeðferð (sjá kafla 5.1). Hugsanlegt er að aðlaga þurfi skömmtun og skammtabil í samræmi við einstaklingsbundið sjúkdómsferli.

Í eftirfarandi töflu er yfirlit yfir þær skammtastærðir sem mælt er með:

Ábending	**Skammtur**	**Tíðni lyfjagjafa**
Uppbótarmeðferð		
Frumkomið ónæmisbrestsheilkenni	Upphafsskammtur: 0,4–0,8 g/kg Viðhaldsskammtur: 0,2–0,8 g/kg	á 3–4 vikna fresti
Síðkominn ónæmisbrestur (samkvæmt skilgreiningu í 4.1.)	0,2–0,4 g/kg	á 3–4 vikna fresti
Ónæmisstýring		
Frumkomin blóðflagnafæð af ónæmistoga	0,8–1 g/kg	á 1. degi, mögulega endurtekið einu sinni innan þriggja daga

Ábending	Skammtur	Tíðni lyfjagjafa
Uppbótarmeðferð		
	eða 0,4 g/kg/dag	 í 2–5 daga
Guillain Barré heilkenni	0,4 g/kg/dag	í 5 daga
Kawasaki-sjúkdómur	2 g/kg	í einum skammti ásamt acetýlsalicýlsýru
Langvinnur afmýlandi bólgufjöltaugakvilli (CIDP)	Upphafsskammtur: 2 g/kg Viðhaldsskammtur: 1 g/kg	í skömmtum sem deilt er niður á 2-5 daga á 3 vikna fresti á 1-2 dögum
Fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (MMN)	Upphafsskammtur: 2 g/kg Viðhaldsskammtur: 1 g/kg eða 2 g/kg	2-5 daga í röð á 2-4 vikna fresti eða á 4-8 vikna fresti á 2-5 dögum
Húð- og vöðvabólga hjá fullorðnum	2 g/kg	á 4 vikna fresti, deilt niður í jafna skammta sem gefnir eru 2-5 samfellda daga í röð

Börn
Skammtastærðir hjá börnum og unglingum (á aldrinum 0-18 ára) eru ekki frábrugðnar skammtastærðum hjá fullorðnum, þar sem skammtastærðir hverrar ábendingar miðast við líkamsþyngd og eru aðlagaðar klínískri niðurstöðu áðurnefndra skilyrða.

Skert lifrarstarfsemi

Engar vísbendingar liggja fyrir sem gefa til kynna að breyta þurfi skömmtum.

Skert nýrnastarfsemi

Engin skammtaaðlögun nema samkvæmt klínískri nauðsyn, sjá kafla 4.4.

Aldraðir
Engar skammtaaðlögun nema samkvæmt klínískri nauðsyn, sjá kafla 4.4.

Lyfjagjöf
Til notkunar í bláæð.
Gefa á Octagam 10% með innrennsli í bláæð og í upphafi á innrennslishraðinn að vera 0,01 ml/kg líkamsþyngdar á mínútu í 30 mínútur. Sjá kafla 4.4. Ef aukaverkun kemur fram, skal annaðhvort minnka skammtinn eða stöðva innrennslið. Ef innrennslið þolist vel má auka innrennslishraðann smám saman í mest 0,12 ml/kg/líkamsþyngd á mínútu.
Sjúklingum sem eru í hættu á segareki á að gefa IVIg-lyf með minnsta mögulega innrennslishraða og skammti.
Sjúklingar með húð- og vöðvabólgu teljast vera í aukinni hættu á segareki (sjá kafla 4.4) og því skal hafa náið eftirlit með þeim og innrennslishraðinn á ekki að vera meiri en 0,04 ml/kg/mín.

Til þess að skola burt lyfi sem eftir er í innrennslisleiðslunni við lok innrennslis, má skola leiðsluna með annað hvort 0,9% saltupplausn eða 5% dextrósalausn.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu (manna ónæmisglóbúlíni) eða einhverju hjálparefnanna í Octagam 10%. (sjá kafla 4.4 og 6.1).
Sjúklingar með sértækan IgA skort sem myndað hafa mótefni gegn IgA, þar sem gjöf lyfs sem inniheldur IgA getur valdið bráðaofnæmi.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þetta lyf inniheldur 90 mg af maltósa í hverjum ml sem hjálparefni. Truflunin sem maltósi veldur á mælingum á blóðsykri getur leitt til falskrar hækkunar á glúkósagildum og þar af leiðandi til óviðeigandi inngjafar á insúlíni, sem leiðir til lífshættulegrar blóðsykurslækkunar og dauða.
Einnig er hætta á að eiginleg tilfelli blóðsykurslækkunar séu ekki meðhöndluð ef fölsk hækkun á glúkósagildum felur lækkaðan blóðsykur (sjá kafla 4.5). Sjá upplýsingar um bráða nýrnabilun hér á eftir.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja, skal skrá greinilega sérheiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er.

Varúðarráðstafanir við notkun

Oft má komast hjá hugsanlegum fylgikvillum með því að tryggja að sjúklingar:
- séu ekki með ofnæmi fyrir venjulegu immunoglóbúlíni úr mönnum, með því að gefa lyfið í upphafi með hægri inndælingu (0,01 til 0,02 ml/kg líkamsþyngdar á mínútu).
- séu undir nánu eftirliti vegna einkenna meðan á innrennsli stendur. Þetta á einkum og sér í lagi við um sjúklinga sem ekki hafa áður fengið venjulegt immunoglóbúlín úr mönnum, sjúklinga sem skipta um meðferð úr öðru IVIg-lyfi í Octagam 10% eða þegar langur tími er liðinn frá síðustu gjöf, skal þá fylgjast með sjúklingum meðan fyrsta gjöf varir og í eina klst. í kjölfar hennar til þess að greina hugsanlegar vísbendingar um aukaverkanir. Fylgjast skal með öllum öðrum sjúklingum í að minnsta kosti 20 mínútur eftir lyfjagjöf.

Hjá öllum sjúklingum kallar inngjöf IVIg á:
- fullnægjandi vökvaneyslu/vökvagjöf (hydration) áður en innrennsli IVIg hefst
- að fylgst sé með þvagmyndun
- að fylgst sé með sermisgildum kreatíníns
- að forðast að nota samtímis hávirkni (loop) þvagræsilyf (sjá 4.5)

Ef um aukaverkun er að ræða verður að draga úr eða stöðva innrennsli. Nauðsynleg meðferð byggist á eðli og alvarleika aukaverkunar.

Viðbrögð við innrennsli

Ákveðnar alvarlegar aukaverkanir (t.d. höfuðverkur, roði, kuldahrollur, vöðvaverkir, önghljóð, hraðsláttur, verkur neðst í baki, ógleði og lágþrýstingur) geta tengst innrennslishraðanum. Fara skal nákvæmlega eftir leiðbeiningum um innrennslishraða í kafla 4.2. Fylgjast verður náið með sjúklingum allan þann tíma sem innrennsli varir, með tilliti til hugsanlegra einkenna.

Aukaverkanir geta komið oftar fyrir:
- hjá sjúklingum sem eru að fá venjulegt immunoglóbúlín úr mönnum í fyrsta skipti eða við þær sjaldgæfu aðstæður að skipt er úr einu sérlyfi sem inniheldur venjulegt immunoglóbúlín úr mönnum, í annað eða þegar langur tími er liðinn frá síðasta innrennsli
- hjá sjúklingum með ómeðhöndlaða sýkingu eða undirliggjandi langvinna bólgu

Ofnæmi

Ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf.

Bráðaofnæmi getur komið fram hjá sjúklingum
- með ógreinanleg IgA sem hafa myndað mótefni gegn IgA
- sem hafa þolað fyrri meðferð með venjulegu manna ónæmisglóbúlíni

Við losti skal veita meðferð í samræmi við staðlaða læknismeðhöndlun.

Segarek
Klínískar vísbendingar eru um tengsl milli IVIg-gjafar og segarekstilvika á borð við hjartabilun, heilablóðfall (cerebral vascular accident) (þ.m.t. slag), lungnasegarek og segamyndun í djúpæðum sem álitið er að tengist hlutfallslega aukinni blóðseigju vegna mikils innflæðis immunoglóbúlíns hjá sjúklingum í áhættu.
Gæta skal varúðar við ávísun og innrennsli IVIg-lyfja hjá sjúklingum sem þjást af offitu og sjúklingum með áhættuþætti fyrir blóðsega (t.d. vegna aldurs, háþrýstings, sykursýki, húð- og vöðvabólgu og sögu um æðasjúkdóma eða blóðsega, hjá sjúklingum með áunna eða erfða segamyndunarhneigð, hjá sjúklingum með löng tímabil kyrrstöðu, hjá sjúklingum með verulega blóðþurrð eða með sjúkdóma sem auka seigju blóðsins).
Sjúklingum í áhættuhópi fyrir segareki á að gefa IVIg-lyf á minnsta mögulega hraða og í minnsta mögulegum skammti.

Bráð nýrnabilun
Greint hefur verið frá tilvikum um bráða nýrnabilun hjá sjúklingum sem fá IVIg meðferð.
Í flestum tilvikum hafa fundist áhættuþættir, svo sem að skert nýrnastarfsemi hefur verið til staðar, sykursýki, vessaþurrð (hypovolaemia), offita, samtímis notkun lyfja sem hafa eiturverkanir á nýru eða að sjúklingar voru eldri en 65 ára.

Meta skal þætti tengda nýrum fyrir innrennsli Ig í bláæð, einkum hjá sjúklingum sem taldir eru í aukinni hættu á bráðri nýrnabilun, og meta skal þá aftur með viðeigandi millibili. Gefa skal sjúklingum, sem eiga á hættu að fá bráða nýrnabilun, Ig lyf í bláæð með minnsta mögulega innrennslishraða og í minnsta nothæfa skammti.

Ef nýrnastarfsemi skerðist skal íhuga að hætta IVIg meðferð.

Enda þótt tilvik um skerta nýrnastarfsemi og bráða nýrnabilun hafi verið tengd notkun margra þeirra IVIg-lyfja sem veitt hefur verið markaðsleyfi og sem innihalda ýmis hjálparefni eins og súkrósa, glúkósa og maltósa, var hátt hlutfall tengt þeim lyfjum sem innihalda súkrósa sem stöðugleikaaukandi efni. Hjá sjúklingum í áhættuhópi skal íhuga notkun IVIg-lyfja sem ekki innihalda súkrósa sem hjálparefni. Octagam 10% inniheldur maltósa (sjá hjálparefni hér fyrir ofan).

Heilahimnubólga án sýkingar (AMS)

Greint hefur verið frá heilahimnubólgu án sýkingar í tengslum við meðferð með IVIg-lyfjum.
Heilkennið kemur yfirleitt í ljós eftir nokkra klukkutíma til tveggja daga eftir IVIg meðferð.
Rannsóknir á heila- og mænuvökva eru yfirleitt jákvæðar þar sem frumnager nemur allt að nokkrum þúsundum frumna á mm^3, einna helst frá kyrningabálki, og hækkun prótíngilda nemur allt að nokkrum hundruðum mg/dl.
AMS getur verið algengari í tengslum við stóra skammta (2 g/kg) í IVIg meðferð.

Sjúklingar sem sýna slík merki og einkenni þurfa að gangast undir ítarlega taugafræðilega skoðun, þar á meðal rannsóknir á mænuvökva, til að útiloka aðrar orsakir heilahimnubólgu.

Þegar meðferð með Ig í bláæð var hætt batnaði heilahimnubólga án sýkingar innan nokkurra daga án eftirkasta.

Blóðlýsublóðleysi

IVIg afurðir geta innihaldið mótefni blóðflokka sem geta verkað sem rauðkornakljúfar og valdið hjúpun rauðra blóðkorna með immunoglóbúlínum *in vivo* sem framkallar bein og jákvæð andglóbúlínviðbrögð (Coombs-próf) og í sjaldgæfum tilvikum rauðkornarof. Blóðlýsublóðleysi getur þróast í kjölfar meðferðar með IVIg vegna aukinnar bindingar rauðra blóðkorna. Fylgjast skal með klínískum teiknum og einkennum um blóðlýsu hjá sjúklingum sem fá IVIg-lyf (sjá kafla 4.8.).

Daufkyrningafæð/hvítfrumnafæð

Tilkynnt hefur verið um skammvinna fækkun daufkyrninga og/eða tilvik daufkyrningafæðar, stundum alvarlega, eftir meðferð með Ig í bláæð. Þetta kemur venjulega fram innan nokkurra klukkustunda eða daga eftir gjöf Ig í bláæð og gengur sjálfkrafa til baka á 7 til 14 dögum.

Bráður lungnaskaði við blóðgjöf (TRALI)

Tilkynnt hefur verið um nokkur tilvik bráðs lungnabjúgs sem ekki tengist hjarta [bráður lungnaskaði við blóðgjöf (TRALI)] hjá sjúklingum sem fengu Ig í bláæð, því er ekki hægt að útiloka alveg þessa aukaverkun fyrir Octagam. TRALI einkennist af verulegum súrefnisskorti, andnauð, hraðöndun, bláma, hita og lágþrýstingi. Einkenni TRALI koma yfirleitt fram við eða innan 6 klukkustunda frá blóðgjöf, oft innan 1-2 klst. Því verður að fylgjast með þeim sem fá Ig í bláæð og stöðva skal tafarlaust innrennsli Ig í bláæð ef aukaverkanir frá lungum koma fram. TRALI getur verið lífshættulegt ástand og krefst tafarlausrar gjörgæslumeðferðar.

Truflandi áhrif á sermisrannsóknir
Eftir gjöf á immunoglóbúlíni getur skammvinn aukning ýmissa mótefna í blóði sjúklingsins, þar sem þau fylgja við gjöf lyfsins (passive transmission), valdið villandi jákvæðum niðurstöðum í mælingum á sermi.
Óvirkur flutningur mótefna yfir í mótefnavaka rauðra blóðkorna, t.d. A, B, D, getur truflað sum sermispróf fyrir rauðkorna allo-mótefnum til dæmis beina andglóbúlínprófið (DAT, beint Coombs próf).

Smitefni
Staðlaðar aðferðir til þess að koma í veg fyrir sýkingar vegna smits frá lyfjum sem unnin eru úr blóði eða plasma úr mönnum eru m.a. val á blóðgjafa, skimun einstakra blóðgjafa og plasmasafna fyrir sértækum vísum um sýkingu og því að beita virkum aðgerðum við framleiðsluna við að gera veirur óvirkar eða fjarlægja þær. Þrátt fyrir þessar aðgerðir er ekki hægt að útiloka með öllu að sýkingar færist á milli við gjöf lyfja sem eru framleidd úr blóði eða plasma úr mönnum. Þetta á einnig við um óþekktar eða nýjar veirur og aðra sjúkdómsvalda.

Þetta eru taldar vera árangursríkar aðgerðir gegn hjúpuðum veirum á borð við HIV, HBV og HCV.

Aðgerðir sem gripið er til gagnast hugsanlega lítið gegn óhjúpuðum veirum eins og HAV og parvoveiru B19.

Klínísk reynsla bendir til þess að lifrarbólgu A veira eða parvoveira B19 berist ekki með immunoglóbúlíni og einnig er gert ráð fyrir því að innihald mótefna hafi mikil jákvæð áhrif á öryggi m.t.t. veira.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Octagam 10%
Lyfið inniheldur 69 mg af natríum í hverju 100 ml hettuglasi sem jafngildir 3,45% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

(Fölsk) hækkun á sökki rauðra blóðkorna

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með IVIG getur komið fram fölsk hækkun á sökki rauðra blóðkorna (ESR) (hækkun án bólgu).

Ofhleðsla vökva

Ofhleðsla vökva getur komið fram þegar magn IVIG (eða annarra lyfja sem framleidd eru úr blóði eða blóðvökva) og annarra tilfallandi innrennslislyfja valda bráðu yfirmagni blóðs og bráðum lungnabjúg.

Staðbundin viðbrögð á stungustað:

Staðbundin viðbrögð á stungustað hafa komið fram og geta m.a. verið utanæðablæðing, roði á innrennslisstað, kláði á innrennslisstað og svipuð einkenni.

Börn
Varnaðarorðin og varúðarreglurnar sem talin eru upp eiga bæði við um fullorðna og börn.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lifandi veikluð bóluefni
Þegar immunoglóbúlín eru gefin getur dregið úr virkni lifandi, veiklaðra veirubóluefna, t.d. mislinga, rauðra hunda, hettusóttar og hlaupabólu í minnst 6 vikur og í allt að 3 mánuði eftir meðferð.
Eftir innrennsli þessa lyfs á að bíða í 3 mánuði áður en bólusett er með lifandi, veikluðum bóluefnum. Hvað mislinga varðar getur virkni verið skert í allt að 1 ár.
Því skal mæla mótefnaþéttni hjá sjúklingum sem á að bólusetja gegn mislingum.

Kröftug þvagræsilyf

Forðast skal samhliða notkun hávirkni þvagræsilyfja

Blóðsykursprófanir
Í sumum tegundum blóðsykursmæla (t.d. þeim sem byggjast á glúkósa dehydrogenasa pyrroloquinolinquinon (GDH-PQQ) eða glúkósa-dye-oxidoreductasa aðferðum) getur maltósi (90 mg/ml) í Octagam 10% verið ranglega mældur sem glúkósi (blóðsykur). Þetta getur leitt til rangra, hækkaðra blóðsykursmælinga við innrennsli og í 15 klst. eftir að innrennsli er lokið og þar af leiðandi, insúlíngjafar sem ekki er þörf á, sem leitt getur til lífshættulegrar blóðsykurslækkunar og jafnvel dauða. Raunveruleg blóðsykurslækkun er jafnvel ómeðhöndluð ef blóðsykurslækkunin sést ekki vegna rangra, hækkaðra blóðsykursmælinga. Þar af leiðandi þurfa mælingar á blóðsykri að fara fram með aðferðum sem mæla sérhæft glúkósa, við inngjöf á Octagam 10% eða öðrum lyfjum sem innihalda maltósa.
Lesa skal vandlega leiðbeiningarnar með blóðsykursmælinum, þar með taldar leiðbeiningar með mælistrimlunum til þess að skera úr um hvort kerfið henti með notkun innrennslislyfja sem innihalda maltósa. Ef einhver vafi leikur þar á ber að hafa samband við framleiðanda mælisins til þess að fá úr því skorið hvort hann henti til notkunar með innrennslislyfjum sem innihalda maltósa.

Börn
Milliverkanirnar sem taldar eru upp eiga bæði við um fullorðna og börn.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga
Öryggi við notkun þessa lyfs handa þunguðum konum hefur ekki verið staðfest íklínískum samanburðarrannsóknum og skal því aðeins gefa lyfið þunguðum konum og konum með barn á brjósti að fyllstu varúðar sé gætt. Greint hefur verið frá því að IVIg-lyf fari yfir fylgju og eykst slíkt á síðasta þriðjungi meðgöngunnar. Klínísk reynsla af immunoglóbúlínum bendir til þess að ekki þurfi að búast við skaðlegum áhrifum á meðgöngu eða á fóstur og nýbura.

Brjóstagjöf
Immunoglóbúlín skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er búist við neikvæðum áhrifum á börn sem eru á brjósti.

Frjósemi
Klínísk reynsla af immunoglóbúlínum bendir til að ekki sé að vænta skaðlegra áhrifa á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

OCTAGAM 10% hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó skulu sjúklingar sem fá aukaverkanir meðan á meðferð stendur bíða með akstur og stjórnun véla þar til einkenni ganga yfir.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi
Aukaverkanir sem orsakast af venjulegu manna ónæmisglóbúlíni (með minnkandi tíðni) eru (sjá einnig kafla 4.4):

- kuldahrollur, höfuðverkur, sundl, hiti, uppköst, ofnæmisviðbrögð, ógleði, liðverkir, lágur blóðþrýstingur og miðlungsmikill verkur í mjóbaki
- afturkræf blóðlýsuviðbrögð, sérstaklega hjá þeim sem eru í blóðflokkum A, B og AB og (mjög sjaldan) blóðlýsublóðleysi, sem gerir blóðgjöf nauðsynlega
- (mjög sjaldan) skyndileg lækkun blóðþrýstings og í einstaka tilvikum bráðaofnæmislost, jafnvel þó að sjúklingurinn hafi ekki sýnt nein merki ofnæmis við fyrri lyfjagjöf
- (mjög sjaldan) skammvinn viðbrögð á húð (þ.m.t. helluroði í húð – tíðni ekki þekkt)
- (örsjaldan) aukaverkanir tengdar segareki, svo sem hjartadrep, heilaslag, lungnasegarek og segamyndun í djúplægum bláæðum
- tilvik afturkræfrar heilahimnubólgu án sýkingar
- tilvik hækkunar á kreatiníngildum í sermi og/eða bráð nýrnabilun
- tilvik bráðs lungnaskaða við blóðgjöf (TRALI)

Listi yfir aukaverkanir á töfluformi

Í töflunni hér á eftir eru aukaverkanir settar fram samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum (SOC og viðeigandi heiti).

Tíðni hefur verið metin samkvæmt eftirfarandi viðmiðum: mjög algengar (≥ 1/10), algengar (≥ 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tíðni aukaverkana í klínískum rannsóknum á Octagam:

MedDRA líffæraflokkun (SOC) samkvæmt eftirfarandi röð:	**Aukaverkun**	**Tíðni á hvern sjúkling**	**Tíðni á hvert innrennsli**
Blóð og eitlar	blóðleysi, hvítkornafæð, eitilfrumnafæð	sjaldgæfar	sjaldgæfar
Ónæmiskerfi (sjá kafla 4.4)	ofnæmi	algengar	algengar
Augu	þokusýn	sjaldgæfar	sjaldgæfar
Taugakerfi	höfuðverkur	mjög algengar	algengar
	sundl	algengar	sjaldgæfar
	náladofi, skjálfti	sjaldgæfar	sjaldgæfar
	heilablóðfall (sjá kafla 4.4), snertiskynsminnkun, heiladrep	sjaldgæfar	mjög sjaldgæfar
Hjarta	hraðtaktur	algengar	sjaldgæfar
Æðar	háþrýstingur	algengar	algengar
	segamyndun (sjá kafla 4.4)	sjaldgæfar	mjög sjaldgæfar
Meltingarfæri	ógleði	algengar	algengar
	uppköst	algengar	sjaldgæfar

Stoðkerfi og bandvefur	vöðvaverkir, verkir í útlimum	algengar	sjaldgæfar
	bakverkur, liðverkir, vöðvakrampar	sjaldgæfar	sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	mæði	sjaldgæfar	sjaldgæfar
	lungnasegarek (sjá kafla 4.4)	sjaldgæfar	mjög sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	hiti	algengar	algengar
	þreyta, viðbrögð á stungustað, kuldahrollur	algengar	sjaldgæfar
	brjóstverkur, þróttleysi, þroti í útlimum, lasleiki	sjaldgæfar	sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður	hækkun lifrarensíma, jákvætt Coombs-próf	algengar	sjaldgæfar
	lækkaður blóðrauði	sjaldgæfar	sjaldgæfar

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum eftir markaðssetningu Octagam.
Ekki er hægt að áætla tíðni aukaverkana sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu út frá fyrirliggjandi gögnum.

MedDRA líffæraflokkun (SOC) samkvæmt eftirfarandi röð:	**Aukaverkun (staðalheiti)**	**Tíðni**
Blóð og eitlar	rauðalosblóðleysi	ekki þekkt
Ónæmiskerfi (sjá kafla 4.4)	bráðaofnæmislost; bráðaofnæmi; bráðaofnæmislík viðbrögð; ofsabjúgur; andlitsbjúgur	ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt
Efnaskipti og næring	vökvauppsöfnun; (fölsk) natríumlækkun í blóði	ekki þekkt ekki þekkt
Geðræn vandamál	ringlun; æsingur; kvíði; taugaóstyrkur	ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt
Taugakerfi	heilahimnubólga án sýkingar; meðvitundarleysi; taltruflun; mígreni; ljósfælni	ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt
Augu	sjónskerðing	ekki þekkt
Hjarta	hjartadrep (sjá 4.4); hjartaöng; hægtaktur; hjartsláttarónot; blámi	ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt
Æðar	blóðrásarbilun; blóðrásarbilun í útlimum; bláæðabólga; lágþrýstingur; fölvi	ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	öndunarbilun; lungnabjúgur; berkjukrampi; súrefnisskortur; hósti	ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt
Meltingarfæri	niðurgangur; kviðverkur	ekki þekkt ekki þekkt
Húð og undirhúð	húðflögnun; ofsakláði; útbrot; roðaútbrot; húðbólga; kláði; hárlos; hörundsroði	ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt
Stoðkerfi og bandvefur	hálsverkur; vöðvaslen;	ekki þekkt ekki þekkt

	stirðleiki í stoðkerfi	ekki þekkt
Nýru og þvagfæri	bráð nýrnabilun (sjá kafla 4.4); nýrnaverkur	ekki þekkt ekki þekkt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	bjúgur; inflúensulík veikindi; hitakóf; roði; kuldatilfinning; hitatilfinning; ofsvitnun; óþægindi fyrir brjósti; svefnhöfgi; sviðatilfinning	ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt
Rannsóknaniðurstöður	fölsk blóðsykurhækkun	ekki þekkt

Lýsing á völdum aukaverkunum

Lýsingar á völdum aukaverkunum, á borð við ofnæmisviðbrögð, segarek, bráða nýrnabilun, heilahimnubólgu án sýkingar og rauðalosblóðleysi eru í kafla 4.4.

Börn

Flestar aukaverkanir sem sáust hjá börnum í klínískum rannsóknum á Octagam flokkuðust sem vægar og margar þeirra veittu svörun við einföldum ráðstöfunum s.s. lækkun á innrennslishraða eða tímabundinni stöðvun á innrennsli. Hvað varðar tegundir aukaverkana þá komu þær allar fram með IVIG-vökva. Algengasta aukaverkunin sem kom fram hjá börnum var höfuðverkur.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Ofskömmtun getur leitt til vökvaofhleðslu og of mikillar blóðseigju, einkum hjá sjúklingum í áhættuhópi, þar á meðal öldruðum sjúklingum og sjúklingum með skerta hjarta-eða nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmissermi og immunoglóbúlín: venjulegt immunoglóbúlín úr mönnum til notkunar í æð,

ATC flokkur: J06BA02.

Venjulegt immunoglóbúlín úr mönnum inniheldur einkum immunoglóbúlín G (IgG) með breiða mótefnavirkni gegn ýmsum sýkingarvöldum.

Venjulegt immunoglóbúlín úr mönnum inniheldur IgG mótefni sem eru til staðar hjá mönnum.
Það er venjulega framleitt úr safni blóðvökva frá a.m.k. 1000 blóðgjöfum. Skipting í immunoglóbúlín G-undirflokka er nánast í sama hlutfalli og í plasma úr mönnum. Hæfilegir skammtar lyfsins geta hækkað óeðlilega lág gildi immunoglóbúlíns G í eðlilegt horf.

Ekki hefur verið að fullu varpað ljósi á verkunarmáta við aðrar ábendingar en uppbótarmeðferð.

Klínískar rannsóknir

Í framskyggnri, opinni, fjölsetra, 3. stigs rannsókn var verkun og öryggi Octagam 10% rannsakað í sjúklingum sem þjáðust af sjálfvöktum (ónæmis) blóðflagnafæðarpurpura. Octagam 10% var gefið með innrennsli 2 daga í röð með 1 g/kg/dag skammti og fylgst var með sjúklingum í 21 dag og í eftirfylgniheimsókn á degi 63 eftir innrennsli. Blóðsjúkdómafræðilegar mælistærðir voru metnar á degi 2 til 7, 14 og 21.

Alls tóku 116 sjúklingar þátt í rannsókninni, 66 voru sjúklingar með langvinnan sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpura, 49 voru nýgreindir og 1 sjúklingur var ranglega skráður í rannsókna (þjáðist ekki af sjálfvöktum blóðflagnafæðarpurpura) og var því útilokaður frá virknigreiningunni.

Heildarsvörunarhlutfall í öllu greiningarsettinu var 80% (95% öryggisbil: 73% til 87%). Klínískt svörunarhlutfall var svipað hjá hópunum tveimur: 82% hjá hópnum með langvinnan blóðflagnafæðarpurpura og 78% hjá nýgreinda hópnum. Hjá sjúklingum með svörun, var miðgildi tíma blóðflagnasvörunar 2 dagar, á bilinu 1 til 6 dagar.

Mesti heildarinnrennslishraðinn var 0,12 ml/kg/mín. Í sjúklingahópnum þar sem mesti innrennslishraðinn var 0,12 ml/kg/mín. (n=90) var miðgildi mesta innrennslishraðans 0,12 ml/kg/mín. (meðaltal 0,10 ml/kg/mín.). Alls fengu 55% sjúklinga lyfjatengda aukaverkun, sambærileg tíðni kom fram hjá hópnum með langvinnan blóðflagnafæðarpurpura og hjá nýgreinda hópnum. Allar lyfjatengdar aukaverkanir voru vægar eða miðlungsmiklar og þær gengu allar til baka. Algengustu aukaverkanirnar voru höfuðverkur, aukin hjartsláttartíðni (tilkynna átti um breytingar á hjartsláttartíðni allt frá > 10 slögum/mín.) og sótthiti. Lyfjatengdar aukaverkanir sem komu fram við innrennsli eða innan 1 klukkustundar frá innrennsli sem gefið var með hraðanum ≤ 0,08 ml/kg/mín. komu fram hjá 32 af 116 sjúklingum (28%), en aðeins 6 af 54 sjúklingum (11%) voru með slíkar aukaverkanir þegar innrennslið var gefið með hraðanum 0,12 ml/kg/mín. (ef aukaverkun kom fram eftir að innrennslinu lauk, var síðasti skammturinn sem notaður var skráður fyrir aukaverkuninni). Engin tilvik rauðkornarofs komu fram sem tengdust rannsóknarlyfinu. Formeðferð til að minnka innrennslistengt óþol var ekki gefin, nema í tilviki eins sjúklings.

Langvinnur afmýlandi bólgufjöltaugakvilli (CIDP)
Afturvirk rannsókn tók til 46 sjúklinga með langvinnan afmýlandi bólgufjöltaugakvilla (CIDP) sem fengið höfðu meðferð með Octagam 5%. Virknigreiningin tók til 24 sjúklinga þar sem 11 sjúklingar voru ómeðhöndlaðir (hópur 1) og 13 sjúklingar höfðu ekki fengið immunoglóbúlín í 12 vikur áður en meðferð með Octagam 5% hófst (hópur 2). Í hópi 3 voru 13 sjúklingar sem höfðu áður verið meðhöndlaðir með immunoglóbúlínum (immunoglóbúlín gefin innan 12 vikna frá upphafi meðferðar með Octagam 5%). Meðferðin taldist árangursrík ef gildi á ONLS-skala (Overall Neuropathy Limitations Scale) lækkaði um að minnsta kosti eitt stig innan fjögurra mánaða frá upphafi meðferðar. Í hópum 1 og 2 lækkaði gildið umtalsvert hjá 41,7% sjúklinga (p=0,02). Aðeins 3 af sjúklingunum 13 (23,08%) í hópi 3 (fyrri meðferð með IVIg) sýndu framfarir á ONLS-gildi; 10 sjúklingar héldust stöðugir. Ekki var búist við frekari greinilegum framförum á ONLS-gildi hjá sjúklingunum sem voru meðhöndlaðir með IVIg áður.
Meðalaldur sjúklinga sem rannsakaðir voru var 65 ár, sem er hærri aldur en í öðrum rannsóknum á CIDP. Hjá sjúklingum eldri en 65 ára var svörunarhlutfallið lægra en hjá yngri sjúklingum. Þetta er í samræmi við áður birtar heimildir.

Húð- og vöðvabólga:
Í framskyggnri, tvíblindri, slembiraðaðri, fjölsetra rannsókn með samanburði við lyfleysu með 95 fullorðnum sjúklingum (meðalaldur 53 ár, aldursbil 22-79 ár; 75% konur) með húð- og vöðvabólgu.
Á fyrsta tímabilinu (16 vikur) fengu þátttakendur annaðhvort 2 g/kg af Octagam 10% eða lyfleysu á 4 vikna fresti í 4 innrennslislotum.

Þátttakendur gátu haldið áfram að taka fyrri lyf við húð- og vöðvabólgu (hámarksskömmtun, t.d. fyrir barkstera: 20 mg/dag af jafngildi prednisóns) ef þeir fengu stöðuga skammta áður en þátttaka hófst. Á fyrsta tímabilinu þurfti að viðhalda stöðugri skömmtun með samhliða lyfi við húð- og vöðvabólgu og

u.þ.b. 93% þátttakenda fengu barkstera (þar sem u.þ.b. 50% fengu ≤ 10 mg/dag af jafngildi prednisóns).
Hlutfall þeirra sem svöruðu meðferð (framför um ≥ 20 stig á heildarstig með tilliti til framfara, TIS í viku 16 í greiningu á heildarþýði var mun hærra í Octagam 10% hópnum en í lyfleysuhópnum (78,72% samanborið við 43,75%; mismunur: 34,97% [95% CI: 16,70; 53,24; p=0,0008] sjá töflu 1).

Tafla 1. Heildarstigaskor með tilliti til framfara (TIS) – Hlutfall þeirra sem svöruðu í viku 16.

Greining	TIS-svörun	Octagam 10% N=47	Lyfleysa N=48	Munur Octagam 10% – lyfleysa
Frumgreining (að minnsta kosti lágmarks framför)	Fjöldi (%) svarenda	37 (78,72%)	21 (43,75%)	
	Munur á svörunarhlutfalli			34,97
	[95% CI] p- gildi[a]			[16,70; 53,24] 0,0008
Stuðningsgreining	Fjöldi (%) sem svaraði	32 (68,09%)	11 (22,92%)	
Að minnsta kosti miðlungsmikil framför	Munur á svörunarhlutfalli			45,17
	[95% CI] p- gildi[a]			[27,31; 63,03] <0,0001
Stuðningsgreining	Fjöldi (%) sem svaraði	15 (31,91%)	4 (8,33%)	
Að minnsta kosti meiriháttar framför	Munur á svörunarhlutfalli			23,58
	[95% CI] p- gildi[a]			[8,13; 39,03] 0,0062

[a]Cochran-Mantel-Haenszel próf
'„Að minnsta kosti miðlungsmikil framför" skilgreind sem ≥ 40 stig á TIS og „Að minnsta kosti meiriháttar framför" var skilgreind sem ≥ 60 stig á TIS, byggt á sex grunnmælikvörðum (Core Set Measures, CSM) sem fela í sér: handvirka vöðvaprófun (Manual Muscle Testing, MMT-8), mælikvarða á sjúkdómsvirkni (Physician Global Disease Activity, GDA), virkni utan vöðva (Extramuscular Activity), GDA sjúklinga, spurningalista um heislufar (Health Assessment Questionnaire, HAQ) og vöðvaensímum.
CI= öryggisbil; N=fjöldi sjúklinga; TIS=heildarstig fyrir framför.

Í 24 vikna opinni framhaldsrannsókn fékk 91 sjúklingur 6 innrennslislotur af Octagam 10% til viðbótar á 4 vikna fresti. Leyfilegt var að minnka samhliða ónæmisbælandi meðferð á þessu tímabili og hægt var að hætta gjöf barkstera smátt og smátt hjá 15% þátttakenda.

Svörunin í Octagam 10% hópnum frá fyrsta tímabilinu hélst fyrir alla endapunkta verkunar út viku 40. Þátttakendur í lyfleysuhópnum náðu svipaðri svörun eftir að hafa skipt yfir í Octagam 10% í framhaldsrannsókninni (sjá töflu 2).

Tafla 2 Heildarstig með tilliti til framfara – Hlutfall þeirra sem svöruðu í viku 40

TIS svörun í viku 40	Octagam 10%	Lyfleysa/Octagam 10%	Heildarstig
Fjöldi (%) sem svaraði			
Að minnsta kosti lágmarksframför	32/45 (71,11%)	32/46 (69,57%)	64/91 (70,33%)
95% CI	57,87; 84,35	56,27; 82,86	60,94; 79,72

Alls voru 664 innrennslislotur með Octagam 10% gefnar í allri rannsókninni. Alls fengu 62 þátttakendur (65,3%) 282 aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð, sem taldar voru tengjast rannsóknarlyfinu. Stærstur hluti aukaverkana sem tengjast lyfinu voru vægar (207/282). Á rannsóknartímabilinu uppfyllti enginn sjúklingur skilyrðin fyrir innanæða blóðlýsu.

Í rannsókninni var mesti leyfilegur innrennslishraði minnkaður úr 0,12 ml/kg/mín. í 0,04 ml/kg/mín. Bæði á lyfleysustýrða tímabilinu og allan rannsóknartímann var nýgengihlutfallið sem aðlagað var að útsetningu fyrir segarekstilviki stöðugt lægra í greiningunum „eftir minnkun“ (1,54 á hverja 100 sjúklingamánuði áður og 0,54 eftir að dregið var úr hraðanum allan rannsóknartímann). Því er mælt með því að nota minnsta mögulega innrennslishraða hjá sjúklingum með húð- og vöðvabólgu sem eru með áhættuþætti (sjá einnig kafla 4.4).

Börn

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar hjá börnum með Octagam 10 %.

Hins vegar hefur verið gerð framsýn, opin 3. stigs rannsókn með Octagam 5 % hjá 17 sjúklingum, börnum/unglingum (miðgildi aldurs var 14,0 ár og aldursbilið 10,5 til 16,8), með frumkominn ónæmisbrest. Sjúklingar voru meðhöndlaðir í 6 mánuði. Klínísk verkun í rannsókninni var fullnægjandi þar sem fjöldi daga með sýkingar eða hita og veikindadagar í skóla voru fáir auk þess sem tegundir og alvarleiki sýkinganna voru sambærilegar við þær sem sáust í eðlilegu þýði. Ekki komu fram neinar alvarlegar sýkingar sem leiddu til sjúkrahúslegu. Einnig var athyglisvert að fjöldi sýkingartilfella var lægri þegar IgG-gildum í plasma var haldið í kringum 6 g/l en þegar þau voru í kringum 4 g/l.

5.2 Lyfjahvörf

Venjulegt immunoglóbúlín úr mönnum er strax og að fullu aðgengilegt í blóðrás eftir gjöf í blóð. Það dreifist tiltölulega hratt á milli plasma og vökva utan æða.
Eftir u.þ.b. 3-5 daga er komið á jafnvægi milli innan- og utanæðahólfa.

Helmingunartími venjulegs immunoglóbúlíns úr mönnum er u.þ.b. 26 til 41 dagur eins og mælt hefur verið í sjúklingum með ónæmisbrest. Þessi helmingunartími getur verið breytilegur frá einum sjúklingi til annars, einkum hjá sjúklingum með frumkominn ónæmisbrest. Ekki hafa fengist nein formleg gögn um lyfjahvörf Octagam 10% hjá sjúklingum með ónæmisbrest.

IgG og IgG-fléttur brotna niður í átfrumnakerfinu (reticulo-endothelial system).

Börn

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar hjá börnum með Octagam 10 %.

Hins vegar hefur verið gerð framsýn, opin 3. stigs rannsókn með Octagam 5 % hjá 17 sjúklingum, börnum/unglingum (miðgildi aldurs var 14,0 ár og aldursbilið var 10,5 til 16,8), með frumkominn ónæmisbrest. Sjúklingar voru meðhöndlaðir í 6 mánuði.

Meðan á meðferðartímabilinu stóð var meðaltal á C_{max} við jafnvægi 11,1 ± 1,9 g/l; meðaltal lággildis var 6,2 ± 1,8 g/l. Lokahelmingunartími fyrir heildargildi IgG var 36 ± 11 dagar með miðgildinu 34 dagar. Dreifingarrúmál fyrir heildargildi IgG var 3,7 ± 1,4 l og heildarúthreinsunin var 0,07 ± 0,02 l/dag.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Immunoglóbúlín eru eðlilegur efnisþáttur í mannslíkamanum. Ekki er hægt að framkvæma rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og á eiturverkunum á erfðaefni og æxlun hjá dýrum vegna örvunar á og truflunum á myndun mótefna gegn afbrigðilegum próteinum.
Vegna þess að klínísk reynsla gefur engar vísbendingar um krabbameinsvaldandi eða stökkbreytandi eiginleika immunoglóbúlína voru engar rannsóknir á ósamkynja tegundum framkvæmdar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Maltósi
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, eða önnur Ig lyf til gjafar í bláæð, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.
Nota skal lyfið strax eftir að pakkning hefur verið rofin.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið ílátið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Taka má lyfið úr kæli og geyma við hita ≤ 25°C í eitt tímabil í allt að 9 mánuði (ef það fer ekki fram yfir fyrningardagsetningu). Í lok þessa tímabils á ekki að setja lyfið aftur í kælinn heldur farga því. Skrifa skal dagsetninguna þegar lyfið var tekið úr kælinum á ytri umbúðirnar.
Geymsluskilyrði eftir að pakkning lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pakkningastærðir:

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

20 ml af lausn í 30 ml hettuglasi.
50 ml af lausn í 70 ml glasi.
60 ml af lausn í 70 ml glasi.
100 ml af lausn í 100 ml glasi.
200 ml af lausn í 250 ml glasi.
300 ml af lausn í 300 ml glasi.

Hettuglösin/glösin eru úr gleri af gerð II sem lokað er með töppum úr brómóbútýlgúmmíi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lyfið skal ná stofuhita eða líkamshita fyrir notkun þess.
Lausnin á að vera tær til örlítið ópallýsandi og litlaus til fölgul.

Ekki má nota lausnir sem eru skýjaðar eða innihalda agnir.
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Vegna hugsanlegrar örverumengunar ber að farga lyfjaleifum.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Octapharma AB
112 75 Stockholm
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/09/062/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. janúar 2010.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. febrúar 2018.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

25. ágúst 2023.

11. LAGALEGAR SKILGREININGAR

Lyfseðilsskylt lyf.