

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Octagam 5% Infusionslösung

### 2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)

1 ml Infusionslösung enthält:

Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg) 50 mg  
(Reinheit von mindestens 95 % IgG)

Jede 20 ml Durchstechflasche enthält 1 g normales Immunglobulin vom Menschen.  
Jede 50 ml Durchstechflasche enthält 2,5 g normales Immunglobulin vom Menschen.  
Jede 100 ml Durchstechflasche enthält 5 g normales Immunglobulin vom Menschen.  
Jede 200 ml Durchstechflasche enthält 10 g normales Immunglobulin vom Menschen.  
Jede 500 ml Durchstechflasche enthält 25 g normales Immunglobulin vom Menschen.

Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte):

IgG <sub>1</sub>	ca. 60 %
IgG <sub>2</sub>	ca. 32 %
IgG <sub>3</sub>	ca. 7 %
IgG <sub>4</sub>	ca. 1 %

Der maximale IgA-Gehalt beträgt 200 Mikrogramm/ml.

Hergestellt aus dem Plasma menschlicher Spender.

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 35 mg Natrium pro 100 ml, entsprechend 1,75 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen Tageszufuhr von 2 g Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3 DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Die zubereitete Lösung ist klar bis leicht opaleszent und farblos bis leicht gelblich. Der pH-Wert der zubereiteten Lösung ist 5,1 – 6,0, die Osmolalität ist  $\geq 240$  mosmol/kg.

### 4 KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

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

- Primären Immundefizienzkrankheiten (PID) mit eingeschränkter Antikörperbildung

- Sekundären Immundefizienzkrankheiten (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  $< 4 \text{ g/l}$  aufweisen.

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

#### ***Immunmodulation bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre) bei:***

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

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Substitutionstherapie ist unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Immundefizienzkrankheiten zu beginnen und zu überwachen.

### ***Dosierung***

Die Dosis und das Dosisschema richten sich nach der Indikation.

Die Dosis muss möglicherweise für jeden Patienten in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen individuell angepasst werden. Eine auf dem Körpergewicht basierende Dosis kann bei untergewichtigen und 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 Immundefizienzsyndromen

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

#### Substitutionstherapie bei sekundären Immundefizienzkrankheiten (wie in Abschnitt 4.1 definiert)

Die empfohlene Dosis beträgt  $0,2\text{-}0,4 \text{ g/kg KG}$  alle drei bis vier 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 infektiionsfrei, kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

Primäre Immnthrombozytopenie (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:

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

Kawasaki-Syndrom:

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

Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP):

- Initialdosis: 2 g/kg KG, verteilt über 2-5 aufeinanderfolgende Tage.
- Erhaltungsdosen: 1 g/kg KG 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: 2g/kg KG 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.

Die Dosierungsempfehlungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Anwendungsgebiet	Dosis	Infusionshäufigkeit
<u>Substitutionstherapie</u>		
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

Anwendungsgebiet	Dosis	Infusionshäufigkeit
<b>Immunmodulation</b>		
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	0,4 g/kg KG/Tag	über 5 Tage
Kawasaki-Syndrom	2 g/kg KG	in einer Dosis gemeinsam mit Acetylsalicylsäure
Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)	Initialdosis: 2 g/kg KG  Erhaltungsdosis: 1 g/kg KG	in verteilten Dosen über 2-5 Tage  alle 3 Wochen 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  alle 2-4 Wochen  alle 4-8 Wochen über 2-5 Tage

#### *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.

#### *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 5% soll anfänglich mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/kg KG pro Stunde über 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 5 ml/kg KG pro Stunde erhöht werden.

Der Infusionsschlauch kann vor und nach der Infusion von Octagam 5% entweder mit einer 0,9%igen Kochsalzlösung oder mit einer 5%igen Glucoselösung gespült werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Immunglobuline vom Menschen) oder einen der sonstigen Bestandteile (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 5% enthält 100 mg Maltose pro ml als Hilfsstoff. Die Interferenz von Maltose mit Blutzucker-Assays kann zu fälschlicherweise erhöhten Blutzuckermesswerten führen und damit zur Verabreichung einer unangemessenen Menge Insulin, was in weiterer Folge zu lebensbedrohlicher oder tödlicher Hypoglykämie führen kann. Auch können Fälle einer echten Hypoglykämie unbehandelt bleiben, falls ein hypoglykämischer Zustand durch fälschlicherweise erhöhte Glucosemesswerte 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 (1 ml/kg KG/Stunde);
- 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 auf Octagam 5% umgestellt wurden oder eine längere Behandlungspause hatten, sind während der ersten Infusion und eine Stunde danach zu überwachen, um mögliche Nebenwirkungen festzustellen. 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.

#### Infusionsreaktion

Bestimmte Nebenwirkungen (z. B. Kopfschmerzen, Flushing, Schüttelfrost, Myalgie, keuchende Atmung, Tachykardie, Schmerzen im unteren Rücken, Übelkeit und Hypotonie) können im Zusammenhang mit der Infusionsgeschwindigkeit stehen. Die unter Abschnitt 4.2 empfohlene Infusionsgeschwindigkeit muss genau eingehalten werden. Die Patienten müssen durchgehend während der Infusionszeit eng überwacht und hinsichtlich des Auftretens von Symptomen sorgfältig beobachtet werden.

Nebenwirkungen können häufiger auftreten:

- bei Patienten, die erstmals normales Immunglobulin 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 ist gemäß den Richtlinien der modernen Schocktherapie vorzugehen.

### Thromboembolie

Es liegen klinische Nachweise dafür vor, dass eine Assoziation zwischen IVIg-Gabe und thromboembolischen Ereignissen besteht, wie Myokardinfarkt, cerebrovaskuläres Ereignis (einschließlich Hirnschlag), Lungenembolie und tiefen Beinvenenthrombosen, 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 Erkrankungen, die die Blutviskosität heraufsetzen).

IVIg-Präparate sind bei Patienten, bei denen ein Risiko für thromboembolische Nebenwirkungen besteht, mit möglichst geringer Infusionsgeschwindigkeit und in möglichst niedriger Dosierung zu verabreichen.

### 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 möglichst in niedriger Dosis verabreicht werden.

Im Falle einer Nierenfunktionsstörung ist ein Absetzen des IVIg-Präparates zu erwägen.

Berichte über Nierenfunktionsstörungen und akutes Nierenversagen wurden zwar mit der Anwendung vieler der zugelassenen IVIg-Präparate, die verschiedene sonstige Bestandteile wie Saccharose, Glucose 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 5% enthält Maltose (siehe sonstige Bestandteile oben).

#### Aseptisches Meningitis Syndrom (AMS)

Fälle von aseptischer Meningitis (AMS) wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit IVIg berichtet. Das Syndrom tritt in der Regel innerhalb weniger Stunden bis 2 Tage nach der IVIg-Behandlung auf. Liquoruntersuchungen sind mit einer Pleozytose von bis zu mehreren Tausend Zellen pro mm<sup>3</sup>, überwiegend Granulozyten, und erhöhten Proteinspiegeln bis zu mehreren Hundert mg/dl häufig positiv.

AMS kann bei einer hochdosierten IVIg-Behandlung (2 g/kg) häufiger auftreten.

Patienten mit derartigen Anzeichen und 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 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 Erythrozytensequestration entwickeln. Mit IVIg behandelte Patienten müssen auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hämolyse überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8.).

#### Neutropenie/Leukopenie

Es wurde über eine vorübergehende Abnahme der Neutrophilenzahl und/oder gelegentlich 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 auch 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 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 Arzneimitteln, 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 anderer 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 Parvovirus B19 möglicherweise von eingeschränktem Wert.

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

#### Wichtige Informationen zu einigen sonstigen Bestandteilen von Octagam 5%

Dieses Arzneimittel enthält 35 mg Natrium pro 100 ml, entsprechend 1,75 % 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

Eine Kreislauf(volumen)überlastung kann entstehen, wenn durch das Volumen des infundierten IVIg (oder jedes anderen Blut- oder Plasmaproduktes) und gegebenenfalls anderer, gleichzeitig verabreichter Infusionen eine akute Hypervolämie und/oder ein akutes 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 Virus-Lebendimpfstoffe

Die Gabe von Immunglobulin kann für eine Dauer von mindestens 6 Wochen und bis zu 3 Monaten die Wirksamkeit von abgeschwächten Virus-Lebendimpfstoffen wie Masern-, Röteln-, Mumps- und Varicellenimpfstoffen beeinträchtigen. Nach der Verabreichung dieses Arzneimittels ist vor der Impfung mit attenuierten Lebend-Vakzinen eine Wartezeit von

3 Monaten einzuhalten. Bei Masern 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.

#### Blutglucosebestimmungen

Einige Testsysteme zur Blutglucosebestimmung (beispielsweise solche, die auf Glucosedehydrogenase- Pyrrolochinolinchinon (GDH-PQQ) oder Glucose-Dye-Oxidoreduktase Methoden beruhen) interpretieren die in Octagam 5% enthaltene Maltose (100 mg/ml) fälschlicherweise als Glucose. Dadurch kann der Glucosewert fälschlicherweise während sowie bis etwa 15 Stunden nach Ende der Infusion erhöht angezeigt werden. Dies kann zur unangemessenen Gabe von Insulin führen, was zu lebensbedrohlicher Hypoglykämie führen kann. Andererseits können Fälle einer echten Hypoglykämie unbehandelt bleiben, wenn die hypoglykämische Stoffwechsellage durch die fälschlicherweise erhöhten Glucosewerte maskiert wird. Folglich muss bei der Verabreichung von Octagam 5% oder sonstigen maltose-haltigen Parenteralia die Bestimmung der Blutzuckerwerte mit einem Glucose-spezifischen Verfahren erfolgen. Die Packungsbeilage des Testsystems zur Blut-Glucosebestimmung, einschließlich derjenigen für Teststreifen, muss sorgfältig gelesen werden, um die Eignung des Systems für maltose-haltige Parenteralia zu erheben. Bei Unklarheiten ist vom Hersteller zu erfragen, ob das Testsystem für die Anwendung bei maltose-haltigen 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 Arzneimittels für den Einsatz während einer Schwangerschaft beim Menschen nicht im Rahmen kontrollierter klinischer Studien untersucht wurde, darf Octagam 5% an schwangere Frauen und stillende Mütter 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

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 5 % 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, Arthralgie, niedriger Blutdruck 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 erythematoses - 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 transfusionsassoziiertes 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 ( $\geq 1/10$ ); 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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Organklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Häufigkeit der Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Octagam:

MedDRA-Systemorganklasse (SOC) gemäß MedDRA-Datenbank:	Nebenwirkungen	Häufigkeit pro Patient	Häufigkeit pro Infusion
Erkrankungen des Immunsystems (siehe Abschnitt 4.4)	Überempfindlichkeit	sehr häufig	häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	sehr häufig	häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	häufig	gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ekzem	häufig	gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	häufig	gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber; Müdigkeit; Reaktion an der Injektionsstelle	häufig häufig häufig	gelegentlich gelegentlich gelegentlich

	Schüttelfrost; Brustschmerzen	häufig gelegentlich	gelegentlich gelegentlich
--	----------------------------------	------------------------	------------------------------

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

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

<b>MedDRA-Systemorganklasse (SOC) gemäß MedDRA-Datenbank:</b>	<b>Nebenwirkung (bevorzugter Begriff)</b>	<b>Häufigkeit</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	hämolytische Anämie Leukopenie;	nicht bekannt 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 Unruhe Angstzustände Nervosität	nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	zerebrovaskuläres Ereignis (siehe 4.4); aseptische Meningitis; Bewusstseinsverlust; Sprachstörung; Migraine; Schwindel; Hypoästhesie; Parästhesie Photophobie; Tremor	nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt
Augenerkrankungen	Sehstörung	nicht bekannt
Herzkrankungen	Myokardinfarkt (siehe 4.4); Angina pectoris; Bradykardie; Tachykardie; Palpitationen; Zyanose	nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt
Gefäßkrankungen	Thrombose (siehe 4.4); Kreislaufkollaps; peripheres Kreislaufversagen; Phlebitis; Hypotonie; Hypertonie Blässe	nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Atemstillstand Lungenembolie (siehe 4.4); Lungenödem; Bronchospasmus; Hypoxie; Atemnot; Husten	nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen; Durchfall; Bauchschmerzen	nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Schälung der Haut; Urtikaria;	nicht bekannt nicht bekannt

	Ausschlag; erythematöser Hautausschlag; Dermatitis; Pruritus; Alopezie Erythem	nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelenkschmerzen; Muskelschmerzen Schmerzen in den Extremitäten Nackenschmerzen; Muskelkrämpfe; Muskelschwäche; muskuloskeletale Steifigkeit	nicht bekannt nicht bekannt nicht bekannt 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; Unwohlsein; Beklemmungsgefühl in der Brust; Schwäche; Lethargie; brennendes Gefühl;	nicht bekannt nicht bekannt
Untersuchungen	erhöhte Leberenzymwerte; fälschlich erhöhte Blutzuckerwerte (siehe 4.4)	nicht bekannt nicht bekannt

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bezüglich 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 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.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 1200 WIEN  
 Österreich  
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

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

### **5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsere und Immunglobuline: Immunglobuline, normal human, zur intravasalen Anwendung,  
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 Spenden. Die IgG-Subklassen sind in annähernd der gleichen Verteilung wie im nativen, menschlichen Plasma vorhanden. Adäquate Dosen dieses Arzneimittels können einen Anstieg abnormal niedriger Immunglobulin G-Spiegel in den Normalbereich bewirken.

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

#### Klinische Studien

##### Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP):

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 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.

##### Kinder und Jugendliche

Eine prospektive, open-label-Phase-III-Studie mit OCTAGAM wurde bei 17 Patienten im Kindes-/ Jugendalter (Median: 14,0 Jahre, Bereich: 10,5 bis 16,8 Jahre) mit primären Immundefekten durchgeführt. Zuvor behandelte Patienten erhielten 0,2 g/kg alle 3 Wochen

während des 6-monatigen Studienzeitraums. Naive Patienten erhielten 0,4 g/kg alle 3 Wochen während der ersten 3 Monate, gefolgt von 0,2 g/kg während des restlichen Studienzeitraums. Die Dosierungen mussten angepasst werden, um einen IgG-Talspiegel von mindestens 4 g/l beizubehalten.

- Anzahl der Fehltage in der Schule: 11,2 Tage/Patient/Jahr
- Anzahl der Tage mit Fieber: 4,1 Tage/Patient/Jahr
- Anzahl der Tage mit Antibiotika: 19,3 Tage/Patient/Jahr
- Anzahl der Tage mit Infektionen: 29,1 Tage/Patient/Jahr

Der Schweregrad der Infektionen wurde als leicht eingestuft. Es wurden keine schwerwiegenden Infektionen, die zu einer Hospitalisierung führten, beobachtet.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Normales Immunglobulin vom Menschen ist in der Blutbahn des Empfängers nach intravenöser Applikation sofort und vollständig bioverfügbar. Es wird relativ rasch zwischen Plasma und extravaskulärer Flüssigkeit verteilt. Nach ca. 3-5 Tagen ist das Gleichgewicht zwischen intra- und extravaskulären Kompartimenten erreicht.

Normales Immunglobulin vom Menschen hat eine Halbwertszeit von 26 bis 41 Tagen, gemessen bei immungeschwächten Patienten. 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% mit 17 Kindern und jugendlichen Patienten (Median: 14,0 Jahre, Bereich: 10,5 bis 16,8 Jahre) mit primären Immundefizienzkrankheiten 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-Plasmatalespiegel betrug  $6,2 \pm 1,8$  g/l. Die durchschnittliche terminale Halbwertszeit von Gesamt-IgG betrug  $35,9 \pm 10,8$  Tage mit einem Median von 34 Tagen. Das durchschnittliche 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 nicht durchführbar, und zwar aufgrund der Induktion von und der Interferenz mit der Entwicklung von Antikörpern gegen heterologe Proteine. Aufgrund der Tatsache, dass keine eindeutigen klinischen Hinweise bezüglich des karzinogenen oder mutagenen Potentials von Immunglobulinen vorliegen, sind mit heterologen Spezies keine experimentellen Studien durchgeführt worden.

## 6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maltose	100 mg/ml
Wasser für Injektionszwecke	ad 1 ml

## 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

2 Jahre

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr verwenden.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

<i>Packungsgröße</i>	<i>Inhalt</i>	<i>Behältnis</i>
1 g	20 ml	30 ml Durchstechflasche
2.5 g	50 ml	70 ml Infusionsflasche
5 g	100 ml	100 ml Infusionsflasche
10 g	200 ml	250 ml Infusionsflasche
2 x 10 g	2 x 200 ml	2 x 250 ml Infusionsflasche
3 x 10 g	3 x 200 ml	3 x 250 ml Infusionsflasche
25 g	500 ml	500 ml Infusionsflasche

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.

Die Bestandteile der Verpackung von Octagam 5% sind latexfrei.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Produkt soll vor der Anwendung auf Raum- oder Körpertemperatur gebracht werden.

Die Lösung ist klar bis leicht opaleszent und farblos oder blassgelb.

Lösungen, die trübe sind oder einen Bodensatz aufweisen, dürfen nicht verwendet werden.

Wegen der Möglichkeit einer bakteriellen Kontamination muss eventuell übrig gebliebene Lösung entsorgt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7 INHABER DER ZULASSUNG**

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.  
Oberlaaer Straße 235,  
1100 Wien,  
Österreich

## **8 ZULASSUNGSNUMMER**

238569

## **9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 05.12.2018

## **10 STAND DER INFORMATION**

Mai 2019