

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

KIOVIG 100 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humant normalt immunglobulin (IVIg)

En ml innehåller:

Humant normalt immunglobulin100 mg
(renhetsgrad minst 98% IgG)

Varje injektionsflaska à 10 ml innehåller: 1 g humant normalt immunglobulin
Varje injektionsflaska à 25 ml innehåller: 2,5 g humant normalt immunglobulin
Varje injektionsflaska à 50 ml innehåller: 5 g humant normalt immunglobulin
Varje injektionsflaska à 100 ml innehåller: 10 g humant normalt immunglobulin
Varje injektionsflaska à 200 ml innehåller: 20 g humant normalt immunglobulin
Varje injektionsflaska à 300 ml innehåller: 30 g humant normalt immunglobulin

Fördelning av IgG-subklasser (ungefärliga värden):

IgG₁ ≥ 56,9 %
IgG₂ ≥ 26,6 %
IgG₃ ≥ 3,4 %
IgG₄ ≥ 1,7 %

Maximalt innehåll av IgA är 140 mikrogram per ml.

Tillverkat av human plasma.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning

Lösningen är klar eller lätt opalescent och färglös eller svagt gul.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsterapi för vuxna samt barn och ungdomar (0-18 år) vid:

- Primära immunbristsyndrom (PID) med nedsatt produktion av antikroppar (se avsnitt 4.4).
- Sekundär immunbrist (SID) hos patienter som lider av svåra eller återkommande infektioner, ineffektiv antimikrobiell behandling och som har antingen **PSAF (proven specific antibody failure)*** eller en IgG-nivå i serum <4 g/l.

*PSAF = oförmåga att uppnå minst fördubblad IgG-antikroppstiter mot pneumokockpolysackaridvaccin och polyvalent peptidvaccin.

Immunmodulering hos vuxna samt barn och ungdomar (0-18 år) vid:

- Primär immuntrombocytopeni (ITP) hos patienter med stor blödningsrisk eller före kirurgi för att korrigera antalet trombocyter.
- Guillain-Barrés syndrom.
- Kawasaki sjukdom (tillsammans med acetylsalicylsyra, se 4.2).
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP).
- Multifokal motorisk neuropati (MMN).

4.2 Dosering och administreringsätt

Substitutionsterapi ska initieras och övervakas under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av immunbrist.

Dosering

Dosen och doseringen beror på indikationen.

Vid substitutionsterapi kan dosen behöva anpassas individuellt till varje patient beroende på farmakokinetik och kliniskt svar. Dos baserad på kroppsvikt kan kräva justering hos underviktiga eller överviktiga patienter.

Följande doseringar anges som vägledning.

Substitutionsterapi vid primära immunbristsyndrom

Doseringen bör resultera i en lägsta nivå för IgG (uppmätt före nästa infusion) på minst 5–6 g/l. Det tar tre till sex månader efter behandlingsstart att uppnå jämvikt (IgG-nivåer vid steady state). Den rekommenderade startdosen är 0,4–0,8 g/kg en gång, följt av minst 0,2 g/kg var tredje till fjärde vecka.

Den dos som krävs för att uppnå ett lägsta värde på 5-6 g/l är i storleksordningen 0,2–0,8 g/kg/månad. Doseringsintervallet när steady state uppnåtts varierar från 3 till 4 veckor.

Dalvärden för IgG bör mätas och bedömas i kombination med infektionsincidensen. För att minska frekvensen av bakteriella infektioner kan det bli nödvändigt att öka dosen och sikta på högre lägsta nivåer.

Hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella infektioner hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi för vilka antibiotikaproylax har misslyckats, hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella infektioner hos patienter med multipla myelom i platåfasen som inte svarat på pneumokockimmunisering, medfödd AIDS och återkommande bakteriella infektioner

Den rekommenderade dosen är 0,2-0,4 g/kg var tredje till var fjärde vecka.

Sekundär immunbrist (enligt definition i 4.1)

Den rekommenderade dosen är 0,2-0,4 g/kg var tredje till var fjärde vecka.

Dalvärden för IgG bör mätas och bedömas i kombination med infektionsincidensen. Doseringen bör justeras efter behov för att uppnå optimalt skydd mot infektioner. En ökning kan vara nödvändig hos patienter med kvarstående infektion, en dosminskning kan övervägas när patienten förblir infektionsfri.

Hypogammaglobulinemi hos patienter efter allogen hematopoietisk stamcellstransplantation

Den rekommenderade dosen är 0,2-0,4 g/kg var tredje till var fjärde vecka. Den lägsta nivån skall hållas över 5g/l.

Primär immuntrombocytopeni

Det finns två alternativa behandlingsprogram:

- 0,8-1 g/kg dag ett. Denna dos kan upprepas en gång inom 3 dagar
- 0,4 g/kg dagligen i två till fem dagar.

Behandlingen kan upprepas vid recidiv.

Guillain-Barrés syndrom

0,4 g/kg/dag i 5 dagar (doseringen kan upprepas vid recidiv).

Kawasakis sjukdom

2 g/kg som administreras som engångsdos. Patienterna bör samtidigt behandlas med acetylsalicylsyra.

Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)

Startdos: 2 g/kg uppdelad på 2-5 på varandra följande dagar.

Underhållsdoser:

1 g/kg under 1-2 på varandra följande dagar var tredje vecka.

Behandlingseffekten bör utvärderas efter varje cykel. Om ingen behandlingseffekt kan ses efter sex månader bör behandlingen sättas ut.

Om behandlingen är effektiv kan långtidsbehandling sättas in efter läkarens beslut baserat på patientens svar på behandling och underhållsbehandling. Dosering och intervall kan behöva anpassas efter den individuella sjukdomsutvecklingen.

Multifokal motorisk neuropati (MMN)

Startdos: 2 g/kg som ges i 2-5 på varandra följande dagar

Underhållsdos: 1 g/kg varannan till var fjärde vecka eller 2 g/kg var fjärde till var åttonde vecka.

Behandlingseffekten bör utvärderas efter varje cykel. Om ingen behandlingseffekt kan ses efter sex månader bör behandlingen sättas ut.

Om behandlingen är effektiv kan långtidsbehandling sättas in efter läkarens beslut baserat på patientens svar på behandling och underhållsbehandling. Dosering och intervall kan behöva anpassas efter den individuella sjukdomsutvecklingen.

Doseringsrekommendationerna sammanfattas i följande tabell:

Indikation	Dos	Doseringsintervall
Substitutionsterapi vid primär immunbrist	startdos: 0,4-0,8 g/kg underhållsdos: 0,2-0,8 g/kg	Var tredje till var fjärde vecka för att uppnå en lägsta IgG-nivå på minst 5-6 g/l
Substitutionsterapi vid sekundär immunbrist	0,2-0,4 g/kg	Var tredje till var fjärde vecka för att uppnå en lägsta IgG-nivå på minst 5-6 g/l
Medfödd AIDS	0,2-0,4 g/kg	Var tredje till var fjärde vecka

Indikation	Dos	Doseringsintervall
Hypogammaglobulinemi (< 4 g/l) hos patienter efter allogen hematopoietisk stamcellstransplantation	0,2–0,4 g/kg	Var tredje till var fjärde vecka för att uppnå en lägsta IgG-nivå över 5 g/l
<u>Immunmodulering:</u>		
Primär immuntrombocytopeni	0,8–1 g/kg eller 0,4 g/kg/dag	dag 1, upprepas eventuellt en gång inom 3 dagar i 2–5 dagar
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg/dag	i 5 dagar
Kawasakis sjukdom	2 g/kg	som engångsdos tillsammans med acetylsalicylsyra
Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP)	startdos: 2 g/kg underhållsdos: 1 g/kg	i uppdelade doser i 2–5 dagar var tredje vecka i 1–2 dagar
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	startdos: 2 g/kg underhållsdos: 1 g/kg eller 2 g/kg	som ges i 2–5 dagar varannan till var fjärde vecka eller var fjärde till var åttonde vecka i 2-5 dagar

Pediatrik population

Doseringen till barn och ungdomar (0-18 år) är inte annorlunda än till vuxna, eftersom doseringen för varje indikation anges efter kroppsvikt och justeras efter det kliniska resultatet av ovan nämnda tillstånd.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga tillgängliga belägg för att det krävs en dosjustering.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs såvida det inte är kliniskt motiverat, se avsnitt 4.4.

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs såvida det inte är kliniskt motiverat, se avsnitt 4.4.

Administreringsätt

För intravenös användning

Humant normalt immunglobulin ska ges som intravenös infusion med en initial hastighet på 0,5 ml/kg kroppsvikt/timme under 30 minuter. Om patienten tolererar detta väl (se avsnitt 4.4), kan administreringshastigheten gradvis ökas till max 6 ml/kg kroppsvikt/timme. Kliniska data från

ett begränsat antal patienter indikerar att vuxna patienter med primär immunbrist kan tolerera en infusionshastighet upp till 8 ml/kg kroppsvikt/timme. För fler försiktighetsmått, se avsnitt 4.4.

Om spädning innan infusion krävs kan KIOVIG spädas med 5% glukoslösning till en slutlig koncentration på 50 mg/ml (5% immunglobulin). För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

Infusionsrelaterade biverkningar ska behandlas genom att minska infusionshastigheten eller genom att avbryta infusionen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Överkänslighet mot humana immunglobuliner, speciellt hos patienter med antikroppar mot IgA.

Patienter med selektiv IgA-brist som utvecklat antikroppar mot IgA, eftersom administrering av en produkt som innehåller IgA kan leda till anafylaktisk reaktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Infusionsreaktion

Vissa allvarliga biverkningar (t.ex. huvudvärk, blodvallning, frossa, myalgi, väsande andning, takykardi, smärta i ländryggen, illamående och lågt blodtryck) kan bero på infusionshastigheten. Den rekommenderade infusionshastigheten som anges i avsnitt 4.2 måste följas noggrant. Patienterna måste övervakas och observeras noggrant för eventuella symtom under hela infusionsperioden.

Vissa biverkningar kan inträffa oftare

- vid hög infusionshastighet
- hos patienter som får humant normalt immunglobulin för första gången eller, i sällsynta fall, när den humana normala immunglobulinprodukten bytts ut eller när det gått lång tid sedan den senaste infusionen.
- hos patienter med obehandlad infektion eller underliggande kronisk inflammation.

Försiktighet

Eventuella komplikationer kan ofta undvikas genom att säkerställa att patienterna:

- inte är känsliga mot humant normalt immunglobulin genom att initialt infundera produkten långsamt (0,5 ml/kg kroppsvikt/timme),
- övervakas noggrant för eventuella symtom under hela infusionsperioden. Särskilt patienter som inte tidigare behandlats med humant normalt immunglobulin, patienter som bytt från en annan IVIg-produkt eller patienter hos vilka det har gått lång tid sedan den senaste infusionen ska övervakas på sjukhuset under den första infusionen samt under den första timmen därefter, för att upptäcka eventuella tecken på biverkningar. Alla andra patienter ska observeras i minst 20 minuter efter administrering.

Hos alla patienter kräver administrering av IVIg:

- adekvat väsketillförsel innan IVIg-infusionen startar
- övervakning av urinmängd
- övervakning av serumkreatininnivåer
- övervakning av tecken och symtom på trombos
- kontroll av blodviskositet hos patienter med risk för hyperviskositet
- att loopdiuretika inte används samtidigt (se 4.5).

Vid biverkningar måste antingen administreringshastigheten minskas eller infusionen avbrytas. Vilken behandling som krävs beror på typen av och svårighetsgraden på biverkningen.

Om spädning av KIOVIG till lägre koncentrationer krävs för patienter som har diabetes mellitus, kan användning av 5% glukoslösning för spädning behöva omvärderas.

Överkänslighet

Överkänsliga reaktioner är sällsynta.

Anafylaxi kan utvecklas hos patienter

- med odetekterbart IgA som har anti-IgA-antikroppar
- som tidigare har tolererat behandling med humant normalt immunglobulin

I händelse av chock ska medicinsk standardbehandling sättas in.

Tromboemboli

Det finns kliniska belegg för ett samband mellan IVIg-administrering och tromboemboliska händelser, t.ex. hjärtinfarkt, cerebrovaskulär händelse (inklusive stroke), lungembolism och djupa ventromboser, vilka antas vara relaterade till en relativ ökning av blodviskositet genom det höga inflödet av immunglobulin hos riskpatienter. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning och infusion av IVIg hos överviktiga patienter och patienter med riskfaktorer för trombotiska händelser (t.ex. en anamnes av ateroskleros, multipla kardiovaskulära riskfaktorer, hög ålder, nedsatt hjärtminutvolym, hypertoni, användning av östrogener, diabetes mellitus och kärlsjukdom eller trombotiska episoder i anamnesen, patienter med förvärvad eller ärftlig trombofili, hyperkoagulativa sjukdomar, patienter med långvarig immobilisering, patienter med uttalad hypovolemi och patienter med sjukdomar som ökar blodets viskositet, patienter med kvarliggande kärlkateter samt patienter som behandlas med högdos- och snabbinfusion).

Hyperproteinemi, ökad serumviskositet och påföljande relativ pseudohyponatremi kan inträffa hos patienter som får IVIg-terapi. Detta ska tas med i beräkningen av läkare, då insättande av behandling för äkta hyponatremi (som syftar till att minska fritt vatten i serum) hos dessa patienter kan leda till ytterligare ökad serumviskositet och en möjlig predisposition för tromboemboliska händelser.

Hos patienter som löper risk att drabbas av tromboemboliska biverkningar ska IVIg-produkter administreras med minsta möjliga infusionshastighet och dos.

Akut njursvikt

Fall av akut njursvikt har rapporterats hos patienter som får IVIg-terapi. Dessa inkluderar akut njursvikt, akut tubulär nekros, proximal tubulär nefropati och osmotisk nefros. I de flesta fall har riskfaktorer identifierats, t.ex. preexisterande njursvikt, diabetes mellitus, hypovolemi, övervikt, samtidig behandling med nefrotoxiska läkemedel, ålder över 65 år, sepsis, hyperviskositet eller paraproteinemi.

Njurparametrar bör utvärderas före infusion av IVIg, i synnerhet hos patienter som bedöms ha en potentiellt ökad risk att utveckla akut njursvikt, och därefter med lämpliga tidsintervall. Hos patienter som löper risk att drabbas av akut njursvikt bör IVIg-produkter administreras med minsta möjliga infusionshastighet och dos. I händelse av nedsatt njurfunktion bör utsättande av IVIg övervägas.

Dessa rapporter om njurdysfunktion och akut njursvikt har associerats med användningen av många av de registrerade IVIg-produkterna som innehåller olika hjälpämnen som exempelvis sackaros, glukos och maltos, men de som innehåller sackaros som stabilisator stod för en oproportionerlig del av det totala antalet. Hos riskpatienter kan man överväga att använda IVIg-produkter som inte innehåller dessa hjälpämnen. KIOVIG innehåller inte sackaros, maltos eller glukos.

Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)

Hos patienter som får IVIg (inklusive KIOVIG) har fall rapporterats av akut icke-kardiogent lungödem (transfusionsrelaterad akut lungskada (Transfusion Related Acute Lung Injury, TRALI)). TRALI karaktäriseras av svår hypoxi, dyspné, takypné, cyanos, feber och hypotoni. Symtom på TRALI utvecklas vanligen under eller inom 6 timmar efter en transfusion, ofta inom 1-2 timmar. Därför måste IVIg-mottagare övervakas för biverkningar och IVIg-infusionen måste omedelbart avbrytas i händelse av lungrelaterade biverkningar. TRALI är ett potentiellt livshotande tillstånd och kräver omedelbar intensivvård.

Aseptiskt meningitsyndrom (AMS)

Aseptiskt meningitsyndrom (AMS) har rapporterats förekomma i samband med IVIg-behandling. Syndromet börjar vanligen inom några timmar till 2 dagar efter IVIg-behandling. Studier av cerebrospinalvätska uppvisar frekvent positiva resultat med pleocytos med upp till flera tusen celler per mm³, övervägande från den granulocytiska serien, och förhöjda proteinnivåer med upp till flera hundra mg/dl. AMS kan förekomma oftare i samband med högdosbehandling med IVIg (2 g/kg).

Patienter som uppvisar sådana tecken och symtom bör genomgå noggrann neurologisk undersökning, inklusive studier av cerebrospinalvätska, för att andra orsaker till meningit ska kunna uteslutas.

Avbruten behandling med IVIg har lett till att AMS försvunnit inom några dagar utan sviter.

Enligt rapporter efter godkännandet för försäljning av KIOVIG observerades inget tydligt förhållande mellan AMS och högdosbehandling. En högre incidens av AMS sågs hos kvinnor.

Hemolytisk anemi

IVIg-produkter kan innehålla blodgruppsantikroppar som kan verka som hemolysiner och inducera immunglobulinbeläggning av erythrocyter *in vivo*, vilket orsakar en direkt antiglobulinreaktion (Coombs test) och i sällsynta fall hemolys. Hemolytisk anemi kan utvecklas efter IVIg-behandling på grund av förbättrad sekvestrering av röda blodkroppar (RBC). IVIg-mottagare ska övervakas för kliniska tecken och symtom på hemolys. (Se avsnitt 4.8).

Neutropeni/leukopeni

En tillfällig minskning av antalet neutrofiler och/eller episoder av neutropeni, ibland allvarliga, har rapporterats efter behandling med IVIg. Detta inträffar vanligen inom timmar eller dagar efter IVIg-administrering och försvinner spontant inom 7 till 14 dagar.

Interferens med serologisk testning

Efter infusion av immunglobulin kan den tillfälliga ökningen av de olika passivt överförda antikropparna i patientens blod leda till vilseledande positiva resultat vid serologiska tester.

Passiv överföring av antikroppar mot erythrocytantigener, t.ex. A, B, D kan påverka vissa serologiska tester för antikroppar mot röda blodkroppar, t.ex. direkt antiglobulintest (DAT, direkt Coombs test).

Administrering av KIOVIG kan leda till falskt positiva resultat i analyser som påvisar förekomst av beta-D-glukaner för att diagnostisera svampinfektion. Effekten kan kvarstå i flera veckor efter infusion av läkemedlet.

Virussäkerhet

KIOVIG är tillverkat av human plasma. Standardåtgärder för att förhindra infektioner till följd av användning av läkemedel framställda av humant blod eller human plasma inkluderar urval av givare,

test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för att inaktivera eller eliminera virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots det kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel framställda av humant blod eller human plasma administreras. Detta gäller även nya, hittills okända virus och andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses vara effektiva mot höljeförsedda virus som HIV, HBV och HCV samt för de icke höljeförsedda virusen HAV och parvovirus B19.

Det finns övertygande klinisk erfarenhet av att heptatit A eller parvovirus B19 inte överförs med immunglobuliner och det antas också att innehållet av antikroppar utgör ett viktigt bidrag till virussäkerheten.

Det rekommenderas bestämt att varje gång KIOVIG administreras till en patient ska produktens namn och satsnummer noteras för att en koppling mellan patienten och produktens satsnummer ska kunna upprätthållas.

Pediatrisk population

Det finns inga specifika pediatrika risker med avseende på någon av ovan nämnda biverkningar. Pediatrika patienter kan vara känsligare för höga volymer (se avsnitt 4.9).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande försvagade virusvacciner

Administrering av immunglobulin kan under en period om minst sex veckor och upp till tre månader minska effekten av levande försvagade vacciner, t.ex. mässling, röda hund, påssjuka och vattkoppor. Vänta minst tre månader efter administrering av läkemedlet innan patienten vaccineras med levande försvagade virusvacciner. För mässling kan försämrat anslag kvarstå i upp till 1 år. Patienter som får mässlingvaccin bör därför kontrolleras med avseende på antikroppar.

Spädning av KIOVIG med 5% glukoslösning kan leda till ökade blodglukosnivåer.

Loopdiuretika

Samtidig användning av loopdiuretika ska undvikas.

Pediatrisk population

De listade interaktionerna gäller både vuxna och barn.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Läkemedlets säkerhet vid användning under graviditet har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar och ska därför endast förskrivas med försiktighet till gravida och ammande kvinnor. IVIg-produkter har visat sig passera genom placentan, i ökande grad under den tredje trimestern. Klinisk erfarenhet med immunglobuliner tyder inte på skadliga effekter på graviditeten, fostret och det nyfödda barnet.

Amning

Immunglobuliner utsöndras i mjölken och kan bidra till att skydda det nyfödda barnet mot patogener som infekterar via slemhinna. Inga negativa effekter förväntas för det ammade nyfödda barnet/spädbarnet.

Fertilitet

Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder på att inga skadliga effekter på fertiliteten kan förväntas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan försämrats av vissa biverkningar som är förknippade med KIOVIG. Patienter som upplevt biverkningar under behandlingen bör vänta tills dessa avklingat innan de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar som frossa, huvudvärk, feber, yrsel, kräkningar, allergiska reaktioner, illamående, artralgi, lågt blodtryck och måttlig smärta i länd- och/eller korsryggen kan inträffa emellanåt.

I sällsynta fall kan humana normala immunglobuliner orsaka ett plötsligt blodtrycksfall och i enstaka fall anafylaktisk chock, även om patienten inte visat sig vara överkänslig vid tidigare administrering.

Fall av reversibel aseptisk meningit och sällsynta fall av övergående hudreaktioner (inklusive kutan lupus erythematosus – okänd frekvens) har setts vid användning av humant normalt immunglobulin. Reversibla hemolytiska reaktioner har observerats hos patienter, särskilt personer med blodgrupp A, B och AB. I sällsynta fall kan hemolytisk anemi som kräver transfusion utvecklas efter högdosbehandling med IVIg (se även avsnitt 4.4).

Ökning av serumkreatininnivån och/eller akut njursvikt har observerats.

Mycket sällsynt: Tromboemboliska komplikationer såsom hjärtinfarkt, stroke, lungembolism och djupa ventromboser.

Fall av transfusionsrelaterad akut lungskada, (Transfusion Related Acute Lung Injury, TRALI).

Lista över biverkningar i tabellform

De tabeller som presenteras nedan är uppdelade enligt organklassificeringen i MedDRA-systemet (klassificering av organsystem och föredragen term). Tabell 1 visar biverkningar från kliniska prövningar och tabell 2 visar biverkningar efter marknadsintroduktion.

Frekvenserna har utvärderats enligt följande begrepp: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1		
Biverkningsfrekvens i kliniska prövningar med KIOVIG		
MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Bronkit, nasofaryngit	Vanliga
	Kronisk sinuit, svampinfektion, infektion, njurinfektion, sinuit, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, bakteriell urinvägsinfektion, aseptisk meningit	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet	Anemi, lymfadenopati	Vanliga
Immunsystemet	Överkänslighet, anafylaktisk reaktion	Mindre vanliga

Tabell 1		
Biverkningsfrekvens i kliniska prövningar med KIOVIG		
MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Endokrina systemet	Thyreoidearubbnig	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Vanliga
Psykiska störningar	Insomnia, oro	Vanliga
	Irritabilitet	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Yrsel, migrän, parestesi, hypoestesi	Vanliga
	Amnesi, dysartri, dysgeusi, balansstörning, tremor	Mindre vanliga
Ögon	Konjunktivit	Vanliga
	Ögonsmärta, ögonsvullnad	Mindre vanliga
Öron och balansorgan	Vertigo, vätska i mellanörat	Mindre vanliga
Hjärtat	Takykardi	Vanliga
Blodkär	Högt blodtryck	Mycket vanliga
	Blodvallning	Vanliga
	Perifer kyla, flebit	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta, rinorré, astma, nästäppa, orofaryngeal smärta, dyspné	Vanliga
	Orofaryngeal svullnad	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	Mycket vanliga
	Diarré, kräkningar, magsmärta, dyspepsi	Vanliga
	Uppspänd buk	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Utslag	Mycket vanliga
	Kontusion, pruritus, urtikaria, dermatit, erytem	Vanliga
	Angioödem, akut urtikaria, kallsvette, ljuskänslighetsreaktion, nattsvette, hyperhidros	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta, artralgi, smärta i extremitet, myalgi, muskelspasmer, muskelsvaghet	Vanliga
	Muskelryckningar	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	Proteinuri	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Lokal reaktion (t.ex. smärta/svullnad/reaktion/pruritus vid infusionsstället), feber, trötthet	Mycket vanliga
	Frossa, ödem, influensaliknande symtom, obehagskänsla i bröstet, bröstsmärta, asteni, sjukdomskänsla, stelhet	Vanliga
	Tryck över bröstet, värmekänsla, brännande känsla, svullnad	Mindre vanliga
Undersökningar	Ökning av blodkolesterol, blodkreatinin och blodurea, minskning av antalet vita blodkroppar, förhöjt alaninaminotransferas, minskning av hematokrit och antalet röda blodkroppar, ökad andningsfrekvens	Mindre vanliga

Tabell 2		
Biverkningar efter marknadsintroduktion		
MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Hemolys	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Anafylaktisk chock	Ingen känd frekvens

Tabell 2		
Biverkningar efter marknadsintroduktion		
MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Övergående ischemisk attack, cerebrovaskulär händelse	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Myokardinfarkt	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Hypotoni, djup ventrombos	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Lungembolism, lungödem	Ingen känd frekvens
Undersökningar	Positivt direkt antiglobulintest (Coombs), minskad syremättnad	Ingen känd frekvens
Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer	Akut lungskada relaterad till transfusion	Ingen känd frekvens

Beskrivning av utvalda biverkningar

Muskelryckningar och muskelsvaghet rapporterades endast hos patienter med MMN.

Pediatrik population

Biverkningarnas frekvens, typ och allvarlighetsgrad hos barn är desamma som hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

För information om virussäkerhet, se avsnitt 4.4.

4.9 Överdoser

Överdoseringen kan leda till övervätskning och hyperviskositet, särskilt hos riskpatienter, t.ex. äldre patienter eller patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Yngre barn under fem års ålder kan vara särskilt känsliga för höga volymer. Därför ska dosen beräknas noggrant för denna population. Dessutom löper barn med Kawasakis sjukdom särskilt hög risk på grund av underliggande nedsatt hjärtfunktion, så dos och administreringsfrekvens ska kontrolleras noggrant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunsera och immunglobuliner: humana normala immunglobuliner för intravaskulär administrering, ATC-kod: J06BA02

Humant normalt immunglobulin innehåller i huvudsak immunglobulin G (IgG) med ett brett spektrum av antikroppar mot infektiösa agens.

Humant normalt immunglobulin innehåller de IgG-antikroppar som finns i den normala populationen. Det framställs normalt av poolad plasma från minst 1 000 donationer. Det har en fördelning av

immunglobulin G-subklasser som till stor del liknar den i normal human plasma. Adekvata doser av denna läkemedelsprodukt kan återställa onormalt låga nivåer av immunglobulin G till normala nivåer.

Verkningsmekanismen för andra indikationer än substitutionsterapi är inte helt klarlagd, men omfattar immunmodulerande effekter.

Pediatrik population

Det finns inga teoretiska eller observerade skillnader i immunglobulinernas verkningsätt hos barn jämfört med vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Humant normalt immunglobulin har en omedelbar och fullständig biotillgänglighet i patientens cirkulation efter intravenös administrering. Distributionen mellan plasma och extravaskulär vävnad sker relativt snabbt och efter cirka 3–5 dagar nås jämvikt mellan intra- och extravaskulära kompartiment.

De farmakokinetiska parametrarna för KIOVIG har fastställts i två kliniska studier på PID-patienter i Europa och USA. I dessa studier behandlades totalt 83 patienter som var minst 2 år gamla med doser på 300 till 600 mg/kg kroppsvikt var tredje till fjärde vecka i 6 till 12 månader. Medianvärdet av halveringstiden för IgG efter administrering av KIOVIG var 32,5 dagar. Halveringstiden kan variera från patient till patient, särskilt vid primär immunbrist. Läkemedlets farmakokinetiska parametrar sammanfattas i tabellen nedan. Alla parametrar har analyserats separat för de tre åldersgrupperna, barn (12 år eller yngre, n=5), ungdomar (13 till 17 år, n=10) och vuxna (18 år eller äldre, n=64). De värden som erhållits i studierna är jämförbara med parametrar som rapporterats för andra humana immunglobuliner.

Sammanfattning av de farmakokinetiska parametrarna för KIOVIG						
Parameter	Barn (12 år eller yngre)		Ungdomar (13 till 17 år)		Vuxna (18 år eller äldre)	
	Median	95% KI*	Median	95% KI	Median	95% KI
Terminal halveringstid (dagar)	41,3	20,2 till 86,8	45,1	27,3 till 89,3	31,9	29,6 till 36,1
C _{min} (mg/dl)/(mg/kg) (lägsta värde)	2,28	1,72 till 2,74	2,25	1,98 till 2,64	2,24	1,92 till 2,43
C _{max} (mg/dl)/(mg/kg) (högsta värde)	4,44	3,30 till 4,90	4,43	3,78 till 5,16	4,50	3,99 till 4,78
In vivo utbyte (%)	121	87 till 137	99	75 till 121	104	96 till 114
Utbyte (mg/dl)/(mg/kg)	2,26	1,70 till 2,60	2,09	1,78 till 2,65	2,17	1,99 till 2,44
AUC _{0-21d} (g·h/dl) (area under kurvan)	1,49	1,34 till 1,81	1,67	1,45 till 2,19	1,62	1,50 till 1,78

*KI-konfidensintervall

IgG och IgG-komplex bryts ner i det retikuloendoteliala systemets celler.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Immunglobuliner är normala beståndsdelar i människokroppen.

KIOVIGs säkerhet har visats i flera prekliniska studier. Prekliniska uppgifter visar ingen speciell risk för människor baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi och toxicitet.

Studier av toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet och reproduktionstoxicitet hos djur går inte att genomföra på grund av induktion och interferens av de antikroppar som utvecklas mot

heterologa proteiner. Eftersom klinisk erfarenhet inte ger några belägg för karcinogen potential hos immunglobuliner, har inga experimentella studier med heterogena arter utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycin

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel, inte heller med några andra IVIg-produkter.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Då spädning till lägre koncentrationer krävs, rekommenderas omedelbar användning efter spädningen. Hållbarhet under användning av KIOVIG efter spädning med 5% glukoslösning till en slutlig koncentration på 50 mg/ml (5%) immunglobulin har visats för 21 dagar vid 2°C till 8°C och vid 28°C till 30°C. Dessa studier tog dock ej hänsyn till den mikrobiella kontamineringen och säkerhetsaspekten.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej förvaras över 25 °C.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10, 25, 50, 100, 200 eller 300 ml lösning i injektionsflaskor (typ I-glas) med propp (bromobutyl). Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Produkten ska nå rums- eller kroppstemperatur före användning.

Om läkemedlet ska spädas rekommenderas 5% glukoslösning. För att erhålla en immunglobulinlösning om 50 mg/ml (5%), bör KIOVIG 100 mg/ml (10%) spädas med en lika stor volym glukoslösning. Risken för mikrobiell kontaminering ska minimeras vid spädning.

Produkten ska inspekteras visuellt med avseende på främmande partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen ska vara klar eller lätt opalescent och färglös till ljusgul. Lösningar som är grumliga eller innehåller avlagringar ska ej användas.

KIOVIG ska endast administreras intravenöst. Andra administreringsvägar har inte utvärderats.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien, Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 januari 2006
Datum för den senaste förnyelsen: 6 december 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING / GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsens anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

- **Officiellt frisläppande av tillverkningsatts**

Enligt artikel 114 i rådets direktiv 2001/83/EG, ska det officiella frisläppandet av tillverkningsatts föregås av en undersökning som görs av ett statligt laboratorium eller ett för ändamålet inrättat laboratorium.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Ej relevant.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Ej relevant.

**E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER
GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE
GODKÄNNANDET / FÖR GODKÄNNANDET I UNDANTAGSFALL**

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (1G, 2,5G, 5G, 10G, 20G OCH 30 G)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

KIOVIG 100 mg/ml, infusionsvätska, lösning
Humant normalt immunglobulin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Humant protein, 100 mg/ml, minst 98 % är IgG

Högsta innehåll av 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. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Glycin
Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning (10%)
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM DET ÄR NÖDVÄNDIGT.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej förvaras över 25 °C.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Österrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/329/001 1 g / 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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

KIOVIG

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Nationell unik kod inkluderad.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT INJEKTIONSFLASKA (5G, 10G, 20G OCH 30 G)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

KIOVIG 100 mg/ml, infusionsvätska, lösning
Humant normalt immunglobulin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Humant protein, 100 mg/ml, minst 98 % är IgG

Högsta innehåll av immunglobulin A (IgA): 140 mikrogram/ml.

5 g / 50 ml

10 g / 100 ml

20 g / 200 ml

30 g / 300 ml

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Glycin
Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning (10%)
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM DET ÄR NÖDVÄNDIGT.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej förvaras över 25 °C.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Österrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Nationell unik kod inkluderad.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT INJEKTIONSFLASKA (1 G)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

KIOVIG 100 mg/ml infusionsvätska, lösning
Humant normalt immunglobulin
Intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 g / 10 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT INJEKTIONSFLASKA (2,5 G)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

KIOVIG 100 mg/ml infusionsvätska, lösning
Humant normalt immunglobulin
Intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2,5 g / 25 ml

6. ÖVRIGT

Får ej förvaras över 25 °C.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

KIOVIG 100 mg/ml infusionsvätska, lösning Humant normalt immunglobulin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Det gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om:

1. Vad KIOVIG är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder KIOVIG
3. Hur du använder KIOVIG
4. Eventuella biverkningar
5. Hur KIOVIG ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad KIOVIG är och vad det används för

KIOVIG tillhör en grupp läkemedel som kallas immunglobuliner. Dessa läkemedel innehåller humana antikroppar, som också finns i ditt blod. Antikroppar hjälper kroppen att bekämpa infektioner. Läkemedel som KIOVIG används hos patienter som inte har tillräckligt med antikroppar i blodet och som ofta drabbas av infektioner. De kan också användas hos patienter som behöver ytterligare antikroppar för behandling av vissa inflammatoriska sjukdomar (autoimmuna sjukdomar).

KIOVIG används för

**Behandling av patienter som inte har tillräckligt med antikroppar (substitutionsterapi).
Det finns två grupper:**

1. Patienter med medfödd brist på antikropsproduktion (primära immunbristsyndrom).
2. Sekundär immunbrist hos patienter som lider av svåra eller återkommande infektioner, ineffektiv antimikrobiell behandling och som antingen har **specifik antikropsbrist (proven specific antibody failure, PSAF)*** eller en IgG-nivå i serum på <4 g/l.

*PSAF = oförmåga att uppnå minst fördubblad IgG-antikroppstiter mot pneumokockpolysackarid-vaccin och polyvalent peptidvaccin.

Behandling av patienter med vissa inflammatoriska sjukdomar (immunmodulering). Det finns fem grupper:

1. Patienter som inte har tillräckligt med blodplättar (primär immuntrombocytopeni) och som löper stor risk att drabbas av blödning eller som ska opereras inom kort.
2. Patienter som har en sjukdom som ger upphov till åtskilliga inflammationer i kroppens nerver (Guillain-Barrés syndrom).
3. Patienter som har en sjukdom som ger upphov till åtskilliga inflammationer i flera av kroppens organ (Kawasakis sjukdom).

4. Patienter som lider av ett sällsynt tillstånd som kännetecknas av långsamt progredierande asymmetrisk svaghet i extremiteterna utan förlust av känsel (multifokal motorisk neuropati, MMN).
5. Patienter som lider av kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP).

2. Vad du behöver veta innan du använder KIOVIG

Använd inte KIOVIG:

om du är allergisk mot immunglobuliner eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

t.ex. om du har en immunglobulin A-brist, du kan då ha antikroppar riktade mot immunglobulin A i ditt blod. Eftersom KIOVIG innehåller spårmängder av immunglobulin A (mindre än 0,14 mg/ml), kan du få en allergisk reaktion.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder KIOVIG.

Hur lång övervakning krävs under infusionen

- Du kommer att observeras noggrant under infusionen med KIOVIG för att säkerställa att du inte drabbas av en reaktion. Din läkare kommer att säkerställa att den hastighet som KIOVIG ges med passar dig.
- Om KIOVIG administreras i hög hastighet, om du lider av ett tillstånd med låga halter av antikroppar i blodet (hypo- eller agammaglobulinemi), om du inte har fått det här läkemedlet tidigare eller om det var länge sedan du fick det senast (t.ex. flera veckor), kan risken för biverkningar vara större. I sådana fall kommer du att övervakas noggrant under infusionen och en timme efter att infusionen avslutats.
- Om du redan har fått KIOVIG tidigare och fick den senaste behandlingen nyligen, kommer du bara att observeras under infusionen och under minst 20 minuter efter infusionen.

Om infusionshastigheten måste minskas eller infusionen avbrytas

I sällsynta fall kan din kropp tidigare ha reagerat på specifika antikroppar och kan då vara känslig för läkemedel som innehåller antikroppar. Detta gäller särskilt om du lider av immunglobulin A-brist. I dessa sällsynta fall kan du drabbas av allergiska reaktioner som plötsligt blodtrycksfall eller chock, även om du fått behandling med läkemedel som innehåller antikroppar tidigare.

Om du upplever en reaktion under infusionen med KIOVIG tala om det för din läkare med en gång. Beroende på din läkares beslut kan infusionshastigheten minskas eller infusionen avbrytas helt.

Speciella patientgrupper

- Din läkare kommer att vara extra försiktig om du är överviktig, äldre, diabetiker eller har högt blodtryck, låg blodvolym (hypovolemi) eller problem med blodkärlen (kärtsjukdomar). Vid dessa tillstånd kan immunglobulinerna öka risken för hjärtinfarkt, slaganfall, lungembolism eller djup ventrombos. Detta är dock mycket sällsynt.
Tala om för din läkare om du är diabetiker. Trots att KIOVIG inte innehåller socker kan det spädas med en särskild sockerlösning (5% glukos), vilket kan påverka din blodsockernivå.
- Din läkare kommer också att vidta särskilda försiktighetsåtgärder om du har eller tidigare har haft problem med njurarna, eller om du tar läkemedel som kan skada njurarna (nefrotoxiska läkemedel), eftersom det finns en mycket liten risk för akut njursvikt.
Tala om för din läkare om du har en njursjukdom. Din läkare kommer att välja en lämplig intravenös immunglobulinbehandling för dig.

Information om ursprungsmaterialet i KIOVIG

KIOVIG är framställt av human plasma (den del av blodet som utgörs av vätska). När läkemedel framställs av humant blod eller human plasma vidtas ett antal åtgärder för att förhindra att infektioner överförs till patienter. Detta inkluderar noggrant urval av blod- och plasmagivare för att säkerställa att de som kan bära på infektioner har uteslutits och test av alla donationer och plasmapooler för tecken på virus eller infektioner. Vid bearbetning av blodet eller plasman vidtar tillverkarna också åtgärder som kan inaktivera eller ta bort virus. Trots de här åtgärderna kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas vid administrering av läkemedel framställda av humant blod eller human plasma. Det här gäller också nya, hittills okända virus eller andra typer av infektioner.

De åtgärder som vidtagits för tillverkning av KIOVIG anses vara effektiva för höljeförsedda virus, t.ex. humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus och hepatit C-virus och för icke-höljeförsedda hepatit A-virus och parvovirus B19. KIOVIG innehåller också antikroppar som kan förhindra en infektion med hepatit A-virus eller parvovirus B19.

Andra läkemedel och KIOVIG

Tala med läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Om du har vaccinerat dig under de senaste sex veckorna och upp till tre månader kan infusion av immunglobuliner som KIOVIG påverka effekten av vissa levande virusvacciner, t.ex. mässling, röda hund, påssjuka och vattkoppor. När du fått dessa immunglobuliner kan du därför behöva vänta upp till tre månader innan du kan få levande försvagat vaccin. Du kan behöva vänta upp till ett år efter att du fått immunglobuliner innan du kan få mässlingvaccin.

Effekter på blodprover

KIOVIG innehåller en mängd olika antikroppar och vissa av dessa kan påverka blodprover. Om du tar ett blodprov efter att du fått KIOVIG, ska du informera den som tar provet eller läkaren om att du fått detta läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.
- Inga kliniska studier har gjorts med KIOVIG på gravida och ammande kvinnor. Läkemedel som innehåller antikroppar har dock använts av gravida och ammande kvinnor och det har visat att det inte finns några skadliga effekter på graviditeten eller det väntade barnet.
- Om du ammar och tar KIOVIG kan antikropparna även finnas i bröstmjölken. Därför kan ditt barn vara skyddat mot vissa infektioner.

Körförmåga och användning av maskiner

Patienter kan uppleva biverkningar (till exempel yrsel och illamående) under behandlingen med KIOVIG, vilket kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om detta inträffar bör du vänta tills reaktionen har försvunnit.

3. Hur du använder KIOVIG

KIOVIG är avsett för intravenös administrering (infusion i en ven). Det är läkaren eller sjuksköterskan som ger dig infusionen. Doseringen och infusionshastigheten varierar beroende på ditt tillstånd och din kroppsvikt.

I början av infusionen får du KIOVIG med långsam hastighet. Beroende på hur du mår, kan din läkare därefter sakta öka infusionshastigheten.

Användning för barn och ungdomar

Samma indikationer, dos och infusionsfrekvens som för vuxna gäller för barn och ungdomar (0 till 18 år).

Om du har använt för stor mängd av KIOVIG

Om du får mer KIOVIG än du borde, kan ditt blod bli för tjockt (hyperviskositet). Det kan framförallt hända om du är en riskpatient, t.ex. om du är äldre eller om du har njurproblem. Drick tillräckligt med vätska så att du inte blir uttorkad och informera din läkare om du har kända medicinska problem.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Vissa biverkningar, till exempel huvudvärk och rodnad, kan reduceras genom minskad infusionshastighet.

Nedan följer en lista över biverkningar som rapporterats med KIOVIG:

- Mycket vanliga biverkningar (kan uppträda hos fler än 1 av 10 personer):
Huvudvärk, högt blodtryck, illamående, hudutslag, lokala reaktioner vid infusionsstället (t.ex. smärta och svullnad), feber, trötthet.
- Vanliga biverkningar (kan uppträda hos upp till 1 av 10 personer):
Bronkit, vanlig förkylning, lågt antal röda blodkroppar, svullna lymfkörtlar, minskad aptit, sömnsvårigheter, oro, yrsel, migrän, domningar eller stickningar i huden eller i armar eller ben, nedsatt beröringskänslighet, ögoninflammation, snabb puls, rodnad, hosta, snuva, kronisk hosta eller väsande andning (astma), täppt näsa, halsont, andfåddhet, diarré, kräkningar, magont, matsmältningsbesvär, blåmärken, klåda och nässelfeber, hudinflammation, hudrodnad, ryggont, ledvärk, smärta i armar eller ben, muskelsmärta, muskelkramp, muskelsvaghet, frossa, vätskeansamling under huden, influensaliknande sjukdom, smärta eller obehagskänslor i bröstet, orkeslöshet eller svaghetskänsla, opasslighet, frossa med skakningar.
- Mindre vanliga biverkningar (kan uppträda hos upp till 1 av 100 personer):
Kronisk infektion i näsan, svampinfektioner, olika infektioner (i näsa och hals, njurar eller urinblåsa), steril hjärnhinneinflammation, allvarlig allergisk reaktion, sköldkörtelrubbing, överdrivet svar på stimuli, försämrat minne, talsvårigheter, ovanlig smak i munnen, försämrad balans, ofrivilliga darrningar, ont eller svullnad i ögonen, svindel, vätska i mellanörat, perifer kyla, veninflammation, svullnad i öra och hals, uppspänd buk, plötslig hudsvullnad, akut inflammation i huden, kallsvettningar, starkare hudreaktion mot solljus, överdrivna svettningar under sömnen, muskelryckningar, förhöjda nivåer av serumprotein i urinen, tryck över bröstet, värmekänsla, brännande känsla, svullnad, ökad andningsfrekvens, förändringar i blodprovresultat.
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):
Destruktion av röda blodkroppar, livshotande allergisk chock, övergående stroke, stroke, lågt blodtryck, hjärtattack, blodlevring i en större ven, blodlevring i lungans huvudartär, ansamling av vätska i lungan, positivt resultat på Coombs test, minskad syremättnad i blodet, akut lungskada relaterad till transfusion.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur KIOVIG ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Använd inte detta läkemedel om främmande partiklar eller missfärgning ses.
- Får ej förvaras över 25 °C.
- Får ej frysas.
- Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är humant normalt immunglobulin
- 1 ml KIOVIG innehåller 100 mg humant protein av vilket minst 98% är immunglobulin G (IgG).
- Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är glycin och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

KIOVIG är en infusionsvätska, lösning i injektionsflaskor om 10, 25, 50, 100, 200 eller 300 ml. Lösningen är klar eller svagt ogenomskinlig och färglös eller ljusgul. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Österrike
Tel.: +44(0)1256 894 959
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Administreringsätt

- KIOVIG ska endast administreras intravenöst. Andra administreringsätt har inte utvärderats.
- KIOVIG ska ges som intravenös infusion med en initial hastighet på 0,5 ml/kg kroppsvikt/timme under 30 minuter. Om patienten tolererar detta väl, kan administreringshastigheten gradvis ökas till max 6 ml/kg kroppsvikt/timme. Kliniska data från ett begränsat antal patienter indikerar att vuxna patienter med primär immunbrist kan tolerera en infusionshastighet upp till 8 ml/kg kroppsvikt/timme.
- Om spädning innan infusion krävs kan KIOVIG spädas med 5% glukoslösning till en slutlig koncentration på 50 mg/ml (5% immunglobulin).
- Eventuella infusionsrelaterade biverkningar ska behandlas genom att minska infusionshastigheten eller avbryta infusionen.

Särskilda försiktighetsåtgärder

- Infusionsrelaterade biverkningar ska åtgärdas genom att minska infusionshastigheten eller genom att avbryta infusionen.
- Det rekommenderas att notera produktens namn och satsnummer varje gång KIOVIG administreras.

Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

Särskilda förvaringsanvisningar

- Omedelbar användning rekommenderas efter spädning till lägre koncentration. Hållbarhet under användning av KIOVIG efter spädning med 5% glukoslösning till en slutlig koncentration på 50 mg/ml (5% immunglobulin) har visats för 21 dagar vid 2°C till 8°C och vid 28°C till 30°C. Dessa studier tog dock ej hänsyn till den mikrobiella kontamineringen och säkerhetsaspekten.

Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

- Produkten ska nå rums- eller kroppstemperatur före användning.
- KIOVIG ska inspekteras visuellt med avseende på främmande partiklar och missfärgning före administrering. Endast klara till lätt opalescenta och färglösa till ljusgula lösningar ska administreras. Använd ej om främmande partiklar eller missfärgning ses.
- Om läkemedlet ska spädas rekommenderas 5% glukoslösning. För att erhålla en immunglobulinlösning om 50 mg/ml (5%), bör KIOVIG 100 mg/ml (10%) spädas med en lika stor volym glukoslösning. Det rekommenderas att risken för mikrobiell kontaminering minimeras under spädning.
- Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

Doseringsrekommendationer

Indikation	Dos	Doseringsintervall
Substitutionsterapi vid primär immunbrist	startdos: 0,4–0,8 g/kg underhållsdos: 0,2–0,8 g/kg	Var tredje till var fjärde vecka för att uppnå en lägsta IgG-nivå på 5–6 g/l
Substitutionsterapi vid sekundär immunbrist	0,2–0,4 g/kg	Var tredje till var fjärde vecka för att uppnå en lägsta IgG-nivå på 5–6 g/l
Barn och ungdomar med AIDS	0,2–0,4 g/kg	Var tredje till var fjärde vecka
Hypogammaglobulinemi (< 4 g/l) hos patienter efter allogen hematopoietisk stamcellstransplantation	0,2–0,4 g/kg	Var tredje till var fjärde vecka för att uppnå en lägsta IgG-nivå över 5 g/l
<u>Immunmodulering:</u>		
Primär immuntrombocytopeni	0,8–1 g/kg eller 0,4 g/kg/dag	dag 1, upprepas eventuellt en gång inom 3 dagar i 2–5 dagar
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg/dag	i 5 dagar
Kawasakis sjukdom	2 g/kg	som engångsdos tillsammans med acetylsalicylsyra
Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP)	startdos: 2 g/kg underhållsdos: 1 g/kg	uppdelade doser i 2–5 dagar var tredje vecka i 1–2 dagar
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	startdos: 2 g/kg underhållsdos: 1 g/kg eller 2 g/kg	som ges i 2–5 dagar varannan till var fjärde vecka eller var fjärde till var åttonde vecka i 2-5 dagar