

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nanogam 100 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

Yksi ml sisältää 100 mg ihmisen normaalia immunoglobuliinia (puhtaus vähintään 95 % IgG:tä)

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää: 1 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
Yksi 25 ml:n injektiopullo sisältää: 2,5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
Yksi 50 ml:n injektiopullo sisältää: 5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
Yksi 100 ml:n injektiopullo sisältää: 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
Yksi 200 ml:n injektiopullo sisältää: 20 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
Yksi 300 ml:n injektiopullo sisältää: 30 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

IgG-alaluokkien jakauma on seuraava (keskimääräiset arvot):

IgG ₁	64,9 %
IgG ₂	31,8 %
IgG ₃	2,8 %
IgG ₄	0,5 %

IgA-pitoisuus on korkeintaan 12 mikrogrammaa/ml.

Valmistettu luovuttajien plasmasta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Liuos on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Korvaushoito aikuisilla sekä lapsilla ja nuorilla (0–18-vuotiailla) seuraavissa tapauksissa:

- Primaarit immuunipuutosoireyhtymät, joissa vasta-aineiden tuotanto on heikentynyt (ks. kohta 4.4).
- Hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteeri-infektiot potilailla, joilla on krooninen lymfosyyttinen leukemia ja joilla antibioottiprofylaksi on epäonnistunut.
- Hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteeri-infektiot tasannevaiheen multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla, joilla ei ole saatu vastetta pneumokokkrokotukseen.
- Hypogammaglobulinemia allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron jälkeen.
- Synnynnäinen AIDS ja toistuvat bakteeri-infektiot.

Immunomodulaatio aikuisilla sekä lapsilla ja nuorilla (0–18-vuotiailla) seuraavissa tapauksissa:

- Primaarinen immuunitrombosytopenia (ITP) potilailla, joilla on suuri verenvuotoriski, tai ennen kirurgista toimenpidettä verihiutale määrän korjaamiseksi.
- Guillain-Barrén oireyhtymä.
- Kawasakin tauti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos ja annostusohjelma määräytyvät käyttöaiheen mukaan.

KORVAUSHOITO

Hoidon aloittaa ja sitä valvoo immuunipuutosten hoitoon perehtynyt lääkäri.

Korvaushoidossa annostus saattaa olla tarpeen määrittää jokaiselle potilaalle yksilöllisesti farmakokineettisen ja kliinisen vasteen mukaan. Seuraavat annostusohjelmat ovat ohjeellisia.

Korvaushoito primaareissa immuunipuutosoireyhtymissä

Annostusohjelman avulla tulisi saavuttaa vähintään 5–6 g/l:n IgG-pohjataso (mitataan ennen seuraavaa infuusiota). Hoidon aloittamisesta tasapainotilan saavuttamiseen kuluu 3–6 kuukautta. Suositusaloitusannos on 0,4–0,8 g/kg kerta-annoksena, minkä jälkeen annetaan vähintään 0,2 g/kg 3–4 viikon välein.

Pohjatason 5–6 g/l saavuttamiseen tarvittava annos on suuruusluokaltaan 0,2–0,8 g/kg/kk. Vakaan tilan saavuttamisen jälkeen annosväli on 3–4 viikkoa.

Pohjatasot on mitattava ja arvioitava infektioiden esiintymisen yhteydessä. Infektiomäärien pienentämiseksi voi olla tarpeen suurentaa annosta ja tähdätä korkeampiin pohjatasoihin.

Hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteeri-infektiot potilailla, joilla on krooninen lymfosyyttinen leukemia ja joilla antibioottiprofylaksi on epäonnistunut; hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteeri-infektiot tasannevaiheen multipelien myeloomaa sairastavilla potilailla, joilla ei ole saatu vastetta pneumokokkrokotukseen; synnynnäinen AIDS ja toistuvat bakteeri-infektiot

Suositusannos on 0,2–0,4 g/kg joka kolmas tai neljäs viikko.

Hypogammaglobulinemia potilailla allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron jälkeen

Suosittelut annos on 0,2–0,4 g/kg 3–4 viikon välein. Pohjatasojen tulee pysyä yli 5 g:ssa/l.

IMMUNOMODULAATIO

Primaarinen immuunitrombosytopenia

Hoitoaikatauluissa on 2 vaihtoehtoa:

- 0,8–1,0 g/kg ensimmäisenä päivänä; tämä annos voidaan toistaa kerran 3 päivän sisällä.
- 0,4 g/kg annettuna kerran vuorokaudessa 2–5 päivän ajan.

Hoito voidaan toistaa, jos potilaalla esiintyy relapsi.

Guillain-Barrén oireyhtymä

0,4 g/kg/vrk 5 päivän ajan.

Kawasakin tauti

1,6–2,0 g/kg on annettava useana annoksena 2–5 päivän ajan tai 2,0 g/kg yhtenä annoksena. Potilaille olisi annettava samanaikaisesti asetyyლისალიssyylihappolääkitys.

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto annossuosituksista:

Käyttöaihe	Annos	Infuusioiden antoväli
<i>KORVAUSHOITO</i>		
Primaarit immuunipuutosoireyhtymät, joissa vasta-aineiden tuotanto on heikentynyt	- aloitusannos: 0,4–0,8 g/kg - tämän jälkeen: 0,2–0,8 g/kg	3–4 viikon välein vähintään 5–6 g/l:n IgG-pohjatason saavuttamiseksi
Sekundaarisen immuunipuutoksen korvaushoito	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein
Hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteerinfektiot potilailla, joilla on krooninen lymfosyyttinen leukemia ja joilla antibioottiprofylaksi on epäonnistunut.	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein vähintään 5–6 g/l:n IgG-pohjatason saavuttamiseksi
Hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteerinfektiot tasanvaiheen multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, joilla ei ole saatu vastetta pneumokokkrokotukseen.	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein vähintään 5–6 g/l:n IgG-pohjatason saavuttamiseksi
Hypogammaglobulinemia (< 4 g/l) allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirron jälkeen	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein yli 5 g/l:n IgG-pohjatason saavuttamiseksi
Syynnäinen AIDS ja toistuvat bakteerinfektiot	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein
<i>IMMUNOMODULAATIO</i>		
Primaarinen immuunitrombosytopenia (ITP) potilailla, joilla on suuri verenvuotoriski, tai ennen kirurgista toimenpidettä verihiutalemäärän korjaamiseksi.	0,8–1,0 g/kg tai 0,4 g/kg/vrk	ensimmäisenä päivänä, mahdollinen toisto kerran 3 päivän kuluessa 2–5 päivän ajan
Guillain-Barrén oireyhtymä	0,4 g/kg/vrk	5 päivän ajan
Kawasakin tauti	1,6–2,0 g/kg tai 2,0 g/kg	useana annoksena 2–5 päivän ajan asetyyლისალიssyylihapon kanssa yhtenä annoksena asetyyლისალიssyylihapon kanssa

Pediatriset potilaat

Annostus lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaille) ei eroa aikuisten annostuksesta, koska kaikkien käyttöaiheiden annostus on annettu ruumiinpainon mukaan ja mukautettu yllä mainittujen tilojen kliniseen tulokseen.

Antotapa

Laskimoon.

Ihmisen normaali immunoglobuliini annetaan infuusiona laskimoon alkaen nopeudella 0,5 ml/kg/h 20 minuutin ajan. Jos valmiste on hyvin siedetty (ks. kohta 4.4), antonopeus voidaan asteittain nostaa 1,0 ml:aan/kg/h 20 minuutin ajaksi ja tämän jälkeen ensi kertaa lääkettä käyttävillä enintään 3,0 ml:aan/kg/h. Aikuispotilailla, jotka saavat säännöllisesti Nanogamia ja joilla on hyvä toleranssi, antonopeus voidaan nostaa enintään 7,0 ml:aan/kg/h.

Annosteltaessa suuria määriä Nanogamia voidaan käyttää etyyliivinyliasetaatipusseja. Katso kohta 6.6.

Nestetasapainoa, verensokeripitoisuutta ja seerumin elektrolyyttipitoisuuksia voi olla tarpeen seurata ennen antoa ja sen aikana (ks. kohdat 4.4, 4.5, 4.6 ja 4.8).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys ihmisen immunoglobuliineille, etenkin kun potilaan veressä on IgA-vasta-aineita.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää apuaineena glukoosia 50 mg/ml. Tämä on otettava huomioon, jos potilaalla on piilevä diabetes (jolloin voi ilmetä ohimenevää glukosuriaa), diabetes tai jos potilas noudattaa vähäsokerista ruokavaliota. Akuutti munuaisten vajaatoiminta, ks. alla.

Tietyt vakavat haittavaikutukset saattavat olla riippuvaisia valmisteen infuusionopeudesta. Kohdassa 4.2 annettua infuusionopeussuositusta on noudatettava tarkoin. Potilaita on seurattava tarkoin oireiden varalta koko infuusion annon ajan.

Tiettyjä haittavaikutuksia voi esiintyä yleisemmin:

- suuren infuusionopeuden yhteydessä
- potilailla, jotka saavat ihmisen normaalia immunoglobuliinia ensi kertaa, tai harvinaisissa tapauksissa, kun valmistetta vaihdetaan, tai kun edellisestä infuusiosta on kulunut pitkä aika.

Mahdolliset komplikaatiot voidaan usein välttää varmistamalla, että:

- potilas ei ole yliherkkä ihmisen normaalille immunoglobuliinille antamalla valmiste ensin hitaasti (0,01 ml/kg/min)
- potilaan tilaa seurataan tarkoin mahdollisten oireiden varalta koko infuusion ajan. Erityisesti potilaita, jotka eivät ole ennen saaneet ihmisen normaalia immunoglobuliinia, joiden hoito vaihdetaan toisesta IVIg-valmisteesta tähän valmisteeseen tai joilla edellisestä infuusiosta on kulunut pitkä aika, tulee seurata ensimmäisen infuusion aikana ja ensimmäisen tunnin ajan sen jälkeen mahdollisten haittavaikutusten merkkien havaitsemiseksi. Kaikkia muita potilaita tulee seurata vähintään 20 minuuttia annon jälkeen.

Jos haittavaikutuksia ilmenee, infuusionopeutta pitää hidastaa tai infuusio on lopetettava. Tarvittava hoito riippuu haittavaikutuksen laadusta ja vakavuudesta.

Sokin saanutta potilasta hoidetaan yleisten sokinhoito-ohjeiden mukaisesti.

IVIg:n anto edellyttää kaikilla potilailla:

- riittävää nesteytystä ennen IVIg-infuusion aloittamista
- virtsanerityksen seurantaa
- seerumin kreatiiniinitasojen seurantaa
- samanaikaisen ns. loop-diureettien käytön välttämistä.

Yliherkkyys

Todelliset yliherkkyysreaktiot ovat harvinaisia. Niitä voi esiintyä, kun potilaalla on anti-IgA-vasta-aineita.

IVIg-valmiste ei ole indikoitu potilaille, joilla on selektiivinen IgA-puutos, missä IgA-puutos on ainoa poikkeavuus.

Ihmisen normaali immunoglobuliini voi aiheuttaa joissakin harvoissa tapauksissa verenpaineen laskua, josta seuraa anafylaktinen reaktio, vaikka potilaat olisivat aikaisemmin sietäneet hoitoja ihmisen normaalilla immunoglobuliinilla.

Tromboembolia

IVIg-hoidon ja tromboembolisten tapahtumien kuten sydäninfarktin, aivoverenkiertohäiriön (mukaan lukien aivohalvaus), keuhkoveritulpan ja syvän laskimotukoksen yhteydestä on kliinisiä todisteita. Näiden arvellaan johtuvan veren suhteellisen viskositeetin lisääntymisestä, kun immunoglobuliinia infusoidaan nopeasti riskiryhmien potilaille. On oltava erityisen varovainen, kun IVIg-hoitoa ja infuusiota määrätään ylipainoisille potilaille ja potilaille, joilla on ennestään tromboottisia riskitekijöitä. Tällaisia tekijöitä ovat korkea ikä, korkea verenpaine, diabetes mellitus, anamneesissa verisuonisairaudet tai verisuonitukokset, hankittu tai peritty tromboositaipumus, pitkään liikkumattomana olo, vaikea hypovolemia sekä veren viskositeettia lisäävät sairaudet.

Potilaille, joilla on tromboembolisten haittavaikutusten riski, IVIg-valmisteita pitää infusoida vähimmäisnopeudella, ja annoksen on oltava oikea.

Akuutti munuaisten vajaatoiminta

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu potilailla, jotka saavat IVIg-hoitoa. Useimmissa tapauksissa on tunnistettu riskitekijöitä, kuten aiempi munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus, hypovolemia, ylipaino, samanaikaisesti käytetyt munuaistoksiset lääkevalmisteet ja yli 65 vuoden ikä.

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa, IVIg-hoidon keskeyttämistä pitää harkita. Vaikka munuaisten toimintahäiriöitä ja munuaisten äkillistä vajaatoimintaa on yhdistetty useiden myyntiluvan saaneiden IVIg-tuotteiden käyttöön, jotka sisältävät eri apuaineita kuten sakkaroosia, glukoosia tai maltoosia, sakkaroosia stabilointiaineena sisältävien tuotteiden osuus on erityisen suuri tästä kokonaismäärästä. Riskipotilaille voidaan harkita sellaisten IVIg-valmisteiden käyttöä, jotka eivät sisällä näitä apuaineita. Nanogam sisältää glukoosia (ks. apuaineet yllä). Nanogam ei sisällä sakkaroosia tai maltoosia.

Potilaille, joilla on akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski, IVIg-valmisteita pitää infusoida vähimmäisnopeudella, ja annoksen on oltava oikea.

Hyponatremia

Glukoosin anto laskimoon voi potilaan kyvystä metaboloida glukoosia ja perussairaudesta riippuen aiheuttaa elektrolyytihäiriöitä ja etenkin hypo- tai hyperosmoottista hyponatremiaa.

Akuutin hyponatremian riski on erityisen suuri potilailla, joilla on ei-osmoottista antidiureettisen hormonin vapautumista (jota aiheuttaa esim. akuutti sairaus, kipu, leikkauksenjälkeinen rasitus, infektiot, palovammat ja keskushermoston sairaudet), sydän-, maksa- tai munuaissairaus tai jotka ovat altistuneet vasopressiiniagonisteille ja muille seerumin natriumpitoisuutta mahdollisesti pienentäville lääkkeille (ks. kohta 4.5).

Akuutti hyponatremia voi aiheuttaa akuuttia aivoturvotusta ja hengenvaarallisen aivovamman.

Lapsilla, hedelmällisessä iässä olevilla naisilla ja potilailla, joiden aivojen komplianssi on heikentynyt (esim. aivokalvotulehduksen, kallonsisäisen verenvuodon tai aivoruhjeen vuoksi), on erityisen suuri hyponatremian aiheuttaman hengenvaarallisen aivoturvotuksen riski.

Aseptinen aivokalvontulehdusoireyhtymä (AMS)

Aseptista aivokalvontulehdusoireyhtymää on raportoitu esiintyvän IVIg-hoidon yhteydessä. IVIg-hoidon keskeytys on lievittänyt AMS-oireet usean päivän kuluessa ilman jälkiseurauksia. Oireyhtymä alkaa yleensä useita tunteja tai enintään 2 vuorokautta IVIg-hoidon jälkeen. Aivoselkäydinnesteen tutkimuksissa löytyy usein pleosytoosia, jopa useita tuhansia soluja/mm³, jotka ovat pääasiassa granulosyyttejä, sekä kohonneita proteiinitasoja, jopa monta sataa mg/dl.

AMS saattaa esiintyä useammin IVIg-hoidon yhteydessä silloin, kun annokset ovat korkeita (2 g/kg).

Hemolyyttinen anemia

IVIg-tuotteet voivat sisältää veriryhmävasta-aineita, jotka voivat toimia hemolysiineinä ja indusoida punasolujen päällystymisen immunoglobuliinilla *in vivo*, mikä aiheuttaa positiivisen suoran antiglobuliinireaktion (Coombsin koe) ja harvinaisissa tapauksissa hemolyysin. Hemolyyttinen anemia voi kehittyä IVIg-hoidon jälkeen johtuen punasolujen lisääntyneestä sekvestraatiosta. IVIg-hoitoa saavia potilaita tulee seurata hemolyysin kliinisten merkkien ja oireiden varalta (ks. myös kohta 4.8).

Vaikutukset serologisten määritysten tuloksiin

Immunoglobuliinien annon jälkeen passiivisesti siirtyvien vasta-aineiden tason tilapäinen nousu potilaan veressä saattaa aiheuttaa harhaanjohtavia positiivisia tuloksia serologisissa määrityksissä.

Punasoluantigeeneihin, kuten A, B ja D, kohdistuvien vasta-aineiden passiivinen siirtyminen saattaa vaikuttaa joihinkin punasoluvasta-aineita mittaaviin serologisiin määrityksiin, esim. suoraan antiglobuliinikokeeseen (suora Coombsin koe).

Taudinaiheuttajien siirtyminen

Verestä tai plasmasta valmistettavien lääkkeiden välityksellä tapahtuvien infektioiden tartuntavaaran estämiseksi on käytössä yhteisesti sovittuja toimintatapoja. Näitä ovat luovuttajien valinta, yksittäisten luovutusten ja plasmapoolien testaaminen tiettyjen infektiomarkkereiden suhteen sekä tehokkaat valmistuksen aikaiset vaiheet, jotka inaktivoivat / poistavat viruksia. Näistä varotoimenpiteistä huolimatta taudinaiheuttajien siirtymismahdollisuutta ei voida täysin sulkea pois, kun annetaan verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä. Tämä koskee myös tuntemattomia tai odottamattomia viruksia ja muita patogeeneja.

Suoritettavat toimenpiteet ovat tehokkaita vaipallisiin viruksiin, kuten ihmisen immuunikatovirus (HIV), hepatiitti B -virus (HBV) ja hepatiitti C -virus (HCV), sekä vaipattomiin viruksiin hepatiitti A -virus (HAV) ja parvovirus B19.

On olemassa vakuuttavaa kliinistä kokemusta siitä, että hepatiitti A -virus ja parvovirus B19 eivät siirry immunoglobuliinien välityksellä, ja oletetaan myös, että valmisteiden sisältämällä vasta-aineilla on tärkeä osuus virusturvallisuudessa.

Erityisesti suositellaan, että joka kerta, kun Nanogamia annetaan, valmisteiden nimi ja eränumero merkitään muistiin, jotta säilytetään yhteys potilaan ja käytetyn valmiste-erän välillä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Elävät heikennetyt rokotteet

Immunoglobuliinin anto saattaa heikentää elävien heikennettyjen virusrokotteiden, kuten tuhkarokko-, vihurirokko-, sikotauti- ja vesirokkorokotteiden, tehoa vähintään 6 viikon ja jopa 3 kuukauden ajan. Tämän lääkevalmisteen antamisesta tulee kulua 3 kuukautta ennen rokottamista elävällä heikennetyllä virusrokotteella. Tuhkarokon yhteydessä heikentynyt teho saattaa kestää jopa vuoden. Siksi tuhkarokkorokotetta saavien potilaiden vasta-ainetaso tulisi tarkistaa.

Lääkkeet, jotka voivat lisätä hyponatremian riskiä

Lääkkeet, jotka voivat pienentää seerumin natriumpitoisuutta, voivat lisätä hoitoperäisen hyponatremian riskiä sellaisen laskimoon annetun infuusionestehoidon jälkeen, jossa nestemäärää ja natriumsisältöä ei ole suhteutettu oikein potilaan tarpeisiin nähden (ks. kohdat 4.4, 4.6 ja 4.8). Tämä koskee lääkevalmisteita, jotka tehostavat antidiureettisen hormonin vaikutusta; tällaisia ovat mm. klooripropamidi, klofibraatti, karbamatsepiini, vinkristiini, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, 3,4-metyleenidioksi-N-metamfetamiini, ifosfamidi, psykoosilääkkeet, narkoottiset aineet, tulehduskipulääkkeet (NSAIDit), syklofosfamidi, desmopressiini, oksitosiini, vasopressiini ja terlipressiini. Muita hyponatremian riskiä lisääviä lääkevalmisteita ovat diureetit ja epilepsialääkkeet, kuten okskarbatsepiini.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Immunoglobuliineista kertyneen kliinisen kokemuksen perusteella haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole odotettavissa.

Raskaus

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole vahvistettu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, ja siksi tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa sitä raskaana oleville naisille ja imettäville äideille. Äidille annettujen IVIg-tuotteiden on osoitettu läpäisevän istukan, erityisesti viimeisellä raskauskolmanneksella. Kliininen kokemus immunoglobuliinien käytöstä viittaa siihen, että haitallisia vaikutuksia raskauden kuluun, sikiöön tai vastasyntyneeseen ei ole odotettavissa.

Nanogam-valmisteen antamiseen raskaana oleville naisille synnytyksen aikana, erityisesti yhdessä oksitosiinin kanssa annettuna, voi liittyä lisääntynyt hyponatremian riski (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.8).

Imetys

Immunoglobuliinit erittyvät äidinmaitoon ja ne voivat auttaa suojaamaan vastasyntynyttä limakalvon kautta välittyviltä patogeeneilta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Jotkin Nanogamin käyttöön liittyvät haittavaikutukset saattavat heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Potilaat, joilla esiintyy haittavaikutuksia hoidon aikana, eivät saa ajaa autoa tai käyttää koneita ennen kuin oireet ovat hävinneet.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

Haittavaikutuksia, kuten vilunväristyksiä, päänsärkyä, huimausta, kuumetta, oksentelua, allergisia reaktioita, pahoinvointia, nivelsärkyä, verenpaineen laskua ja keskivaikeaa alaselän särkyä saattaa esiintyä satunnaisesti.

Joskus harvoin ihmisen normaalit immunoglobuliinit saattavat aiheuttaa äkillisen verenpaineen laskun ja yksittäisissä tapauksissa anafylaktisen sokin, vaikka potilaalla ei olisi esiintynyt yliherkkyyttä aiemman annon yhteydessä.

Ihmisen normaalin immunoglobuliinin käytön yhteydessä on havaittu tapauksia, joissa esiintyy korjaantuvaa (reversible) aseptista meningiittiä, ja harvoja tapauksia, joissa esiintyy ohimeneviä ihoreaktioita (myös ihon punahukkaa (cutaneous lupus erythematosus) – esiintymistiheys tuntematon). Palautuvia hemolyyttisiä reaktioita on todettu etenkin potilailla, joiden veriryhmä on A, B tai AB. Suurten IVIg-annosten jälkeen voi harvoin kehittyä verensirtoa edellyttävä hemolyyttinen anemia (ks. myös kohta 4.4).

Seerumin kreatiniiniarvon nousua ja/tai akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on havaittu.

Hyvin harvoin: tromboembolisia reaktioita kuten sydäninfarkti, aivohalvaus, keuhkoembolia, syvä laskimotukos.

Glukoosia sisältävät laskimoon annettavat infuusionesteet voivat aiheuttaa hyponatremiaa ja hyponatremista enkefalopatiaa (ks. kohta 4.4). Hyponatremian ja hyponatremisen enkefalopatian esiintyvyys on tuntematon.

Kliiniset tutkimukset

Nanogam 50 mg/ml -valmisteella tehdyssä primaaria immuunipuutosta koskeneessa tutkimuksessa yhdelle potilaalle, jolla oli hypogammaglobulinemia, ilmaantui allerginen reaktio (ihottuma). Allerginen reaktio oli samankaltainen kuin aiempi allerginen reaktio, joka oli ilmaantunut aiemmin käytetyn toisen IVIg-valmisteen käytön yhteydessä. Primaaria immuunipuutosta koskeneessa tutkimuksessa raportoitiin yhteensä 84 haittavaikutusta, joista 43 (51,1 %) liittyi Nanogam 50 mg/ml -valmisteeseen. Valtaosan näistä tapahtumista katsottiin olleen lieviä.

Primaaria immuunitrombositopeniaa (ITP) koskeneessa tutkimuksessa 12 potilaalla raportoitiin yhteensä 31 haittatapahtumaa, joista 16 (51,6 %) mahdollisesti liittyi Nanogam 50 mg/ml -valmisteeseen. Nämä 16 haittatapahtumaa raportoitiin 9 potilaalla. Yhteensä yksi tai useampi Nanogam-valmisteeseen liittynyt haittavaikutus ilmaantui 10 infuusiosta kaikkiaan 61 infuusiosta (16 %). Haittavaikutukset olivat pääasiassa lieviä tai keskivaikeita. Kaikilla potilailla havaittiin hemoglobiinipitoisuuden pienenemistä, mutta maksan toiminnan ja haptoglobiiniarvojen havaittiin pysyvän samalla vakaina. Näiden katsottiin olevan todennäköisesti hemodiluutioilmiö eikä johtuneen Nanogam-infusioiden aiheuttamasta hemolyysistä.

Nanogam 100 mg/ml -valmisteella tehdyssä tutkimuksessa potilailla, joilla oli primaari immuunipuutos, 16 potilaalle (69,6 %) ilmaantui 33 hoidosta aiheutunutta haittatapahtumaa. Haittatapahtumien esiintyvyydessä ja ilmaantuvuudessa linjärjestelmittain ei ollut havaittavia eroja Nanogam 50 mg/ml- (jakso 1) ja Nanogam 100 mg/ml -hoidon (jaksot 2–5) välillä. Tutkija arvioi, että 33 haittatapahtumasta kolme mahdollisesti liittyi Nanogam 100 mg/ml -valmisteeseen. Nämä haittatapahtumat olivat kahdella potilaalla esiintyneet kolme leukopeniatapausta ($< 4,0 \cdot 10^9/l$) Nanogam 100 mg/ml -infuusion jälkeen. Raportoidut leukopeniatapahtumat olivat lieviä eikä niihin liittynyt kliinisiä oireita.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavan taulukon tiedot esitetään MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen (SOC- ja Preferred Term -taso) mukaisesti. Esiintymistiheydet on arvioitu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat kliinisistä tutkimuksista saatuihin ja Nanogam-valmisteen markkinoille tulon jälkeisiin tietoihin.

MedDRA-luokituksen mukainen elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Hermosto	Päänsärky	yleinen
	Migreeni*	melko harvinainen
	Heitehuimaus	melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Huonovointisuus	yleinen
	Vilunväristykset	yleinen
	Uupumus	melko harvinainen
	Hyperhidroosi	melko harvinainen
	Influenssan kaltainen sairaus	melko harvinainen
	Kuume*	melko harvinainen
Tutkimukset	Ruumiinlämmön kohoaminen	yleinen
	Vähentynyt veren valkosolumäärä**	yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	melko harvinainen
	Niskakipu	melko harvinainen
	Lihaskipu	melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	melko harvinainen
	Pahoinvointi*	melko harvinainen
Sydän	Takykardia	melko harvinainen
	Sydämentykytys*	melko harvinainen
Verisuonisto	Hypotensio	melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma*	melko harvinainen
	Urtikaria*	melko harvinainen
	Kutina*	melko harvinainen
	Eryteema*	melko harvinainen
	Rakkulat*	melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus*	melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys*	melko harvinainen

* Raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen

** Ilman kliinisiä oireita

Tiedot valmisteen turvallisuudesta suhteessa taudinaiheuttajien siirtymismahdollisuuteen, ks. kohta 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostus saattaa johtaa nesteylikuormitukseen ja hyperviskositeettiin erityisesti riskiryhmiin kuuluvilla potilailla, kuten vanhuksilla ja potilailla, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunoseerumit ja immunoglobuliinit: Immunoglobuliinit; Ihmisen normaali immunoglobuliini intravaskulaariseen käyttöön; ATC-koodi: J06BA02

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää pääasiassa immunoglobuliini G:tä (IgG), jolla on laaja vasta-ainekirjo taudinaiheuttajia vastaan.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää niitä IgG-vasta-aineita, joita esiintyy normaalissa väestössä. Tavallisesti se valmistetaan poolatusta plasmasta, johon on käytetty vähintään 1000 verenluovuttajan plasmata. Siinä on immunoglobuliini G -alaluokkia miltei samassa suhteessa kuin luonnollisessa ihmisen plasmassa. Tämän lääkevalmisteen riittäväillä annoksilla voidaan saada epänormaalin alhainen immunoglobuliini G -taso palautumaan normaalialueelle.

Vaikutusmekanismia muihin käyttöaiheisiin kuin korvaushoitoon käytettynä ei tunneta täysin, mutta valmisteella on immuniteettia muuntavia vaikutuksia.

Kliiniset tutkimukset

Nanogam 50 mg/ml -valmisteen turvallisuutta ja tehoa on arvioitu kahdessa prospektiivisessä kontrolloimattomassa monikeskustutkimuksessa, joissa valmistetta annettiin yhteensä 42 potilaalle. Potilaat saivat yhteensä 888 infuusiota.

Primaari immuunipuutos -tutkimus (PID-tutkimus) oli kaksiosainen. Ensimmäisessä osassa (lyhytaikainen seuranta / osa A) 18 potilasta sai hoitoa 6 kuukauden ajan. Potilaille annettiin annoksia 150–400 mg/kg 2–5 viikon välein. Kaikki 18 potilasta (158 infuusiota) olivat mukana tutkimuksen A-osan loppuun asti. Tämän jälkeen potilaita pyydettiin osallistumaan tutkimuksen B-osaan (pitkäaikainen tehon ja turvallisuuden seuranta), jossa käytettiin vastaavia annoksia Nanogam-valmisteen myyntiluvan saamiseen asti (3 vuotta B-osan alkamisesta). Neljatoista (14) potilasta 17:stä oli mukana tutkimuksen loppuun asti (669 infuusiota).

Primaaria immuunitrombosytopeniaa koskeneessa tutkimuksessa (ITP-tutkimuksessa) oli mukana 24 potilasta, joista 8 potilasta sai valmistetta 1 g/kg yhtenä päivänä, 9 potilasta 1 g/kg kahtena peräkkäisenä päivänä ja 7 potilasta 400 mg/kg viitenä peräkkäisenä päivänä. Potilaita seurattiin 14 vuorokauden ajan. 23 potilasta 24:stä oli mukana tutkimuksen loppuun asti tutkimussuunnitelman mukaan.

Nanogam 100 mg/ml -valmisteella tehtiin yksi prospektiivinen, kontrolloimaton kliininen monikeskustutkimus. Tutkimuksen tavoitteena oli osoittaa Nanogam 50 mg/ml- ja Nanogam 100 mg/ml -valmisteiden bioekvivalenssi. Kaksikymmentäkolme primaaria immuunipuutosoireyhtymää sairastavaa potilasta, jotka olivat jo ennestään hoitotasapainossa Nanogam 50 mg/ml -valmisteella, saivat nykyisen hoito-ohjelmansa jälkeen yhden Nanogam

50 mg/ml -infuusion ja sen jälkeen neljä Nanogam 100 mg/ml -infuusiota, joiden antoväli ja annos (grammoina) oli sama kuin potilaan tavanomaisessa hoidossa. Tutkimuksen tulokset osoittivat, että valmisteet ovat bioekvivalentteja.

5.2 Farmakokineetiikka

Ihmisen normaalin immunoglobuliinin biologinen hyväksikäytettävyys potilaan verenkierrossa on välitön ja täydellinen laskimoon annon jälkeen. Se jakautuu suhteellisen nopeasti plasman ja ekstravaskulaariseen välillä, ja noin 3–5 päivän kuluttua intra- ja ekstravaskulaaritulojen välille on syntynyt tasapainotila.

Ihmisen normaalin immunoglobuliinin puoliintumisaika on noin 31 päivää. Puoliintumisaika saattaa vaihdella potilaasta riippuen etenkin primaarissa immuunipuutoksessa.

IgG ja IgG-kompleksit hajotetaan retikuloendoteliaalijärjestelmän soluissa.

Nanogam-vahvuuksien 50 mg/ml ja 100 mg/ml farmakokineettinen profiili infuusion jälkeen on verrannollinen, kun infuusion antonopeus (ml/kg/h) on sama.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Immunoglobuliinit ovat ihmiselimestössä normaalisti esiintyviä yhdisteitä. Tavanomaiset prekliiniset toksisuustutkimukset eläimillä eivät ole mahdollisia johtuen verenkierron ylikuormituksesta akuutin toksisuuden testauksessa ja vasta-aineiden muodostuksesta toistettujen annosten tutkimuksessa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glukoosimonohydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi käyttää välittömästi tulpan lävistämisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa, jollei tulpan lävistystä ole suoritettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Valmistetta voidaan säilyttää kestoajan puitteissa pisimmillään 6 kuukautta korkeintaan 25 °C:ssa, jonka jälkeen sitä ei saa uudelleen jäähdyttää. Mikäli valmistetta ei käytetä tänä aikana, se tulee hävittää. Pakkaukseen tulee merkitä päivämäärä, jolloin se on siirretty huoneenlämpöön.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ml liuosta injektiopullossa (tyypin II lasi), jossa kumitulppa (bromobutyylä) sekä kapseli.
25 ml liuosta injektiopullossa (tyypin II lasi), jossa kumitulppa (bromobutyylä) sekä kapseli.
50 ml liuosta injektiopullossa (tyypin II lasi), jossa kumitulppa (bromobutyylä) sekä kapseli.
100 ml liuosta injektiopullossa (tyypin II lasi), jossa kumitulppa (bromobutyylä) sekä kapseli.
200 ml liuosta injektiopullossa (tyypin II lasi), jossa kumitulppa (bromobutyylä) sekä kapseli.
300 ml liuosta injektiopullossa (tyypin II lasi), jossa kumitulppa (bromobutyylä) sekä kapseli.

Pakkauksessa on 1 pullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmisteen on annettava lämmitä huoneen- tai kehonlämpöiseksi ennen käyttöä. Liuoksen on oltava kirkasta tai hieman opaalista ja väritöntä tai vaaleankeltaista. Liuosta, joka on sameaa tai jossa on saostumaa, ei saa käyttää.

Annettaessa suuria määriä Nanogam-liuosta on myös mahdollista siirtää useamman Nanogam-pullon sisältö etyylivinyliasetaattipussiin (Clintec® EVA-parenteraalinen ravintoliuospuksi, Baxter, CE0123). 500 ml:n ja 1 l:n pusseihin voidaan lisätä Nanogam-valmistetta vähintään 20 % ja enintään 80 % pussin kokonaistilavuudesta. Käytä aseptista tekniikkaa siirron jokaisessa vaiheessa. Aloita infuusio mikrobiologisista syistä mahdollisimman pian, kuitenkin viimeistään 3 tunnin kuluessa Nanogam-liuoksen siirrosta EVA-pussiin.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanquin Plasma Products B.V.
Plesmanlaan 125
NL-1066 CX Amsterdam
Alankomaat
Puhelin: +31 20 512 3355

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33734

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.10.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.10.2018