

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nanogam 50 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

Yksi ml sisältää 50 mg ihmisen normaalia immunoglobuliinia (puhtaus vähintään 95% IgG:tä)

Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää: 1 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
Yksi 50 ml:n injektiopullo sisältää: 2,5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
Yksi 100 ml:n injektiopullo sisältää: 5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
Yksi 200 ml:n injektiopullo sisältää: 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
Yksi 400 ml:n injektiopullo sisältää: 20 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 6 mikrogrammaa/ml.

Valmistettu luovuttajien plasmasta.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: glukoosi

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Liuos on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen, ja sen osmolaliteetti on 290–370 mosmol/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

- primäärit immuunipuutosoireyhtymät (PID), joissa vasta-aineiden tuotanto on heikentynyt (ks. kohta 4.4)
- sekundaariset immuunipuutokset (SID) potilailla, joilla on vaikea-asteisia tai toistuvia infektioita, joihin mikrobilääkitys ei tehoa ja joilla joko vasta-aineiden tuotannon on osoitettu heikentyneen (PSAF)* tai seerumin IgG-pitoisuus on < 4 g/l.

* PSAF (proven specific antibody failure) = IgG-vasta-ainetitraustulos ei nouse vähintään kaksinkertaiseksi pneumokokkipolysakkaridi- tai polypeptidivasta-ainerokotuksilla.

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

- primaarinen immuunitrombosytopenia (ITP) potilailla, joilla on suuri verenvuotoriski, tai ennen kirurgista toimenpidettä verihäviöitä korjaamiseksi
- Guillain-Barrén oireyhtymä
- Kawasakin tauti (yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa, ks. 4.2)
- krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (CIDP)
- multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos ja annostusohjelma määräytyvät käyttöaiheen mukaan.

Annos saattaa olla tarpeen määrittää jokaiselle potilaalle yksilöllisesti kliinisen vasteen mukaan. Kehon painoon perustuvaa annosta voi olla tarpeen säätää, jos potilas on yli- tai alipainoinen.

Seuraavat annostusohjelmat ovat ohjeellisia.

KORVAUSHOITO

Hoidon aloittaa ja sitä valvoo immuunipuutosten hoitoon perehtynyt lääkäri.

Korvaushoito primaareissa immuunipuutosoireyhtymissä

Annostusohjelman avulla tulisi saavuttaa IgG-pohjataso (mitataan ennen seuraavaa infuusiota) vähintään 6 g/l tai ikäryhmän normaali viitearvo. Hoidon aloittamisesta tasapainotilan saavuttamiseen (vakaan tilan IgG-pitoisuus) 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.

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

IgG-pohjatasot on mitattava ja arvioitava infektioiden esiintymisen yhteydessä. Bakteeri-infektioiden vähentämiseksi voi olla tarpeen suurentaa annosta ja tähdätä korkeampiin pohjatasoihin.

Sekundaariset immuunipuutokset (määritelmä kohdassa 4.1)

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

IgG-pohjatasot on mitattava ja arvioitava infektioiden yhteydessä. Annosta on tarvittaessa säädettävä, jotta saavutetaan optimaalinen suoja infektoita vastaan. Annosta voi olla tarpeen suurentaa, jos infektio pitkittyy. Annoksen pienentämistä voidaan harkita, jos potilaalla ei ole infektoita.

IMMUNOMODULAATIO

Primaarinen immuunitrombosytopenia

Hoitoaikatauluissa on 2 vaihtoehtoa:

- 0,8–1 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 (hoito voidaan toistaa, jos potilaalla esiintyy relapsi).

Kawasakin tauti

2 g/kg kerta-annoksena. Potilaille on annettava samanaikaisesti asetyylisalisyylihappolääkitys.

Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia (CIDP)

Aloitusannos: 2 g/kg jaettuna 2–5 peräkkäiselle päivälle.

Ylläpitoannokset:

1 g/kg 1–2 peräkkäisenä päivänä 3 viikon välein.

Hoidon teho on arvioitava kunkin hoitosyklin päätteeksi. Jos hoidon ei todeta tehoavan 6 kuukauden kuluessa, hoito on keskeytettävä.

Jos hoito tehoaa, lääkärin on arvioitava pitkäaikaishoitoa potilaan saaman vasteen ja ylläpitoasteen perusteella. Annostus ja antovälit saattaa olla tarpeen säätää sairauden yksilöllisen kulun mukaan.

Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN)

Aloitusannos: 2 g/kg 2–5 peräkkäisenä päivänä annettuna.

Ylläpitoannos: 1 g/kg 2–4 viikon välein tai 2 g/kg 4–8 viikon välein.

Hoidon teho on arvioitava kunkin hoitosyklin päätteeksi. Jos hoidon ei todeta tehoavan 6 kuukauden kuluessa, hoito on keskeytettävä.

Jos hoito tehoaa, lääkärin on arvioitava pitkäaikaishoitoa potilaan saaman vasteen ja ylläpitoasteen perusteella. Annostus ja antovälit saattaa olla tarpeen säätää sairauden yksilöllisen kulun mukaan.

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto annossuosituksista:

Käyttöaihe	Annos	Infusioiden antoväli
Korvaushoito		
Primaarit immuunipuutosoireyhtymät	Aloitusannos: 0,4–0,8 g/kg Ylläpitoannos: 0,2–0,8 g/kg	3–4 viikon välein
Sekundaariset immuunipuutokset (määritelmä kohdassa 4.1)	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein
Immunomodulaatio		
Primaarinen immuunitrombosytopenia	0,8–1 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	2 g/kg	yhtenä annoksena asetyyლისისყილიჰონის kanssa
Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (CIDP)	Aloitusannos: 2 g/kg Ylläpitoannos: 1 g/kg	jaettuina annoksina 2– 5 päivänä 1–2 päivänä 3 viikon välein
Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN)	Aloitusannos: 2 g/kg Ylläpitoannos: 1 g/kg tai 2 g/kg	2–5 peräkkäisenä päivänä 2–4 viikon välein tai 2–5 päivänä 4–8 viikon välein

Pediatriset potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

Tiedossa ei ole seikkoja, jotka edellyttäisivät annoksen säätämistä.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei säädetä, paitsi jos se on kliinisesti aiheellista, ks. kohta 4.4.

Iäkkäät

Annosta ei säädetä, paitsi jos se on kliinisesti aiheellista, ks. kohta 4.4.

Antotapa

Laskimoon.

Ihmisen normaali immunoglobuliini annetaan infuusiona laskimoon alkaen nopeudella 0,5 ml/kg/h 20 minuutin ajan. Jos valmiste on hyvin siedetty, 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 Nanogam-valmistetta ja joilla on hyvä toleranssi, toistuvien infuusioiden anto voidaan aloittaa viimeisimmällä hyvin siedetyllä antonopeudella tai sitä hitaammin. Jos potilas sietää tämän hyvin, Nanogam-valmistetta säännöllisesti käyttävien potilaiden infuusioiden antonopeutta voidaan lisätä asteittain 1,0 ml:lla/kg/h 20 minuutin välein enintään 7,0 ml:aan/kg/h. Ks. kohta 4.4. Jos haittavaikutuksia ilmenee, infuusionopeutta on hidastettava tai infuusio on lopetettava.

Annosteltaessa suuria määriä Nanogam-valmistetta voidaan käyttää yksi etyyliivinyylisetaattipussia. Ks. 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 (ihmisen immunoglobuliinit) tai apuaineille (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 6.1). Apuaineen glukoosi on peräisin maissista.

Potilaat, joilla on selektiivinen IgA-puutos ja joille kehittyy vasta-aineita IgA:lle, koska IgA:ta sisältävän lääkevalmisteen anto voi aiheuttaa anafylaksian.

Liuos on vasta-aiheista, jos potilaalla on kompensoitumaton diabetes, muu tunnettu glukoosi-intoleranssi (kuten metabolinen stressitilanne), hyperosmolaarinen kooma, hyperglykemia ja hyperlaktatemia.

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.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyden parantamiseksi on annettavan valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Käyttöön liittyvät varotoimet

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 sairaalassa ensimmäisen infuusion aikana ja ensimmäisen tunnin ajan sen jälkeen mahdollisten haittavaikutusten merkkien havaitsemiseksi. Kaikkia muita potilaita tulee seurata vähintään 20 minuuttia annon jälkeen.

IVIg:n anto edellyttää kaikilla potilailla

- riittävää nesteytystä ennen IVIg-infuusion aloittamista
- virtsanerityksen seuranta
- seerumin kreatiniinitasojen seuranta
- samanaikaisen ns. loop-diureettien käytön välttämistä (ks. kohta 4.5).

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

Infuusioreaktiot

Tietyt haittavaikutukset (esim. päänsärky, kasvojen ja kaulan punoitus, vilunväristykset, lihassärky, hengityksen vinkuminen, takykardia, kipu alaselässä, pahoinvointi ja hypotensio) saattavat liittyä infuusionopeuteen. Kohdassa 4.2 mainittua infuusionopeussuositusta on noudatettava tarkoin. Potilaita on seurattava tarkoin oireiden varalta koko infuusion annon ajan.

Haittavaikutuksia voi esiintyä yleisemmin:

- potilailla, jotka saavat ihmisen normaalia immunoglobuliinia ensi kertaa, tai harvinaisissa tapauksissa, kun valmistetta vaihdetaan, tai kun edellisestä infuusiosta on kulunut pitkä aika
- potilailla, joilla on hoitamaton infektio tai perussairautena krooninen tulehdus.

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktiot vaikuttavalle aineelle (ihmisen immunoglobuliinit) tai apuaineille (esim. glukoosi) ovat harvinaisia.

Anafylaksiaa voi kehittyä potilaille

- joilla IgA ei ole havaittavissa ja joilla on IgA:n vasta-aineita
- jotka sietivät edellisen hoidon ihmisen normaalilla immunoglobuliinilla.

Sokin saanutta potilasta hoidetaan yleisten sokinhoito-ohjeiden mukaisesti.

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.

Munuaisparametrit on arvioitava ennen IVIg-infuusiota varsinkin potilailla, joilla akuutin munuaisten vajaatoiminnan kehittymisen riskin arvioidaan voivan olla suurempi. Arvio on tehtävä uudelleen sopivin väliajoin. Potilaille, joilla on akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski, IVIg-valmisteita pitää infusoida vähimmäisnopeudella, ja annoksen on oltava oikea. Jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa, IVIg-hoidon keskeyttämistä pitää harkita.

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

Hyponatremia

Glukoosin anto laskimoon voi potilaan kyvystä metaboloida glukoosia ja perussairaudesta riippuen aiheuttaa elektrolyyttihäiriöitä 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, mahdollisesti korjautumattoman 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. Hypo-osmoottisen hyponatremian nopea korjaaminen voi olla vaarallista (vakavien neurologisten komplikaatioiden riski).

Hyperglykemia

Glukoosia sisältävien liuosten antaminen voi aiheuttaa hyperglykemian ja/tai hyperosmoottista oireyhtymän. Ota huomioon seuraavat seikat:

- jos hyperglykemia ilmenee, infuusion antonopeutta on muutettava ja/tai annettava insuliinia
- anna tarvittaessa kaliumlisää parenteraalisesti.

5% glukoosia sisältäviä laskimoon annettavia liuoksia tulee antaa varoen, jos potilaalla on heikentynyt glukoositoleranssi (kuten diabetes mellitus, munuaisten vajaatoiminta tai sepsis, trauma tai sokki), vaikea aliravitsemus, tiamiinin puutos, esim. potilailla, joilla on krooninen alkoholismi (vaikean maitohappoasidoosin riski pyruvaatin heikentyneen oksidatiivisen metaboloitumisen vuoksi) ja iskeeminen aivohalvaus tai vaikea traumaattinen aivovamma.

Lasten glykemiaan liittyvät ongelmat

Vastasyntyneillä, etenkin keskosilla ja pienipainoisena syntyneillä, on tavanomaista suurempi hypo- tai hyperglykemian kehittymisen riski, joten heitä on seurattava tarkoin glukoosia sisältävän laskimonsisäisen liuoshoidon aikana riittävän glykeemisen tasapainon varmistamiseksi, jotta mahdolliset pitkäaikaiset haittavaikutukset voidaan välttää.

Aseptinen aivokalvotulehdusoireyhtymä (AMS)

Aseptista aivokalvotulehdusoireyhtymää on raportoitu esiintyvän IVIg-hoidon yhteydessä. Oireyhtymä alkaa yleensä useita tunteja tai enintään 2 vuorokautta IVIg-hoidon jälkeen. Aivo-selkäydinnesteen tutkimuksissa löytyy usein pleosytoosia, jopa useita tuhansia soluja/mm³, jotka ovat pääasiallisesti granulosityttejä, sekä kohonneita proteiinitasoja, jopa monta sataa mg/dl.

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

Potilaille, joilla on tällaisia oireita ja löydöksiä, on tehtävä perusteellinen neurologinen tutkimus, mukaan lukien aivo-selkäydinnestetutkimukset, jotta muut aivokalvotulehduksen syyt voidaan sulkea pois.

IVIg-hoidon keskeytys on lievittänyt AMS-oireet usean päivän kuluessa ilman jälkiseurauksia.

Hemolyyttinen anemia

IVIg-valmisteet 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 hemolyyttin. Hemolyyttinen anemia voi kehittyä IVIg-hoidon jälkeen johtuen punasolujen lisääntyneestä sekvestraatiosta. IVIg-hoitoa saavia potilaita tulee seurata hemolyyttin kliinisten merkkien ja oireiden varalta. (Ks. kohta 4.8.)

Neutropenia/leukopenia

IVIg-hoidon jälkeen on raportoitu neutrofiilien määrän tilapäistä vähenemistä ja/tai neutropeniajaksoja, jotka ovat toisinaan vaikea-asteisia. Tällainen ilmenee tyypillisesti tuntien tai päivien kuluttua IVIg-annostuksesta ja häviää itsestään 7–14 päivän kuluessa.

Keuhkojen äkillinen verensiirtovaurio (TRALI)

IVIg-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu akuuttia ei-sydänperäistä keuhkoedeemaa (keuhkojen äkillinen verensiirtovaurio [TRALI]). Keuhkojen äkilliselle verensiirtovauriolle on tyypillistä vaikea-asteinen hypoksia, hengenahdistus, takypnea, syanoosi, kuume ja hypotensio. Keuhkojen äkillisen verensiirtovaurion oireet kehittyvät yleensä verensiirron aikana tai 6 tunnin kuluessa sen päättymisestä, usein 1–2 tunnin kuluessa. Siksi IVIg-hoitoa saavia on tarkkailtava. Jos ilmenee keuhkoihin liittyviä haittavaikutuksia, IVIg-infuusio on keskeytettävä heti. Keuhkojen äkillinen verensiirtovaurio on mahdollisesti hengenvaarallinen tila, joka edellyttää välitöntä tehohoitoa.

Vaikutukset serologisten määritysten tuloksiin

Immunoglobuliinien annon jälkeen passiivisesti siirtyvien vasta-aineiden pitoisuuden tilapäinen suureneminen 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 lääkevalmisteiden 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 ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkevalmisteita. 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 kerran, kun Nanogam-valmistetta annetaan, valmisteen 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

Immunoglobuliinien 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 virusrokoitteella. 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, klorofibraatti, karbamatsapiini, 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 okskarbatsapiini.

Loop-diureetit

Samanaikaista loop-diureettien käyttöä on vältettävä.

Pediatriset potilaat

Luetellut yhteisvaikutukset koskevat sekä lapsia että aikuisia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

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

Raskaus

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta raskauden ja imetyksen aikana ei ole varmistettu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, ja siksi tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa sitä raskaana oleville naisille ja imettäville äideille. Äidille annettujen IVIg-valmisteiden on osoitettu läpäisevän istukan, erityisesti viimeisellä raskauskolmanneksella. Kliininen kokemus immunoglobuliinien käytöstä viittaa siihen, että haitallisia vaikutuksia raskauden kulkuun, 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 rintamaitoon. Ei ole odotettavissa haitallisia vaikutuksia rintamaitoa saaviin vastasyntyneisiin tai pikkulapsiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Nanogam-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkin Nanogam-valmisteen käyttöön liittyvät haittavaikutukset saattavat heikentää ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä. Potilaat, joilla esiintyy haittavaikutuksia hoidon aikana, eivät saa ajaa autoa tai käyttää koneita ennen kuin oireet ovat hävinneet.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Ihmisen normaalien immunoglobuliinien aiheuttamia haittavaikutuksia (esiintyvyyden mukaan alenevassa järjestyksessä) ovat (ks. myös kohta 4.4):

- vilunväristykset, päänsärky, huimaus, kuume, oksentelu, allergiset reaktiot, pahoinvointi, nivelsärky, verenpaineen lasku ja keskivaikea alaselän särky
- korjautuvat hemolyttiset reaktiot, etenkin veriryhmien A, B ja AB potilailla, ja (harvinainen) verensiirtoa edellyttävä hemolyttinen anemia
- (harvinainen) äkillinen verenpaineen lasku ja yksittäisissä tapauksissa anafylaktinen sokki, vaikka potilaalla ei olisi esiintynyt yliherkkyyttä aiemman annon yhteydessä
- (harvinaiset) ohimenevät ihoreaktiot (myös ihon punahukka (cutaneous lupus erythematosus) – esiintymistiheys tuntematon)
- (hyvin harvinaiset) tromboemboliset reaktiot, kuten sydäninfarkti, aivohalvaus, keuhkoembolia, syvä laskimotukos
- korjautuva aseptinen meningiitti
- suurentuneet seerumin kreatiniiniarvot ja/tai akuutti munuaisten vajaatoiminta
- keuhkojen äkilliset verensiirtovauriot (TRALI).

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 (PID) 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 -valmisteseen. Valtaosan näistä tapahtumista katsottiin olleen lieviä.

Primaaria immuunitrombosytopeniaa (ITP) koskeneessa tutkimuksessa 12 potilaalla raportoitiin yhteensä 31 haittatapahtumaa, joista 16 (51,6 %) mahdollisesti liittyi Nanogam 50 mg/ml -valmisteseen. Nämä 16 haittatapahtumaa raportoitiin 9 potilaalla. Yhteensä yksi tai useampi Nanogam-valmisteseen 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 hemolysistä.

Nanogam 100 mg/ml -valmisteella tehdyssä kliinisessä 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 -valmisteseen. Nämä

haittapahtumat olivat kahdella potilaalla esiintyneet kolme leukopeniatapausta ($< 4,0 * 10^9/l$) 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 pe rustuvat Nanogam-valmisteen markkinoille tulon jälkeisiin tietoihin.

MedDRA-luokituksen mukainen elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys potilasta kohden	Esiintyvyys infuusiota kohden
Veri ja imukudos	Leukopenia, neutropenia	Melko harvinainen	Harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet*	Yleinen	Melko harvinainen
Hermosto	Migreeni	Melko harvinainen	Harvinainen
	Päänsärky	Yleinen	Melko harvinainen
	Heitehuimaus	Melko harvinainen	Harvinainen
Sydän	Sydämentykytys, takykardia	Melko harvinainen	Harvinainen
Verisuonisto	Hypertensio, hypotensio	Melko harvinainen	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	Melko harvinainen	Harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Melko harvinainen	Harvinainen
	Pahoinvointi	Yleinen	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihon häiriöt (ihottuma, punoitus, nokkosihottuma, kutina, rakkulat, ihon hilseily)	Yleinen	Melko harvinainen
	Hyperhidroosi	Melko harvinainen	Harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu, niskakipu, lihaskipu	Yleinen	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Huonovointisuus (uupumus, vilunväristykset, kuume, influenssan kaltainen sairaus)	Yleinen	Melko harvinainen

* Mahdollinen ilmenemismuoto potilailla, jotka ovat allergisia vaikuttaville aineille ja/tai apuaineille, ks. kohta 4.4.

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

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste ovat lapsilla samat kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 (ks. kohta 4.4). Jos yliannostusta epäillään, Nanogam-hoito on lopetettava välittömästi.

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 riittäville annoksilla voidaan saada epänormaalin alhainen immunoglobuliini G -taso palautumaan normaalialueelle.

Vaikutusmekanismeja muissa käyttöaiheissa kuin korvaushoidossa ei täysin tunneta.

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 -valmisteen ja Nanogam 100 mg/ml -valmisteen 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.

Pediatriset potilaat

Immunoglobuliinien vaikutuksessa lapsiin ei ole teoreettisia eikä havaittuja eroja aikuisiin verrattuna.

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 yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa antaa samanaikaisesti veren kanssa, ennen veren antoa tai sen jälkeen saman infuusiiovälineistön kautta, eikä sitä saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden tai muiden IVIg-valmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi käyttää välittömästi kumitulpan 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 injektiopullo 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 pakkaus koko (pakkauskoot)

20 ml (1 g) liuosta injektiopullossa (tyypin II lasi), jossa kumitulppa (bromobutyylä) sekä kapseli.
50 ml (2,5 g) liuosta injektiopullossa (tyypin II lasi), jossa kumitulppa (bromobutyylä) sekä kapseli.
100 ml (5 g) liuosta injektiopullossa (tyypin II lasi), jossa kumitulppa (bromobutyylä) sekä kapseli.
200 ml (10 g) liuosta injektiopullossa (tyypin II lasi), jossa kumitulppa (bromobutyylä) sekä kapseli.
400 ml (20 g) liuosta injektiopullossa (tyypin II lasi), jossa kumitulppa (bromobutyylä) sekä kapseli.

Pakkauksessa on 1 pullo.

Kaikkia pakkauskojoja 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 opalisoivaa 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 yhteen etyylivinyylasetaattipussiin (Clintec® EVA-parenteraalinen ravintoliuospuusi, Baxter, CE0123). 500 ml:n ja 1 l:n pusseihin voidaan lisätä Nanogam-valmistetta vähintään 20% ja enintään 80% pussin kokonaistilavuudesta. Käytä aseptistä 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

Prothya Biosolutions Netherlands B.V.
Plesmanlaan 125
NL-1066 CX Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

18211

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.03.2004 / 22.03.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.12.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nanogam 50 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humant normalt immunglobulin (IVIg)

En ml innehåller 50 mg humant normalt immunglobulin (renhet minst 95% IgG).

Varje injektionsflaska med 20 ml innehåller:	1 g humant normalt immunglobulin
Varje injektionsflaska med 50 ml innehåller:	2,5 g humant normalt immunglobulin
Varje injektionsflaska med 100 ml innehåller:	5 g humant normalt immunglobulin
Varje injektionsflaska med 200 ml innehåller:	10 g humant normalt immunglobulin
Varje injektionsflaska med 400 ml innehåller:	20 g humant normalt immunglobulin

Fördelning av IgG-subklasser (ungefärliga värden):

IgG₁ 64,9%

IgG₂ 31,8%

IgG₃ 2,8%

IgG₄ 0,5%

Maximalt IgA-innehåll är 6 mikrogram/ml.

Framställd av plasma från humana donatorer.

Hjälpämne(n) med känd effekt: glukos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Lösningen är klar eller något opaliserande, färglös eller blekt gul med en osmolalitet på 290–370 mosmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling hos vuxna, samt barn och ungdomar (0–18 år) vid:

- primära immunbristsyndrom (PID) med nedsatt antikroppsproduktion (se avsnitt 4.4).
- sekundär immunbrist (SID) hos patienter som får svåra eller återkommande infektioner, som inte svarar på antimikrobiell behandling och som har antingen konstaterad specifik antikroppsbrist (PSAF)* eller en IgG-serumnivå på < 4 g/l.

* PSAF (proven specific antibody failure) = oförmåga att producera en minst 2-faldig ökning av IgG-antikroppstitern mot pneumokockpolysackarid- och polypeptidantigen vacciner

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

- primär immunologisk trombocytopeni (ITP), hos patienter med hög risk för blödning eller före kirurgi för att korrigera trombocytantalet.
- Guillain-Barrés syndrom.
- Kawasaki sjukdom (tillsammans med acetylsalicylsyra; se avsnitt 4.2).
- kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP).
- multifokal motorisk neuropati (MMN).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen och dosregimen beror på indikationen.

Dosen kan behöva anpassas till varje patient beroende på det kliniska svaret. Dos baserad på kroppsvikt kan behöva justeras för underviktiga eller överviktiga patienter.

Nedanstående dosregimer anges som vägledning.

SUBSTITUTIONSBEHANDLING

Substitutionsbehandling ska inledas och övervakas under ledning av en läkare med erfarenhet av att behandla immunbrist.

Substitutionsbehandling vid primära immunbristsyndrom

Dosregimen bör uppnå en lägsta nivå av IgG (uppmätt före nästa infusion) på minst 6 g/l eller inom det normala referensintervallet för åldersgruppen. Tre till sex månader krävs efter behandlingsstart för att jämvikt (IgG-nivåer vid steady state) ska uppnås. Rekommenderad startdos är en engångsdos på 0,4–0,8 g/kg följt av minst 0,2 g/kg som ges med 3 till 4 veckors mellanrum.

Dosen som krävs för att uppnå en lägsta nivå av IgG på 6 g/l är i storleksordningen 0,2–0,8 g/kg/månad. Doseringsintervallet när steady state har uppnåtts varierar mellan 3 och 4 veckor.

IgG-dalvärdet ska mätas och bedömas tillsammans med infektionsfrekvensen. För att minska antalet bakteriella infektioner kan det vara nödvändigt att öka dosen med högre dalvärden som mål.

Sekundär immunbrist (enligt definition i avsnitt 4.1)

Den rekommenderade dosen är 0,2–0,4 g/kg med 3 till 4 veckors mellanrum.

IgG-dalvärden ska mätas och bedömas tillsammans med infektionsfrekvensen. Dosen ska justeras efter behov för att uppnå optimalt skydd mot infektioner. En ökning kan vara nödvändig hos patienter med ihållande infektion; en dosminskning kan övervägas när patienten håller sig infektionsfri.

Immunmodulering

Primär immunologisk trombocytopeni

Det finns två alternativa behandlingsscheman:

- 0,8–1 g/kg ges på dag 1; denna dos kan upprepas en gång inom 3 dagar
- 0,4 g/kg ges dagligen i 2 till 5 dagar.

Behandlingen kan upprepas vid återfall.

Guillain-Barrés syndrom

0,4 g/kg/dag i 5 dagar (eventuellt upprepad dosering vid återfall).

Kawasaki sjukdom

2 g/kg ska administreras som en engångsdos. Patienter ska få samtidig behandling med acetylsalicylsyra.

Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP)

Startdos: 2 g/kg uppdelat på 2 till 5 dagar i följd

Underhållsdoser:

1 g/kg under 1 till 2 dagar i följd var 3:e vecka.

Behandlingseffekten ska utvärderas efter varje cykel; om ingen behandlingseffekt ses efter 6 månader, ska behandlingen avbrytas.

Om behandlingen är effektiv beslutar läkaren om långtidsbehandling ska sättas in baserat på patientens svar och underhållssvaret. Doseringen och intervallen kan behöva anpassas efter det individuella sjukdomsförloppet.

Multifokal motorisk neuropati (MMN)

Startdos: 2 g/kg som ges under 2 till 5 dagar i följd.

Underhållsdos: 1 g/kg med 2 till 4 veckors mellanrum eller 2 g/kg med 4 till 8 veckors mellanrum.

Behandlingseffekten ska utvärderas efter varje cykel; om ingen behandlingseffekt ses efter 6 månader, ska behandlingen avbrytas.

Om behandlingen är effektiv beslutar läkaren om långtidsbehandling ska sättas in baserat på patientens svar och underhållssvaret. Doseringen och intervallen kan behöva anpassas efter det individuella sjukdomsförloppet.

Doseringsrekommendationerna sammanfattas i följande tabell:

Indikation	Dos	Injektionsfrekvens
<i>SUBSTITUTIONSBEHANDLING</i>		
Primära immunbristsyndrom	Startdos: 0,4–0,8 g/kg Underhållsdos: 0,2–0,8 g/kg	med 3–4 veckors mellanrum
Sekundär immunbrist (enligt definition i avsnitt 4.1)	0,2–0,4 g/kg	med 3–4 veckors mellanrum
<i>Immunmodulering</i>		
Primär immunologisk trombocytopeni	0,8–1 g/kg eller 0,4 g/kg/dag	på dag 1, eventuellt upprepad 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 i kombination med acetylsalicylsyra
Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP)	Startdos: 2 g/kg Underhållsdos: 1 g/kg	i uppdelade doser under 2– 5 dagar med 3 veckors mellanrum under 1–2 dagar
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	Startdos: 2 g/kg Underhållsdos: 1 g/kg eller 2 g/kg	under 2–5 dagar i följd med 2–4 veckors mellanrum eller med 4–8 veckors mellanrum i 2–5 dagar

Pediatrik population

Doseringen för barn och ungdomar (0–18 år) skiljer sig inte från den för vuxna eftersom doseringen för varje indikation anges enligt kroppsvikt och justeras enligt det kliniska utfallet för ovannämnda tillstånd.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga belägg för att en dosjustering är nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

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

Äldre

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

Administreringssätt

För intravenös användning.

Humant normalt immunglobulin ska infunderas intravenöst med en initial hastighet på 0,5 ml/kg/h under 20 minuter. Om det tolereras väl kan administreringshastigheten ökas gradvis till 1,0 ml/kg/h under 20 minuter och därefter ökas till högst 3,0 ml/kg/h för förstagångs användare. För vuxna patienter som får Nanogam regelbundet med god tolerans, kan infusionshastigheten vid nästa tillfälle påbörjas vid senaste väl tolererade infusionshastighet eller lägre. Om hastigheten tolereras väl kan administreringshastigheten för regelbundna användare av Nanogam gradvis ökas med 1,0 ml/kg/h var 20 minut till högst 7,0 ml/kg/h. Se avsnitt 4.4. Om en biverkning uppkommer måste antingen administreringshastigheten sänkas eller infusionen stoppas.

För administrering av stora kvantiteter av Nanogam kan en behållare av etylvinylacetat användas. Se avsnitt 6.6.

Vätskebalans, blodglukos och serumelektrolyter kan behöva övervakas före och under administrering (se avsnitt 4.4, 4.5, 4.6 och 4.8).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen (humana immunglobuliner) eller mot något hjälpämne (se avsnitt 4.4, 4.8 och 6.1). Den glukos som ingår som hjälpämne är framställd av majs.

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

Lösningen är kontraindicerad hos patienter med okompenserad diabetes, andra kända glukosintoleranser (exempelvis vid metabol stress), hyperosmolär koma, hyperglykemi och hyperlaktatemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Detta läkemedel innehåller 50 mg glukos per ml som ett hjälpämne. Detta måste beaktas vid latent diabetes (där övergående glykosuri kan uppkomma), diabetes eller hos patienter på sockerfattig kost. När det gäller akut njursvikt, se nedan.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Försiktighetsåtgärder vid användning

Potentiella komplikationer kan ofta undvikas genom att säkerställa att patienter:

- inte är överkänsliga för humant normalt immunglobulin genom att initialt injicera produkten långsamt (0,01 ml/kg/min)
- övervakas noggrant avseende symtom under hela infusionsperioden. I synnerhet ska patienter som inte tidigare har behandlats med humant normalt immunglobulin, och patienter som bytt från en alternativ IVIg-produkt eller haft ett långt uppehåll sedan den föregående infusionen, övervakas på sjukhuset under den första infusionen och under en timme efter den första infusionen, för att upptäcka eventuella biverkningar. Alla övriga patienter ska observeras i minst 20 minuter efter administrering.

För alla patienter kräver IVIg-administrering:

- adekvat hydrering innan IVIg-infusionen inleds
- övervakning av urinproduktion
- övervakning av serumkreatininnivåer
- undvikande av samtidig användning av loopdiuretika (se avsnitt 4.5).

Om en biverkning uppkommer måste antingen administreringshastigheten sänkas eller infusionen stoppas. Vilken behandling som krävs beror på biverkningens typ och svårighetsgrad.

Infusionsreaktion

Vissa biverkningar (t.ex. huvudvärk, hudrodnad, frossa, myalgi, väsande andning, takykardi, ländryggssmärta, illamående och hypotoni) kan ha samband med infusionshastigheten. Den rekommenderade infusionshastigheten som anges i avsnitt 4.2 måste följas noga. Patienter måste övervakas och observeras noggrant avseende symtom under hela infusionsperioden.

Biverkningar kan förekomma oftare:

- hos patienter som får humant normalt immunglobulin för första gången eller, i sällsynta fall, när produkten med humant normalt immunglobulin byts ut eller när det har varit ett långt uppehåll sedan den föregående infusionen.
- hos patienter med en obehandlad infektion eller bakomliggande kronisk inflammation

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner mot den aktiva substansen (humana immunglobuliner) eller mot något av hjälpämnen (t.ex. glukos) är sällsynta.

Anafylaxi kan utvecklas hos patienter

- med ej detekterbart IgA som har antikroppar mot IgA
- som har tolererat tidigare behandling med humant normalt immunglobulin.

Vid chock ska medicinsk standardbehandling för chock sättas in.

Tromboembolism

Det finns klinisk evidens för ett samband mellan IVIg-administrering och tromboemboliska händelser såsom hjärtinfarkt, cerebrovaskulär händelse (inklusive stroke), lungemboli och djupa ventromboser vilka antas vara relaterade till en relativ ökning av blodets viskositet på grund av det höga inflödet av immunglobulin hos riskpatienter. Försiktighet måste iakttas vid förskrivning och infusion av IVIg till överviktiga patienter och patienter med befintliga riskfaktorer för tromboshändelser (t.ex. hög ålder, hypertoni, diabetes mellitus och kärlsjukdom eller trombotiska händelser i anamnesen, patienter med förvärvade eller ärftliga trombofili sjukdomar, patienter med långa perioder av immobilisering, gravt hypovolemiska patienter, patienter med sjukdomar som ökar blodets viskositet).

Till patienter som löper risk för tromboemboliska biverkningar ska IVIg-produkter administreras med lägsta möjliga infusionshastighet och dos.

Akut njursvikt

Fall av akut njursvikt har rapporterats hos patienter som får IVIg-behandling. I de flesta fall har riskfaktorer identifierats, t.ex. befintlig nedsatt njurfunktion, diabetes mellitus, hypovolemi, övervikt, samtidig användning av nefrotoxiska läkemedel eller ålder över 65.

Njurparametrar ska bedömas före infusion av IVIg, särskilt för patienter som bedömts ha en potentiellt ökad risk för att utveckla akut njursvikt, och därefter med lämpliga intervall. Till patienter som löper risk för akut njursvikt ska IVIg-produkter administreras med lägsta möjliga infusionshastighet och dos. Om njurfunktionen försämras ska avbrott i behandlingen med IVIg övervägas.

Rapporter om renal dysfunktion och akut njursvikt har inkommit i samband med behandling med många av de registrerade IVIg-produkterna som innehåller hjälpämnen som t.ex. sackaros, glukos och maltos, men de som innehåller sackaros som stabiliseringsmedel står för en oproportionerligt stor andel av det totala antalet. Hos riskpatienter bör användning av IVIg-produkter som inte innehåller dessa hjälpämnen övervägas. Nanogam innehåller glukos (se hjälpämnen ovan). Nanogam innehåller inte sackaros eller maltos.

Hyponatremi

Beroende på patientens underliggande kliniska tillstånd och förmåga att metabolisera glukos kan intravenös administrering av glukos orsaka elektrolytstörningar, särskilt hypo- eller hyperosmotisk hyponatremi.

Patienter med icke-osmotisk vasopressinfrisättning (t.ex. vid akut sjukdom, smärta, postoperativ stress, infektioner, brännskador, sjukdomar i centrala nervsystemet), patienter med hjärt-, lever- och njursjukdom, och patienter som exponeras för vasopressinagonister och andra läkemedel som kan sänka serumnatrium (se avsnitt 4.5) löper särskilt stor risk för akut hyponatremi.

Akut hyponatremi kan leda till akut hjärnödemed och livshotande, i värsta fall irreversibla hjärnskador.

Barn, kvinnor i fertil ålder och patienter med minskad cerebral kontroll (t.ex. meningit, intrakraniell blödning och hjärnkontusion) löper särskilt stor risk för livshotande hjärnsvullnad på grund av hyponatremi. Snabb korrigerande av hypoosmotisk hyponatremi kan vara farligt (risk för allvarliga neurologiska komplikationer).

Hyperglykemi

Administrering av lösningar som innehåller glukos kan framkalla hyperglykemi och/eller hyperosmolärt syndrom. Överväg alltid följande aspekter:

- Om hyperglykemi uppträder bör infusionshastigheten justeras och/eller insulin ges.
- Ge vid behov kaliumtillskott parenteralt.

Intravenösa lösningar med 5 % glukos bör ges med försiktighet till patienter med försämrad glukostolerans (exempelvis vid diabetes mellitus, njursvikt eller i samband med sepsis, trauma eller chock), svår undernäring, tiaminbrist – t.ex. hos patienter med kronisk alkoholism (risk för svår mjölksyraacidosis på grund av försämrad oxidativ metabolisering av pyruvat) – samt vid ischemisk stroke eller svår traumatisk hjärnskada.

Glykemirelaterade problem hos pediatrika patienter

Nyfödda – i synnerhet prematurer och nyfödda med låg födelsevikt – löper förhöjd risk att utveckla hypo- eller hyperglykemi och kräver därför noggrann övervakning vid behandling med intravenösa lösningar som innehåller glukos för att säkerställa adekvat glykemisk kontroll och undvika eventuella biverkningar på lång sikt.

Aseptiskt meningitsyndrom (AMS)

Aseptiskt meningitsyndrom har rapporterats förekomma i samband med IVIg-behandling. Syndromet brukar börja inom flera timmar till 2 dagar efter IVIg-behandling. Undersökningar av

cerebrospinalvätska är ofta positiva för pleocytos med upp till flera tusen celler per mm³, främst från den granulocytiska serien, och förhöjda proteinnivåer med upp till flera hundra mg/dl.

AMS kan uppkomma mer frekvent i samband med IVIg-behandling i hög dos (2 g/kg).

Patienter som uppvisar sådana tecken och symtom ska genomgå en noggrann neurologisk undersökning, inklusive undersökningar av cerebrospinalvätska, för att utesluta andra orsaker till meningit.

Avbrytande av IVIg-behandling har resulterat i remission av AMS inom några dagar utan följdverkningar.

Hemolytisk anemi

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

Neutropeni/leukopeni

En övergående minskning av neutrofilantalet och/eller episoder av neutropeni, ibland svåra, har rapporterats efter behandling med IVIg. Detta uppkommer vanligtvis inom timmar eller dagar efter IVIg-administrering och går över spontant inom 7 till 14 dagar.

Transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI)

För patienter som får IVIg har det förekommit några rapporter om akut icke-kardiogent lungödem (transfusionsrelaterad akut lungskada [TRALI]). TRALI kännetecknas av svår hypoxi, dyspné, takypné, cyanos, feber och hypotoni. Symtom på TRALI utvecklas vanligtvis under en transfusion eller inom 6 timmar efter transfusion, ofta inom 1–2 timmar. Därför måste IVIg-mottagare övervakas för lungbiverkningar, och IVIg-infusionen måste omedelbart stoppas om sådana uppkommer. TRALI är ett potentiellt livshotande tillstånd som kräver omedelbar intensivvård.

Interferens med serologisk testning

Efter administrering av immunglobulin kan den övergående ökningen av de olika passivt överförda antikropparna i patientens blod leda till missvisande positiva resultat vid serologisk testning.

Passiv överföring av antikroppar mot erytrocytantigener, t.ex. A, B, D kan interferera med vissa serologiska tester för röda blodkroppsansantikroppar, t.ex. direkt antiglobulintest (direkt Coombs test).

Överföring av smittämnen

Standardåtgärder för att förhindra infektioner som härrör från användningen av läkemedel tillverkade av humant blod eller plasma inkluderar urval av donatorer, screening av individuella donationer och plasmapooler med specifika infektionsmarkörer och införande av effektiva tillverkningssteg för inaktivering/avlägsnande av virus. Trots detta kan risken för överföring av smittsamma ämnen inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkats av humant blod eller plasma administreras. Detta gäller även okända eller nya virus och andra patogener.

Åtgärderna som vidtagits anses effektiva för höljeförsedda virus, t.ex. humant immunbristvirus (hiv), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV), samt för de icke-höljeförsedda virusen hepatit A-virus (HAV) och parvovirus B19.

Det finns övertygande klinisk erfarenhet om att hepatit A eller parvovirus B19 inte överförs med immunglobuliner och det antas också att antikroppsinnehållet utgör ett viktigt bidrag till virussäkerheten.

Det rekommenderas starkt att produktens namn och tillverkningsnummer registreras varje gång Nanogam administreras till en patient så att en koppling mellan patienten och tillverkningsplatsen upprätthålls.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande försvagade virusvacciner

Administrering av immunglobuliner kan minska effekten av levande försvagade virusvacciner såsom mässling, röda hund, påssjuka och vattkoppor under en period på minst 6 veckor och upp till 3 månader. Efter administrering av detta läkemedel ska det vara ett intervall på 3 månader innan vaccinering med levande försvagade virusvacciner. När det gäller mässling kan denna nedsatta effekt kvarstå i upp till 1 år. Därför ska patienter som får mässlingsvaccin få sin antikropsstatus kontrollerad.

Läkemedel som kan öka risken för hyponatremi

Läkemedel som kan sänka serumnatrium kan öka risken för förvärvad hyponatremi efter behandling med intravenösa vätskor som är olämpligt anpassade efter patientens behov med avseende på vätskevolym och natriuminnehåll (se avsnitt 4.4, 4.6 och 4.8). Detta gäller läkemedel som ökar vasopressineffekten, t.ex. klorpropamid, klofibrat, karbamazepin, vinkristin, selektiva serotoninåterupptagshämmare, 3,4-metylendiox-N-metamfetamin, ifosfamid, antipsykotika, narkotika, NSAID, cyklofosfamid, desmopressin, oxytocin, vasopressin och terlipressin. Andra läkemedel som ökar risken för hyponatremi innefattar även diuretika och antiepileptika såsom oxkarbazepin.

Loopdiuretika

Undvik samtidig användning av loopdiuretika.

Pediatrisk population

De angivna interaktionerna gäller både för vuxna och barn.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder inte på några skadliga effekter på fertilitet.

Graviditet

Säkerheten för detta läkemedel för användning vid human graviditet och amning har inte fastställts i kontrollerade kliniska studier och det ska därför endast ges med försiktighet till gravida kvinnor och ammande mödrar. IVIg-produkter har visat sig passera placenta, i ökad grad under den tredje trimestern. Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder inte på några skadliga effekter på graviditetsförloppet, eller på fostret eller det nyfödda barnet.

När Nanogam administreras till gravida kvinnor under förlossning, särskilt om det administreras i kombination med oxytocin, kan det finnas en ökad risk för hyponatremi (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8).

Amning

Immunglobuliner utsöndras i bröstmjolk. Inga negativa effekter förväntas på ammade nyfödda barn/spädbarn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Nanogam har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan vara nedsatt på grund av vissa biverkningar som associeras med Nanogam. Patienter som får biverkningar under behandling ska vänta tills dessa klingat av innan de framför fordon och använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar som orsakas av humana normala immunglobuliner (efter fallande frekvens) innefattar (se även avsnitt 4.4):

- frossa, huvudvärk, yrsel, feber, kräkningar, allergiska reaktioner, illamående, artralgi, lågt blodtryck och måttlig smärta i ländryggen
- reversibla hemolytiska reaktioner, särskilt hos patienter med blodgrupp A, B och AB och (i sällsynta fall) hemolytisk anemi som kräver transfusion
- (i sällsynta fall) ett plötsligt blodtrycksfall och, i enstaka fall, anafylaktisk chock, även när patienten inte har visat överkänslighet vid tidigare administrering.
- (i sällsynta fall) övergående kutana reaktioner (inklusive kutan lupus erythematosus – ingen känd frekvens)
- (i mycket sällsynta fall) tromboemboliska reaktioner såsom hjärtinfarkt, stroke, lungemboli, djupa ventromboser
- fall av reversibel aseptisk meningit
- fall av förhöjd serumkreatininnivå och/eller uppkomst av akut njursvikt
- fall av transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI).

Infusion av glukosinnehållande intravenösa vätskor kan orsaka hyponatremi och hyponatremisk encefalopati (se avsnitt 4.4). Frekvensen av hyponatremi och hyponatremisk encefalopati är inte känd.

Kliniska studier

I studien av primär immunbrist (PID) med Nanogam 50 mg/ml fick en patient med hypogammaglobulinemi en allergisk reaktion (hudutslag) som liknade en tidigare allergisk reaktion som uppkommit tidigare medan en annan IVIg-produkt användes. Totalt rapporterades 84 biverkningar i PID-studien, av vilka 43 (51,1 %) var relaterade till Nanogam 50 mg/ml. De flesta av dessa händelser betecknades som lindriga.

I studien av primär immunologisk trombocytopeni (ITP) rapporterades totalt 31 biverkningar för 12 patienter av vilka 16 (51,6 %) möjligen var relaterade till Nanogam 50 mg/ml och rapporterades av 9 patienter. Totalt uppkom en eller flera biverkningar, de flesta lindriga till måttliga, relaterade till Nanogam, vid 10 av 61 infusioner (16 %). Hos samtliga patienter observerades en sänkning av hemoglobin i kombination med stabil leverfunktion och haptoglobinnivåer. Dessa fall ansågs troligtvis bero på hemodilution och inte orsakas av hemolys på grund av Nanogam-infusioner.

I den kliniska studien som utfördes med Nanogam 100 mg/ml till PID-patienter, uppkom 33 behandlingsutlösta biverkningar hos 16 patienter (69,6 %). Det fanns inga märkbara skillnader i frekvensen och incidensen per organsystemklass (SOC) för biverkningarna mellan behandling med Nanogam 50 mg/ml (period 1) och Nanogam 100 mg/ml (period 2 till 5). Tre av de 33 biverkningarna bedömdes av prövaren som möjligen relaterade till Nanogam 100 mg/ml. Dessa biverkningar gällde tre händelser av leukopeni ($< 4,0 \cdot 10^9/l$) efter infusion av Nanogam 100 mg/ml hos två patienter. De rapporterade leukopenihändelserna var av lindrig intensitet och orsakade inga kliniska symtom.

Lista över biverkningar i tabellform

Tabellen nedan följer MedDRA-klassificeringen av organsystem (SOC och föredragen term). Frekvenserna har utvärderats i enlighet med följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras i fallande allvarlighetsgrad inom varje frekvensgruppering.

Frekvens för biverkningar av Nanogam erhållen från data efter marknadsföring.

MedDRA Organsystemklass (SOC)	Biverkning	Frekvens per patient	Frekvens per infusion
Blodet och lymfsystemet	Leukopeni, neutropeni	Mindre vanliga	Sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner*	Vanliga	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Migrän	Mindre vanliga	Sällsynta
	Huvudvärk	Vanliga	Mindre vanliga
	Yrsel	Mindre vanliga	Sällsynta
Hjärtat	Palpitationer, takykardi	Mindre vanliga	Sällsynta
Blodkärl	Hypertoni, hypotoni	Mindre vanliga	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	Mindre vanliga	Sällsynta
Magtarmkanalen	Diarré	Mindre vanliga	Sällsynta
	Illamående	Vanliga	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hudreaktioner (hudutslag, erytem, nässelutslag, klåda, blåsor, flagnande hud)	Vanliga	Mindre vanliga
	Hyperhidros	Mindre vanliga	Sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta, nacksmärta, myalgi	Vanliga	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Allmän sjukdomskänsla (utmattning, frossa, pyrexia, influensaliknande sjukdom)	Vanliga	Mindre vanliga

* Kan uppträda hos patienter med allergi mot aktiva ingredienser och/eller hjälpämnen, se avsnitt 4.4.

För säkerhetsinformation när det gäller överföring av smittämnen, se avsnitt 4.4.

Pediatrisk population

Biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad 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 till

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser kan leda till vätskeöverbelastning och hyperviskositet, särskilt hos riskpatienter, inklusive äldre patienter eller patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion (se avsnitt 4.4). Vid misstänkt överdos ska behandling med Nanogam omedelbart avbrytas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunsera och immunglobuliner: humant, normalt immunglobulin, för intravaskulärt bruk, ATC-kod: J06BA02

Humant normalt immunglobulin innehåller främst immunglobulin G (IgG) med ett brett spektrum av antikroppar mot smittämnen.

Humant normalt immunglobulin innehåller de IgG-antikroppar som finns i den normala populationen. Det framställs vanligtvis från plasmapooler från minst 1 000 donationer. Fördelningen av immunglobulin G-subklasser motsvarar närmast fördelningen i naturlig human plasma. Adekvata doser av detta läkemedel kan återställa onormalt låga nivåer av immunglobulin G till det normala intervallet.

Verkningsmekanismen vid andra indikationer än substitutionsbehandling är inte fullständigt utredd.

Kliniska studier

Två prospektiva okontrollerade multicenterstudier utfördes för att utvärdera säkerhet och effekt för Nanogam 50 mg/ml. Totalt har 42 patienter exponerats för produkten i kliniska studier och fått totalt 888 infusioner.

Studien av primär immunbrist (PID) bestod av två delar. I den första delen (korttidsuppföljning/del A), ingick 18 patienter som fick 6 månaders behandling. Patienterna fick en dos som varierade från 150 till 400 mg/kg kroppsvikt med 2 till 5 veckors mellanrum. Samtliga 18 patienter (158 infusioner) slutförde denna del av studien. Därefter tillfrågades patienter om att delta i del B, en långvarig uppföljning avseende effekt och säkerhet i vilken samma dosregim användes tills Nanogam godkändes för försäljning (3 år efter starten av del B). Fjorton (14) av 17 patienter slutförde studien (669 infusioner).

För studien av primär immunologisk trombocytopeni (ITP) inkluderades 24 patienter av vilka 8 patienter fick 1 g/kg i 1 dag, 9 patienter fick 1 g/kg i två dagar i följd, och 7 patienter fick 400 mg/kg i 5 dagar i följd. Patienter följdes upp under en 14-dagarsperiod. Tjugotre (23) av 24 patienter slutförde studien enligt protokollet.

För Nanogam 100 mg/ml utfördes en prospektiv okontrollerad klinisk multicenterstudie. Syftet med studien var att visa bioekvivalens mellan Nanogam 50 mg/ml och Nanogam 100 mg/ml. Tjugotre patienter med primär immunbrist, som redan var stabiliserade på behandling med Nanogam 50 mg/ml, behandlades med en infusion av Nanogam 50 mg/ml efter deras pågående behandlingsregim och därefter med fyra infusioner av Nanogam 100 mg/ml med samma dosintervall och dos (i gram) som deras vanliga behandling. Resultaten av denna studie visade att produkterna är bioekvivalenta.

Pediatrisk population

Det finns inga teoretiska eller observerade skillnader i verknings sättet för immunglobuliner hos barn jämfört med vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Humant normalt immunglobulin är omedelbart och fullständigt biotillgängligt i mottagarens blodcirkulation efter intravenös administrering. Det fördelas relativt snabbt mellan plasma och extravaskulär vätska, efter cirka 3 till 5 dagar uppnås jämvikt mellan intra- och extravaskulära kompartiment.

Humant normalt immunglobulin har en halveringstid på cirka 31 dagar. Denna halveringstid kan variera från patient till patient, särskilt vid primär immunbrist.

IgG och IgG-komplex bryts ned i celler i det retikuloendoteliala systemet.

Den farmakokinetiska profilen för Nanogam efter infusioner är jämförbar vid användning av styrkorna 50 mg/ml och 100 mg/ml, med samma infusionshastighet (ml/kg/h).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Immunglobuliner är normala beståndsdelar i människokroppen. Konventionell preklinisk toxicitetstestning på djur är inte möjlig på grund av överbelastning av blodcirkulationen vid akut toxicitetstestning och induktion av antikroppar i studier av allmäntoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glukosmonohydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte ges samtidigt med, före eller efter administrering av blod med samma infusionsutrustning. Det får inte heller blandas med andra läkemedel eller med andra IVIg-produkter.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart efter punktering av gummiproppen. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för produktens förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning, vilka normalt inte ska överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte punkteringen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Inom dess hållbarhetstid kan produkten förvaras vid eller under 25 °C i upp till 6 månader, utan att kylförvaras igen. Om den inte används under denna tid måste den kasseras. Datumet då produkten placeras i rumstemperatur ska anges på förpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml (1 g) lösning i en injektionsflaska (typ II-glas) med en propp (brombutyl) och en försegling.

50 ml (2,5 g) lösning i en injektionsflaska (typ II-glas) med en propp (brombutyl) och en försegling.
100 ml (5 g) lösning i en injektionsflaska (typ II-glas) med en propp (brombutyl) och en försegling.
200 ml (10 g) lösning i en injektionsflaska (typ II-glas) med en propp (brombutyl) och en försegling.
400 ml (20 g) lösning i en injektionsflaska (typ II-glas) med en propp (brombutyl) och en försegling.

Förpackningarna innehåller 1 injektionsflaska.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Produkten ska ha uppnått rums- eller kroppstemperatur före användning. Lösningen ska vara klar eller något opaliserande och färglös eller blekt gul. Lösningar som är grumliga eller har fällningar ska inte användas.

För patienter som får stora kvantiteter av Nanogam är det även möjligt att överföra innehållet i flera injektionsflaskor till en behållare av etylvinylacetat (Clintec[®] EVA-behållare för parenteral nutrition, Baxter, CE0123). Dessa behållare kan fyllas med Nanogam från minst 20 % upp till högst 80 % av den totala behållarvolymen för behållare på 500 ml och 1 l. Använd aseptisk teknik för samtliga steg. Av mikrobiologiska skäl ska infusionen startas snarast möjligt efter överföring av Nanogam till EVA-behållaren, men högst 3 timmar efter överföringen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Prothya Biosolutions Netherlands B.V.
Plesmanlaan 125
NL-1066 CX Amsterdam
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18211

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

22.03.2004 / 22.03.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.12.2021