# Octagam 100 mg/ml Infusionslösung

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)* 100 mg/ml

* entspricht dem gesamten Eiweißgehalt mit mindestens 95% humanem Immunglobulin G Verteilung der IgG-Subklassen:

$IgG_1$ ca. 60 %
$IgG_2$ ca. 32 %
$IgG_3$ ca. 7 %
$IgG_4$ ca. 1 %

Maximaler IgA-Gehalt : 400 Mikrogramm/ml
Jede 20 ml Durchstechflasche enthält 2 g normales Immunglobulin vom Menschen.
Jede 50 ml Infusionsflasche enthält 5 g normales Immunglobulin vom Menschen.
Jede 60 ml Infusionsflasche enthält 6 g normales Immunglobulin vom Menschen.
Jede 100 ml Infusionsflasche enthält 10 g normales Immunglobulin vom Menschen.
Jede 200 ml Infusionsflasche enthält 20 g normales Immunglobulin vom Menschen.
Hergestellt aus dem Plasma menschlicher Spender.
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 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 mit eingeschränkter Antikörperbildung (siehe Abschnitt 4.4).
- Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach erfolgloser Antibiotikaprophylaxe.
- 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 inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP). Es liegen nur begrenzte Erfahrungen über die Anwendung intravenöser Immunglobuline bei Kindern mit CIDP vor.

### 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 das Dosierungsschema richten sich nach der Indikation.
In der Substitutionstherapie sollte die Dosierung in Abhängigkeit von vorliegenden pharmakokinetischen Parametern und vom klinischen Ansprechen individuell für jeden Patienten angepasst werden.
Die folgenden Dosierungsschemata gelten als Empfehlungen:

***Substitutionstherapie bei primären Immundefizienzsyndromen***

- Mit Hilfe des Dosierungsschemas sollte ein IgG-Plasma-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 eine Gleichgewichtskonzentration erreicht ist. 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-Plasma-Talspiegels von 5 - 6 g/l beträgt 0,2-0,8 g/kg KG pro Monat.
- Nach Erreichen der Gleichgewichtskonzentration variiert das Dosierungsintervall zwischen 3 und 4 Wochen.
- IgG-Plasma-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-Plasma-Talspiegel zu erreichen.

***Hypogammaglobulinämie und rezidivierende bakterielle Infektionen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach erfolgloser Antibiotikaprophylaxe; 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/kg KG alle drei bis vier Wochen.

***Hypogammaglobulinämie bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzellentransplantation (HSZT)***

- Die empfohlene Dosis beträgt 0,2-0,4 g/kg KG alle 3-4 Wochen.
  Die IgG- Plasmatalspiegel sollten über 5 g/l gehalten werden.

***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:***

- 0,4 g/kg KG/Tag über 5 Tage.

***Kawasaki-Syndrom:***

- 1,6-2.0 g/kg KG aufgeteilt in mehrere Dosen über 2-5 Tagen oder 2 g/kg KG als Einzeldosis. Patienten sollten eine begleitende Behandlung mit Acetylsalicylsäure erhalten.

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

- 2 g (20 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 folgenden Tabelle zusammengefasst:

| ***Anwendungsgebiet*** | ***Dosis*** | ***Injektionshäufigkeit*** |
|---|---|---|
| Substitutionstherapie bei primären Immunmangelkrankheiten | - Anfangsdosis: 0,4-0,8 g/kg KG<br>- danach: 0,2-0,8 g/kg KG | alle 3-4 Wochen zur Erreichung des IgG Plasma-Talspiegels von mindestens 5-6 g/l |
| Substitutionstherapie bei sekundären Immunmangelkrankheiten | 0,2-0,4 g/kg KG | alle 3-4 Wochen zur Erreichung des IgG Plasma-Talspiegels von mindestens 5-6 g/l |
| Angeborenes AIDS | 0,2-0,4 g/kg KG | alle 3-4 Wochen |
| Hypogammaglobulinämie (< 4 g/l) bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzellentransplantation | 0.2 – 0.4 g/kg KG | alle 3 - 4 Wochen zur Erreichung des IgG-Plasmatalspiegels von über 5 g/l. |
| Immunmodulation:<br>Primäre Immunthrombozytopenie<br><br><br><br>Guillain-Barré-Syndrom | <br>0,8–1 g/kg KG<br>oder<br><br>0,4 g/kg KG/Tag<br><br>0,4 g/kg KG/Tag | <br>am ersten Tag; falls erforderlich einmalige Wiederholungsgabe innerhalb von 3 Tagen<br><br>über 2-5 Tage<br><br>über 5 Tage |
| Kawasaki-Syndrom | 1,6-2 g/kg KG<br>oder<br>2 g/kg KG | auf mehrere Dosen verteilt über 2-5 Tage gemeinsam mit Acetylsalicylsäure in einer Dosis gemeinsam mit Acetylsalicylsäure |
| Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) | Initialdosis<br>2 g/kg<br><br>Erhaltungsdosis | auf mehrere Dosen verteilt über bis zu 5 aufeinanderfolgende Tage alle 4 Wochen<br><br>Dosis und Dosisintervall sind individuell dem Therapieverlauf anzupassen |

***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 100 mg/ml sollte anfänglich mit einer Geschwindigkeit von 0,01 ml/kg KG pro Minute für einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös infundiert werden. Wird das Präparat gut vertragen (siehe Abschnitt 4.4), kann die Infusionsgeschwindigkeit allmählich auf maximal 0,12 ml/kg KG pro Minute erhöht werden.

**4.3 Gegenanzeigen**
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (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 100 mg/ml enthält 90 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.
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 durchgehend während der Infusionszeit eng 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 G vom Menschen erhalten, oder, in seltenen Fällen, bei einem Wechsel des Immunglobulin-Präparates, oder nach einer längeren Behandlungspause.

Mögliche Komplikationen können oft vermieden werden, wenn sichergestellt wird, dass die Patienten:
- keine Überempfindlichkeit gegenüber normalem Immunglobulin aufweisen, indem ihnen das Präparat anfänglich langsam injiziert wird (0,01 bis 0,02 ml/kg KG pro Minute);
- 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 IVIg-Präparat auf Octagam 100 mg/ml 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 Natur 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 0.03 mmol (oder 0.69 mg) Natrium pro ml. Dies sollte bei Patienten berücksichtigt werden, die eine kontrollierte salzarme Diät einhalten müssen.
***Überempfindlichkeit***
Echte Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten. Sie können bei Patienten 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 einen Abfall des Blutdruckes mit einer anaphylaktischen Reaktion bewirken, selbst bei Patienten, die eine Behandlung mit normalem Immunglobulin 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 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 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.

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, Glucose 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 Immunglobulin-Präparaten, die solche Bestandteile nicht enthalten, erwogen werden. Octagam 100 mg/ml enthält Maltose (siehe Hilfsstoffe oben).

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 Spätkomplikationen. 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 Granulozyten, 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 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 Erythrozytensequestration 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; zugrunde liegende 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 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/oder Parvovirus B19 möglicherweise von eingeschränktem Wert.

Es liegen ausreichende klinische Erfahrungen in Bezug auf eine Nichtübertragung von Hepatitis A oder Parvovirus B19 über Immunglobulin-Präparate vor, und es wird zudem davon ausgegangen, dass der Antikörpergehalt einen wesentlichen Beitrag zur viralen Sicherheit leistet.

Es wird dringend empfohlen, dass bei jeder Verabreichung von Octagam 100 mg/ml an einen Patienten der Name und die Chargennummer des Produkts aufgezeichnet werden, damit die Verknüpfung zwischen dem Patienten und der Chargennummer des Präparats dokumentiert wird.

***Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)***

Es wurde von nicht kardialen Lungenödemen [Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)] bei Patienten, die mit IVIg behandelt wurden, berichtet. Deshalb kann diese Nebenwirkung für Octagam nicht vollständig ausgeschlossen werden, auch wenn bislang kein solcher Fall für Octagam beobachtet wurde. TRALI zeigt sich durch starke Atemnot, Lungenödem, Hypoxämie, einer normalen Funktion des linken Ventrikels sowie Fieber und tritt typischerweise innerhalb von 1-6 Stunden nach der Transfusion auf.

***(Fälschlicherweise) erhöhte Erythrozytensedimentationsrate***

Bei Patienten, die mit IVIg therapiert werden, kann die Erythrozytensedimentationsrate (ESR) fälschlicher-

weise 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***

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

Um am Ende der Infusion noch im Infusionsschlauch verbleibendes Produkt zu infundieren, kann der Infusionsschlauch mit einer 0,9%igen Kochsalzlösung oder mit einer 5%igen Glucoselösung gespült werden.

***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 Produkts 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.

***Blutglucosebestimmungen***

Einige Testsysteme zur Blutglucosebestimmung (beispielsweise solche, die auf Glucosedehydrogenase-Pyrrolochinolinchinon (GDH-PQQ) oder Glucose-Dye-Oxidoreduktase Methoden beruhen) interpretieren die in Octagam 100 mg/ml enthaltene Maltose (90 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 oder sogar tödlicher 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 100 mg/ml oder sonstigen maltosehaltigen 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***

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 Arzneimittels für den Einsatz während einer Schwangerschaft beim Menschen nicht im Rahmen kontrollierter klinischer Studien untersucht wurde, sollte Octagam 100 mg/ml 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 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 100 mg/ml 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***

Mitunter treten Nebenwirkungen wie Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindel, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Arthralgie, niedriger Blutdruck und leichte Schmerzen im unteren Rücken auf. 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 Arzneimittel, die aus dem menschlichen Blut oder Plasma hergestellt werden, verabreicht werden, kann die Übertragung von Infektionserregern 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 (≥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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Die in der folgenden Tabelle angeführten Angaben bezüglich der Häufigkeit stammen aus klinischen Studien, die mit Octagam durchgeführt worden sind (Spalten mit der Bezeichnung "häufig" und "gelegentlich") und aus Post-Marketing-Erfahrungen mit Octagam (Spalte mit der Bezeichnung "sehr selten"). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| ***Systemorganklassen nach MedDRA 17.0*** | ***Häufig (≥1/100, <1/10)*** | ***Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)*** | ***Sehr selten (<1/10.000)*** |
|---|---|---|---|
| ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*** | | | hämolytische Anämie<br>Leukopenie; |
| ***Erkrankungen des Immunsystems (siehe Abschnitt 4.4)*** | Überempfindlichkeit | | Anaphylaktischer Schock;<br>anaphylaktische Reaktion;<br>anaphylaktoide Reaktion;<br>Angioödem;<br>Gesichtsödem |
| ***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*** | | | Hypervolämie<br>(Pseudo)hyponatriämie |
| ***Psychiatrische Erkrankungen*** | | | Verwirrtheit<br>Agitiertheit<br>Angst<br>Nervosität |
| ***Erkrankungen des Nervensystems*** | Kopfschmerzen | | Zerebrovaskulärer Insult (siehe 4.4) ;<br>aseptische Meningitis;<br>Bewusstseinsverlust<br>Sprachstörung<br>Migräne;<br>Schwindel;<br>Hypästhesie<br>Parästhesie;<br>Photophobie<br>Tremor |
| ***Augenerkrankungen*** | | | Sehstörung |
| ***Herzerkrankungen*** | | | Myokardinfarkt(siehe 4.4) ;<br>Angina pectoris<br>Bradykardie<br>Tachykardie;<br>Palpitationen;<br>Zyanose |
| ***Gefässerkrankungen*** | | | Thrombose(siehe 4.4) ;<br>Kreislaufkollaps<br>peripheres |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | Kreislaufversagen;<br>Phlepitis<br>Hypotonie;<br>Hypertonie<br>Blässe |
| ***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*** | | | Ateminsuffizienz;<br>Lungenembolie<br>(siehe 4.4);<br>Lungenödem;<br>Bronchospasmus;<br>Hypoxie Dyspnoe;<br>Husten |
| ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*** | Übelkeit | | Erbrechen;<br>Diarrhö;<br>abdominale Schmerzen |
| ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*** | | Ekzem | Ablösung der Haut<br>Urtikaria;<br>Ausschlag;<br>erythematöser Ausschlag;<br>Dermatitis;<br>Pruritus;<br>Alopezie<br>Erythem |
| ***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*** | | Rückenschmerzen | Arthralgie;<br>Myalgie<br>Gliederschmerzen<br>Nackenschmerzen<br>Muskelkrämpfe<br>Muskelschwäche<br>Muskel-Skelett-Steifheit |
| ***Erkrankungen der Nieren und Harnwege*** | | | Akutes Nierenversagen<br>(siehe 4.4)<br>Nierenschmerzen |
| ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*** | Fieber;<br>Fatigue;<br>Reaktionen an der Einstichstelle | Schüttelfrost;<br>Thoraxschmerzen | Ödem<br>Grippeähnliche Erkrankung<br>Hitzerwallungen;<br>Gesichtsrötung und Hitzegefühl (Flushing);<br>Kältegefühl<br>Hitzegefühl<br>Hyperhidrose;<br>generalisiertes Krankheitsgefühl<br>Beklemmungsgefühl in der Brust<br>Asthenie<br>Lethargie<br>Brennen |
| ***Untersuchungen*** | | | Erhöhte Leberenzymwerte;<br>fälschlich erhöhte Blutgluko-sewerte (siehe 4.4) |

***Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen***

Bezüglich Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen 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.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsera und Immunglobuline: Immunglobuline, normal human, zur intravasalen Anwendung,
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 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 abgeklärt, schließt aber immunmodulatorische Wirkungen mit ein.
***Klinische Studien***
Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Octagam 100 mg/ml wurde in einer prospektiven, offenen, multizentrischen Phase-III Studie an Patienten mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP) untersucht. Octagam 100 mg/ml wurde an 2 aufeinanderfolgenden Tagen mit einer Dosis von 1 g/kg KG/Tag infundiert, und die Patienten über einen Zeitraum von 21 Tagen beobachtet. An Tag 63 nach der Infusion erfolgte eine Follow-up Visite. Die relevanten Laborparameter wurden an Tag 2 bis 7, 14 und 21 bestimmt.
Insgesamt wurden 31 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Davon hatten 15 Patienten eine chronische und 15 eine akute Verlaufsform der ITP. Ein Patient wurde mit falscher Diagnose in die Studie aufgenommen (hatte keine ITP) und daher von der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen.
Insgesamt sprachen 25 Patienten (83%) auf die Behandlung an, wobei der angestrebte Thrombozyten-Zielwert im Mittel (Median) nach 2 Tagen erreicht wurde (Bereich 1 bis 5). In der Gruppe mit akuter ITP wurde eine höhere klinische Responserate beobachtet (93%) als in jener mit chronischer ITP (73%).
In 24 Patienten (77%) wurde Octagam 100 mg/ml mit der ursprünglich maximal erlaubten Infusionsrate von 0,06 ml/kg KG/min verabreicht. Nach einer entsprechenden Protokolländerung erhielten 2 weitere Patienten das Produkt mit einer Infusionsrate von 0,08 ml/kg KG/min, was in beiden Fällen problemlos vertragen wurde. In der noch laufenden Studie wurden zwischenzeitlich 22 Patienten mit der nun maximal zulässigen Infusionsrate von 0,12 ml/kg/min behandelt.
Bei 9 von 62 Infusionen (14,5%) wurden unerwünschte Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Octagam 100 mg/ml beobachtet, wobei am häufigsten Kopfschmerzen, Tachykardie und Fieber auftraten. Es gab keinen Fall einer durch Octagam 100 mg/ml verursachten Hämolyse. Eine medikamentöse Vorbehandlung mit dem Ziel eventuelle Nebenwirkungen zu mildern war nicht erfolgt.
***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 > 65Jahre wurde eine geringere Ansprechrate im Vergleich zu jüngeren Patienten beobachtet. Dies stimmt mit Daten aus der Literatur überein.

***Kinder und Jugendliche***

Für Octagam 100 m g/ml wurden keine spezifischen klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Eine prospektive open-label Phase-III-Studie wurde mit Octagam 50 mg/ml in 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. Schweren Infektionen, die zu einer Hospitalisierung führen, wurden nicht beobachtet. Es ist zu bemerken, daß die Anzahl der infektiösen Episoden bei einem IgG-Plasmatalspiegel von ungefähr 6 g/l niedriger war als bei einem IgG-Plasma-Talspiegel von etwa 4 g/l.

### 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 durchschnittliche Halbwertzeit von 26 bis 41 Tagen, gemessen bei Personen mit Immunmangel. Diese Halbwertzeit kann von Patient zu Patient schwanken, insbesondere bei primären Immunmangelkrankheiten. Es liegen für die Anwendung von Octagam 100 mg/ml bei immundefizienten Patienten keine formellen pharmakokinetischen Daten vor.

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

***Kinder und Jugendliche***

Für Octagam 100 m g/ml wurden keine spezifischen klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Eine prospektive open-label Phase-III-Studie wurde mit Octagam 50 mg/ml mit 17 Kindern und jugendlichen Patienten (Median: 14,0 Jahre, Bereich: 10,5 bis 16,8 Jahre) mit primären Immunmangelkrankheiten durchgeführt. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten behandelt.

Während der Behandlung betrug die durchschnittliche Cmax im Steady State 11,1 ± 1,9 g / l, der durchschnittliche IgG-Plasmatalspiegel 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.

### 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 Beweise bezüglich des karzinogenen oder mutagenen Potentials von Immunglobulinen vorliegen, sind mit heterologen Species keine experimentellen Studien durchgeführt worden.

## 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

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren.

Das Behältnis 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 von unter 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.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

***Packungsgrößen:***

2 g in 20 ml

| | | |
|---|---|---|
| 5 g | in | 50 ml |
| 6 g | in | 60 ml |
| 10 g | in | 100 ml |
| 20 g | in | 200 ml |
| 3 x 10 g | in | 3 x 100 ml |
| 3 x 20 g | in | 3 x 200 ml |

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.
20 ml Lösung in einer 30 ml Durchstechflasche.
50 ml Lösung in einer 70 ml Infusionsflasche.
60 ml Lösung in einer 70 ml Infusionsflasche.
100 ml Lösung in einer 100 ml Infusionsflasche.
200 ml Lösung in einer 250 ml Infusionsflasche.
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 bis leicht gelblich sein.
Keine Lösungen verwenden, die trübe sind oder einen Bodensatz aufweisen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.
Wegen der Möglichkeit einer bakteriellen Kontamination muss eventuell übrig gebliebene Lösung entsorgt werden.

**7. Inhaber der Zulassung**

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.
Oberlaaer Strasse 235
A-1100 Wien
Österreich

**8. Zulassungsnummer**

2–00346

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

30. Juli 2008 / 20. Mai 2013

**10. Stand der Information**

März 2016

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:**

Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

**Verfügbare Packungsgrößen in Österreich:**

20 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml.