

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

KIOVIG 100 mg/ml infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Humant normalt immunglobulin (IVIg)

En ml indeholder:

Humant normalt immunglobulin .....100 mg  
(renhed på mindst 98 % IgG)

Hvert hætteglas på 10 ml indeholder: 1 g humant normalt immunglobulin  
Hvert hætteglas på 25 ml indeholder: 2,5 g humant normalt immunglobulin  
Hvert hætteglas på 50 ml indeholder: 5 g humant normalt immunglobulin  
Hvert hætteglas på 100 ml indeholder: 10 g humant normalt immunglobulin  
Hvert hætteglas på 200 ml indeholder: 20 g humant normalt immunglobulin  
Hvert hætteglas på 300 ml indeholder: 30 g humant normalt immunglobulin

Fordeling af IgG-underklasser (cirkaværdier):

$IgG_1 \geq 56,9 \%$   
 $IgG_2 \geq 26,6 \%$   
 $IgG_3 \geq 3,4 \%$   
 $IgG_4 \geq 1,7 \%$

Maksimumindholdet af immunglobulin A (IgA) er 140 mikrogram/ml.

Produceret af plasma fra humandonorer.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning

Opløsningen er klar eller let uigennemsigtig og farveløs eller bleggul.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Substitutionssterapi hos voksne samt børn og unge (0-18 år) ved:

- Primære immundefekt syndromer (PID) med nedsat antistofproduktion (se pkt. 4.4).
- Sekundære immundefekter (SID) hos patienter, der lider af alvorlige eller recidiverende infektioner, virkningsløs antimikrobiel behandling samt enten **bevist specifikt antistofsvigt (PSAF)\*** eller serum IgG-niveau på <4 g/l.

\*PSAF = kan ikke opstille mindst en fordoblet stigning i IgG antistoftiter til pneumokokpolysaccharid- og polypeptidantigen vacciner

## Immunmodulation hos voksne samt børn og unge (0-18 år) ved:

- Primær immun trombocytopeni (ITP) hos patienter med høj risiko for blødning eller forud for operation for at korrigere trombocytallet.
- Guillain Barré syndrom.
- Kawasaki sygdom (sammen med acetylsalicylsyre, se 4.2).
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP).
- Multifokal motorisk neuropati (MMN).

### **4.2 Dosering og administration**

Substitutionsterapi skal igangsættes og monitoreres under supervision af en læge med erfaring i behandling af immundefekter.

#### Dosering

Dosis og dosering afhænger af indikationen.

I substitutionsterapi kan det være nødvendigt med individuel dosering til hver enkelt patient afhængigt af den farmakokinetiske og kliniske respons. Dosering der er baseret på legemsvægt kan kræve justering hos under- eller overvægtige patienter.

Følgende dosering er vejledende.

#### *Substitutionsterapi ved primære immundefekt-syndromer*

Doseringen bør nå op på IgG-dalkoncentration (målt inden den næste infusion) på mindst 5-6 g/L. Det er nødvendigt med tre til seks måneder efter påbegyndelsen af terapien for, at der kan opnås ligevægt (steady state IgG-niveauer). Den anbefalede startdosis er 0,4-0,8 g/kg givet én gang efterfulgt af mindst 0,2 g/kg hver tredje til fjerde uge.

Den nødvendige dosis for at opnå en dalkoncentration på 5-6 g/l er i størrelsesordenen 0,2-0,8 g/kg/måned. Doseringsintervallet varierer fra 3 til 4 uger, når stabil tilstand er nået.

IgG-dalkoncentrationerne bør måles for at justere dosis og doseringsintervallet. For at reducere hyppigheden af bakteriel infektion kan det være nødvendigt at forøge dosis og forsøge at opnå højere dalkoncentrationer.

#### *Sekundære immundefekter (som beskrevet i 4.1).*

Den anbefalede dosis er 0,2-0,4 g/kg hver tredje til fjerde uge.

IgG-dalkoncentrationer bør måles og vurderes sammen med infektionshændelsen. Dosis bør justeres efter behov for at opnå optimal beskyttelse mod infektioner, en øgning kan være nødvendig hos patienter med vedvarende infektion, en nedsættelse af dosis kan overvejes, når patienten er infektionsfri.

#### *Primær immun trombocytopeni*

Der findes to forskellige behandlingsplaner:

- 0,8-1 g/kg givet den første dag, hvilket kan gentages en gang i løbet af 3 dage
- 0,4 g/kg dagligt i to til fem dage.

Behandlingen kan gentages, hvis der forekommer tilbagefald.

### *Guillain Barré syndromet*

0,4 g/kg/dag over 5 dage (mulig gentagelse af dosering i tilfælde af tilbagefald).

### *Kawasakis sygdom*

2 g/kg bør indgives som en enkelt dosis. Patienterne bør få ledsagende behandling med acetylsalicylsyre.

### *Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP)*

Startdosis: 2 g/kg fordelt over 2-5 på hinanden følgende dage

Vedligeholdelsesdoser:

1 g/kg over 1-2 på hinanden følgende dage hver 3. uge.

Virksomheden af behandlingen bør vurderes efter hvert forløb, hvis der ikke ses nogen virkning af behandlingen efter 6 måneder, bør behandlingen afbrydes.

Hvis behandlingen virker på længere sigt, bør behandlingen være underlagt lægens skøn baseret på patientens respons og vedligeholdelsesrespons. Dosering og intervaller skal måske tilpasses i henhold til det individuelle sygdomsforløb.

### *Multifokal motorisk neuropati (MMN)*

Startdosis: 2 g/kg givet over 2-5 på hinanden følgende dage.

Vedligeholdelsesdosis: 1 g/kg hver 2.-4. uge eller 2 g/kg hver 4.-8. uge over 2-5 dage.

Virksomheden af behandlingen bør vurderes efter hvert forløb. Hvis der ikke ses nogen virkning af behandlingen efter 6 måneder, bør behandlingen afbrydes.

Hvis behandlingen virker på længere sigt, bør behandlingen være underlagt lægens skøn baseret på patientens respons og vedligeholdelsesrespons. Dosering og intervaller skal måske tilpasses i henhold til det individuelle sygdomsforløb.

Følgende tabel indeholder en oversigt over de anbefalede doser:

<b>Indikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Hyppighed af injektioner</b>
Substitutionsterapi ved primær immundefekt	startdosis: 0,4-0,8 g/kg  vedligeholdelsesdosis: 0,2-0,8 g/kg	hver 3.-4. uge for at opnå IgG-dalkoncentration på mindst 5-6 g/l
Substitutionsterapi ved sekundær immundefekt	0,2-0,4 g/kg	hver 3.-4. uge for at opnå IgG-dalkoncentration på mindst 5-6 g/l
<u>Immunmodulation:</u>		
Primær immun trombocytopeni	0,8-1 g/kg  eller 0,4 g/kg/døgn	på dag 1, muligvis gentaget en gang i løbet af 3 dage  i 2-5 dage
Guillain Barré syndromet	0,4 g/kg/døgn	i 5 dage
Kawasakis sygdom	2 g/kg	i én dosis kombineret med acetylsalicylsyre

<b>Indikation</b>	<b>Dosis</b>	<b>Hyppighed af injektioner</b>
Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP)	startdosis: 2 g/kg  vedligeholdelsesdosis: 1 g/kg	i delte doser over 2-5 dage  hver 3. uge over 1-2 dage
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	startdosis: 2 g/kg  vedligeholdelsesdosis: 1 g/kg  eller 2 g/kg	givet over 2-5 dage  hver 2.-4. uge  eller hver 4. -8. uge over 2-5 dage

### *Pædiatrisk population*

Dosering for børn og unge (0-18 år) er ikke forskellig for voksne, da doseringen for hver indikation er angivet efter kropsvægt og justeret til det kliniske resultat for ovennævnte tilstande.

### *Leversvigt*

Der foreligger ingen data, der kræver dosisjustering.

### *Nyresvigt*

Ingen dosisjustering medmindre det er klinisk påkrævet, se pkt. 4.4

### *Ældre*

Ingen dosisjustering medmindre det er klinisk påkrævet, se pkt. 4.4

### Administration

Til intravenøs brug.

Humant normalt immunglobulin bør infunderes intravenøst med en begyndeshastighed på 0,5 ml/kg kropsvægt/time i 30 minutter. Hvis det tåles godt (se pkt. 4.4), kan indgivelseshastigheden gradvist sættes op til højst 6 ml/kg kropsvægt/time. Kliniske data opnået med et begrænset antal patienter indikerer også, at voksne PID-patienter kan tolerere en infusionshastighed på op til 8 ml/kg kropsvægt/time. Se pkt. 4.4 for yderligere forholdsregler vedrørende brugen.

Hvis fortynding før infusion er nødvendig, kan KIOVIG fortyndes med 5 % glucoseinfusionsvæske til en slutkoncentration på 50 mg/ml (5 % immunglobulin). For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Enhver infusions relateret bivirkning bør behandles ved at nedsætte infusionshastigheden eller ved at afbryde infusionen.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Overfølsomhed over for humane immunglobuliner, særligt hos patienter med antistoffer mod IgA.

Patienter med selektiv IgA-mangel, som udviklede antistoffer til IgA, da indgivelse af et produkt, der indeholder IGA, kan medføre anafylaksi.

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### Infusionsreaktion

Visse alvorlige bivirkninger (f.eks. hovedpine, hedeture, kuldegysninger, myalgi, hivende vejrtrækning, takykardi, smerter i lænden, kvalme og hypotension) kan tilskrives infusionshastigheden. Den infusionshastighed, der er angivet i pkt. 4.2, skal følges nøje. Patienterne skal overvåges nøje og observeres omhyggeligt for symptomer i hele infusionsperioden.

Visse uønskede reaktioner kan optræde hyppigere

- i tilfælde af en høj infusionshastighed
- hos patienter, der får humant normalt immunglobulin for første gang eller, i sjældne tilfælde, når det normale immunglobulinprodukt bliver udskiftet, eller når der har været et langt interval efter den forrige infusion.
- hos patienter med en ubehandlet infektion eller underliggende kronisk inflammation.

##### *Forholdsregler ved brug*

Eventuelle komplikationer kan ofte undgås ved at sørge for, at patienterne:

- ikke er overfølsomme for humant normalt immunglobulin ved først at injicere præparatet langsomt (0,5 ml/kg kropsvægt/time);
- overvåges omhyggeligt for symptomer gennem hele infusionsperioden. Især patienter, der er behandlingsnaive over for humant normalt immunglobulin, patienter, der skifter fra et alternativt IVIg-produkt, eller når der har været et langt interval efter den forrige infusion, bør overvåges på hospitalet under den første infusion og i den første time efter den første infusion, så man opfanger eventuelle uønskede signaler. Alle andre patienter bør observeres i mindst 20 minutter efter indgivelsen.

Hos alle patienter kræver indgivelse af IVIg:

- passende hydrering forud for påbegyndelse af IVIg-infusionen
- monitorering af diuresen
- monitorering af serum-kreatinin
- monitorering for tegn og symptomer på trombose
- vurdering af blodets viskositet hos patienter med risiko for hyperviskositet
- at samtidig brug af loop-diuretika undgås (se 4.5).

I tilfælde af en uønsket reaktion skal indgivelseshastigheden enten reduceres eller infusionen standses. Hvilken behandling der kræves, afhænger af karakteren og alvoren af den uønskede reaktion.

Hvis fortynding af KIOVIG til lavere koncentrationer er nødvendig hos patienter, der lider af diabetes mellitus, skal anvendelse af 5 % glucoseinfusionsvæske til fortynding måske genovervejes.

##### Overfølsomhed

Anafylaksi kan udvikles hos patienter

- med ikke-målbart IgA, som har anti-IgA-antistoffer
- som tidligere har tålt behandling med normalt humant immunglobulin

I tilfælde af shock skal almindelig behandling for shock påbegyndes.

##### Tromboemboli

Der er kliniske tegn på en forbindelse mellem indgivelse af IVIg og tromboemboliske hændelser som myokardieinfarkt, cerebral vaskulær hændelse (herunder apopleksi), lungeemboli og dybe venetromboser, der antages at skyldes en relativ forøgelse af blodviskositeten på grund af den store indstrømning af immunglobulin hos patienter i risikogruppe. Der bør udvises forsigtighed med

ordination og infusion af IVIg til adipøse patienter og patienter, der i forvejen har risikofaktorer for trombotiske hændelser som aterosklerose i anamnesen, multiple kardiovaskulære risikofaktorer, fremskreden alder, nedsat kardialt output, forhøjet blodtryk, brug af østrogener, diabetes mellitus og karsygdom eller trombotiske episoder i anamnesen, patienter med erhvervede eller nedarvede trombofile forstyrrelser, tilstande med hyperkoagulation, patienter med længere perioder med immobilisation, stærkt hypovolæmiske patienter samt patienter med sygdomme, der øger blodets viskositet, patienter med anlagte vaskulære katetre og patienter, der får høj dosis og hurtig infusion.

Hyperproteinæmi, øget serumviskositet samt efterfølgende relativ pseudo hyponatriæmi kan opstå hos patienter, der får IVIg-behandling. Læger skal tage hensyn til dette, idet påbegyndelse af behandling af ægte hyponatriæmi (dvs. reduktion af serumfrit vand) hos patienter kan føre til en yderligere stigning i serumviskositeten og en mulig prædisposition for tromboemboliske hændelser.

Hos patienter i risikogruppe for tromboemboliske reaktioner skal IVIg-produkter indgives med den lavest anvendelige infusionshastighed og dosis.

### Akut nyresvigt

Tilfælde af akut nyresvigt er rapporteret hos patienter, der får IVIg-terapi. Disse omfatter akut nyresvigt, akut tubulær nekrose, proksimal tubulær nefropati og osmotisk nefrose. I de fleste tilfælde har man identificeret risikofaktorer, såsom allerede eksisterende nyreinsufficiens, diabetes mellitus, hypovolæmi, overvægt, ledsagende nefrotoksiske lægemidler, en alder på over 65, sepsis, hyperviskositet eller paraproteinæmi.

Nyreparametre bør vurderes før infusion med IVIg, især hos patienter, der vurderes at have en mulig øget risiko for at udvikle akut nyresvigt, og igen ved passende intervaller.

Hos patienter med risiko for akut nyresvigt bør IVIg-produkter indgives ved den mindste infusionshastighed og dosis, der kan gennemføres. I tilfælde af nyreskade bør det overvejes at ophøre med IVIg.

Mens disse rapporter om renal dysfunktion og akut nyresvigt er blevet forbundet med brugen af mange af de godkendte IVIg-produkter, som indeholder forskellige hjælpestoffer som saccharose, glucose og maltose, tegnede de, der indeholder saccharose som stabilisator, sig for en uforholdsmæssig stor andel af det samlede antal. Hos patienter, der er udsat for risiko, kan det overvejes at anvende IVIg-produkter, der ikke indeholder disse hjælpestoffer. KIOVIG indeholder ikke saccharose, glucose eller maltose.

### Transfusionsrelateret akut lungeskade (TRALI)

Hos patienter, der får IVIg, er der rapporteret akut non-kardiogent lungeødem (ransfusionsrelateret akut lungeskade, (TRALI) hos patienter, der får IVIg (herunder KIOVIG). TRALI er karakteriseret ved alvorlig hypoxi, dyspnø, takypnø, cyanose, feber og hypotension. Symptomer på TRALI udvikler sig normalt i løbet af eller inden for 6 timer efter transfusion, ofte inden for 1-2 timer. IVIg-modtagere skal derfor overvåges og IVIg-infusion skal straks afbrydes i tilfælde af en uønsket lungereaktion. TRALI er en potentielt livstruende tilstand, der kræver øjeblikkelig behandling på intensivafdelingen.

### Aseptisk meningitissyndrom (AMS)

Aseptisk meningitissyndrom er rapporteret i forbindelse med IVIg-behandling. Syndromet opstår sædvanligvis inden for adskillige timer til 2 dage efter IVIg-behandling. Cerebrospinalvæskeundersøgelser er ofte positive med pleocytose på op til adskillige tusinde celler pr. mm<sup>3</sup>, hovedsageligt fra granulocytiske serier, og forhøjede proteinniveauer på op til adskillige hundrede mg/dl. AMS kan opstå hyppigere i forbindelse med IVIg-behandling med høj dosis (2 g/kg).

Patienter, der udviser sådanne tegn og symptomer bør få en grundig neurologisk undersøgelse, herunder CSF-undersøgelser for at udelukke andre årsager til meningitis.

Afbrydelse af IVIg behandling har resulteret i remission af AMS inden for adskillige dage uden følgesygdomme.

Fra data efter markedsføringen blev der ikke observeret nogen tydelig forbindelse mellem AMS og højere doser af KIOVIG. Der sås højere hyppigheder af AMS hos kvinder.

### Hæmolytisk anæmi

IVIg-produkter kan indeholde blodtype-antistoffer, der fungerer som hæmolysiner og inducerer *in vivo coating* af røde blodlegemer med immunglobulin, hvilket fører til en positiv direkte antiglobulinreaktion (Coombs' test) og i sjældne tilfælde hæmolyse. Hæmolytisk anæmi kan opstå efter IVIg-behandling pga. øget sekvestrering af erythrocytter. IVIg-modtagere skal monitoreres for kliniske tegn og symptomer på hæmolyse (se pkt. 4.8).

### Neutropeni/Leukopenia

Et forbigående fald i neutrofiltal og/eller neutropenierisoder, nogle gange alvorlige, er blevet rapporteret efter behandling med IVIg. Dette forekommer normalt inden for timer eller dage efter indgivelse af IVIg og opklares spontant inden for 7 til 14 dage.

### Interferens med serologisk testning

Efter infusion af immunglobulin kan en forbigående stigning af de forskellige passivt overførte antistoffer i patientens blod resultere i misvisende positive resultater af serologiske tests.

Passiv overførsel af antistoffer til røde blodlegemers antigener, f.eks. A, B, D, kan påvirke nogle serologiske tests af røde blodlegemers antistoffer, for eksempel direkte antiglobulin-test (DAT, direkte Coombs' test).

Administration af KIOVIG kan medføre falsk positive resultater i analyser, der afhænger af detektion af beta-D-glukaner til diagnosticering af svampeinfektioner. Dette kan være ved i ugerne efter infusion af præparatet.

### Stoffer, der kan overføres

KIOVIG er fremstillet af humant plasma. Standardforholdsregler for at forebygge infektioner, som skyldes brugen af lægemidler fremstillet af humant blod eller plasma, omfatter udvælgelse af donorer, screening af de enkelte bloddonationer og plasma-pools for specifikke infektionsmarkører samt anvendelse af effektive foranstaltninger under produktionen for at inaktivere/fjerne vira. Alligevel kan muligheden for at overføre smitsomme stoffer ikke helt udelukkes, når lægemidler er fremstillet af humant blod eller plasma. Dette gælder også for ukendte eller opdukkende vira og andre patogener.

De forholdsregler, der er truffet, betragtes som effektive mod envelopped vira som HIV, HBV og HCV samt mod de non-envelopped vira HAV og Parvovirus B19.

Der er beroligende klinisk erfaring med hensyn til manglende overførsel af hepatitis A eller Parvovirus B19 med immunglobuliner, og det antages også, at antistofindholdet bidrager i væsentlig grad til den virale sikkerhed.

### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

### Pædiatrisk population

Der er ingen specifikke risici for børn for så vidt angår nogen af ovenstående bivirkninger. Pædiatriske patienter kan være mere følsomme for hypervolæmi (se pkt. 4.6).

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Levende svækkede virusvacciner

Indgivelse af immunglobulin kan i en periode på mindst 6 uger og op til 3 måneder skade effektiviteten af levende svækkede virusvacciner som mæslinger, røde hunde, fåresyge og skoldkopper. Efter indgivelse af dette præparat skal der være et interval på 3 måneder inden vacciner med levende svækkede virusvacciner. I tilfælde af mæslinger kan denne skade vare ved i op til 1 år. Derfor bør patienter, der får vaccine mod mæslinger, have deres status for antistoffer kontrolleret.

Fortyndning af KIOVIG med 5 % glucoseinfusionsvæske kan resultere i øget glucoseniveau i blodet.

### Loopdiuretika

Undgå samtidig brug af loopdiuretika.

### Pædiatrisk population

De anførte interaktioner gælder for både voksne og børn.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Sikkerheden af dette lægemiddel er ikke blevet fastslået i kontrollerede kliniske studier, og derfor bør det kun gives med forsigtighed til gravide kvinder og mødre, der ammer. IVIg-produkter er vist at krydse placenta, i stigende grad under tredje trimester. Kliniske erfaringer med immunglobuliner lader antage, at der ikke kan forventes skadelige virkninger på graviditetens forløb eller på fostret og den nyfødte.

### Amning

Immunglobuliner udskilles i mælken og kan måske bidrage til at beskytte den nyfødte mod patogener, der kan trænge ind via slimhinderne. Der forudses ingen negative virkninger på diende nyfødte/spædbørn.

### Fertilitet

Klinisk erfaring med immunglobuliner antyder, at der ikke forventes skadelige virkninger på fertilitet.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner kan blive nedsat ved visse bivirkninger forbundet med KIOVIG. Patienter, der oplever bivirkninger under behandlingen, bør vente med at føre motorkøretøj og betjene maskiner, indtil bivirkningerne er ophørt.

## 4.8 Bivirkninger

### Oversigt over sikkerhedsprofil

Bivirkninger som kuldegysninger, hovedpine, svimmelhed, feber, opkastning, allergiske reaktioner, kvalme, artralgi, lavt blodtryk og moderate lændesmerter kan nu og da forekomme.

I sjældne tilfælde kan humane normale immunglobuliner forårsage et pludseligt fald i blodtrykket og, i isolerede tilfælde, anafylaktisk shock, selv om patienten ikke har vist nogen overfølsomhed ved tidligere indgivelse.

Tilfælde af reversibel aseptisk meningitis og sjældne tilfælde af forbigående hudreaktioner (herunder kutan lupus erythematosus – hyppighed er ikke kendt) er blevet iagttaget med humant normalt immunglobulin. Reversible hæmolytiske reaktioner er observeret hos patienter, særligt dem med blodtype A, B og AB. I sjældne tilfælde kan der opstå transfusionskrævende hæmolytisk anæmi efter IVIg-behandling med høje doser (se også pkt. 4.4).

Stigning i serumkreatinin-niveau og/eller akut nyresvigt er blevet iagttaget.

Meget sjældent: Tromboemboliske reaktioner som myokardieinfarkt, slagtilfælde, pulmonal emboli og dybe venetromboser.

Tilfælde af transfusionsrelateret akut lungeskade (TRALI).

### Tabel over bivirkninger

Tabellerne herunder er i overensstemmelse med MedDRA organklassificering (SOC og foretrukken betegnelse). Tabel 1 viser bivirkninger fra kliniske studier, og tabel 2 viser bivirkninger efter markedsføring.

Hyppigheden er blevet evalueret i henhold til følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

<b>Tabel 1</b>		
<b>Hyppighed af bivirkninger – i kliniske studier med KIOVIG</b>		
<b>Organklassificering iht. MedDRA (SOC)</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighed</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Bronkitis, rinoré	Almindelig
	Kronisk bihulebetændelse, svampeinfektion, infektion, nyreinfektion, bihulebetændelse, infektion i øvre luftveje, infektion i urinvej, bakteriel urinvejsinfektion, aseptisk meningitis	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem	Anæmi, lymfadenopati	Almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhed, anafylaktisk reaktion	Ikke almindelig
Det endokrine system	Sygdomme i skjoldbruskkirtel	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring	Appetitsløshed	Almindelig
Psyriske forstyrrelser	Søvnløshed, angst	Almindelig
	Irritabilitet	Ikke almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig
	Svimmelhed, migræne, paræstesi, hypæstesi	Almindelig
	Amnesi, dysartri, dysgeusi, balanceforstyrrelse, tremor	Ikke almindelig

<b>Tabel 1</b>		
<b>Hyppighed af bivirkninger – i kliniske studier med KIOVIG</b>		
<b>Organklassificering iht. MedDRA (SOC)</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighed</b>
Øjne	Konjunktivitis	Almindelig
	Smerter i øjet, opsvulmet øje	Ikke almindelig
Øre og labyrint	Vertigo, væske i mellemøret	Ikke almindelig
Hjerte	Takykardi	Almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypertension	Meget almindelig
	Anfaldsvis ansigtsrødme	Almindelig
	Perifer kulde, flebitis	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste, rinoré, astma, nasal kongestion, orofaryngeale smerter, dyspnø	Almindelig
	Orofaryngeal hævelse	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Meget almindelig
	Diarré, opkastning, abdominalsmerter, dyspepsi	Almindelig
	Abdominal distension	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt	Meget almindelig
	Kontusion, pruritus, urticaria, dermatitis, erytem	Almindelig
	Angioødem, akut urticaria, koldsved, fotosensitivitetsreaktion, nattesved, hyperhidrose	Ikke almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmerte, rinoré, ekstremitetssmerter, myalgi, muskelspasmer, muskelsvaghed	Almindelig
	Muskeltrækninger	Ikke almindelig
Nyrer og urinveje	Proteinuri	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Lokale reaktioner (f.eks. smerter/hævelse/reaktion/pruritus på injektionsstedet), pyreksi, træthed	Meget almindelig
	Kuldegysninger, ødem, influenzalignende sygdom, ubehag i brystet, smerter i brystet, asteni, ubehag, rysten	Almindelig
	Trykken for brystet, varmfølelse, brændende fornemmelse, hævelse	Ikke almindelig
Undersøgelser	Forhøjet kolesterol i blodet, forhøjet blodkreatinin, urinstof i blodet forhøjet, nedsat antal hvide blodlegemer, forhøjet alaninaminotransferase, nedsat hæmatokrit, nedsat antal røde blodlegemer, øget respirationsfrekvens	Ikke almindelig

<b>Tabel 2</b>		
<b>Bivirkninger efter markedsføring</b>		
<b>Organklassificering iht. MedDRA (SOC)</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighed</b>
Blod og lymfesystem	Hæmolyse	Ikke kendt
Immunsystemet	Anafylaktisk shock	Ikke kendt
Nervesystemet	Transitorisk iskæmisk attack, cerebral vaskulær hændelse	Ikke kendt
Hjerte	Myokardieinfarkt	Ikke kendt
Vaskulære sygdomme	Hypotension, dyb venetrombose	Ikke kendt
Luftveje, thorax og mediastinum	Lungeemboli, lungeødem	Ikke kendt
Undersøgelser	Coombs direkte test positiv, nedsat iltmætning	Ikke kendt
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Transfusionsrelateret akut lungeskade	Ikke kendt

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Muskeltrækninger og muskelsvaghed blev kun rapporteret hos patienter med MMN.

## Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn er de samme som hos voksne.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

Angående sikkerheden med hensyn til smitsomme stoffer, se pkt. 4.4.

## **4.9 Overdosering**

Overdosering kan medføre overhydrering og hyperviskositet, særlig hos patienter, der er udsat for risiko, herunder ældre patienter eller patienter med hjerte- eller nyreskader (se pkt. 4.4).

## Pædiatrisk population

Mindre børn under 5 år er specielt følsomme for hypervolæmi. Derfor skal dosis beregnes omhyggeligt til denne population. Dertil kommer, at børn med Kawasaki sygdom har en særlig høj risiko på grund af underliggende kardiale komplikationer, derfor skal dosis og administrationshyppighed kontrolleres nøje.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsera og immunglobuliner: immunglobuliner, normale humane, til intravaskulær brug, ATC-kode: J06BA02

Humant normalt immunglobulin indeholder hovedsageligt immunglobulin G (IgG) med et bredt spektrum af antistoffer mod smitsomme stoffer.

Humant normalt immunglobulin indeholder de IgG-antistoffer, der findes i den normale population. Det tilberedes sædvanligvis af pooled plasma fra ikke under 1.000 bloddonationer. Det har en fordeling af immunglobulin G-underklasser, der er nært proportional med den, der findes i normalt humant plasma. Passende doser af dette lægemiddel kan bringe abnormt lave immunglobulin G-niveauer op i normalområdet.

Virkningsmekanismen i andre indikationer end substitutionsterapi er ikke helt belyst, men omfatter immunmodulatoriske virkninger.

## Pædiatrisk population

Der er ingen teoretiske eller observerede forskelle mellem immunglobuliners virkning hos børn og voksne.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Humant normalt immunglobulin er efter intravenøs indgivelse øjeblikkeligt og fuldstændigt biotilgængeligt i modtagerens kredsløb. Det fordeles relativt hurtigt mellem plasma og ekstravaskulær væske; efter cirka 3 til 5 dage opnås en balance mellem de intra- og ekstravaskulære rum.

Farmakokinetiske parametre for KIOVIG er fastlagt i de to kliniske undersøgelser på PID patienter udført i Europa og USA. I disse undersøgelser blev i alt 83 forsøgspersoner med en alder på mindst 2 år behandlet med doser på 300 til 600 mg/kg kropsvægt hver 21. til 28. dag i 6 til 12 måneder. Median IgG halveringstiden efter indgivelse af KIOVIG var 32,5 dage. Denne halveringstid kan variere fra patient til patient, især ved primær immundefekt. Farmakokinetiske parametre for præparatet er sammenfattet i nedenstående tabel. Alle parametre blev analyseret separat for tre aldersgrupper, børn (under 12 år, n= 5), unge (13 til 17 år, n = 10) og voksne (over 18 år, n= 64). De fundne værdier i undersøgelserne er sammenlignelige med de parametre, der er registreret for andre humane immunglobuliner.

Sammenlægning af farmakokinetiske parametre for KIOVIG						
Parameter	Børn (12 år eller yngre)		Unge (13 til 17 år)		Voksne (18 år eller derover)	
	Median	95 % CI*	Median	95 % CI	Median	95 % CI
Afsluttende halveringstid (dage)	41,3	20,2 til 86,8	45,1	27,3 til 89,3	31,9	29,6 til 36,1
C <sub>min</sub> (mg/dl)/(mg/dl) (laveste niveau)	2,28	1,72 til 2,74	2,25	1,98 til 2,64	2,24	1,92 til 2,43
C <sub>max</sub> (mg/dl)/(mg/dl) (højeste niveau)	4,44	3,30 til 4,90	4,43	3,78 til 5,16	4,50	3,99 til 4,78
<i>In-vivo</i> recovery (%)	121	87 til 137	99	75 til 121	104	96 til 114
Inkrementel recovery (mg/dl)/(mg/kg)	2,26	1,70 til 2,60	2,09	1,78 til 2,65	2,17	1,99 til 2,44
AUC <sub>0-21d</sub> (g·h/dl) (areal under kurven)	1,49	1,34 til 1,81	1,67	1,45 til 2,19	1,62	1,50 til 1,78

\*CI – Konfidensinterval

IgG og IgG-komplekser nedbrydes i celler i det retikuloendoteliale system.

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Immunglobuliner er normale bestanddele af menneskets krop.

Sikkerheden af KIOVIG er blevet påvist i adskillige ikke-kliniske undersøgelser. Ikke-kliniske data baseret på traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet afslører ingen særlig risiko for mennesker.

Undersøgelser af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet hos dyr kan ikke gennemføres på grund af induktion af og interferens fra antistoffer, der udvikles til heterologe proteiner. Da klinisk erfaring ikke giver evidens for immunglobuliners karcinogene potentiale, er der ikke udført eksperimentelle undersøgelser hos heterogene arter.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpstoffer

Glycin

Vand til injektionsvæsker

## **6.2 Uforligneligheder**

På grund af mangel på sammenligningsstudier må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler eller andre IVIg-produkter.

## **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Hvis fortynding til lavere koncentrationer er nødvendig, anbefales omgående anvendelse efter fortynding. I-brug holdbarheden af KIOVIG efter fortynding med en 5 % glucoseinfusionsvæske til en slutkoncentration på 50 mg/ml (5 %) immunglobulin er blevet påvist til 21 dage ved 2 °C til 8 °C ligesom ved 28 °C til 30 °C, disse undersøgelser omfatter imidlertid ikke den mikrobielle kontaminering og sikkerheds aspekt.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

10, 25, 50, 100, 200 eller 300 ml opløsning i et hætteglas (type I glas) med en prop (brombutyl).  
Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Produktet skal have stuetemperatur eller kropstemperatur før anvendelsen.

Hvis fortynding er nødvendig, anbefales 5 % glucoseinfusionsvæske. For at opnå en immunglobulin opløsning på 50 mg/ml (5 %) bør KIOVIG 100 mg/ml (10 %) fortyndes med samme volumen af glucoseinfusionsvæske. Det anbefales, at risikoen for mikrobiel kontaminering minimeres under fortynding.

Produktet bør inden indgivelsen undersøges visuelt for småpartikler og misfarvning. Opløsningen skal være klar eller let opaliserende samt farveløs eller bleggul. Opløsninger, der er grumsede eller indeholder bundfald, må ikke anvendes.

KIOVIG må kun indgives intravenøst. Andre indgivelsesveje er ikke blevet evalueret.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Wien, Østrig  
medinfoEMEA@takeda.com

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/05/329/001  
EU/1/05/329/002  
EU/1/05/329/003  
EU/1/05/329/004  
EU/1/05/329/005  
EU/1/05/329/006

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. januar 2006  
Dato for seneste fornyelse: 6. december 2010

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om KIOVIG findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER/SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Belgien

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Belgien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EC foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Ikke relevant.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Ikke relevant.

**E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER/SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER**

Ikke relevant.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERPAKNING (1 G, 2,5 G, 5 G, 10 G, 20 G OG 30 G)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

KIOVIG 100 mg/ml, infusionsvæske, opløsning (10 %)  
humant normalt immunglobulin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Humant protein, 100 mg/ml, mindst 98 % er IgG

Maksimalt indhold af immunglobulin A (IgA): 140 mikrogram/ml

1 g/10 ml

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Glycin

Vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning (10 %)

1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Wien  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/05/329/001 1g /10 ml  
EU/1/05/329/002 2,5 g/25 ml  
EU/1/05/329/003 5 g/50 ml  
EU/1/05/329/004 10 g/100 ml  
EU/1/05/329/005 20 g/200 ml  
EU/1/05/329/006 30 g/300 ml

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

KIOVIG

**17. ENTYDIG D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Der er anført en national unik kode.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**HÆTTEGLAS ETIKET (5 G, 10 G, 20 G OG 30 G)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

KIOVIG 100 mg/ml, infusionsvæske, opløsning  
humant normalt immunglobulin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Humant protein, 100 mg/ml, mindst 98 % er IgG.

Maksimalt indhold af immunglobulin A (IgA): 140 mikrogram/ml.

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Glycin

Vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning (10 %)

1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Wien  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/05/329/003 5 g/50 ml  
EU/1/05/329/004 10 g/100 ml  
EU/1/05/329/005 20 g/200 ml  
EU/1/05/329/006 30 g/300 ml

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Der er anført en national unik kode.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLASETIKET (1 G)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

KIOVIG 100 mg/ml infusionsvæske, opløsning  
humant normalt immunglobulin  
Intravenøs anvendelse.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

1 g/10 ml

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLASETIKET (2,5 G)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

KIOVIG 100 mg/ml infusionsvæske, opløsning  
humant normalt immunglobulin  
Intravenøs anvendelse.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

2,5 g/25 ml

**6. ANDET**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### KIOVIG 100 mg/ml infusionsvæske, opløsning humant normalt immunglobulin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret KIOVIG til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge KIOVIG
3. Sådan skal du bruge KIOVIG
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

KIOVIG hører til en klasse af medicin, der kaldes immunglobuliner. Disse lægemidler indeholder humane antistoffer, der alle findes i blodet. Antistofferne hjælper kroppen til at bekæmpe infektioner. Lægemidler som KIOVIG anvendes til patienter, som ikke har antistoffer nok i deres blod og har tendens til at få hyppige infektioner. De kan også anvendes til patienter, der har behov for flere antistoffer i forbindelse med helbredelsen af visse betændelsestilstande (autoimmune sygdomme).

#### KIOVIG anvendes til

**Behandling af patienter, som ikke har antistoffer nok (erstatningsbehandling). Der er to grupper:**

1. Patienter med medfødt manglende produktion af antistoffer (primære immundefekt-syndromer).
2. Patienter med sekundære immundefekter (SID), som lider af svære eller tilbagevendende infektioner, ineffektiv antimikrobiel behandling og enten **bevist specifikt antistofsvigt (PSAF)\*** eller med en IgG serumværdi på <4 g/l.

\* PSAF = manglende evne til at opnå mindst en stigning til det dobbelte i IgG-antistoftiter for pneumokok polysaccharid- og polypeptid antigen-vacciner.

**Behandling af patienter med bestemte inflammatoriske lidelser (immunmodulation). Der er fem grupper:**

1. Patienter, som ikke har nok blodplader (primær immun trombocytopeni, ITP), og som er udsat for en stor risiko for blødning, eller som skal opereres i nær fremtid.
2. Patienter med en sygdom, som er forbundet med mange betændelser i nerverne i hele kroppen (Guillain Barré syndrome).
3. Patienter med en sygdom, der forårsager mange betændelser i adskillige af kroppens organer (Kawasakis sygdom).

4. Patienter, der lider af en sjælden sygdom, der er kendetegnet ved langsomt fremadskridende asymmetrisk svækkelse af ben og arme uden tab af følesans (multifokal motorisk neuropati, MMN).
5. Patienter, der lider af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP).

## **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge KIOVIG**

### **Brug ikke KIOVIG**

Hvis du er allergisk over for immunglobuliner eller et af de øvrige indholdsstoffer i KIOVIG (angivet i punkt 6).

For eksempel, hvis du har immunglobulin A-mangel, har du muligvis antistoffer mod immunglobulin A i dit blod. Da KIOVIG indeholder spormængder af immunglobulin A (op til 0,14 mg/ml), kan du måske få en allergisk reaktion.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger KIOVIG.

#### *Hvor lang tid det er nødvendigt med overvågning under infusionen*

- For at sikre, at du ikke får en reaktion, vil du blive omhyggeligt observeret i den periode, hvor du får infunderet KIOVIG. Din læge vil sørge for, at KIOVIG gives med en hastighed, som er passende for dig.
- Hvis KIOVIG indgives med en høj hastighed, hvis du lider af en tilstand med lave antistof niveauer i blodet (hypo- eller agammaglobulinæmi), hvis du ikke har fået dette lægemiddel før, eller hvis der har været et langt interval (f.eks. flere uger), siden du sidst fik det, kan der være større risiko for bivirkninger. I sådanne tilfælde vil du blive overvåget nøje under infusionen og i en time, efter at infusionen er standset.
- Hvis du allerede har fået KIOVIG tidligere og fået den sidste behandling for nylig, vil du kun blive observeret under infusionen og i mindst 20 minutter efter infusionen.

#### *Når det kan være nødvendigt at sænke hastigheden eller standse infusionen*

I sjældne tilfælde kan kroppen tidligere have reageret mod bestemte antistoffer, og den er derfor overfølsom over for lægemidler indeholdende antistoffer. Dette kan især forekomme, hvis du lider af immunglobulin A-mangel. I disse sjældne tilfælde kan du få allergiske reaktioner som et pludseligt fald i blodtrykket eller shock, selv om du tidligere har fået behandling med lægemidler indeholdende antistoffer.

Hvis du oplever en reaktion under infusionen af KIOVIG, fortæl det omgående til din læge. Afhængig af din læges beslutning kan infusionshastigheden nedsættes eller infusionen helt standses.

#### *Særlige patientgrupper*

- Din læge vil være ekstra forsigtig, hvis du er overvægtig, ældre, diabetiker eller hvis du lider af højt blodtryk, lav blodmængde (hypovolæmi) eller problemer med blodkarrene (vaskulære sygdomme). Under disse omstændigheder kan immunglobuliner øge risikoen for hjerteinfarkt, slagtilfælde, lungeemboli, nyreskade eller dyb venetrombose, dog kun i meget sjældne tilfælde. Fortæl din læge, hvis du er diabetiker. Selv om KIOVIG ikke indeholder sukker, kan det fortyndes med en speciel sukkeropløsning (5 % glucose), der kan påvirke dit blodsukterniveau.
- Din læge vil også tage speciel hensyn til, hvis du har eller tidligere havde problemer med dine nyrer, eller hvis du får lægemidler, som kan skade dine nyrer (nefrotoksiske lægemidler), da der er en meget lille risiko for akut nyresvigt.

- Fortæl venligst din læge, om du har en nyrelidelse. Din læge vil vælge det passende intravenøse immunglobulin til dig.

### *Information om KIOVIG's kildemateriale*

KIOVIG er fremstillet af humant plasma (den flydende del af blodet). Når der fremstilles lægemidler af humant blod eller plasma, bliver der truffet et antal forholdsregler for at forhindre, at infektioner overføres til patienter. Disse forholdsregler omfatter en omhyggelig udvælgelse af blod- og plasmadonorer, så man sikrer, at donorer med risiko for at have infektioner udelukkes, samt testning af hver bloddonation og plasmapools for tegn på virus/infektioner. Fremstillerne af disse produkter inddrager trin i behandlingen af blodet eller plasmaet, der kan inaktivere eller fjerne vira. Trods disse forholdsregler kan muligheden for at overføre smitsomme stoffer ikke udelukkes helt, når lægemidler er fremstillet af humant blod eller plasma. Dette gælder også for ukendte eller opdukkende vira eller andre typer af infektioner.

De forholdsregler, der træffes ved fremstilling af KIOVIG, betragtes som effektive for virus som human immundeficiens-virus (HIV), hepatitis B-virus og hepatitis C-virus samt non-enveloped hepatitis A virus og parvovirus B19. KIOVIG indeholder også visse antistoffer, som kan forebygge en infektion med hepatitis A virus og parvovirus B19.

### **Brug af anden medicin sammen med KIOVIG**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Hvis du har fået en vaccination inden for de seneste seks uger og op til tre måneder, kan infusion af immunglobuliner som KIOVIG skade virkningen af nogle levende virusvacciner som mæslinge-, røde hunde-, fåresyge- og skoldkoppevaccine. Derfor skal du muligvis vente i op til 3 måneder efter at have fået immunglobuliner, før du får din levende-svækkede vaccine. Du skal muligvis vente i op til 1 år efter at have fået immunglobuliner, før du kan få din mæslingevaccine.

### **Virkninger på blodprøver**

KIOVIG indeholder en lang række forskellige antistoffer, hvoraf nogle kan påvirke blodprøver. Hvis du får taget en blodprøve efter at have fået KIOVIG, bedes du underrette den, der tager blodprøven, eller din læge om, at du har fået medicinen.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

- Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.
- Der har ikke været udført kliniske undersøgelser med KIOVIG med gravide eller ammende kvinder. Imidlertid har medicin indeholdende antistoffer været anvendt til gravide eller ammende kvinder, og det er blevet påvist, at der ikke kan forventes skadelige virkninger på spædbarnet.
- Hvis du ammer og får KIOVIG, kan antistofferne fra medicinen også findes i mælken. Derfor kan dit spædbarn måske blive beskyttet mod visse infektioner.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Patienter kan opleve bivirkninger (f.eks. svimmelhed eller kvalme) under behandling med KIOVIG, der kan påvirke evnen til at køre bil eller til at arbejde med værktøj eller maskiner. Hvis det sker, bør du vente, indtil bivirkningerne er gået over.

### 3. Sådan skal du bruge KIOVIG

KIOVIG er bestemt til at anvendes intravenøst (infusion i en vene). Din læge eller sygeplejerske giver dig den. Dosis og infusionshyppighed vil variere afhængigt af din tilstand og din kropsvægt.

Ved infusionens begyndelse får du KIOVIG med lav hastighed. Afhængigt af, hvordan du har det, kan din læge derefter gradvist øge infusionshastigheden.

#### Brug til børn og unge

Der gælder de samme indikationer, dosis og infusionshyppighed som for voksne til børn og teenagere (0-18 år).

#### Hvis du har brugt for meget KIOVIG

Hvis du får mere KIOVIG, end du bør have, kan dit blod blive for tykt (hyperviskøst). Dette kan især forekomme, hvis du er en patient, der er udsat for risiko, f.eks. en ældre patient eller en patient, der har problemer med nyrerne. Sørg for at drikke rigeligt med væske, så du ikke dehydrerer, og giv din læge besked, hvis du har kendte medicinske problemer.

### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Visse bivirkninger, f.eks. hovedpine eller rødmen, kan reduceres ved at nedsætte infusionshastigheden.

Nedenfor er en liste over bivirkninger, der er rapporteret med KIOVIG:

- Meget almindelige bivirkninger (kan ses hos flere end 1 ud af 10 patienter):  
Hovedpine, højt blodtryk, kvalme, udslæt, lokale reaktioner (f.eks. smerter og hævelse eller andre reaktioner på infusionsstedet), feber, træthed.
- Almindelige bivirkninger (kan ses hos op til 1 ud af 10 patienter):  
Bronkitis, almindelig forkølelse, lavt antal røde blodceller, hævede lymfekirtler, appetitløshed, søvnbesvær, angst, svimmelhed, migræne, følelseløshed eller snurren i huden, i en arm eller i et ben, nedsat følesans, øjenbetændelse, hurtige hjerteslag (puls), ansigtsrødme, hoste, løbende næse, kronisk hoste eller hvæsen (astma), tilstoppet næse, ondt i halsen, stakåndethed, diarré, opkastning, mavesmerter, fordøjelsesbesvær, blå mærker, kløe og nældefeber, eksem, rødme i huden, smerter i ryggen, ledsmerter, smerter i arme eller ben, muskelsmerter, muskelkramper, muskelsvaghed, kuldegysninger, væskeophobning under huden, influenzalignende sygdom, smerter eller ubehag i brystet, mangel på styrke eller svaghedsfølelse, utilpashed, kulderystelser.
- Ikke almindelige bivirkninger (kan ses hos op til 1 ud af 100 patienter):  
Kronisk infektion i næsen, svampeinfektioner, forskellige infektioner (i næsen eller halsen, nyrerne eller blæren), steril inflammation (betændelseslignende reaktion) i hjernehinden (aseptisk meningitis), alvorlige allergiske reaktioner, sygdomme i skjoldbruskkirtlen, overdrevent respons på stimuli, hukommelsesforstyrrelse, talebesvær, usædvanlig smag i munden, balanceforstyrrelse, ufrivillig rysten, smerter i øjet eller hævet øje, svimmelhed med fornemmelse af, at omgivelserne drejer rundt (vertigo), væske i mellemøret, kolde hænder og fødder, inflammation i en blodåre, hævelse i øre og hals, udspilet mave, hurtig opsvulmning af huden, akut inflammation i huden, koldsved, øget hudfølsomhed for sollys, voldsom sveddannelse også under søvn, muskeltrækninger, forhøjet indhold af serumprotein i urinen, trykken for brystet, varmfølelse, brændende fornemmelse i huden, hævelse, hurtig vejrtrækning, ændringer i blodprøveresultater.
- Hyppig ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):  
Ødelæggelse af røde blodceller, livstruende allergisk shock, forbigående slagtilfælde, slagtilfælde, lavt blodtryk, hjerteanfald, blodprop i en stor vene, blodprop i lungens hovedpulsåre, ophobning af væske i lungerne, positivt resultat af Coombs test, nedsat oxygenmætning i blodet, transfusionsrelateret akut lungeskade.

## Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn
- Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Brug ikke lægemidlet, hvis der iagttages småpartikler eller misfarvning.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
- Må ikke nedfryses.
- Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

## 6. PAKNINGSSTØRRELSER OG YDERLIGERE OPLYSNINGER

### KIOVIG indeholder

- Aktivt stof i KIOVIG: Humant normalt immunglobulin.
- 1 ml KIOVIG indeholder 100 mg humant protein, hvoraf mindst 98 % er immunglobulin G (IgG).
- Øvrige indholdsstoffer (hjælpesoffer): glycin og vand til injektionsvæsker.

### Udseende og pakningsstørrelser

KIOVIG er en infusionsvæske i hætteglas på 10, 25, 50, 100, 200 eller 300 ml Opløsningen er klar eller let uigennemsigtig og farveløs eller bleggul.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Wien  
Østrig

### Fremstiller

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

### Lietuva

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

**България**

Takeda България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

**Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

**Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tel. + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

**Malta**

Takeda HELLAS SA  
Tel: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
tel: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

Takeda Ελλάς ΑΕ  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

**Denne indlægsseddel blev senest ændret .**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om KIOVIG på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

---

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

**Indgivelsesmåde**

- KIOVIG må kun indgives intravenøst. Andre indgivelsesveje har ikke været vurderet.
- KIOVIG bør infunderes intravenøst med en begyndelseshastighed på 0,5 ml/kg kropsvægt/time i 30 minutter. Hvis dette tolereres godt, kan indgivelseshastigheden gradvist forøges til maksimalt 6 ml/kg kropsvægt/time. Kliniske data opnået med et begrænset antal patienter indikerer også, at voksne PID patienter kan tolerere en infusionshastighed på op til 8 ml/kg kropsvægt/time.
- Hvis fortynding til lavere koncentrationer er nødvendig inden infusion, kan KIOVIG fortyndes med 5 % glucoseinfusionsvæske til en slutkoncentration på 50 mg/ml (5 % immunglobulin).
- Enhver infusionsrelateret bivirkning bør behandles ved at nedsætte infusionshastigheden eller ved at standse infusionen.

**Særlige forholdsregler**

- Enhver infusionsrelateret bivirkning bør behandles ved at nedsætte infusionshastigheden eller ved at standse infusionen.
- Det anbefales, at hver gang KIOVIG indgives, noteres navn og batch nummer på præparatet.

**Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

**Særlige forholdsregler ved opbevaring**

- Efter fortynding anbefales omgående anvendelse. I-brug holdbarheden af KIOVIG efter fortynding med en 5 % glucoseinfusionsvæske til en slutkoncentration på 50 mg/ml (5 % immunglobulin) er blevet påvist til 21 dage ved 2 °C til 8 °C ligesom ved 28 °C til 30 °C, dog omfatter disse undersøgelser ikke den mikrobielle kontaminering og sikkerheds aspekter.

## Instruktioner for håndtering samt bortskaffelse

- Produktet skal have stuetemperatur eller kropstemperatur før anvendelsen.
- KIOVIG bør inden indgivelsen nøje undersøges visuelt for småpartikler og misfarvning. Kun klare til let uigennemsigtige og farveløse til bleggule opløsninger må indgives. Må ikke anvendes, hvis der iagttages småpartikler eller misfarvning.
- Hvis fortynding er nødvendig, anbefales 5 % glucoseinfusionsvæske. For at opnå en immunglobulin opløsning på 50 mg/ml (5 %) bør KIOVIG 100 mg/ml (10 %) fortyndes med samme volumen af glucoseinfusionsvæske. Det anbefales, at risikoen for mikrobiel kontaminering minimeres under fortynding.
- Ethvert uanvendt præparat samt affaldsmateriale skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

## Dosisanbefalinger

Indikation	Dosis	Hyppighed af infusioner
Erstatningsterapi ved primær immundefekt	startdosis: 0,4-0,8 g/kg  vedligeholdelsesdosis: 0,2-0,8 g/kg	hver 3.-4. uge for at opnå IgG-dalkoncentration på mindst 5-6 g/l
Erstatningsterapi ved sekundær immundefekt	0,2-0,4 g/kg	hver 3.-4. uge for at opnå IgG-dalkoncentration på mindst 5-6 g/l
<u>Immunmodulation:</u>		
Primær immune trombocytopeni	0,8-1 g/kg  eller  0,4 g/kg/døgn	på dag 1, muligvis gentaget en gang i løbet af 3 dage  i 2-5 dage
Guillain Barré syndromet	0,4 g/kg/døgn	i 5 dage
Kawasakis sygdom	2 g/kg	i én dosis kombineret med acetylsalicylsyre
Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP)	startdosis: 2 g/kg  Vedligeholdelsesdosis: 1 g/kg	i opdelte doser over 2-5 dage  hver 3. uge over 1-2 dage
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	startdosis: 2 g/kg  vedligeholdelsesdosis: 1 g/kg  eller 2 g/kg	givet over 2 – 5 dage  hver 2. – 4. uge  eller hver 4. – 8. uge over 2-5 dage