

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OCTAGAM 5 %
50 mg/ml
Lösung zur intravenösen Infusion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)

1 ml Infusionslösung enthält 50 mg Protein, davon mindestens 95 % normales Immunglobulin G vom Menschen.

Jede 20 ml Durchstechflasche enthält 1 g normales Immunglobulin vom Menschen.
Jede 50 ml Infusionsflasche enthält 2,5 g normales Immunglobulin vom Menschen.
Jede 100 ml Infusionsflasche enthält 5 g normales Immunglobulin vom Menschen.
Jede 200 ml Infusionsflasche enthält 10 g normales Immunglobulin vom Menschen.

Verteilung der IgG-Subklassen:

IgG₁ ca. 60 %
IgG₂ ca. 32 %
IgG₃ ca. 7 %
IgG₄ ca. 1 %

Maximaler IgA-Gehalt: 200 Mikrogramm/ml

Hergestellt aus dem Plasma menschlicher Spender.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zur intravenösen Infusion.
Die Lösung ist klar bis leicht opaleszent, farblos oder leicht gelblich.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

- Primären Immunmangelkrankheiten mit eingeschränkter Antikörperbildung (siehe Abschnitt 4.4);
- Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach erfolgloser Antibiotikaphylaxe;
- Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen bei Patienten mit multiplem Myelom in der Plateauphase, die nicht auf eine Pneumokokkenimmunisierung angesprochen haben;
- Hypogammaglobulinämie bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzellentransplantation (HSZT);
- Angeborenem AIDS mit rezidivierenden bakteriellen Infektionen.

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;
- Kawasaki-Syndrom;

- Chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Substitutionstherapie sollte unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Immunmangelkrankheiten begonnen und überwacht werden.

Dosierung

Die Dosis und Dosierungsintervalle der Infusionen richten sich nach der Indikation. In der Substitutionstherapie sollte die Dosierung in Abhängigkeit von vorliegenden pharmakokinetischen Parametern und vom klinischen Ansprechen individuell angepasst werden.

Die folgenden Dosierungen gelten als Empfehlungen:

Substitutionstherapie bei primären Immunmangelkrankheiten

Mit Hilfe des Dosierungsschemas sollte ein IgG-Talspiegel von mindestens 5–6 g/l erreicht werden (IgG-Bestimmung vor der nächsten Infusion). Nach Beginn der Behandlung werden 3–6 Monate benötigt, bis konstante IgG-Talspiegel erreicht sind. Die empfohlene Initialdosis besteht in der einmaligen Gabe von 0,4–0,8 g (8–16 ml)/kg Körpergewicht (KG), gefolgt von mindestens 0,2 g (4 ml)/kg KG alle 3 bis 4 Wochen.

Die benötigte Dosis zur Aufrechterhaltung eines IgG-Talspiegels von 5–6 g/l beträgt 0,2–0,8 g (4–16 ml)/kg KG pro Monat. Nach Erreichen konstanter IgG-Talspiegel variiert das Dosierungsintervall zwischen 3 und 4 Wochen. Die IgG-Talspiegel sollten in Abhängigkeit von der Infektionshäufigkeit bestimmt und beurteilt werden. Um die Infektionsrate zu reduzieren, kann es nötig sein, die Dosis zu erhöhen, um höhere IgG-Talspiegel zu erreichen.

Hypogammaglobulinämie und rezidivierende bakterielle Infektionen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach erfolgloser Antibiotikaphylaxe; Hypogammaglobulinämie und rezidivierende bakterielle Infektionen bei Patienten mit multiplem Myelom in der Plateauphase, die nicht auf eine Pneumokokkenimmunisierung angesprochen haben; angeborenes AIDS mit rezidivierenden bakteriellen Infektionen

Die empfohlene Dosis beträgt 0,2–0,4 g (4–8 ml)/kg KG alle 3 bis 4 Wochen.

Hypogammaglobulinämie bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzellentransplantation (HSZT)

Die empfohlene Dosis beträgt 0,2–0,4 g (4–8 ml)/kg KG alle 3–4 Wochen. Die IgG-Talspiegel sollten über 5 g/l gehalten werden.

Primäre Immunthrombozytopenie (ITP)

Es gibt zwei alternative Behandlungsschemata:

- 0,8–1 g (16–20 ml)/kg KG an Tag 1; diese Dosis kann einmal innerhalb von 3 Tagen wiederholt werden;
- 0,4 g (8 ml)/kg KG täglich über 2–5 Tage.

Im Falle eines Rezidivs kann die Therapie wiederholt werden.

Guillain-Barré-Syndrom

0,4 g (8 ml)/kg KG/Tag über 5 Tage.

Kawasaki-Syndrom

1,6–2,0 g (32–40 ml)/kg KG auf mehrere Dosen verteilt an 2–5 Tagen oder 2,0 g (40 ml)/kg KG einmalig. Patienten sollten eine begleitende Behandlung mit Acetylsalicylsäure erhalten.

Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

2 g (40 ml)/kg KG als Initialdosis auf mehrere Dosen verteilt über bis zu 5 aufeinanderfolgende Tage alle 4 Wochen. Die Erhaltungsdosis (Dosis und das Dosisintervall) ist individuell dem Therapieverlauf anzupassen. Wird in den ersten 3 Monaten keine Verbesserung erreicht, sollte der Therapieversuch abgebrochen werden.

Die Dosierungsempfehlungen sind in der Tabelle auf Seite 2 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 wird.

Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP):

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen über die Anwendung intravenöser Immunglobuline bei Kindern mit CIDP vor. Daten aus der Literatur zeigen, dass intravenöse Immunglobuline bei Kindern und Erwachsenen mit CIDP gleichermaßen wirksam sind.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Octagam 5 % sollte anfänglich mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 1 ml/kg KG pro Stunde über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös infundiert werden. Wird das Präparat gut vertragen (siehe Abschnitt 4.4), kann die Infusionsgeschwindigkeit allmählich auf maximal 5 ml/kg KG pro Stunde erhöht werden.

Um im Infusionsschlauch verbliebenes Octagam 5 % vollständig zu infundieren, kann der Schlauch am Ende der Infusion mit 0,9%iger Kochsalzlösung oder 5%iger Glukoselösung gespült werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile von Octagam 5 % (siehe Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline vom Menschen, insbesondere bei Patienten mit Antikörpern gegen IgA.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Octagam 5 % enthält 100 mg Maltose pro ml als Hilfsstoff. Die Interferenz von Maltose mit Blutzucker-Tests 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

Anwendungsgebiet	Dosis	Infusionsintervalle
Substitutionstherapie bei primären Immundefizienzkrankheiten	Anfangsdosis: 0,4–0,8 g/kg danach: 0,2–0,8 g/kg	alle 3–4 Wochen zur Erreichung des IgG-Talspiegels von mindestens 5–6 g/l
Substitutionstherapie bei sekundären Immundefizienzkrankheiten	0,2–0,4 g/kg	alle 3–4 Wochen zur Erreichung des IgG-Talspiegels von mindestens 5–6 g/l
Angeborenes AIDS	0,2–0,4 g/kg	alle 3–4 Wochen
Hypogammaglobulinämie (< 4 g/l) bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzellentransplantation	0,2–0,4 g/kg	alle 3–4 Wochen zur Erreichung des IgG-Talspiegels von über 5 g/l.
Immunmodulation: Primäre Immunthrombozytopenie	0,8–1 g/kg	am ersten Tag; falls erforderlich einmalige Wiederholungsgabe innerhalb von 3 Tagen
Guillain-Barré-Syndrom	oder 0,4 g/kg täglich	über 2–5 Tage
Kawasaki-Syndrom	0,4 g/kg täglich 1,6–2 g/kg	über 5 Tage auf mehrere Dosen verteilt über 2–5 Tage zusätzlich zur Therapie mit Acetylsalicylsäure
	oder 2 g/kg	als Einzeldosis zusätzlich zur Therapie mit Acetylsalicylsäure
chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)	Initialdosis 2 g/kg	auf mehrere Dosen verteilt über bis zu 5 aufeinanderfolgende Tage alle 4 Wochen
	Erhaltungsdosis	Dosis und Dosisintervall sind individuell dem Therapieverlauf anzupassen

erhöhte Glukosemesswerte maskiert wird (siehe Abschnitt 4.5).
Betreffend akutes Nierenversagen siehe unten.

Bestimmte schwere unerwünschte Nebenwirkungen 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.

Bestimmte unerwünschte Reaktionen können häufiger vorkommen bei:

- einer hohen Infusionsgeschwindigkeit;
- Patienten, die erstmals normales Immunglobulin vom Menschen erhalten oder, in seltenen Fällen, bei einem Wechsel des Immunglobulinpräparates, oder nach einer längeren Behandlungspause.

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

- keine Überempfindlichkeit gegenüber normalem Immunglobulin vom Menschen aufweisen, indem ihnen das Präparat langsam infundiert wird (1 ml/kg pro Stunde);
- während der gesamten Dauer der Infusion sorgfältig auf Symptome hin überwacht werden. Insbesondere solche Patienten, die erstmals normales Immunglobulin vom Menschen erhalten, die von einem anderen Immunglobulinpräparat umgestellt wurden oder eine längere Behandlungspause hatten, sollten während

der ersten Infusion und eine Stunde danach überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen festzustellen. Alle anderen Patienten sind mindestens 20 Minuten nach der Verabreichung zu beobachten.

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.

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

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.

Dieses Produkt enthält maximal 0,015 mmol (oder 0,35 mg) Natrium pro ml. Dies sollte bei Patienten berücksichtigt werden, die eine kontrollierte salzarme Diät einhalten müssen.

Überempfindlichkeit

Echte Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten. Sie können in den sehr seltenen Fällen des IgA-Mangels mit Anti-IgA-Antikörpern auftreten.

IVIg ist nicht angezeigt bei Patienten mit selektivem IgA-Mangel, wenn dieser die einzige zu berücksichtigende Anomalie ist.

Selten kann normales Immunglobulin vom Menschen zu einem Blutdruckabfall mit einer anaphylaktischen Reaktion führen, selbst bei Patienten, die eine Behandlung mit normalem Immunglobulin vom Menschen zuvor vertragen hatten.

Thromboembolie

Es liegen klinische Nachweise dafür vor, dass eine Assoziation zwischen IVIg-Gabe und thromboembolischen Ereignissen besteht, wie Myokardinfarkt, cerebrovaskuläres 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 und Gefäßerkrankungen oder Thrombosen in der Anamnese, Patienten mit erworbenen oder hereditären thrombophilen Erkrankungen, Patienten mit längerfristiger Immobilisierung, schwer hypovolämische Patienten, Patienten mit der 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 erkannt, z. B. vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypovolämie, Übergewicht, nephrotoxische Begleitmedikation oder Alter über 65 Jahre.

Im Falle einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung sollte ein Absetzen des IVIg-Präparates erwogen werden.

Diese 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 sollte die Anwendung von saccharosefreien IVIg-Präparaten erwogen werden. Octagam 5 % ist saccharosefrei.

Ferner sollten bei Patienten mit einem Risiko für ein akutes Nierenversagen ein IVIg-Präparat mit möglichst geringer Infusionsgeschwindigkeit und in möglichst niedriger Dosierung verabreicht werden.

Aseptisches Meningitis Syndrom (AMS)

Fälle von aseptischer Meningitis (AMS) wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit IVIg berichtet. Der Abbruch der IVIg-Behandlung führte zu einer Remission der AMS innerhalb weniger Tage ohne Folgeschäden. 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 mm³, 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) häufiger auftreten.

Hämolytische Anämie

IVIg-Präparate können Blutgruppenantikörper enthalten, die als Hämolsine 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. Die Entwicklung einer Hämolyse ist mit folgenden Risikofaktoren assoziiert: hohe IVIg-Dosen, verabreicht als Einzeldosis oder in Teildosen über mehrere Tage verteilt; andere Blutgruppe als Blutgruppe 0; zugrundeliegende entzündliche Erkrankung. Bei Patienten, die eine Substitutionstherapie wegen PID erhielten, wurde nur selten eine Hämolyse beobachtet. Mit IVIg behandelte Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hämolyse überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8.)

Auswirkungen auf serologische Untersuchungen

Nach Injektion 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) beeinträchtigen.

Übertragbare Krankheitserreger

Standardverfahren zur Prävention von Infektionen als Resultat 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 in Bezug auf eine Nichtübertragung von HAV oder Parvovirus B19 über Immunglobulin-Präparate vor, und es wird zudem davon ausgegangen, dass der Antikörper-

gehalt einen wesentlichen Beitrag zur viralen Sicherheit leistet.

Es wird auf die Dokumentationspflicht gemäß Transfusionsgesetz hingewiesen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine spezifischen oder zusätzlichen Warnhinweise oder Vorsichtsmaßnahmen betreffend der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Abgeschwächte 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 Windpockenimpfstoffen beeinträchtigen. Nach der Gabe dieses Präparates ist vor der Impfung mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen eine Wartezeit von 3 Monaten einzuhalten. Bei Masern kann diese Beeinträchtigung bis zu einem Jahr dauern. Daher sollte bei Patienten, die Masernimpfstoff erhalten, der Antikörperstatus überprüft werden.

Hinweise für Diabetiker:

Octagam 5 % enthält Maltose und ist für Diabetiker geeignet. Maltose wird entweder als Maltose oder als Glukose mit dem Urin ausgeschieden. Deshalb kann die Bestimmung des Glukosespiegels im Urin einen erhöhten Wert ergeben. Auch die Glukosemessung im Blut mittels Teststreifen kann fälschlich erhöhte Werte anzeigen. Daher muss zur Kontrolle des Blutzuckerwertes mit Teststreifen ein System gewählt werden, das mit dem Enzym Glukose-Oxidase arbeitet. Dieses zeigt spezifisch Glukose, nicht aber Maltose an.

Geräte, die z. B. mit dem Enzym Glukose-Dehydrogenase-Pyrrolochinolinchinon (GDH-PQQ) arbeiten, sind nicht geeignet, da sie unspezifisch reagieren und andere Zucker – so auch die Maltose – mit erfassen. Dies kann zu falschen Angaben hinsichtlich des Blutzuckerspiegels führen und somit auch zu einer unangemessenen Insulingabe, was zu einer lebensbedrohlichen Hypoglykämie führen kann. Andererseits bleiben tatsächliche Fälle von Hypoglykämie möglicherweise unbehandelt, wenn ein hypoglykämischer Zustand aufgrund eines fälschlicherweise erhöht ausgewiesenen Glukosespiegels nicht erkannt wird. Bitte lesen Sie vorab unbedingt die Packungsbeilage des Geräteherstellers.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine spezifischen oder zusätzlichen Wechselwirkungen bei der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen beobachtet.

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 5 % schwangeren Frauen und stillenden Müttern nur mit Vorsicht ver-

abreicht 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

Immunglobuline gehen in die Muttermilch über und können zum Schutz des Neugeborenen vor Pathogenen beitragen, die über die Schleimhäute eindringen.

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

Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen kann durch einige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verabreichung von Octagam 5 % beeinträchtigt werden. Patienten, bei denen unter der Behandlung Nebenwirkungen auftreten, sollten erst wieder ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen, wenn die Nebenwirkungen abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Gelegentlich können allergische und Überempfindlichkeitsreaktionen sowie Kopfschmerz, Schwindel, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Schmerzen im Brustkorb, Fieber, Hautreaktionen, Erbrechen, Arthralgie, Hypotonus und Übelkeit auftreten. Reaktionen auf intravenöse Immunglobuline können mit der Dosis und der Infusionsgeschwindigkeit zusammenhängen.

Selten können normale Immunglobuline vom Menschen einen plötzlichen Abfall des Blutdruckes und in Einzelfällen einen anaphylaktischen Schock bewirken, selbst wenn der Patient keine Überempfindlichkeit auf eine vorherige Behandlung gezeigt hatte.

Fälle von reversibler aseptischer Meningitis sowie seltene Fälle von vorübergehenden Hautreaktionen wurden mit normalen Immunglobulinen vom Menschen beobachtet. Reversible hämolytische Reaktionen wurden vor allem bei Patienten mit den Blutgruppen A, B und AB beobachtet. In seltenen Fällen kann sich nach hochdosierter IVIg-Behandlung eine hämolytische Anämie entwickeln, die eine Transfusion erforderlich macht (siehe auch Abschnitt 4.4).

Ein Anstieg des Serumkreatininspiegels und/oder akutes Nierenversagen wurde beobachtet.

Sehr selten: Thromboembolische Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie, tiefe Venenthrombosen.

Wenn Medikamente, die aus dem menschlichen Blut oder Plasma hergestellt werden, verabreicht werden, können Infektionskrankheiten durch Übertragung von Erregern nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies gilt ebenso für bisher unbekannte Viren oder andere Infektionserreger. Zur

Sicherheit in Bezug auf übertragbare Erreger siehe Abschnitt 4.4.

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 ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (anhand der verfügbaren Daten keine Schätzung der Häufigkeit möglich).

Die in der unten stehenden Tabelle angeführten Angaben bezüglich der Häufigkeit stammen aus klinischen Studien, die mit Octagam 5 % durchgeführt worden sind (Spalten mit der Bezeichnung „häufig“ und „gelegentlich“) und aus Post-Marketing-Erfahrungen mit Octagam 5 % (Spalte mit der Bezeichnung „sehr selten“). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bezüglich Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen 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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Telefon: +49 6103 77 0, Telefax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosis kann zu einer Flüssigkeitsüberlastung und Hyperviskosität führen, insbesondere bei Risikopatienten, einschließlich älteren Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion. Bei Patienten mit Übergewicht sollte das physiologische Normgewicht zur Berechnung der zu verabreichenden Dosis dienen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsensibilisierendes Immunglobulin; normales Immunglobulin vom Menschen zur intravenösen Verabreichung, ATC-Code: J06BA02.

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

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

Die Herstellung erfolgt aus gepooltem Plasma von nicht weniger als 1000 Spendern. Die IgG-Subklassen sind in annähernd der gleichen Verteilung wie im nativen, menschlichen Plasma vorhanden. Adäquate Dosen von Octagam 5 % können einen Anstieg abnormal niedriger IgG-Spiegel in den Normalbereich bewirken.

Der Wirkmechanismus bei anderen Anwendungsgebieten als der Substitutionstherapie ist nicht vollkommen abgeklärt, schließt aber immunmodulatorische Wirkungen mit ein.

Kinder und Jugendliche

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 bei einem IgG-Talspiegel von ungefähr 6 g/l niedriger war als bei einem IgG-Talspiegel von etwa 4 g/l.

MedDRA 8.1 Code	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie; hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit		Anaphylaktischer Schock; anaphylaktische Reaktion; anaphylaktoide Reaktion; angioneurotisches Ödem; Gesichtsoedem
Psychiatrische Erkrankungen			Agitiertheit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		Zerebrovaskulärer Insult; aseptische Meningitis; Migräne; Schwindel; Parästhesie;
Herzerkrankungen			Myokardinfarkt; Tachykardie; Palpitationen; Zyanose
Gefäßerkrankungen			Thrombose; peripheres Kreislaufversagen; Hypotonie; Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Ateminsuffizienz; Lungenembolie; Lungenödem; Bronchospasmus; Dyspnoe; Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit		Erbrechen; Diarrhö; abdominale Schmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ekzem	Urtikaria; Ausschlag; erythematöser Ausschlag; Dermatitis; Pruritus; Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen	Arthralgie; Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Akutes Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber; Fatigue; Reaktionen an der Einstichstelle	Schüttelfrost; Thoraxschmerzen	Hitzewallungen; Gesichtsrötung und Hitzegefühl (Flushing); Hyperhidrose; generalisiertes Krankheitsgefühl
Untersuchungen			Erhöhte Leberenzymwerte; fälschlich erhöhte Blut-Glukosewerte

In einer retrospektiven Studie wurden Daten von 46 Patienten mit chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (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 ($p = 0,02$). 3/13 Patienten (23,08 %) aus der Gruppe 3 (mit IVIg vorbehandelte Patienten) zeigten eine Verbesserung des ONLS, 10 Patienten blieben stabil. Der Behandlungsdurchschnitt lag bei weniger als 3 Behandlungen mit einer durchschnittlichen Dosis von 1,5 g/kg KG in den Gruppen 1 und 2 und 1,87 g/kg KG in Gruppe 3.

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.

Bei den mit IVIg vorbehandelten Patienten (Gruppe 3) war keine deutlichere Verbesserung des ONLS zu erwarten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Normales Immunglobulin vom Menschen ist in der Blutbahn des Empfängers nach intravenöser Verabreichung unmittelbar und vollständig bioverfügbar. Es wird zwischen dem Plasma und der extravaskulären Flüssigkeit relativ rasch verteilt. Nach ca. 3–5 Tagen ist das Gleichgewicht zwischen intra- und extravaskulärem Kompartiment erreicht. Octagam 5 % hat eine durchschnittliche Halbwertszeit von 26 bis 41 Tagen, ermittelt bei Personen mit Immundefizienz. Diese Halbwertszeit kann von Patient zu Patient schwanken, insbesondere bei primären Immundefizienzkrankheiten.

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

Kinder und Jugendliche

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.

Während der Behandlung betrug die durchschnittliche C_{max} im Steady State $11,1 \pm 1,9$ g/l, der durchschnittliche IgG-Talspiegel betrug $6,2 \pm 1,8$ 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 $3,7 \pm 1,4$ l und die Gesamt-Clearance betrug $0,07 \pm 0,02$ l/Tag.

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 nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 g in 20 ml: 18 Monate
2,5 g in 50 ml, 5 g in 100 ml und 10 g in 200 ml: 24 Monate

Nach Öffnen des Behältnisses ist die Lösung sofort zu verwenden.

Das Verfalldatum ist auf dem Behältnis und der Verpackung aufgedruckt. Octagam 5 % darf nach diesem Datum nicht mehr verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei einer Temperatur von $+ 2^{\circ}\text{C}$ bis $+ 25^{\circ}\text{C}$ und vor Licht geschützt aufbewahren.
Nicht einfrieren.
Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen:

1 g	in	20 ml
2,5 g	in	50 ml
5 g	in	100 ml
10 g	in	200 ml
2 x 10 g	in	2 x 200 ml
3 x 10 g	in	3 x 200 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Die Flaschen werden aus Glas vom Typ II (Ph. Eur.) hergestellt, die Stopfen aus Brombutyl-Kautschuk.

Die verwendeten Materialien sind latexfrei.

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 ist klar oder leicht opaleszent, farblos oder leicht gelblich.

Keine Lösungen verwenden, die trübe sind oder einen Bodensatz aufweisen.

Unverbrauchte Arzneimittelreste oder Abfallmaterial sollten nach den nationalen Bestimmungen entsorgt werden.

Wegen der Möglichkeit einer bakteriellen Kontamination ist die Lösung nach Anbruch umgehend zu verbrauchen, Reste verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PEI.H.00187.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08.01.1999/08.01.2004

10. STAND DER INFORMATION

August 2015

11. HERKUNFTSLAND DES BLUTPLASMAS

Deutschland, Belgien, Estland, Finnland, Kroatien, Luxemburg, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, Slowenien, Schweiz, Tschechische Republik, Ungarn, USA

12. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt