1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Octagam 10 %
100 mg/ml
Lösung zur intravenösen Infusion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)

1 ml enthält:
Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg) 100 mg
(Reinheit von mindestens 95 % IgG)

Jede 20 ml - Durchstechflasche enthält 2 g normales Immunglobulin vom Menschen.
Jede 50 ml - Durchstechflasche enthält 5 g normales Immunglobulin vom Menschen.
Jede 60 ml - Durchstechflasche enthält 6 g normales Immunglobulin vom Menschen.
Jede 100 ml - Durchstechflasche enthält 10 g normales Immunglobulin vom Menschen.
Jede 200 ml - Durchstechflasche enthält 20 g normales Immunglobulin vom Menschen.
Jede 300 ml - Durchstechflasche enthält 30 g normales Immunglobulin vom Menschen.

Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte):
IgG_1 ca. 60 %
IgG_2 ca. 32 %
IgG_3 ca. 7 %
IgG_4 ca. 1 %

Der Mindestgehalt an Anti-Masern-IgG beträgt 9 IE/ml.

Der maximale IgA-Gehalt beträgt 400 Mikrogramm/ml.

Hergestellt aus dem Plasma menschlicher Spender.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Dieses Arzneimittel enthält 69 mg Natrium pro 100 ml, entsprechend 3,45 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen Tageszufuhr von 2 g Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zur intravenösen Infusion.

Die Lösung ist klar bis leicht opaleszent und farblos bis leicht gelblich. Der pH-Wert der zubereiteten Lösung ist 4,5 – 5,0. Die Osmolalität ist ≥ 240 mosmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Substitutionstherapie bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (0 – 18 Jahre) bei:

- Primären Immunmangelkrankheiten (PID) mit eingeschränkter Antikörperbildung
- Sekundären Immunmangelkrankheiten (SID) bei Patienten, die an schweren oder rezidivierenden Infektionen leiden, bei denen eine antimikrobielle Therapie unwirksam ist und die **entweder ein nachgewiesenes Versagen spezifischer Antikörper (PSAF)*** oder IgG-Serumspiegel von < 4 g/l aufweisen.

* PSAF = Nichterreichen eines mindestens zweifachen Anstiegs des IgG-Antikörpertiters für Impfstoffe mit Pneumokokken-Polysacchariden und Polypeptid-Antigenen.

Masern-Prä-/Postexpositionsprophylaxe für empfängliche Erwachsene, Kinder und Jugendliche (0 – 18 Jahre), bei denen eine aktive Immunisierung kontraindiziert ist oder nicht empfohlen wird.

Auch die offiziellen Empfehlungen zur intravenösen Anwendung von humanem Immunglobulin zur prä- und postexpositionellen Masernprophylaxe sowie zur aktiven Immunisierung müssen berücksichtigt werden.

Immunmodulation bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (0 – 18 Jahre) bei:

- Primärer Immunthrombozytopenie (ITP), bei Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko oder vor chirurgischen Eingriffen zur Korrektur der Thrombozytenzahl;
- Guillain-Barré-Syndrom (GBS);
- Kawasaki-Syndrom (zusammen mit Acetylsalicylsäure; siehe Abschnitt 4.2);
- Chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyradikuloneuropathie (CIDP);
- Multifokaler motorischer Neuropathie (MMN).

Immunmodulation bei Erwachsenen mit:

- Aktiver Dermatomyositis, die mit Immunsuppressiva einschließlich Kortikosteroiden behandelt wird, oder bei einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen Arzneimitteln.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die IVIg-Therapie sollte unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Erkrankungen des Immunsystems begonnen und überwacht werden.

Dosierung

Die Dosis und das Dosisschema richten sich nach der Indikation.

Die Dosis sollte für jeden Patienten in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen individuell angepasst werden. Eine auf dem Körpergewicht basierende Dosis kann bei untergewichtigen oder übergewichtigen Patienten eine Anpassung erfordern. Bei übergewichtigen Patienten sollte die Dosis auf dem physiologischen Standardkörpergewicht basieren.

Die folgenden Dosisschemata gelten als Empfehlungen.

Substitutionstherapie bei primären Immunmangelkrankheiten:

- Mit Hilfe des Dosisschemas sollte ein IgG-Talspiegel (IgG-Bestimmung vor der nächsten Infusion) von mindestens 6 g/l oder innerhalb des normalen altersabhängigen Referenzbereichs erzielt werden. Nach Beginn der Behandlung werden 3 – 6 Monate benötigt, bis konstante IgG-Talspiegel erreicht sind (Steady-State-IgG-Spiegel). Die empfohlene Initialdosis besteht in der einmaligen Gabe von 0,4 – 0,8 g /kg Körpergewicht (KG), gefolgt von mindestens 0,2 g /kg KG alle 3 bis 4 Wochen.
- Die benötigte Dosis zur Aufrechterhaltung eines IgG-Talspiegels von 6 g/l beträgt 0,2 – 0,8 g /kg KG pro Monat.
- Nach Erreichen konstanter IgG-Talspiegel variiert das Dosierungsintervall zwischen 3 und 4 Wochen.
- Die IgG-Talspiegel sollten gemessen und in Zusammenhang mit der Infektionshäufigkeit beurteilt werden. Um die Rate bakterieller Infektionen zu reduzieren, kann es nötig sein, die Dosis zu erhöhen, um höhere IgG-Talspiegel zu erreichen.

Substitutionstherapie bei sekundären Immunmangelkrankheiten
(wie in Abschnitt 4.1 definiert)

Die empfohlene Dosis beträgt 0,2 – 0,4 g / kg KG alle 3 – 4 Wochen.
Die IgG-Talspiegel sollten gemessen und in Zusammenhang mit der Infektionshäufigkeit beurteilt werden. Bei Bedarf ist die Dosis anzupassen, um einen optimalen Schutz vor Infektionen zu erreichen. Bei Patienten mit persistierender Infektion kann eine Dosissteigerung erforderlich sein. Bleibt der Patient infektionsfrei, kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

Masern-Prä-/Postexpositionsprophylaxe

Postexpositionsprophylaxe

Wenn ein empfänglicher Patient Masern ausgesetzt war, sollte eine Dosis von 0,4 g/kg, die so bald wie möglich und innerhalb von 6 Tagen nach der Exposition verabreicht wird, einen Serumspiegel von > 240 mIE/ml Masern-Antikörper für mindestens 2 Wochen gewährleisten. Der Serumspiegel sollte nach 2 Wochen überprüft und dokumentiert werden. Eine weitere Dosis von 0,4 g/kg, die möglicherweise nach 2 Wochen einmal wiederholt wird, kann erforderlich sein, um den Serumspiegel von > 240 mIE/ml aufrechtzuerhalten.

Wenn ein PID/SID-Patient mit Masern in Kontakt gekommen ist und regelmäßig IVIg-Infusionen erhält, sollte erwogen werden, so bald wie möglich und innerhalb von 6 Tagen nach der Exposition eine zusätzliche Dosis IVIg zu verabreichen. Eine Dosis von 0,4 g/kg sollte einen Serumspiegel von > 240 mIE/ml Masern-Antikörper für mindestens 2 Wochen gewährleisten.

Präexpositionsprophylaxe

Wenn bei einem PID/SID-Patienten das Risiko einer künftigen Masernexposition besteht und er alle 3 – 4 Wochen eine IVIg-Erhaltungsdosis von weniger als 0,53 g/kg erhält, sollte diese Dosis einmalig auf 0,53 g/kg erhöht werden. Dies sollte einen Serumspiegel von > 240 mIE/ml an Masern-Antikörpern für mindestens 22 Tage nach der Infusion gewährleisten.

Immunmodulation bei:
Primäre Immunthrombozytopenie (ITP):

Es gibt zwei alternative Behandlungsschemata:

- 0,8 – 1 g /kg KG an Tag 1; diese Dosis kann einmal innerhalb von 3 Tagen wiederholt werden
- 0,4 g /kg KG täglich über 2 – 5 Tage.

Die Therapie kann im Falle eines Rezidivs wiederholt werden.

Guillain-Barré-Syndrom (GBS):

- 0,4 g /kg KG täglich über 5 Tage (im Falle eines Rezidivs Therapie möglicherweise wiederholen).

Kawasaki-Syndrom:

- 2,0 g /kg KG als Einzeldosis. Patienten sollten eine begleitende Behandlung mit Acetylsalicylsäure erhalten.

Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP):

- Initialdosis: 2 g /kg KG, verteilt über 2 – 5 aufeinanderfolgende Tage.
- Erhaltungsdosen: 1 g /kg KG, verteilt über 1 – 2 aufeinanderfolgende Tage alle 3 Wochen.
  Die therapeutische Wirkung ist nach jedem Zyklus zu beurteilen; wird nach 6 Monaten keine therapeutische Wirkung beobachtet, ist die Behandlung abzusetzen.
  Ist die Behandlung wirksam, liegt eine Langzeitbehandlung im Ermessen des Arztes und sollte auf dem Ansprechen des Patienten auf die Erhaltungstherapie basieren. Dosis und Dosierungsintervall sind gegebenenfalls an den individuellen Verlauf der Erkrankung anzupassen.

Multifokale motorische Neuropathie (MMN):

- Initialdosis: 2 g /kg KG, verteilt über 2 – 5 aufeinanderfolgende Tage.
- Erhaltungsdosis: 1 g /kg KG alle 2 bis 4 Wochen oder 2 g /kg KG alle 4 bis 8 Wochen.
  Die therapeutische Wirkung ist nach jedem Zyklus zu beurteilen; wird nach 6 Monaten keine therapeutische Wirkung beobachtet, ist die Behandlung abzusetzen.
  Ist die Behandlung wirksam, liegt eine Langzeitbehandlung im Ermessen des Arztes und sollte auf dem Ansprechen des Patienten auf die Erhaltungstherapie basieren. Dosis und Dosierungsintervall sind gegebenenfalls an den individuellen Verlauf der Erkrankung anzupassen.

Dermatomyositis (DM):

- 2 g/kg KG, verteilt über 2 – 5 aufeinanderfolgende Tage alle 4 Wochen.

Die therapeutische Wirkung ist nach jedem Zyklus zu beurteilen; wird nach 6 Monaten keine therapeutische Wirkung beobachtet, ist die Behandlung abzusetzen.
Ist die Behandlung wirksam, liegt eine Langzeitbehandlung im Ermessen des Arztes und sollte auf dem Ansprechen des Patienten auf die Erhaltungstherapie basieren (siehe Abschnitt 5.1). Dosis und Dosierungsintervall sind gegebenenfalls an den individuellen Verlauf der Erkrankung anzupassen.

Die Dosierungsempfehlungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Kinder und Jugendliche
Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen (0 – 18 Jahre) unterscheidet sich nicht von der für Erwachsene, da die Dosierung für jede Indikation auf das Körpergewicht bezogen ist und entsprechend dem klinischen Ergebnis der oben genannten Erkrankungen angepasst werden muss.

Anwendungsgebiet	Dosis	Infusionshäufigkeit
Substitutionstherapie		
Primäre Immunmangelkrankheiten	Initialdosis: 0,4 – 0,8 g/kg KG Erhaltungsdosis: 0,2 – 0,8 g/kg KG	alle 3 – 4 Wochen
Sekundäre Immunmangelkrankheiten (wie in Abschnitt 4.1 definiert)	0,2 – 0,4 g/kg KG	alle 3 – 4 Wochen
Masern-Prä-/Postexpositionsprophylaxe:		
Postexpositionsprophylaxe bei empfänglichen Patienten	0,4 g/kg	So bald wie möglich und innerhalb von 6 Tagen, eventuell einmal nach 2 Wochen wiederholen, um den Masern-Antikörper-Serumspiegel > 240 mIE/ml zu halten
Postexpositionsprophylaxe bei PID/SID-Patienten	0,4 g/kg	Zusätzlich zur Erhaltungstherapie, als zusätzliche Dosis innerhalb von 6 Tagen nach der Exposition
Präexpositionsprophylaxe bei PID/SID-Patienten	0,53 g/kg	Erhält ein Patient alle 3-4 Wochen eine Erhaltungsdosis von weniger als 0,53 g/kg, sollte diese Dosis einmalig auf mindestens 0,53 g/kg erhöht werden.
Immunmodulation		
Primäre Immunthrombozytopenie	0,8 – 1 g/kg KG oder 0,4 g/kg KG/Tag	am ersten Tag; möglicherweise einmalige Wiederholung innerhalb von 3 Tagen über 2 – 5 Tage
Guillain-Barré-Syndrom (GBS)	0,4 g/kg KG/Tag	über 5 Tage
Kawasaki-Syndrom	2 g/kg KG	in einer Dosis gemeinsam mit Acetylsalicylsäure
Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)	Initialdosis: 2 g/kg KG Erhaltungsdosis: 1 g/kg KG	in verteilten Dosen über 2 – 5 Tage alle 3 Wochen in verteilten Dosen über 1 – 2 Tage
Multifokale motorische Neuropathie (MMN)	Initialdosis: 2 g/kg KG Erhaltungsdosis: 1 g/kg KG oder 2 g/kg KG	in verteilten Dosen über 2 – 5 aufeinanderfolgende Tage alle 2 – 4 Wochen alle 4 – 8 Wochen in verteilten Dosen über 2 – 5 Tage
Dermatomyositis (DM) bei Erwachsenen	2 g/kg KG	alle 4 Wochen, verteilt in gleichen Dosen über 2 – 5 aufeinanderfolgende Tage

Leberfunktionsstörung
Es liegen keine Hinweise auf eine erforderliche Dosisanpassung vor.

Nierenfunktionsstörung
Keine Dosisanpassung, es sei denn, es ist klinisch geboten, siehe Abschnitt 4.4.

Ältere Patienten
Keine Dosisanpassung, es sei denn, es ist klinisch geboten, siehe Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Octagam 10 % sollte anfänglich mit einer Geschwindigkeit von 0,6 ml/kg KG/h für einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös infundiert werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei einer Nebenwirkung muss entweder die Infusionsgeschwindigkeit verringert oder die Infusion abgesetzt werden. Wird das Präparat gut vertragen, kann die Infusionsgeschwindigkeit allmählich auf maximal 7,2 ml/kg KG/h erhöht werden.
IVIg-Präparate sollten bei Patienten, bei denen ein Risiko für thromboembolische Nebenwirkungen besteht, mit möglichst geringer Infusionsgeschwindigkeit und in möglichst niedriger Dosierung verabreicht werden.
Patienten mit Dermatomyositis gelten als Patienten mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse (siehe Abschnitt 4.4) und sollten daher sorgfältig überwacht werden. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte 2,4 ml/kg KG/h nicht übersteigen.
Der Infusionsschlauch kann vor und nach der Infusion von Octagam 10 % entweder

mit einer 0,9%igen Kochsalzlösung oder mit einer 5%igen Glukoselösung gespült werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Immunglobuline vom Menschen) oder einen der sonstigen Bestandteile von Octagam 10 % (siehe Abschnitte 4.4 und 6.1).

Bei Patienten mit selektivem IgA-Mangel, die Antikörper gegen IgA entwickelt haben, kann die Gabe eines IgA-haltigen Präparates zu Anaphylaxie führen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Octagam 10 % enthält 90 mg Maltose pro ml als Hilfsstoff. Die Interferenz von Maltose mit Blutzucker-Assays kann zu fälschlicherweise erhöhten Blut-Glukosemesswerten führen und damit zu einer unsachgemäßen Verabreichung von Insulin, was in weiterer Folge zu lebensbedrohlicher oder sogar tödlicher Hypoglykämie führen kann. Auch können Fälle einer echten Hypoglykämie unbehandelt bleiben, falls ein hypoglykämischer Zustand durch fälschlicherweise erhöhte Glukosemesswerte maskiert wird (siehe Abschnitt 4.5). Betreffend akutes Nierenversagen siehe unten.

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen der Name und die Chargennummer des verabreichten Präparates eindeutig dokumentiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Mögliche Komplikationen können oft vermieden werden, wenn sichergestellt wird, dass die Patienten:

- keine Überempfindlichkeit gegenüber normalem Immunglobulin vom Menschen aufweisen, indem ihnen das Präparat anfänglich langsam infundiert wird (0,6 ml bis 1,2 ml/kg KG/h);
- während der gesamten Dauer der Infusion sorgfältig auf Symptome überwacht werden. Insbesondere Patienten, die erstmals normales Immunglobulin vom Menschen erhalten, und Patienten, die von einem anderen IVIg-Präparat umgestellt wurden oder eine längere Behandlungspause hatten, sind während der ersten Infusion und eine Stunde danach in einer kontrollierten medizinischen Einrichtung zu überwachen, um mögliche Anzeichen von Nebenwirkungen festzustellen und um sicherzustellen, dass bei Problemen sofort eine Notfallbehandlung eingeleitet werden kann. Alle anderen Patienten sind mindestens 20 Minuten nach der Verabreichung zu beobachten.

Bei allen Patienten erfordert die Gabe von IVIg:

- eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr vor Beginn der IVIg-Infusion
- Überwachung der Urinausscheidung
- Überwachung des Serumkreatinin-Spiegels
- Vermeidung der gleichzeitigen Gabe von Schleifendiuretika (siehe Abschnitt 4.5).

Bei einer Nebenwirkung muss entweder die Infusionsgeschwindigkeit verringert oder die Infusion abgesetzt werden. Die erforderliche Behandlung hängt von der Art und der Schwere der Nebenwirkung ab.

Infusionsbedingte Reaktion

Bestimmte Nebenwirkungen (z. B. Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Schüttelfrost, Myalgien, Giemen, Tachykardie, Schmerzen im unteren Rücken, Nausea und Hypotonie) können im Zusammenhang mit der Infusionsgeschwindigkeit stehen. Die unter Abschnitt 4.2 empfohlene Infusionsgeschwindigkeit muss genau eingehalten werden. Die Patienten müssen während und nach der Infusion überwacht und hinsichtlich des Auftretens von Symptomen sorgfältig beobachtet werden.

Nebenwirkungen können häufiger auftreten:

- bei Patienten, die erstmals normales Immunglobulin G vom Menschen erhalten oder in seltenen Fällen bei einem Wechsel des Immunglobulin-Präparates oder nach einer längeren Behandlungspause.
- bei Patienten mit einer unbehandelten Infektion oder einer zugrunde liegenden chronischen Entzündung

Überempfindlichkeit
Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten.

Eine Anaphylaxie kann auftreten

- bei Patienten mit nicht nachweisbarem IgA, die Antikörper gegen IgA entwickelt haben
- selbst bei Patienten, die eine vorangegangene Behandlung mit normalem Immunglobulin vom Menschen vertragen haben

Bei Schock sollte gemäß den Richtlinien der modernen Schocktherapie vorgegangen werden.

Thromboembolie

Es liegen klinische Nachweise dafür vor, dass eine Assoziation zwischen IVIg-Gabe und thromboembolischen Ereignissen besteht, wie Myokardinfarkt, zerebrovaskulärem Ereignis (einschließlich ischämischer Insult), Lungenembolie und Thrombose der tiefen Beinvenen, die bei Risikopatienten möglicherweise mit einem relativen, durch den hohen Einstrom von Immunglobulin bedingten Anstieg der Blutviskosität zusammenhängt. Vorsicht ist geboten beim Verordnen und Infundieren von IVIg bei übergewichtigen Patienten und bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse (wie fortgeschrittenes Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus, Dermatomyositis und Gefäßerkrankungen oder Thrombosen in der Anamnese, Patienten mit erworbenen oder hereditären thrombophilen Erkrankungen, Patienten mit längerfristiger Immobilisierung, schwer hypovolämische Patienten, Patienten mit die Blutviskosität heraufsetzenden Erkrankungen).

IVIg-Präparate sollten bei Patienten, bei denen ein Risiko für thromboembolische Nebenwirkungen besteht, mit möglichst geringer Infusionsgeschwindigkeit und in möglichst niedriger Dosierung verabreicht werden.

Akutes Nierenversagen

Fälle von akutem Nierenversagen wurden bei Patienten beschrieben, die eine IVIg-Therapie erhielten. In den meisten Fällen wurden Risikofaktoren nachgewiesen, z. B. vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypovolämie, Übergewicht, nephrotoxische Begleitmedikation oder Alter über 65 Jahre.

Nierenparameter sind vor der Infusion von IVIg und anschließend in angemessenen Intervallen zu bestimmen. Dies gilt vor allem bei Patienten, bei denen ein potenziell erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens besteht. Bei Patienten mit einem Risiko für ein akutes Nierenversagen soll das IVIg-Präparat mit möglichst geringer Infusionsgeschwindigkeit und in möglichst niedriger Dosis verabreicht werden.

Im Falle einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung sollte ein Absetzen des IVIg-Präparates erwogen werden. Berichte über Nierenfunktionsstörungen und akutes Nierenversagen wurden zwar mit der Anwendung vieler der zugelassenen IVIg-Präparate, die verschiedene Bestandteile wie Saccharose, Glukose und Maltose enthalten, in Verbindung gebracht, jedoch war der Anteil der Präparate, die Saccharose als Stabilisator enthielten, unverhältnismäßig groß. Bei Risikopatienten soll die Anwendung von Immunglobulin-Präparaten, die solche Bestandteile nicht enthalten, erwogen werden. Octagam 10 % enthält Maltose (siehe 6.1).

Aseptisches Meningitis Syndrom (AMS)
Fälle von aseptischer Meningitis wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit IVIg berichtet. Das Syndrom tritt in der Regel innerhalb weniger Stunden bis 2 Tage nach Beginn der IVIg-Behandlung auf. Liquoruntersuchungen sind mit einer Pleozytose von bis zu mehreren Tausend Zellen pro mm^3, überwiegend der granulozytären Reihe, und erhöhten Proteinspiegeln bis zu mehreren Hundert mg/dl häufig positiv.
AMS kann bei einer hochdosierten IVIg-Behandlung (2 g/kg KG) häufiger auftreten.

Patienten mit derartigen Symptomen sollten gründlich neurologisch untersucht werden, einschließlich Liquoruntersuchungen, um andere Ursachen der Meningitis auszuschließen.

Der Abbruch der IVIg-Behandlung führte zu einer Remission des AMS innerhalb weniger Tage ohne Folgeerscheinungen.

Hämolytische Anämie
IVIg-Präparate können Blutgruppenantikörper enthalten, die als Hämolysine wirken und *in vivo* eine Beladung der Erythrozyten mit Immunglobulin bewirken können, wodurch eine positive direkte Antiglobulin-Reaktion (Coombs-Test) und selten eine Hämolyse hervorgerufen wird. Eine hämolytische Anämie kann sich infolge einer IVIg-Therapie aufgrund einer vermehrten Erythrozytensequestrierung entwickeln. Mit IVIg behandelte Patienten sollten auf klinische Symptome einer Hämolyse überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Neutropenie/Leukopenie
Es wurde über eine vorübergehende Abnahme der Neutrophilenzahl und/oder mit-

unter schwere Neutropenieepisoden nach der Behandlung mit IVIg berichtet. Diese treten typischerweise innerhalb von Stunden oder Tagen nach der IVIg-Verabreichung auf und gehen innerhalb von 7 bis 14 Tagen spontan wieder zurück.

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)
Bei Patienten, die mit IVIg behandelt wurden, gab es einige Berichte über akute nicht kardiogene Lungenödeme [transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)]. TRALI ist durch schwere Hypoxie, Dyspnoe, Tachypnoe, Zyanose, Fieber und Hypotonie charakterisiert. Die Symptome der TRALI treten typischerweise während oder innerhalb von 6 Stunden nach einer Transfusion auf, oft bereits innerhalb von 1 – 2 Stunden. Deshalb müssen IVIg-Empfänger auf diese Symptome überwacht werden und bei Auftreten pulmonaler Nebenwirkungen muss die IVIg-Infusion umgehend beendet werden. TRALI ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die eine sofortige intensivmedizinische Behandlung erfordert.

Auswirkungen auf serologische Untersuchungen
Nach der Verabreichung von Immunglobulin kann der vorübergehende Anstieg von passiv übertragenen Antikörpern im Blut des Patienten zu falsch positiven Werten bei serologischen Untersuchungen führen.

Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozytenantigene, z. B. A, B, D, kann einige serologische Untersuchungen auf Erythrozyten-Antikörper wie z. B. den direkten Antiglobulintest (DAT, direkter Coombs-Test) verfälschen.

Übertragbare Krankheitserreger

Standardverfahren zur Prävention von Infektionen als Folge der Anwendung von Medikamenten, die aus menschlichem Blut bzw. Plasma hergestellt werden, umfassen die Spenderauswahl, die Testung einzelner Spenden und des Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und das Einführen effektiver Verfahren zur Virusinaktivierung und -eliminierung in den Herstellungsprozess. Trotz dieser Maßnahmen kann bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln die Möglichkeit der Übertragung von Infektionskrankheiten – auch bislang unbekannter Viren und Pathogene – nicht völlig ausgeschlossen werden.

Die Virusinaktivierung/-eliminierung wird als wirksam gegen umhüllte Viren wie HIV, HBV und HCV angesehen.
Die Virusinaktivierung/-eliminierung ist bei nicht-umhüllten Viren wie HAV und/oder Parvovirus B19 möglicherweise von eingeschränktem Wert.

Es liegen ausreichende klinische Erfahrungen vor, dass HAV oder Parvovirus B19 durch Immunglobulin-Präparate nicht übertragen werden, und es wird zudem davon ausgegangen, dass der Antikörpergehalt einen wesentlichen Beitrag zur Virussicherheit leistet.

Es wird auf die Dokumentationspflicht gemäß Transfusionsgesetz hingewiesen.

Natriumgehalt
Dieses Arzneimittel enthält 69 mg Natrium pro 100 ml, entsprechend 3,45 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen Tageszufuhr von 2 g Natrium.

(Fälschlicherweise) erhöhte Erythrozytensedimentationsrate

Bei Patienten, die mit IVIg therapiert werden, kann die Erythrozytensedimentationsrate (ESR) fälschlicherweise erhöht sein (nicht-entzündlicher Anstieg).

Kreislauf(volumen)überlastung
Durch das Volumen des infundierten IVIg (oder jedes anderen Blut- oder Plasmaproduktes) und gegebenenfalls anderer, gleichzeitig verabreichter Infusionen kann eine akute Hypervolämie mit der Folge einer Kreislauf(volumen)überlastung und/oder akutem Lungenödem auftreten.

Lokale Reaktionen am Injektionsort
Lokale Reaktionen am Injektionsort können auftreten, die mit Extravasation, Erythemen an der Infusionsstelle, Juckreiz an der Infusionsstelle und ähnlichen Symptomen einhergehen können.

Kinder und Jugendliche
Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Attenuierte Lebendimpfstoffe

Die Gabe von Immunglobulin kann für eine Dauer von mindestens 6 Wochen und bis zu 3 Monaten die Wirksamkeit von abgeschwächten Lebendimpfstoffen wie Masern-, Röteln-, Mumps- und Varicellenimpfstoffen beeinträchtigen. Nach der Verabreichung dieses Arzneimittels ist vor der Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen eine Wartezeit von 3 Monaten einzuhalten. Bei einer Masernimpfung kann diese Beeinträchtigung bis zu einem Jahr dauern. Deswegen soll bei Patienten, die eine Masernimpfung erhalten, der Antikörperstatus überprüft werden.

Schleifendiuretika
Die gleichzeitige Anwendung von Schleifendiuretika ist zu vermeiden.

Interferenz mit Glukosebestimmungen

Einige Testsysteme zur Glukosebestimmung (beispielsweise auf Grundlage von Verfahren zur Messung von Glukosedehydrogenase-Pyrrolochinolinchinon GDH-PQQ oder Glukose-Dye-Oxidoreduktase (GlucDOR) interpretieren die in Octagam 10 % enthaltene Maltose (90 mg/ml) fälschlicherweise als Glukose. Dadurch kann der Glukosewert fälschlicherweise während sowie bis etwa 15 Stunden nach Ende der Infusion erhöht angezeigt werden. Dies kann zur Gabe einer unangemessenen Menge Insulin führen, was zu lebensbedrohlicher oder sogar tödlicher Hypoglykämie führen kann. Andererseits können Fälle einer echten Hypoglykämie unbehandelt bleiben, wenn die hypoglykämische Stoffwechsellage durch die fälschlicherweise erhöhten Glukosewerte maskiert wird. Folglich muss bei der Verabreichung von Octagam 10 % oder sonstigen maltosehaltigen Parenteralia die Bestimmung der Blutzuckerwerte mit einem Glukose-spezifischen Verfahren erfolgen. Die Packungsbeilage des Testsystems zur Blut-Glukosebestimmung, einschließlich derjenigen für Teststreifen, muss sorgfältig gelesen werden, um die Angemessenheit des Systems für eine Nutzung zusammen mit maltosehaltigen parenteralen Präparaten zu erheben. Bei Unklarheiten ist vom Hersteller zu erfragen, ob das Testsystem für den Einsatz zusammen mit maltosehaltigen Parenteralia geeignet ist.

Kinder und Jugendliche
Die aufgeführten Wechselwirkungen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da die Sicherheit dieses medizinischen Produktes für den Einsatz während einer Schwangerschaft nicht im Rahmen kontrollierter klinischer Studien untersucht wurde, sollte Octagam 10 % schwangeren Frauen nur mit Vorsicht verabreicht werden. IVIg-Produkte sind besonders während des letzten Drittels der Schwangerschaft, plazentagängig. Die klinischen Erfahrungen mit Immunglobulinen deuten darauf hin, dass keine schädlichen Nebenwirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft, den Fötus oder das Neugeborene zu erwarten sind.

Stillzeit

Da die Sicherheit dieses medizinischen Produktes für den Einsatz während einer Schwangerschaft nicht im Rahmen kontrollierter klinischer Studien untersucht wurde, sollte es stillenden Müttern nur mit Vorsicht verabreicht werden. Immunglobuline gehen in die Muttermilch über. Negative Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder sind nicht zu erwarten.

Fertilität

Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt keine schädlichen Wirkungen auf die Fertilität erwarten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Octagam 10 % hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch sollten Patienten, bei denen unter der Behandlung Nebenwirkungen auftreten, erst wieder ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen, wenn die Nebenwirkungen abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Durch normale Immunglobuline vom Menschen verursachte Nebenwirkungen (in abnehmender Häufigkeit) umfassen (siehe auch Abschnitt 4.4):

- Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindel, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Arthralgien, Hypotonie und mäßige Schmerzen im unteren Rücken

- reversible hämolytische Reaktionen, insbesondere bei Patienten mit den Blutgruppen A, B und AB, sowie (selten) transfusionsbedürftige hämolytische Anämie
- (selten) plötzlicher Abfall des Blutdrucks und in Einzelfällen ein anaphylaktischer Schock, selbst wenn der Patient keine Überempfindlichkeit auf eine vorherige Behandlung gezeigt hatte
- (selten) transiente kutane Reaktionen (einschließlich kutaner Lupus erythematodes – Häufigkeit nicht bekannt)
- (sehr selten) thromboembolische Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie, tiefe Venenthrombosen
- Fälle von reversibler aseptischer Meningitis
- Fälle von erhöhtem Serumkreatininspiegel und/oder Auftreten eines akuten Nierenversagens
- Fälle von transfusionsassoziierter akuter Lungeninsuffizienz (TRALI)

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgende tabellarische Zusammenfassung entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und bevorzugter Begriff).

Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention bestimmt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (anhand der verfügbaren Daten keine Schätzung der Häufigkeit möglich). Innerhalb jeder Organklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Siehe Tabelle unten

Folgende Nebenwirkungen wurden im Rahmen der Post-Marketing-Erfahrung mit Octagam 10 % gemeldet.

Für Nebenwirkungen, die im Rahmen der Post-Marketing-Erfahrung gemeldet wurden, können aufgrund der verfügbaren Daten keine Häufigkeiten abgeschätzt werden.

Siehe Tabelle auf Seite 6

Häufigkeit der Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Octagam 10 %:

MedDRA-Systemorganklasse (SOC) gemäß MedDRA-Datenbank:	Nebenwirkungen	Häufigkeit pro Patient	Häufigkeit pro Infusion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie, Leukopenie, Lymphopenie	gelegentlich	gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems (siehe Abschnitt 4.4)	Überempfindlichkeit	häufig	häufig
Augenerkrankungen	verschwommenes Sehen	gelegentlich	gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Schwindelgefühl Parästhesie, Tremor zerebrovaskuläres Ereignis (siehe 4.4), Hypoästhesie, Hirninfarkt	sehr häufig häufig gelegentlich gelegentlich	häufig gelegentlich gelegentlich selten
Herzerkrankungen	Tachykardie	häufig	gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypertonie Thrombose (s. 4.4)	häufig gelegentlich	häufig selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen	häufig häufig	häufig gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie, Schmerzen in Extremitäten; Rückenschmerzen, Arthralgie, Muskelspasmen	häufig gelegentlich	gelegentlich gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe Lungenembolie (siehe 4.4)	gelegentlich gelegentlich	gelegentlich selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber Müdigkeit, Reaktion an der Injektionsstelle, Schüttelfrost Brustkorbschmerz, Asthenie, periphere Schwellung, Unwohlsein	häufig häufig gelegentlich	häufig gelegentlich gelegentlich
Untersuchungen	erhöhte Leberenzymwerte, Coombs-Test positiv Hämoglobin erniedrigt	häufig gelegentlich	gelegentlich gelegentlich

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bezüglich der Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen, wie z. B. Überempfindlichkeitsreaktionen, Thromboembolie, akutes Nierenversagen, aseptisches Meningitis-Syndrom und hämolytische Anämie (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die in klinischen Studien mit Octagam 5 % bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Nebenwirkungen wurden meist als „leicht" klassifiziert und viele dieser Patienten reagierten auf einfache Maßnahmen wie Reduktion der Infusionsrate oder vorübergehende Unterbrechung der Infusion. Bei den Arten von Nebenwirkungen handelte es sich um für IVIg-Produkte bekannte Reaktionen. Die häufigste Nebenwirkung, die bei Kindern und Jugendlichen beobachtet wurde, waren Kopfschmerzen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Eine Überdosis kann zu einer Hypervolämie und Hyperviskosität führen, besonders bei Risiko-Patienten einschließlich Säuglingen, älteren Patienten oder Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsera und Immunglobuline: Immunglobuline, normales Immunglobulin vom Menschen zur intravenösen Verabreichung,
ATC-Code: J06B A02

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält hauptsächlich Immunglobulin G (IgG) mit einem breiten Spektrum von Antikörpern gegen verschiedene Infektionsserreger.

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält die in der normalen Population vorliegenden IgG-Antikörper.

Die Herstellung erfolgt aus gepooltem Plasma von nicht weniger als 1.000 Spendern. Die IgG-Subklassen sind in annähernd der gleichen Verteilung wie im nativen, menschlichen Plasma vorhanden. Adäquate Dosen von Octagam 10 % können einen Anstieg abnormal niedriger IgG-Spiegel in den Normalbereich bewirken.

MedDRA-Systemorganklasse (SOC) gemäß MedDRA-Datenbank:	Nebenwirkung (bevorzugter Begriff)	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	hämolytische Anämie	nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems (siehe Abschnitt 4.4)	anaphylaktischer Schock; anaphylaktische Reaktion; anaphylaktoide Reaktion; Angioödem; Gesichtsödem	nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypervolämie; (Pseudo)hyponatriämie	nicht bekannt nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrung; Agitation; Angstzustände; Nervosität	nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	aseptische Meningitis; Bewusstseinsverlust; Sprachstörung; Migräne; Photophobie;	nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt
Augenerkrankungen	Sehstörung	nicht bekannt
Herzerkrankungen	Myokardinfarkt (siehe 4.4); Angina pectoris; Bradykardie; Palpitationen; Zyanose	nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Kreislaufkollaps; peripheres Kreislaufversagen; Phlebitis; Hypotonie; Blässe	nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Atemstillstand; Lungenödem; Bronchospasmus; Hypoxie; Husten	nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall; Bauchschmerzen	nicht bekannt nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exfoliation der Haut; Urtikaria; Ausschlag; erythematöser Hautausschlag; Dermatitis; Pruritus; Alopezie; Erythem	nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Nackenschmerzen; Muskelschwäche; muskuloskelettale Steifigkeit	nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	akutes Nierenversagen (siehe 4.4); Nierenschmerzen	nicht bekannt nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödem; grippeähnliche Erkrankung; Hitzewallungen; Flushing; Kältegefühl; Hitzegefühl; Hyperhidrose; Beklemmungsgefühl in der Brust; Lethargie; brennendes Gefühl	nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt
Untersuchungen	fälschlich erhöhte Blutzuckerwerte (siehe 4.4)	nicht bekannt

Der Wirkmechanismus bei anderen Anwendungsgebieten als der Substitutionstherapie ist nicht vollkommen geklärt.

Klinische Studien

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Octagam 10 % wurde in einer prospektiven, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie bei Patienten mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP) untersucht. Octagam 10 % wurde an 2 aufeinander folgenden Tagen mit einer Dosis von 1 g/kg KG/Tag infundiert, und die Patienten wurden über einen Zeitraum von 21 Tagen beobachtet. An Tag 63 nach der Infusion fand ein Nachbeobachtungstermin statt. Die hämatologischen Parameter wurden an Tag 2 bis 7, 14 und 21 bestimmt.

Insgesamt wurden 116 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Davon hatten 66 Patienten eine chronische und 49 eine neu diagnostizierte ITP. Ein Patient wurde mit falscher Diagnose (keine ITP) in die Studie aufgenommen und daher von der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen.

Die Ansprechrate in der Gesamtauswertungsgruppe (*Full Analysis Set*) betrug insgesamt 80 % (95 %-Konfidenzintervall: 73 % bis 87 %). In den beiden Kohorten waren die klinischen Ansprechraten vergleichbar: 82 % in der Gruppe mit chronischer ITP und 78 % bei den neu diagnostizierten Patienten. Bei Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, wurde der angestrebte Thrombozyten-Zielwert im Mittel (Median) nach 2 Tagen erreicht (Bereich 1 bis 6 Tage).

Die maximale Infusionsrate betrug allgemein 0,12 ml/kg KG/min. In der Gruppe der Patienten, bei denen eine maximale Infusionsrate von 0,12 ml/kg KG/min zulässig war (n = 90), wurde im Median eine maximale Infusionsrate von 0,12 ml/kg KG/min (Mittelwert 0,10 ml/kg KG/min) erreicht. Bei insgesamt 55 % der Patienten trat eine arzneimittelbedingte unerwünschte Nebenwirkung auf, wobei die Inzidenz in den Kohorten mit chronischer und neu diagnostizierter ITP ähnlich war. Sämtliche arzneimittelbedingten unerwünschten Nebenwirkungen waren leicht oder mittelschwer ausgeprägt und alle klangen wieder ab. Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, erhöhte Herzfrequenz (Veränderungen der Pulsfrequenz sollten bereits bei > 10 Schlägen/min gemeldet werden) und Fieber. Bei 32 von 116 Patienten (28 %) traten arzneimittelbedingte, infusionsbezogene unerwünschte Nebenwirkungen während oder innerhalb 1 Stunde nach Infusionen mit einer Rate von ≤ 0,08 ml/kg KG/min auf, wohingegen solche unerwünschte Nebenwirkungen bei einer Rate von 0,12 ml/kg KG/min nur bei 6 von 54 Patienten (11 %) auftraten (falls die unerwünschte Nebenwirkung nach dem Ende der Infusion auftrat, wurde der unerwünschten Nebenwirkung die zuletzt angewendete Rate zugeordnet). Es gab keinen Fall einer durch das Studienmedikament verursachten Hämolyse. Eine medikamentöse Vorbehandlung mit dem Ziel, infusionsbedingte Unverträglichkeitsreaktionen zu mildern, wurde – außer bei einem Patienten – nicht verabreicht.

Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP):

In einer retrospektiven Studie wurden Daten von 46 Patienten mit chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyradikuloneuropathie (CIDP) eingeschlossen, die mit Octagam 5 % behandelt wurden. In die Analyse der Wirksamkeit wurden 24 Patienten einbezogen, darunter 11 unbehandelte Patienten (Gruppe 1) und 13 Patienten, die 12 Wochen vor Beginn der Gabe von Octagam 5 % keine Immunglobuline erhalten haben (Gruppe 2). 13 weitere mit Immunglobulinen vorbehandelte Patienten (Immunglobulingabe innerhalb von 12 Wochen vor Beginn der Gabe von Octagam 5 %), bildeten die Gruppe 3. Die Behandlung wurde als effektiv angesehen, wenn der ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale) innerhalb von 4 Monaten nach Behandlungsbeginn um mindestens einen Punkt vermindert war. In den Gruppen 1 und 2 sank der Score bei 41,7 % der Patienten signifikant (p = 0,02). 3 von 13 Patienten (23,08 %) aus der Gruppe 3 (mit IVIg vorbehandelte Patienten) zeigten eine Verbesserung des ONLS, 10 Patienten blieben stabil. Für die mit IVIg vorbehandelten Patienten war keine deutliche Verbesserung des ONLS zu erwarten.

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten lag mit 65 Jahren höher als in anderen CIDP Studien. In der Patientengruppe > 65 Jahre wurde eine geringere Ansprechrate im Vergleich zu jüngeren Patienten beobachtet. Dies stimmt mit Daten aus der Literatur überein.

Dermatomyositis (DM):

In einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Studie wurden insgesamt 95 erwachsene Patienten (Durchschnittsalter 53 Jahre, Bereich 22 – 79 Jahre; 75 % weiblich) mit Dermatomyositis eingeschlossen.
Im ersten Zeitraum (16 Wochen) erhielten die Patienten entweder Octagam 10 % alle 4 Wochen über 4 Infusionszyklen in einer Dosis von 2 g/kg KG oder ein Placebo.

Die Patienten konnten ihre frühere Medikation gegen DM beibehalten (Höchstdosis, z. B. für Kortikosteroide: 20 mg Prednison-Äquivalent pro Tag), sofern sie diese vor der Studienaufnahme in einer gleichbleibenden Dosierung erhalten hatten. Im ersten Zeitraum musste die Begleitmedikation gegen DM gleichbleiben, und etwa 93 % der Patienten erhielten Kortikosteroide (etwa 50 % davon erhielten ein Prednison-Äquivalent in einer Dosierung von ≤ 10 mg/Tag).

Betrachtet man die Gesamtgruppe (Full Analysis Set, FAS), war der Anteil an Respondern (Verbesserung von ≥ 20 Punkten auf der TIS-Skala) nach Woche 16 in der Gruppe, die Octagam 10 % erhielt, signifikant höher als in der Placebogruppe (78,72 % versus 43,75 %; Unterschied: 34,97 % [95 %-KI: 16,70; 53,24; p = 0,0008]; siehe Tabelle 1).

Im 24-wöchigen offenen Verlängerungszeitraum (*Open Label Extension*, OLE) erhielten 91 Patienten weitere 6 Infusionszyklen der Behandlung mit Octagam 10 % alle 4 Wochen. In diesem Zeitraum war eine Reduktion der immunsuppressiven Begleittherapie erlaubt, und bei 15 % der Patienten konnte die Kortikosteroiddosis ausgeschlichen werden.

Für alle Wirksamkeitsendpunkte blieb das im ersten Zeitraum in der Gruppe mit Octagam 10 % beobachtete Ansprechen bis Woche 40 erhalten. Nach einem Wechsel auf Octagam 10 % im Verlängerungszeitraum erreichten Patienten in der Placebogruppe ein ähnliches Ansprechen (siehe Tabelle 2).

Während der gesamten Studie wurden insgesamt 664 Infusionszyklen mit Octagam 10 % verabreicht. Bei insgesamt 62 Patienten (65,3 %) wurden 282 unter der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse festgestellt, die mutmaßlich mit dem Studienmedikament zusammenhingen, in der Mehrzahl der Fälle aber nur leicht ausgeprägt waren (207/282).
Kein Patient erfüllte während der Studie die Kriterien für eine intravasale Hämolyse.

Während der Studie wurde eine Reduktion der maximal zulässigen Infusionsrate von 0,12 ml/kg KG/min auf 0,04 ml/kg KG/min eingeführt. Sowohl im placebokontrollierten Zeitraum als auch während der gesamten Studie waren die expositionsbereinigten Inzidenzraten für thromboembolische Ereignisse in den Analysen nach der Reduktion durchgehend niedriger (1,54 pro 100 Patientenmonate vor und 0,54 nach der Reduktion für die gesamte Studie). Bei Patienten mit DM, die Risikofaktoren aufweisen, wird daher eine möglichst niedrige Infusionsrate empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Für Octagam 10 % wurden keine spezifischen klinischen Studien in Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Eine prospektive open-label Phase-III-Studie wurde mit Octagam 5 % bei 17 Kindern und jugendlichen Patienten (Median: 14,0 Jahre, Bereich: 10,5 bis 16,8 Jahre) mit primären Immundefekten durchgeführt. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten behandelt. Die klinische Wirksamkeit war zufriedenstellend, da die Anzahl der Tage mit Infektionen oder Fieber sowie die Anzahl Schulfehlstunden niedrig war. Die Art und Schwere der Infektionen war vergleichbar mit denen in der normalen Bevölkerung. Schwere Infektionen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen, wurden nicht beobachtet. Es ist zu bemerken, dass die Anzahl der infektiösen Episoden niedriger war, wenn der IgG-Talspiegel ungefähr 6 g/l betrug, als bei einem IgG-Talspiegel von etwa 4 g/l.

Tabelle 1. Total Improvement Score – Anteil der Responder in Woche 16

Analyse	TIS-Ansprechen	Octagam 10 % n = 47	Placebo n = 48	Unterschied Octagam 10 % – Placebo
Primär (Mindestens minimale Verbesserung)	Anzahl (%) der Responder	37 (78,72 %)	21 (43,75 %)	
	Unterschied der Ansprechraten			34,97
	[95 %-KI] p-Wert[a]			[16,70; 53,24] 0,0008
Sekundär Mindestens moderate Verbesserung	Anzahl (%) der Responder	32 (68,09 %)	11 (22,92 %)	
	Unterschied der Ansprechraten			45,17
	[95 %-KI] p-Wert[a]			[27,31, 63,03] < 0,0001
Sekundär Mindestens starke Verbesserung	Anzahl (%) der Responder	15 (31,91 %)	4 (8,33 %)	
	Unterschied der Ansprechraten			23,58
	[95 %-KI] p-Wert[a]			[8,13, 39,03] 0,0062

[a]Cochran-Mantel-Haenszel-Test

„Mindestens moderate Verbesserung" definiert als ≥ 40 Punkte auf der TIS-Skala und „Mindestens starke Verbesserung" definiert als ≥ 60 Punkte auf der TIS-Skala, basierend auf sechs Kernmessgrößen: manuelle Muskeltests (MMT 8), ärztlich bewertete allgemeine Krankheitsaktivität (Global Disease Activity, GDA), extramuskuläre Krankheitsaktivität, vom Patienten bewertete GDA, Fragebogen zur Gesundheitsbeurteilung (Health Assessment Questionnaire, HAQ), Muskelenzyme

KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten; TIS = Total Improvement Score.

Tabelle 2. Total Improvement Score – Anteil der Responder in Woche 40

TIS-Ansprechen in Woche 40	Octagam 10 %	Placebo/ Octagam 10 %	Gesamt
Anzahl (%) der Responder			
Mindestens minimale Verbesserung	32/45 (71,11 %)	32/46 (69,57 %)	64/91 (70,33 %)
95 %-KI	57,87; 84,35	56,27; 82,86	60,94; 79,72

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Normales Immunglobulin vom Menschen ist in der Blutbahn des Empfängers nach intravenöser Applikation sofort und vollständig verfügbar.

Verteilung

Es wird relativ rasch zwischen Plasma und extravaskulärer Flüssigkeit verteilt. Nach ca. 3–5 Tagen ist das Gleichgewicht zwischen intra- und extravaskulären Kompartimenten erreicht.

Elimination

Normales Immunglobulin vom Menschen hat eine durchschnittliche Halbwertzeit von 26 bis 41 Tagen, ermittelt bei Personen mit Immunmangel. Diese Halbwertzeit kann von Patient zu Patient schwanken, insbesondere bei primären Immunmangelkrankheiten. Es liegen für die Anwendung von Octagam 10 % bei immundefizienten Patienten keine formellen pharmakokinetischen Daten vor.

IgG und IgG-Komplexe werden in den Zellen des retikuloendothelialen Systems abgebaut.

Kinder und Jugendliche

Für Octagam 10 % wurden keine spezifischen klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Eine prospektive open-label Phase-III-Studie wurde mit Octagam 5 % mit 17 Kindern und jugendlichen Patienten (Median: 14,0 Jahre, Bereich: 10,5 bis 16,8 Jahre) mit primären Immundefekten durchgeführt. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten behandelt.

Während der Behandlung betrug die durchschnittliche C_{max} im Steady State 11,1 ± 1,9 g/l, der durchschnittliche IgG-Talspiegel betrug 6,2 ± 1,8 g/l. Die terminale Halbwertszeit von Gesamt-IgG betrug 36 ± 11 Tage mit einem Median von 34 Tagen. Das Verteilungsvolumen für das Gesamt-IgG betrug 3,7 ± 1,4 l und die Gesamt-Clearance betrug 0,07 ± 0,02 l/Tag.

Masern-Prä-/Postexpositionsprophylaxe

Es wurden keine klinischen Studien an empfänglichen Patienten zur *Masern-Prä-/Postexpositionsprophylaxe* durchgeführt.

Octagam 10 % erfüllt die Mindestanforderungen des Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) an die Wirksamkeit von Masern-Antikörpern in Höhe des 0,36-fachen des Standards. Die Dosierung basiert auf pharmakokinetischen Berechnungen, die das Körpergewicht, das Blutvolumen und die Halbwertszeit der Immunglobuline berücksichtigen. Diese Berechnungen sagen Folgendes voraus:

- Serumtiter nach 13,5 Tagen = 270 mIE/ml (Dosis: 0,4 g/kg) Dies bietet eine Sicherheitsspanne, die mehr als doppelt so hoch ist wie der WHO-Schutztiter von 120 mIE/ml
- Serumtiter nach 22 Tagen ($t_{1/2}$) = 180 mIE/ml (Dosis: 0,4 g/kg)
- Serumtiter nach 22 Tagen ($t_{1/2}$) = 238,5 mIE/ml (Dosis: 0,53 g/kg – Präexpositionsprophylaxe)

Packungsgrößen	*Inhalt*	*Behältnis*
2 g	20 ml	30 ml Durchstechflasche
5 g	50 ml	70 ml Durchstechflasche
6 g	60 ml	70 ml Durchstechflasche
10 g	100 ml	100 ml Durchstechflasche
20 g	200 ml	250 ml Durchstechflasche
3 × 10 g	3 × 100 ml	3 × 100 ml Durchstechflasche
3 × 20 g	3 × 200 ml	3 × 250 ml Durchstechflasche
30 g	300 ml	300 ml Durchstechflasche

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Immunglobuline sind normale Bestandteile des menschlichen Körpers. Studien bezüglich der Toxizität bei wiederholter Verabreichung, der Gentoxizität und der Reproduktionstoxizität bei Tieren sind aufgrund der Induktion von und der Interferenz mit der Entwicklung von Antikörpern gegen heterologe Proteine nicht durchführbar. Da die klinische Erfahrung keine Hinweise auf karzinogenes oder mutagenes Potential der Immunglobuline ergibt, wurden keine klinischen Studien an heterologen Spezies durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maltose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel weder mit anderen Arzneimitteln noch mit anderen IVIg-Präparaten gemischt werden (Spülen des Infusionsschlauches s. 4.2).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach Anbrechen/erstmaligem Öffnen sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei 2 °C bis 8 °C (Kühlschrank) lagern. Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das Arzneimittel kann während einer einzigen Zeitspanne von bis zu 9 Monaten (ohne das Verfallsdatum zu überschreiten) aus dem Kühlschrank genommen und bei einer Temperatur ≤ 25 °C gelagert werden. Ist diese Zeitspanne abgelaufen, darf das Arzneimittel nicht wieder gekühlt werden, sondern es muss entsorgt werden. Das Datum, an dem das Arzneimittel aus dem Kühlschrank genommen wurde, muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Siehe Tabelle oben

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Die Flaschen werden aus Glas vom Typ II (Ph. Eur.) hergestellt und mit einem Gummistopfen (Brombutylgummi) verschlossen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Produkt sollte vor der Anwendung auf Raum- oder Körpertemperatur gebracht werden.
Die Lösung sollte klar bis leicht opaleszent und farblos oder blassgelblich sein.

Lösungen, die trübe sind oder einen Bodensatz aufweisen, dürfen nicht verwendet werden.
Unverbrauchte Arzneimittelreste oder Abfallmaterial sollten nach den nationalen Bestimmungen entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

OCTAPHARMA GmbH
Elisabeth-Selbert-Str. 11
40764 Langenfeld
E-Mail: info.de@octapharma.com
www.octapharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PEI.H.03627.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20.05.2008/15.02.2018

10. STAND DER INFORMATION

April 2025

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

12. HERKUNFTSLAND DES BLUTPLASMAS

Deutschland, Estland, Irland, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Schweiz, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, USA

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt