

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gamunex 100 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Yksi ml sisältää:

ihmisen normaalia immunoglobuliinia.....100 mg
(puhtaus vähintään 98 % IgG)

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää: 1 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 400 ml:n injektiopullo sisältää: 40 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

IgG-alaluokat jakautuvat seuraavasti (likimääräiset arvot):

IgG₁ 62,8 %

IgG₂ 29,7 %

IgG₃ 4,8 %

IgG₄ 2,7 %

Tuhkarokon IgG-vasta-aineen minimitaso on 9 IU/ml.

IgA-sisältö enintään 84 mikrogrammaa/ml.

Tehty ihmisten luovuttamasta plasmasta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Liuos on kirkas tai hieman opalisoiva ja väritön tai vaaleankeltainen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten, lasten ja nuorten (0–18 vuotta) korvaushoito:

- Primaariset immuunipuutosoireyhtymät (PID), joihin liittyy vasta-aineiden tuoton häiriö.
- Sekundaariset immuunipuutokset (SID) potilailla, joilla on vaikeita tai toistuvia infektioita ja joilla mikrobilääkehoito ei ole tehonnut ja joilla on joko **todennettu spesifin vasta-aineen toimimattomuus (PSAF)*** tai seerumin IgG-pitoisuus < 4 g/l.

*PSAF = pneumokokkipolysakkaridi- ja polypeptidiantigeenirokotteet eivät suurena IgG-vasta-ainetitteriä vähintään kaksinkertaiseksi.

Tuhkarokkoaltistusta edeltävä/altistuksen jälkeinen estohoito taudille alttiille aikuisille, lapsille ja nuorille (0-18-vuotiaille), joille aktiivinen immunisaatio on vasta-aiheista tai sitä ei suositella.

On myös otettava huomioon viralliset suositukset suonensisäisestä ihmisen immunoglobuliinin käytöstä tuhkarokkoaltistusta edeltävässä/altistuksen jälkeisessä estohoidossa ja aktiivisessa immunisaatiossa.

Aikuisten, lasten ja nuorten (0–18 vuotta) immuunivasteen säätely:

- Idiopaattinen trombosytopeeninen purppura (ITP) potilailla, joilla on suuri vuotoriski, tai joiden trombosyyttimäärä on korjattava ennen leikkaustoimenpidettä.
- Guillain-Barrén oireyhtymä.
- Kawasakin tauti (yhdessä asetyyლისისილიჰაპონ kanssa; ks. kohta 4.2).
- Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (CIDP).
- Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN).

Aikuisten (≥ 18 vuotta) immuunivasteen muuntaminen:

- Myasthenia gravisin vaikeat akuutit pahenemisvaiheet.

4.2 Annostus ja antotapa

Immuunijärjestelmän häiriöiden hoitoon perehtyneen lääkärin tulee aloittaa ja seurata IVIg-hoitoa.

Annostus

Annos sekä infuusoiden välinen aika riippuvat lääkkeen käyttöaiheesta.

Annostus sovitetaan yksilöllisesti kunkin potilaan kliinisen vasteen mukaan. Painoon perustuvan annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen ali- tai ylipainoisille potilaille.

Seuraavassa esitetään ohjeellisia annossuosituksia.

Korvaushoito primaarisessa immuunipuutosoireyhtymässä

Annos tulee sovittaa niin, että pienin IgG-pitoisuus (mitattuna ennen seuraavaa infuusiota) on vähintään 6 g/l tai ikäryhmän mukaisella viitealueella. Tasapainon (vakaan tilan IgG-pitoisuuden) saavuttamiseen kuluu 3–6 kuukautta hoidon alusta. Suositeltu alkuannos on 0,4–0,8 g/kg kerran annettuna. Tämän jälkeen annos on vähintään 0,2 g/kg ja antoväli on 3–4 viikkoa.

Tarvittava annos, jolla pienin IgG-pitoisuus on 6 g/l, on n. 0,2–0,8 g/kg/kuukausi. Vakaan tilan saavuttamisen jälkeen annosten väli on 3–4 viikkoa.

Infektioiden yhteydessä pienimmät IgG-pitoisuudet tulee mitata ja arvioida. Annoksen suurentaminen ja korkeampien minimipitoisuuksien saavuttaminen voi olla tarpeen bakteeri-infektioiden määrän vähentämiseksi.

Korvaushoito sekundaarisissa immuunipuutoksissa (kohdassa 4.1 määritellyn mukaisesti)

Suositusannos on 0,2–0,4 g/kg 3–4 viikon välein.

Infektioiden yhteydessä pienimmät IgG-pitoisuudet tulee mitata ja arvioida. Annosta pitää tarvittaessa muuttaa siten, että saavutetaan paras mahdollinen suoja infektioita vastaan. Annoksen suurentaminen

saattaa olla tarpeen potilaille, joilla on sitkeä infektio. Annoksen pienentämistä voidaan harkita, kun potilaalla ei enää ole infektiota.

Tuhkarokon estohoito ennen altistusta/altistuksen jälkeen

Altistuksen jälkeinen estohoito

Jos taudille altis potilas on altistunut tuhkarokolle, mahdollisimman pian ja 6 päivän kuluessa altistumisesta annetun 0,4 g/kg annoksen pitäisi tuottaa tuhkarokon vasta-aineet seerumissa tasolle > 240 mIU/ml vähintään kahdeksi viikoksi. Seerumin pitoisuudet pitää tarkistaa ja dokumentoida kahden viikon jälkeen. Mahdollisesti kahden viikon jälkeen kerran annettava lisäannos 0,4 g/kg voi olla tarpeen, jotta pitoisuus seerumissa säilyy > 240 mIU/ml.

Jos PID/SID-potilas on altistunut tuhkarokolle ja saa säännöllisesti IVIg-infuusioita, ylimääräisen IVIg-annoksen antamista on harkittava mahdollisimman pian ja 6 päivän kuluessa altistumisesta. Annoksen 0,4 g/kg pitäisi tuottaa tuhkarokon vasta-aineiden pitoisuuden seerumissa tasolle > 240 mIU/ml vähintään kahden viikon ajaksi.

Estohoito ennen altistumista

Jos PID/SID-potilaalla on vaara altistua tulevaisuudessa tuhkarokolle ja hän saa alle 0,53 g/kg IVIg-annoksen 3–4 viikon välein, se pitää kerran suurentaa annokseen 0,53 g/kg. Tämän pitäisi tuottaa tuhkarokon vasta-aineiden pitoisuuden seerumissa tasolle > 240 mIU/ml vähintään 22 päiväksi infuusion jälkeen.

Immunomodulaatio seuraavissa sairauksissa:

Idiopaattinen trombosytopeeninen purppura

Kaksi vaihtoehtoista hoito-ohjetta:

- 0,8–1 g/kg ensimmäisenä päivänä; annos voidaan toistaa kerran kolmen päivän kuluessa
- 0,4 g/kg päivittäin 2–5 päivänä. Hoito voidaan uusida, jos verihiutalepitoisuus pienenee uudelleen.

Guillain-Barrén oireyhtymä

0,4 g/kg/vrk 5 päivän ajan (voidaan toistaa, jos potilaalla ilmenee relapsi).

Kawasakin tauti

2,0 g/kg kerta-annoksena. Potilaiden pitää saada samanaikaisesti asetyyylisalisyylihappoa.

Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (CIPD)

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

Ylläpitoannos: 1 g/kg jaettuna 1–2 peräkkäisen päivän aikana 3 viikon välein.

Hoidon teho pitää arvioida jokaisen hoitajakson jälkeen; jos hoidosta ei ole todettu tehoa 6 kuukauden jälkeen, hoito on lopetettava.

Jos hoito tehoaa, pitkäaikaisen hoidon pitää perustua potilaan vastetta ja ylläpitovastetta koskevaan lääkärin arvioon. Annosta ja annosten väliä voi olla tarpeen muuttaa taudin yksilöllisen kulun mukaan.

Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN)

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

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

Hoidon teho pitää arvioida jokaisen hoitajakson jälkeen; jos hoidosta ei ole todettu tehoa 6 kuukauden jälkeen, hoito on lopetettava.

Jos hoito tehoaa, pitkäaikaisen hoidon pitää perustua potilaan vastetta ja ylläpitovastetta koskevaan

lääkärin arvioon. Annosta ja annosten väliä voi olla tarpeen muuttaa taudin yksilöllisen kulun mukaan.

Myasthenia gravisin vaikeat akuutit pahenemisvaiheet

2 g/kg jaettuna 2 peräkkäiselle päivälle (1 g/kg/vrk).

Gamunex 100 mg/ml -valmisteella tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin ei osallistunut riittävästi vähintään 65-vuotiaita tutkittavia, jotta täsmällistä hoitovaikutusta olisi voitu määrittää.

Annossuositusten yhteenveto on seuraavassa taulukossa:

Käyttöaihe	Annos	Infuusioiden antoväli
<u>Korvaushoito:</u>		
Primaariset immuunipuutosoireyhtymät	Aloituseros: 0,4–0,8 g/kg Ylläpiteros: 0,2–0,8 g/kg	3–4 viikon välein
Sekundaariset immuunipuutokset (kohdassa 4.1 määritellyn mukaisesti)	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein
<u>Tuhkarokon estohoito ennen altistusta/altistuksen jälkeen:</u>		
Estohoito altistuksen jälkeen herkällä potilailla	0,4 g/kg	Mahdollisimman pian ja 6 päivän kuluessa, mahdollisesti toistetaan kerran 2 viikon jälkeen, jotta tuhkaron vasta-aineiden pitoisuus seerumissa säilyy tasolla > 240 mIU/ml
Altistuksen jälkeinen estohoito PID/SID-potilailla	0,4 g/kg	Ylläpiteroidon lisäksi, ylimääräisenä annoksena 6 päivän kuluessa altistuksesta
Altistusta edeltävä estohoito PID/SID-potilailla	0,53 g/kg	Jos potilaan ylläpiteros on alle 0,53 g/kg 3-4 viikon välein, kyseinen annos pitää kerran suurentaa vähintään annokseen 0,53 g/kg
<u>Immuunivasteen säätely:</u>		
Idiopaattinen trombosytopeeninen purppura	0,8–1 g/kg tai 0,4 g/kg/vrk	päivänä 1, voidaan tarvittaessa toistaa 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 yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa
Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (CIDP)	Aloituseros: 2 g/kg Ylläpiteros: 1 g/kg	jaettuina annoksina 2–5 päivän aikana 3 viikon välein jaettuina annoksina 1–2 päivän aikana

Käyttöaihe	Annos	Infusioiden antoväli
Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN)	Aloituseros: 2 g/kg Ylläpitoannos: 1 g/kg tai 2 g/kg	jaettuina annoksina 2–5 peräkkäisen päivän aikana 2–4 viikon välein tai 4–8 viikon välein jaettuina annoksina 2–5 päivän aikana
Myasthenia gravisin vaikeat akuutit pahenemisvaiheet	2 g/kg	2 peräkkäisen päivän aikana (1 g/kg/vrk)

Pediatriset potilaat

Lasten ja nuorten (0–18 vuotta) annostus ei eroa aikuisten annostusohjeista, koska annoksen tulee määräytyä kussakin käyttöaiheessa painon ja kliinisen vasteen mukaan.

Maksan vajaatoiminta

Ei ole olemassa näyttöä annoksen muuttamisen tarpeesta.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei pidä muuttaa, ellei se ole kliinisesti aiheellista. Ks. kohta 4.4.

Iäkkäät potilaat

Annosta ei pidä muuttaa, ellei se ole kliinisesti aiheellista. Ks. kohta 4.4.

Antotapa

Laskimoon.

Ihmisen normaalin immunoglobuliinin infuusionopeus on aluksi 0,6–1,2 ml/kg/h puolen tunnin ajan. Ks. kohta 4.4. Jos haittavaikutuksia ilmaantuu, infuusionopeutta on hidastettava tai infuusio on keskeytettävä. Jos potilas sietää infuusion hyvin, infuusionopeutta voi asteittain suurentaa korkeintaan nopeuteen 4,8–8,4 ml/kg/h.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (ihmisen immunoglobuliineille) tai apuaineille (ks. kohdat 4.4 ja 6.1).

IgA:n vasta-aineiden kehittyminen potilaalle, jolla on selektiivinen IgA-puutos, sillä IgA:ta sisältävän valmisteen anto saattaa johtaa anafylaksiaan.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaikkia potilaita on seurattava tarkoin, kun käytetään suuria infuusionopeuksia (8,4 ml/kg/h). Lapsille tai potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminnan riski, korkein sallittu infuusionopeus on 4,8 ml/kg/h.

Gamunex 100 mg/ml -valmistetta ei saa sekoittaa muihin infuusioliuoksiin (esim. keittosuolaliuokseen) eikä muihin lääkkeisiin. Jos valmistetta on laimennettava ennen infuusiota, voidaan laimentamiseen käyttää 50 mg/ml glukoosiliuosta. Kuitenkin jos potilaalla on piilevä diabetes

(missä voi esiintyä ohimenevästi sokeria virtsassa) tai jos potilaan ruokavaliassa on glukoosirajoitus, 50 mg/ml glukoosiliuoksen vaikutusta on seurattava tarkoin. Katso myös akuuttia munuaisten vajaatoimintaa koskeva varoitus jäljempänä.

Gamunex 100 mg/ml -valmistetta ja hepariinia ei saa antaa saman infuusiojärjestelmän kautta.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Mahdollisia komplikaatioita voidaan usein välttää seuraavasti:

- on varmistettava, että potilas ei ole yliherkkä ihmisen normaalille immunoglobuliinille. Tämä tapahtuu antamalla valmistetta alkuun hitaasti (0,6-1,2 ml/kg/h). Potilaille, joilla on suurempi yliherkkyysoireiden mahdollisuus (esimerkiksi vaihtaminen toisesta IVIg:sta tai aikaisempi allerginen reaktio), voi harkita infuusion aloitusta nopeudella 0,1 ml/kg/h.
- on varmistettava, että potilasta seurataan tarkoin koko infuusion ajan mahdollisten oireiden varalta. On erityisesti tarkkailtava potilaita, jotka saavat ihmisen immunoglobuliinia ensimmäistä kertaa tai jos kyseessä on eri immunoglobuliinivalmiste kuin aiemmalla infuusiokerralla tai jos potilas ei ole saanut immunoglobuliinia pitkään aikaan. Näissä tapauksissa potilaan tilaa on seurattava koko ensimmäisen infuusion ajan ja vielä tunti sen päätyttyä valvotussa terveydenhuollon yksikössä mahdollisten hättävien vaikutusten varalta ja sen varmistamiseksi, että ensihoito voidaan aloittaa välittömästi, jos ongelmia esiintyy. Kaikkia muita potilaita pitää seurata vähintään 20 minuutin ajan infuusion päättymisen jälkeen.

Laskimoon annettavien immunoglobuliinihoitojen yhteydessä kaikilla potilailla on

- on turvattava ennen immunoglobuliinihoitoa riittävä nesteytys
- on seurattava virtsaneritystä
- on seurattava seerumin kreatiniinipitoisuutta
- on vältettävä samanaikaista loop-diureettien käyttöä (ks. kohta 4.5).

Jos hättävien vaikutuksia ilmaantuu, infuusionopeutta on hidastettava tai infuusio on keskeytettävä. Tarvittava hoito riippuu hättävien vaikutusten luonteesta ja oireiden vaikeusasteesta.

Infuusioon liittyvä reaktio

Tietyt hättävien vaikutukset (esim. päänsärky, kasvojen punoitus, vilunväristykset, lihaskipu, hengityksen vinkuna, takykardia, alaselkäkipu, pahoinvointi ja hypotensio) voivat liittyä infuusionopeuteen. Kohdassa 4.2 mainittuja suositeltuja infuusionopeuksia tulee noudattaa tarkoin. Potilaita tulee seurata tarkoin ja tarkkailla huolellisesti oireiden havaitsemiseksi koko infuusion ajan.

Hättävien vaikutuksia voi ilmaantua tavallista useammin

- jos potilas saa ihmisen normaalia immunoglobuliinia ensimmäistä kertaa tai harvinaisissa tapauksissa vaihdettaessa immunoglobuliinivalmiste toiseen tai jos hoitojen välillä on ollut pitkä aika
- jos potilaalla on aktiivinen infektio tai perussairautena krooninen tulehdus.

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktiot ovat harvinaisia.

Anafylaksia voi kehittyä potilaille

- joilla IgA:ta ei ole havaittavissa ja joilla on IgA:n vasta-aineita
- jotka ovat aiemmin sietäneet hoidon ihmisen normaalilla immunoglobuliinilla.

Sokin yhteydessä potilaalle on annettava tavanomaista sokin hoitoa.

Tromboembolia

On kliinistä näyttöä siitä, että IVIg:n annon ja tromboembolisten tapahtumien välillä on yhteys. Näitä tapahtumia ovat sydäninfarkti, aivoverisuonitapahtumat (myös aivohalvaus), keuhkoembolia ja syvät laskimotukokset, joiden oletetaan liittyvän lisääntyneen immunoglobuliinin aiheuttamaan veren viskositeetin suhteelliseen lisääntymiseen riskipotilailla. Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä ja infusoitaessa IVIg:a ylipainoisille potilaille ja potilaille, joilla on jo ennestään tukosriskiä lisääviä tekijöitä (kuten korkea ikä, verenpaineauti, diabetes mellitus, aikaisempia verisuonisairauksia tai aikaisempia tukoksia, hankittuja tai perinnöllisiä hyytymishäiriöitä, pitkittynyt vuodelepo, vaikea hypovolemia tai veren viskositeettia lisääviä sairauksia).

Potilaille, joilla on tromboembolisten haittojen vaara, IVIg-valmisteita tulee antaa pienimmällä mahdollisella infuusionopeudella ja soveltuvalla annoksella.

Akuutti munuaisten vajaatoiminta

Akuutteja munuaisten vajaatoimintatapauksia on kuvattu IVIg-hoitoa saaneilla potilailla. Useimmissa tapauksissa on havaittu vaaratekijöitä, kuten jo olemassa oleva munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus, hypovolemia, ylipaino, muut samanaikaiset munuaistoksiset lääkkeet tai yli 65 vuoden ikä.

Munuaisarvot on tutkittava ennen IVIg-infuusiota, etenkin potilailta, joilla katsotaan olevan mahdollisesti suurentunut akuutin munuaisten vajaatoiminnan kehittymisen riski, sekä asianmukaisin väliajoin infuusion jälkeen. Potilaille, joilla on akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski, IVIg-valmisteet pitää antaa pienimmällä mahdollisella infuusionopeudella ja soveltuvalla annoksella. Jos potilaalle ilmaantuu munuaisten vajaatoimintaa, on harkittava laskimoon annettavan immunoglobuliinihoidon keskeyttämistä.

Vaikka potilailla on todettu munuaisten toimintahäiriöitä ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa useiden myyntiluvallisten erilaisia apuaineita, kuten sakkaroosia, glukoosia ja maltoosia, sisältävien IVIg-valmisteiden käytön yhteydessä, näitä ongelmia on esiintynyt sakkaroosia stabilointiaineena sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä suhteessa enemmän. Jos potilaalla on suurentunut munuaisten vajaatoiminnan riski, käyttöön on syytä harkita IVIg-valmisteita, jotka eivät sisällä edellä mainittuja aineita. Gamunex 100 mg/ml ei sisällä sakkaroosia, maltoosia tai glukoosia.

Aseptinen meningiitti -oireyhtymä (AMS)

Aseptinen meningiitti -oireyhtymää on raportoitu IVIg-hoidon yhteydessä. Oireyhtymä alkaa tavallisesti muutamien tuntien – kahden päivän kuluessa IVIg-hoidosta. Likvorissa on usein nähtävissä runsaasti soluja, jopa useita tuhansia soluja/mm³, etenkin granulosityyttejä, ja kohonneita proteiinipitoisuuksia jopa useita satoja milligrammoja/dl. AMS saattaa esiintyä useammin suuriannoksen (2 g/kg) IVIg-hoidon yhteydessä.

Potilaille, joilla on tällaisia oireita ja löydöksiä, on tehtävä perusteellinen neurologinen tutkimus, mukaan lukien likvoritutkimukset, jotta suljetaan pois muut meningiitin syyt.

IVIg-hoidon lopettaminen on saanut AMS:n remissioon muutamassa päivässä ilman jälkiseurauksia.

Hemolyyttinen anemia

IVIg-valmisteet voivat sisältää veriryhmien vasta-aineita, jotka voivat toimia hemolysiineinä ja aiheuttaa *in vivo* immunoglobuliinin tarttumisen veren punasolujen pintaan, mikä aiheuttaa positiivisen suoran antiglobuliinireaktion (Coombsin testi) ja harvoin hemolyysin. Hemolyyttinen anemia voi kehittyä IVIg-hoidon seurauksena lisääntyneestä punasolujen sekvestraatiosta johtuen. IVIg-hoitoa saavia tulee tarkkailla hemolyysin kliinisten löydösten ja oireiden havaitsemiseksi (ks. kohta 4.8).

Hemolyysin kehittymiseen liittyy seuraavia riskitekijöitä: suuret annokset riippumatta siitä, annetaanko ne kerta-annoksena vai usealle päivälle jaettuna, muu kuin O-veriryhmä, tulehduksellinen tila perussairautena. Jos potilas, jonka veriryhmä on muu kuin O, saa valmistetta suurina annoksina muuhun käyttöaiheeseen kuin primaariseen immuunipuutosoireyhtymään, potilaan tiheämpää tarkkailua suositellaan. Hemolyysiä on raportoitu harvoin valmistetta primaariseen immuunipuutosoireyhtymään korvaushoitona saaneilla potilailla.

Hemolyysiin liittyvä munuaisten toimintahäiriö/munuaisten vajaatoiminta on yksittäisissä tapauksissa johtanut potilaan kuolemaan.

Neutropenia/leukopenia

Neutrofiilimäärän ohimenevää laskua ja/tai neutropeniaepisodeja, jotka ovat joskus olleet vaikeita, on raportoitu IVIg-hoidon jälkeen. Ne ilmaantuvat tyypillisesti tuntien tai päivien kuluessa IVIg-valmisteen annosta ja häviävät itsestään 7–14 vuorokauden kuluessa.

Keuhkojen äkillinen verensiirtovaurio (TRALI-reaktio)

IVIg-hoitoa saavilla potilailla on joissakin tapauksissa raportoitu akuuttia ei-sydänperäistä keuhkoedeemaa (keuhkojen äkillinen verensiirtovaurio [TRALI-reaktio]). TRALI-reaktiolle on tyypillistä vaikea hypoksia, hengenahdistus, takypnea, syanoosi, kuume ja hypotensio. TRALI-reaktion oireet kehittyvät tyypillisesti verensiirron aikana tai 6 tunnin kuluessa siitä, usein 1–2 tunnin kuluessa. Siksi IVIg-hoitoa saavia potilaita on seurattava keuhkoihin kohdistuvien haittavaikutusten varalta, ja IVIg-infuusio keskeytettävä heti, jos tällaisia haittavaikutuksia havaitaan. TRALI-reaktio on mahdollisesti hengenvaarallinen tila, joka edellyttää välitöntä tehohoitoa.

Serologisten testien häiriintyminen

Immunoglobuliinin annon aiheuttama erilaisten passiivisesti siirtyneiden vasta-aineiden tilapäinen lisääntyminen potilaan veressä voi aiheuttaa vääriä positiivisia tuloksia serologisissa testeissä. Punasoluantigeenien, esim. A, B, D, passiivinen siirtyminen voi häiritä serologisia punasoluvasta-ainetestejä, esimerkiksi suoraa antiglobuliinitestä (DAT, suora Coombsin testi).

Tarttuvat taudinaiheuttajat

Kun valmistetaan lääkkeitä ihmisen verestä tai plasmasta, tietyt turvatoimenpiteet ovat välttämättömiä. Näitä toimenpiteitä ovat veren ja plasman luovuttajien valinta, kunkin luovutetun veri- tai plasmayksikön testaaminen ja lisäksi varmistus yksiköitä yhdistettäessä, ettei ole merkkejä viruksista taikka infektioista. Varotoimenpiteitä virusten poistamiseksi tai inaktivoimiseksi noudatetaan myös veren tai plasman käsittelyprosessin aikana. Valmistettaessa lääkkeitä ihmisen verestä tai plasmasta ei näistä turvatoimista huolimatta voida aivan kokonaan poistaa siirtyvän infektion mahdollisuutta. Tämä koskee myös nykyisellään tuntemattomia ja kehittymässä olevia viruksia sekä muita patogeenejä.

Mainitut turvatoimet ovat yleisen näkemyksen mukaan riittävän tehokkaita poistamaan vaipallisia viruksia, kuten ihmisen immuunikatovirus (HIV), hepatiitti B -virus (HBV) ja hepatiitti C -virus (HCV). Turvatoimet saattavat kuitenkin olla riittämättömät vaipattomia viruksia, kuten hepatiitti A -virusta ja parvovirus B19:ää, vastaan.

Kliininen kokemus on kuitenkin siinä mielessä rohkaisevaa, että immunoglobuliinihoitoihin ei ole liittynyt hepatiitti A:n eikä parvovirus B19:n siirtymistä potilaisiin, mikä saattaa johtua siitä, että itse valmistuksessa on vasta-aineita näitä infektioita vastaan ja tämä voi osaltaan lisätä valmisteen virusturvallisuutta.

Aina kun Gamunex 100 mg/ml -valmistetta annetaan potilaalle, lääkkeen nimi ja eränumero on merkittävä potilasasiakirjoihin. Tällä tavoin voidaan yhdistää potilas hänen saamansa lääkkeen lääke-erään.

Pediatriset potilaat

Vaikka tietoja on vähän, samojen varoitusten, varotoimien ja riskitekijöiden oletetaan koskevan pediatria potilaita. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on havaittu, että suuria IVIg-annoksia edellyttäviin käyttöaiheisiin lapsille, etenkin Kawasakin taudin hoitoon, on liittynyt hemolyytisiä reaktioita koskevien raporttien lisääntymistä verrattuna IVIg-valmisteen muihin lapsia koskeviin käyttöaiheisiin.

Jos hemolyysiä epäillään, lääkärin on harkittava vakavasti hemoglobiiniarvojen seuraamista 24–48 tuntia IVIg-valmisteen annon jälkeen. Jos uusintahoitto on tarpeen, hemoglobiiniarvoja kehoitetaan vakavasti seuraamaan viikon ajan uuden IVIg-annoksen annon jälkeen, jos hemolyysiä epäillään. Perhettä on kehoitettava palaamaan lapsen kanssa takaisin hoitopaikkaan, jos hemolyysin oireita ilmaantuu. Oireita ovat mm. kalpeus, letargia, tumma virtsa, hengenahdistus tai sydämentykytys.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kerta-annos (enintään 2 g/kg) eli sen voidaan sanoa olevan olennaisesti ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Elävät heikennetyt rokotteet

Immunoglobuliinien anto saattaa heikentää eläviä heikennettyjä viruksia, kuten tuhkarokko-, vihuriokko-, sikotauti- ja vesirokkoviruksia, sisältävien rokotteiden tehoa. Tehon heikentyminen kestää kuudesta viikosta kolmeen kuukauteen. Siksi eläviä heikennettyjä viruksia sisältäviä rokotteita ei tule käyttää kolmeen kuukauteen tämän lääkevalmisteen annon jälkeen. Tuhkarokkorokotteen teho saattaa olla heikentynyt jopa 1 vuoden ajan. Siksi tuhkarokkorokotuksen saaneiden potilaiden vasta-ainepitoisuus on syytä tarkistaa.

Loop-diureetit

Loop-diureettien samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Pediatriset potilaat

Vaikka pediatria potilailla ei ole tehty erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia, aikuisten ja lasten välillä ei oletettavasti ole eroja.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja siksi sitä tulee antaa varoen raskaana oleville naisille. IVIg-valmisteiden on osoitettu läpäisevän istukan, etenkin kolmannella raskauskolmanneksella. Kliiniset kokemukset immunoglobuliinien käytöstä viittaavat siihen, ettei haitallisia vaikutuksia raskauden kulkuun tai sikiöön ja vastasyntyneeseen oletettavasti esiinny.

Imetys

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta käytettynä imettäville naisille ei ole osoitettu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja siksi sitä tulee antaa varoen imettäville naisille. Immunoglobuliinit erittyvät ihmisen rintamaitoon. Haitallisia vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin ei oleteta ilmenevän.

Hedelmällisyys

Kliiniset kokemukset immunoglobuliinien käytöstä viittaavat siihen, ettei haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen oletettavasti esiinny.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Gamunex 100 mg/ml -valmistella ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaiden, joilla esiintyy haittavaikutuksia hoidon aikana, tulee kuitenkin odottaa niiden häviämistä ennen ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

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

- vilunväristykset, päänsärky, huimaus, kuume, oksentelu, allergiset reaktiot, pahoinvointi, nivelkipu, matala verenpaine ja kohtalainen alaselkäkipu
- korjautuvat hemolyttiset reaktiot, etenkin potilailla, joiden veriryhmä on A, B tai AB, ja (harvinaisissa tapauksissa) verensiirtoa vaativa hemolyttinen anemia
- (harvinaisissa tapauksissa) äkillinen verenpaineen lasku ja (yksittäisissä tapauksissa) anafylaktinen sokki, vaikka potilaalla ei olisi aikaisempina antokertoina havaittu yliherkkyyttä
- (harvinaisissa tapauksissa) ohimenevät ihoreaktiot (mukaan lukien ihon punahukka [lupus erythematosus], jonka yleisyys on tuntematon)
- (hyvin harvinaisissa tapauksissa) tromboemboliset reaktiot, kuten sydäninfarkti, aivohalvaus, keuhkoembolia ja syvät laskimotromboosit
- korjautuva aseptinen meningiitti
- kohonnut seerumin kreatiniinipitoisuus ja/tai akuutti munuaisten vajaatoiminta
- keuhkojen äkillinen verensiirtovaurio (TRALI-reaktio).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmän mukaisesti. Esiintymistiheys 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 esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Turvallisuus tie tokanta käsittää tie dot kliinisistä tutkimuksista, joissa yhteensä 703 potilasta altistui Gamunex 100 mg/ml -valmistelle (yhteensä 4 378 infuusiota)

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Yleisyys /potilas	Yleisyys /infusio
Infektiot	Nielutulehdus	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Sinuiitti, virtsaputkitulehdus, viruksen aiheuttama lähengitystieinfektio	Melko harvinainen	Harvinainen

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Yleisyys /potilas	Yleisyys /infuusio
Veri ja imukudos	Hemolyyttinen anemia, lymfocytoosi	Melko harvinainen	Harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Melko harvinainen	Harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Ahdistuneisuus	Melko harvinainen	Harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen	Yleinen
	Huimaus	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Afonia	Melko harvinainen	Harvinainen
Silmät	Silmien valonarkuus	Melko harvinainen	Harvinainen
Verisuonisto	Hypertensio	Yleinen	Melko harvinainen
	Hypertensiivinen kriisi, hypotensio, kasvojen punoitus, hyperemia	Melko harvinainen	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengityksen vinkuna, yskä, nenän tukkoisuus	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Hengenahdistus	Melko harvinainen	Harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu	Yleinen	Melko harvinainen
	Vatsakipu, ripuli, ruoansulatusvaivat	Melko harvinainen	Harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma, kutina, urtikaria	Yleinen	Melko harvinainen
	Ihon kuoriutuminen, dermatiitti, kosketusihottuma, kämmenten punoitus	Melko harvinainen	Harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu, selkäkipu	Yleinen	Melko harvinainen
	Lihakkipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Tuki- ja liikuntaelinten kipu, tuki- ja liikuntaelinten jäykkyys, niskakipu	Melko harvinainen	Harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Hemoglobiuria	Melko harvinainen	Harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Yleinen	Yleinen
	Influenssan kaltainen sairaus, vilunväristykset, väsymys	Yleinen	Melko harvinainen
	Voimattomuus	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Rintakipu, pistoskohdan reaktio, huonovointisuus	Melko harvinainen	Harvinainen
Tutkimukset	Kohonnut verenpaine, pienentynyt veren valkosolunäärä, pienentynyt hemoglobiinipitoisuus, vapaan hemoglobiinin esiintyminen, suurentunut laskoarvo	Melko harvinainen	Harvinainen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Ruhjevamma	Melko harvinainen	Harvinainen

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten yleisyys, laatu ja vaikeus ovat oletettavasti samat kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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 voi aiheuttaa hypervolemiaa ja hyperviskositeettioireyhtymän, erityisesti riskiryhmän potilaille, mukaan lukien lapset ja iäkkäät potilaat, sekä potilaille, joiden sydämen ja munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunoseerumit ja immunoglobuliinit, Ihmisen normaali immunoglobuliini intravaskulaariseen käyttöön, ATC-koodi: J06BA02. Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää pääasiassa immunoglobuliini G:tä (IgG), joka sisältää laajan kirjon vasta-aineita infektioiden aiheuttajia vastaan.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää IgG-vasta-aineita, joita on normaaliväestössä. Sen valmistukseen käytetään yleensä yhdistettyä plasmaa vähintään tuhannelta luovuttajalta. Valmisteen immunoglobuliini-G-a luokkajakauma vastaa ihmisplasman alaluokkajakaumaa. Tällä valmisteella voidaan sopivaa annostusta käyttäen palauttaa potilaan poikkeavan pieni IgG-pitoisuus viitealueelle. Valmisteen vaikutusmekanismia muiden käyttöaiheiden osalta kuin korvaushoidon osalta ei vielä ole tutkittu perusteellisesti.

Gamunex 100 mg/ml -valmisteen pH on säädetty heikosti happamaksi. Koska Gamunex 100 mg/ml -valmisteessa ei ole mainittavasti puskurointikapasiteettia, valmiste neutraloituu infuusion aikana nopeasti veressä. Suurinakaan annoksina Gamunex 100 mg/ml -valmisteen ei ole todettu aiheuttaneen pH-muutoksia vereen. Valmisteen osmolaliteetti on 258 mOsmol/kg, mikä vastaa suunnilleen ihmisen normaalia veren osmolaliteettia (285–295 mOsmol/kg).

Kliiniset tutkimukset, joissa kroonista tulehduksellista demyelinoivaa polyradikuloneuropatiaa (CIDP) on hoidettu Gamunex 100 mg/ml -valmisteella:

Valmisteen tehoa koskenut IVIg-C CIDP -tutkimus (ICE-tutkimus), kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu tutkimus selvitti Gamunex 100 mg/ml -valmisteen tehoa ja turvallisuutta CIDP:n hoidossa. Kaikkiaan 117 CIDP-potilasta satunnaistettiin saamaan joko Gamunex 100 mg/ml -valmistetta tai lumetta kolmen viikon välein. Kyllästysannos oli 2 g/kg; ylläpitoannos oli 1 g/kg.

Vaste (paraneminen toimintakykyä mittaavalla INCAT-asteikolla ja ≥ 1 yksikön paranemisen säilyminen 24 viikon tehoa koskeneen jakson ajan) saavutettiin merkitsevästi useammin Gamunex 100 mg/ml -ryhmässä (54 %) kuin lumeryhmässä (21 %, $p = 0,0002$). Lihasvoima, mitattuna

MRC-asteikolla ja puristusvoimalla, samoin kuin ISS-asteikolla mitattu tuntokyky, paranivat merkittävästi enemmän Gamunex 100 mg/ml -ryhmässä kuin lumeryhmässä.

Koska ≥ 65 -vuotiaita oli tutkimuksessa vain vähän, hoitovaikutusta INCAT-asteikolla mitattuna ei voitu määrittää tarkasti, mutta puristusvoima parani tilastollisesti merkittävästi enemmän Gamunex 100 mg/ml -ryhmässä.

Hoitovasteen saaneista alle puolet sai vasteen jo kyllästysannoksen jälkeen (viikkoon 3 mennessä), mutta useimmilla vaste havaittiin toisen annoksen jälkeen (viikkoon 6 mennessä). Ne, jotka eivät saaneet hoitovastetta, siirrettiin vaihtoehtoiseen, jälleen korkeintaan 24 viikkoa jatkuvaan hoitoon.

Kaikki hoitovasteen saaneet satunnaistettiin uudelleen tutkimuksen jatko-osaan seuraavat 6 kuukautta jatkuvaan ylläpitohoitoon joko Gamunex 100 mg/ml -valmisteella tai lumeella. Aiemmin Gamunex 100 mg/ml -valmisteella hoitovasteen saaneiden joukossa relapsien määrä oli merkittävästi suurempi lumeryhmään (42 %) satunnaistetuilla kuin Gamunex 100 mg/ml -hoitoa saavilla (13 %, $p = 0,012$).

ICE-tutkimus osoitti Gamunex 100 mg/ml -valmisteen tehon CIDP:n hoitoon sekä lyhyt- että pitkäaikaisessa käytössä. Tulokset on koottu seuraavaan taulukkoon.

Ensisijaiset päätetapahtumat ja muut ICE-tutkimuksen tulokset

	Gamunex 100 mg/ml	Lume	p
Hoitovasteen saaneiden määrä tehoa koskeneen jakson aikana (ensisijainen päätetapahtuma)	54 %	21 %	0,0002
Relapsin todennäköisyys jatkotutkimuksen aikana	13 %	45 %	0,013
Puristusvoima (kPA) ¹ (muutos lähtötasosta)			
Dominoiva käsi	13,2	1,5	0,0008
Ei-dominoiva käsi	13,3	4,3	0,005
Lihassoikeus (MRC ³ summa) ¹ (muutos lähtötasosta)	3,3	0,2	0,001
Tuntoherkkyys (ISS ⁴ -asteikko) ² (muutos lähtötasosta)	-1,2	0,2	0,021

¹ Positiivinen luku osoittaa paranemista

² Negatiivinen luku osoittaa paranemista

³ MRC: Medical Research Council

⁴ ISS: INCAT-tuntoaistiasteikon summa

Kliiniset tutkimukset, joissa myasthenia gravisin pahenemisvaiheita on hoidettu Gamunex 100 mg/ml -valmisteella:

Zinman et al. (2007) tekivät satunnaistetun, kaksoissokkoutetun, lumekontrolloidun tutkimuksen, johon osallistui 51 potilasta ja jossa arvioitiin Gamunex 100 mg/ml -valmisteen kahdelle peräkkäiselle päivälle jaettua 2 g/kg:n annosta myasthenia gravisin pahenemisvaiheiden hoidossa. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli QMG (Quantitative Myasthenia Gravis) -pisteiden muutos lähtötasolta päivään 14. QMG-pisteiden keskimääräinen muutos päivänä 14 oli -2,54 ($p = 0,047$). Kliinisesti merkityksellinen vaikutus myasthenia gravisin pahenemisvaiheisiin todettiin vain eksploratiivisessa osajoukossa, johon kuuluvilla potilailla oli lähtötilanteessa keskivaikkea tai vaikea myasthenia gravis (QMG-pistemäärä $> 10,5$). Keskimääräinen muutos tässä joukossa oli -3,39 ($p = 0,010$).

Lisänäyttöä on saatu prospektiivisesta, avoimesta, kontrolloimattomasta kliinisestä monikeskustutkimuksesta, jossa myös selvitettiin Gamunex 100 mg/ml -valmisteen tehoa ja turvallisuutta myasthenia gravisin pahenemisvaiheiden hoidossa. Kliiniseen tutkimukseen otettiin yhteensä 49 potilasta, joille annettiin yksi 2 g/kg:n Gamunex 100 mg/ml -kokonaisannos jaettuna kahdelle peräkkäiselle päivälle (1 g/kg/vrk). Tutkimukseen ei osallistunut potilaita, joilla olisi ollut lihasspesifisen kinaasin (MuSK) vasta-aineita.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli QMG (Quantitative Myasthenia Gravis) -pisteiden muutos lähtötasolta (päivä 0) päivään 14. QMG-pisteiden keskimääräinen muutos oli arviointikelpoisessa joukossa -6,4 ja turvallisuuspopulaatioissa -6,7. Toissijaisten ja eksploratiivisten tehon päätetapahtumien tulosten analyysi (arvio perustui QMG-, MG-ADL- ja MGC-pisteisiin) tuki ensisijaisen tehon päätetapahtuman tuloksia.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Laskimoon antamisen jälkeen ihmisen normaali immunoglobuliini on heti ja kokonaan hyödynnettävissä potilaan verenkierrossa.

Jakautuminen

Valmiste jakautuu plasman ja ekstravaskulaariseen kesken melko nopeasti; noin 3–5 vuorokauden kuluttua on saavutettu tasapaino intravaskulaarisen ja ekstravaskulaarisen tilan välille.

Eliminaatio

Ihmisen normaalin immunoglobuliinin puoliintumisaika on noin 35 vuorokautta potilailla, joilla on primaarinen vasta-ainepuutosoireyhtymä. Tämä ylittää siis kirjallisuudessa mainitun terveiden henkilöiden puoliintumisaajan, 21 vuorokautta. Puoliintumisaika saattaa vaihdella potilaasta toiseen, mutta vaihtelu koskee eritoten potilaita, joilla on primaarinen immuunipuutosoireyhtymä.

Immunoglobuliinit ja IgG-kompleksit hajoavat mononukleaaristen fagosyyttien järjestelmässä.

Pediatriset potilaat

Valmisteen farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei pediatrisilla potilailla oletettavasti ole eroavuuksia.

Tuhkarokon estohoito ennen altistusta/altistuksen jälkeen

Taudille alttiilla potilailla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia tuhkarokon estohoidosta ennen altistusta/altistuksen jälkeen.

Gamunex 100 mg/ml -valmiste täyttää tuhkarokon vasta-aineiden tehokkuuden vähimmäismäärän, joka on 0,36 x CBER:n (Center for Biologics Evaluation and Research) standardi. Annostus perustuu farmakokineettisiin laskelmiin, joissa otetaan huomioon kehon paino, veritilavuus ja immunoglobuliinien puoliintumisaika. Näiden laskelmien mukaan:

- Seerumin titteri 13,5 päivän kohdalla = 270 mIU/ml (annos: 0,4 g/kg). Tämä on yli kaksi kertaa WHO:n suojaava titteri, 120 mIU/ml
- Seerumin titteri 22 päivän kohdalla ($t_{1/2}$) = 180 mIU/ml (annos: 0,4 g/kg)
- Seerumin titteri 22 päivän kohdalla ($t_{1/2}$) = 238,5 mIU/ml (annos: 0,53 g/kg – estohoito ennen altistusta)

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Immunoglobuliinit ovat osa normaalia ihmiselimestä. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta ovat vähäisiä, koska immunoglobuliinien anto eläinkokeissa voi johtaa vasta-aineiden muodostumiseen. Akuuteissa ja subakuuteissa eläinkokeissa Gamunex 100 mg/ml -valmisteen ei todettu aiheuttavan riskiä ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glysiini, injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä ulkopakkauksessa.

Lääkkeen voi säilyttää ulkopakkauksessaan enintään 6 kuukauden ajan huoneenlämmössä (alle 25 °C). Valmisteen kesto aika päättyy tämän 6 kuukauden jälkeen. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on merkittävä ulkopakkaukseen. Uusi viimeinen käyttöpäivä ei voi olla pakkauksiin painettua viimeistä käyttöpäivää myöhäisempi päivämäärä. Valmiste on joko käytettävä ennen viimeistä käyttöpäivää tai hävitettävä. Valmistetta ei enää tämän jälkeen saa säilyttää jääkaapissa eikä pakastaa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Liuos laskimoon annettavaa infuusiota varten tyyppin I tai II lasisissa injektio pulloissa, joissa klooributyyli tulpat.

Pakkaus koot:

Yksi 10 ml:n injektio pullo sisältää: 1 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 50 ml:n injektio pullo sisältää: 5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 100 ml:n injektio pullo sisältää: 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 200 ml:n injektio pullo sisältää: 20 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 400 ml:n injektio pullo sisältää: 40 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiste pitää ennen käyttöä lämmittää huoneenlämpöön tai kehon lämpötilaan. Liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opalisoivaa ja väritöntä tai vaaleankeltaista. Sameaa tai sakkautumia sisältävää liuosta ei tule käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Pakkauksen avaamisen jälkeen valmiste on käytettävä heti. Tämän jälkeen valmistetta ei saa säilyttää jääkaapissakaan mahdollisen mikrobikontaminaation vuoksi.

Jos laimentaminen ennen infuusiota on tarpeen, voidaan tähän tarkoitukseen käyttää 50 mg/ml glukoosiliuosta. Älä laimenna keittosuolaliuokseen.

Gamunex 100 mg/ml -valmistetta ja hepariinia ei saa antaa saman infuusiojärjestelmän kautta.

Infuusioletkut voidaan huuhdella 50 mg/ml glukoosiliuoksella tai natriumkloridiliuoksella (9 mg/ml) eikä niitä saa huuhdella hepariinilla.

Heparin Lock, jonka kautta Gamunex 100 mg/ml on annettu, tulee huuhdella 50 mg/ml glukoosiliuoksella tai natriumkloridiliuoksella (9 mg/ml) eikä sitä saa huuhdella hepariinilla.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Grifols Deutschland GmbH
Colmarer Straße 22
60528 Frankfurt
Saksa
Puh.: +49 69-660 593 100

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

21978

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.09.2006
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 08.03.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.10.2022

Injektiopullojen käyttöohje (koskee vain 50 ml:n, 100 ml:n, 200 ml:n ja 400 ml:n pulloja)

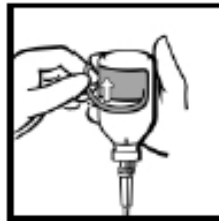
Injektiopullossa on sen ripustamiseen soveltuva etiketti (kuva 1). Kiinnitä infuusiolaite (kuva 2), käännä injektiopullo ylösalaisin, ja taita etiketin ripustinosa taaksepäin (kuva 3). **Purista sormin voimakkaasti** niin, että kohtaan, jossa ripustinosa kiinnittyy etiketin muuhun osaan, muodostuu **taite** (kuva 4). Ripusta tämän jälkeen injektiopullo ripustinsilmukasta infuusiolineeseen (kuva 5).



Kuva 1



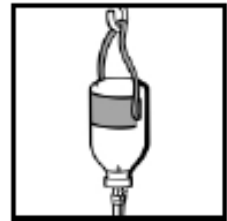
Kuva 2



Kuva 3



Kuva 4



Kuva. 5

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gamunex 100 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Humant, normalt immunglobulin (IVIg)

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml innehåller:

humant normalt immunoglobulin100 mg
(renhet minst 98 % IgG)

Varje injektionsflaska à 10 ml innehåller: 1 g humant, normalt immunglobulin

Varje injektionsflaska à 50 ml innehåller: 5 g humant, normalt immunglobulin

Varje injektionsflaska à 100 ml innehåller: 10 g humant, normalt immunglobulin

Varje injektionsflaska à 200 ml innehåller: 20 g humant, normalt immunglobulin

Varje injektionsflaska à 400 ml innehåller: 40 g humant, normalt immunglobulin

Fördelning av IgG-subklasser (ungefärliga värden):

IgG₁ 62,8 %

IgG₂ 29,7 %

IgG₃ 4,8 %

IgG₄2,7 %

Minsta nivå av mässlingantikroppar (IgG) är 9 IU/ml.

Maximalt IgA-innehåll: 84 mikrogram/ml.

Framställd ur human plasma från blodgivare.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Lösningen är klar eller lätt opaliserande, färglös eller svagt gul.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

- primära immunbristsyndrom (PID) med nedsatt antikroppsproduktion
- sekundära immunbristtillstånd (SID) hos patienter med allvarliga eller återkommande infektioner, ineffektiv antimikrobiell behandling och antingen **konstaterad specifik antikroppsbrist (PSAF)*** eller IgG i serum på <4 g/l.

*PSAF = uppnår inte en minst 2-faldig ökning av IgG-antikroppstitern efter vaccination med pneumokockpolysackarid- och polypeptidantigen.

Mässlingsprofylax före/efter exponering av mässling av känsliga vuxna, barn och ungdomar (0-18 år) där aktiv immunisering (vaccination) är kontraindicerat eller inte är rekommenderat.

Hänsyn bör också tas till officiella rekommendationer om intravenös användning av humant immunoglobulin vid mässlingsprofylax före/efter exponering och aktiv immunisering.

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

- primär immuntrombocytopeni (ITP), hos patienter med stor blödningsrisk eller före kirurgi för att korrigera antalet trombocyter
- Guillain-Barrés syndrom
- Kawasaki sjukdom (i samband med acetylsalicylsyra, se avsnitt 4.2)
- kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradiculoneuropati (CIDP)
- multifokal motorisk neuropati (MMN).

Immunmodulering hos vuxna ≥ 18 år vid:

- allvarliga, akuta exacerbationer av myasthenia gravis.

4.2 Dosering och administreringsätt

IVIg behandling ska inledas och övervakas under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av immunbristsjukdomar.

Dosering

Dos och doseringsregim beror på indikationen.

Dosen kan behöva anpassas efter varje patient beroende på det kliniska svaret. Dos som baseras på kroppsvikt kan behöva justeras för under- eller överviktiga patienter.

Följande dosregimer anges som vägledning.

Substitutionsbehandling vid primära immunbristsyndrom

Doseringsregimen ska ge ett IgG dalvärde (mätt före nästföljande infusion) på minst 6 g/l, eller ligga inom de normala referensvärdena för åldersgruppen. Det tar 3-6 månader från behandlingsstart innan jämvikt (steady state-värden för IgG) uppnås. Rekommenderad startdos är 0,4-0,8 g/kg som ges en gång, följt av minst 0,2 g/kg som ges var 3-4:e vecka.

Den dos som krävs för att uppnå ett IgG dalvärde 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 dalvärde ska mätas och bedömas tillsammans med infektionsincidens. För att minska frekvensen av bakterieinfektioner kan det bli nödvändigt att öka dosen och sikta på högre dalvärde.

Substitutionsbehandling vid sekundära immunbristtillstånd (enligt definition i avsnitt 4.1)

Rekommenderad dos är 0,2-0,4 g/kg var 3-4:e vecka.

IgG dalvärde ska mätas och bedömas tillsammans med infektionsincidens. Dosen ska justeras efter behov för att uppnå optimalt skydd mot infektioner, varför en ökning kan vara nödvändig till patienter med kvarstående infektion medan en dosminskning kan övervägas när patienten är infektionsfri.

Mässlingsprofylax före/efter exponering

Profylax efter exponering

Om en känslig patient har exponerats för mässling ska en dos på 0,4 g/kg ges så snart som möjligt och inom 6 dagar efter exponering. Denna dos ger en serumnivå > 240 mIU/ml av mässlingsantikroppar i minst 2 veckor. Serumnivåer bör kontrolleras efter 2 veckor och dokumenteras. Ytterligare en dos på 0,4 g/kg kan upprepas en gång efter 2 veckor om det behövs för att upprätthålla serumnivån > 240 mIU/ml.

Om en PID/SID-patient har exponerats för mässling och regelbundet får IVIg-infusioner, bör det övervägas att administrera en extra dos av IVIg så snart som möjligt och inom 6 dagar efter exponering. En dos på 0,4 g/kg bör ge en serumnivå > 240 mIU/ml av mässlingsantikroppar i minst 2 veckor.

Pre-exponeringsprofylax

Om en PID/SID-patient löper risk för framtida mässlingsexponering och får en IVIg-underhållsdos på mindre än 0,53 g/kg var 3-4:e vecka, bör denna dos ökas en gång till 0,53 g/kg. Detta bör ge en serumnivå på > 240 mIU/ml av mässlingsantikroppar i minst 22 dagar efter infusion.

Immunmodulering i

Primär immuntrombocytopeni

Det finns två alternativa behandlingsprogram:

- 0,8–1 g/kg dag 1. Denna dos kan upprepas en gång inom 3 dagar
- 0,4 g/kg dagligen i 2-5 dagar. Behandlingen kan upprepas vid återfall.

Guillain-Barrés syndrom

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

Kawasakis sjukdom

2,0 g/kg ska ges som en engångsdos. Patienterna ska få samtidig behandling med acetylsalicylsyra.

Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradiculoneuropati (CIDP)

Startdos: 2 g/kg i delade doser fördelat över 2-5 dagar i följd.

Underhållsdoser: 1 g/kg i delade doser fördelat över 1-2 dagar i följd var 3:e vecka.

Behandlingseffekten ska utvärderas efter varje cykel. Om ingen behandlingseffekt ses efter 6 månader ska behandlingen sättas ut.

Om behandlingen har effekt avgör läkaren om långtidsbehandling ska sättas in, baserat på patientens respons och respons på underhållsbehandling. Dosering och doseringsintervall kan behöva anpassas efter sjukdomsförloppet hos varje enskild patient.

Multifokal motorisk neuropati (MMN)

Startdos: 2 g/kg i delade doser fördelat över 2-5 dagar i följd.

Underhållsdos: 1 g/kg var 2-4:e vecka eller 2 g/kg var 4-8:e vecka.

Behandlingseffekten ska utvärderas efter varje cykel. Om ingen behandlingseffekt ses efter 6 månader ska behandlingen sättas ut.

Om behandlingen har effekt avgör läkaren om långtidsbehandling ska sättas in, baserat på patientens

respons och respons på underhållsbehandling. Dosering och doseringsintervall kan behöva anpassas efter sjukdomsförloppet hos varje enskild patient.

Allvarliga, akuta exacerbationer av myasthenia gravis

2 g/kg fördelat över 2 dagar i följd (en dos om 1 g/kg per dag).

Kliniska studier av Gamunex omfattade inte tillräckligt många deltagare i åldern 65 år och äldre för att en exakt behandlingseffekt skulle kunna fastställas.

Doseringsrekommendationerna sammanfattas i nedanstående tabell:

Indikation	Dos	Infusionsfrekvens
<u>Substitutionsbehandling:</u>		
Primärt immunbristsyndrom	Startdos: 0,4–0,8 g/kg Underhållsdos: 0,2–0,8 g/kg	var 3-4:e vecka
Sekundära immunbristtillstånd (enligt definition i avsnitt 4.1.)	0,2–0,4 g/kg	var 3-4:e vecka
<u>Mässlingsprofylax före/efter exponering:</u>		
Post-exponeringsprofylax hos mottagliga patienter	0,4 g/kg	Så snart som möjligt och inom 6 dagar, som eventuellt kan upprepas en gång efter 2 veckor för att bibehålla serumnivån av mässlingsantikroppar > 240 mIU/ml
Post-exponeringsprofylax hos PID/SID-patienter	0,4 g/kg	Utöver underhållsbehandling ges en extra dos inom 6 dagar efter exponering
Pre-exponeringsprofylax hos PID/SID-patienter	0,53 g/kg	Om en patient får en underhållsdos på mindre än 0,53 g/kg var 3-4:e vecka, bör denna dos ökas en gång till minst 0,53 g/kg
<u>Immunmodulering:</u>		
Primär immuntrombocytopeni	0,8–1 g/kg eller 0,4 g/kg/dag	dag 1, kan upprepas en gång inom 3 dagar i 2–5 dagar
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg/dag	i 5 dagar
Kawasakis sjukdom	2 g/kg	som engångsdos tillsammans med acetylsalicylsyra
Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)	Startdos: 2 g/kg Underhållsdos: 1 g/kg	i uppdelade doser fördelat över 2–5 dagar var 3:e vecka i uppdelade doser

		fördelat över 1–2 dagar
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	Startdos: 2 g/kg Underhållsdos: 1 g/kg eller 2 g/kg	i uppdelade doser fördelat över 2–5 dagar i följd var 2-4:e vecka eller var 4-8:e vecka i uppdelade doser fördelat över 2–5 dagar
Allvarliga, akuta exacerbationer av myasthenia gravis	2 g/kg	administreras fördelat på 2 dagar i följd (dos om 1 g/kg per dygn)

Pediatrisk population

Dosering till barn och ungdomar (0–18 år) är inte annorlunda än till vuxna eftersom dosering för varje indikation ges enligt kroppsvikt och måste justeras utefter det kliniska utfallet för ovan nämnda tillstånd.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga belägg för att dosjustering är nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

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

Äldre

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

Administreringssätt

För intravenös användning.

Humant normalt immunglobulin ska ges som en intravenös infusion med en initial hastighet på 0,6-1,2 ml/kg/timme under 30 minuter. Se avsnitt 4.4. Vid biverkning måste antingen administreringshastigheten minskas eller infusionen avbrytas. Om infusionen tolereras väl kan administreringshastigheten gradvis ökas till max 4,8–8,4 ml/kg/timme.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen (humana immunglobuliner) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 4.4 och 6.1.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Alla patienter ska kontrolleras noga när höga infusionshastigheter (8,4 ml/kg kroppsvikt per timme) används. Hos barn eller patienter med risk för njursvikt ska högsta infusionshastighet inte överstiga 4,8 ml/kg kroppsvikt per timme.

Gamunex får inte blandas med andra infusionsvätskor (t.ex. koksaltlösning) eller andra läkemedel. Om

spädning är nödvändig före infusion kan 50 mg/ml glukoslösning användas för detta ändamål. Hos patienter med latent diabetes (där övergående glukosuri kan förekomma), diabetes eller hos patienter som står på en låg sockerdiet skall användningen av 50 mg/ml glukoslösning noga kontrolleras. Se varning nedan om akut njursvikt.

Gamunex och heparin ska inte administreras samtidigt i samma infusionssystem.

Spårbarhet

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

Försiktighet

Eventuella komplikationer kan ofta undvikas genom att säkerställa att patienterna:

- inte är känsliga för humant, normalt immunglobulin genom att initialt injicera läkemedlet långsamt (0,6 – 1,2 ml/kg/timme). För patienter som är mer benägna att vara känsliga (t.ex. vid byte från annan IVIg eller tidigare allergisk reaktion), kan en initial infusionshastighet på 0,1 ml/kg per timme övervägas.
- övervakas noggrant med avseende på eventuella symtom under hela infusionsperioden. Särskilt patienter som inte tidigare fått humant immunglobulin, patienter som har bytt från ett annat IVIg-läkemedel eller om det varit ett långt uppehåll sedan den senaste infusionen, ska övervakas under första infusionen och under den första timmen efter den första infusionen i en kontrollerad vårdmiljö för att upptäcka potentiella tecken på biverkningar och för att säkerställa att akut behandling kan ges omedelbart om problem skulle uppstå. Alla andra patienter ska observeras i minst 20 minuter efter administrering.

Hos alla patienter kräver IVIg-administrering:

- adekvat vätsketillförsel innan IVIg-infusionen startar
- övervakning av urinmängd
- övervakning av serumkreatininnivåer
- att loopdiuretika inte används samtidigt (se avsnitt 4.5).

Vid biverkningar måste antingen infusionshastigheten minskas eller infusionen avbrytas. Vilken behandling som krävs beror på biverkningens typ och svårighetsgrad.

Infusionsrelaterad reaktion

Vissa biverkningar (t.ex. huvudvärk, rodnad, frossa, myalgi, väsande andning, takykardi, värk i länderyggen, illamående och hypotoni) kan bero på infusionshastigheten. Den rekommenderade infusionshastigheten som anges i avsnitt 4.2 måste följas noga. Patienter måste övervakas och observeras noggrant för eventuella symtom under hela infusionsperioden.

Biverkningar kan förekomma oftare:

- hos patienter som får humant, normalt immunglobulin för första gången eller, i sällsynta fall, när man byter humant normalt immunglobulinpreparat eller om det varit ett långt uppehåll sedan den senaste infusionen

hos patienter med en aktiv infektion eller underliggande kronisk inflammation.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner är sällsynta.

Anafylaxi kan utvecklas hos patienter:

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

I händelse av chock ska rutinmässig behandling av chock sättas in.

Tromboemboli

Det finns kliniska belägg för ett samband mellan IVIg-administrering och tromboemboliska händelser såsom hjärtinfarkt, cerebrovaskulär händelse (inklusive stroke), lungemboli och djupa ventromboser, vilka antas ha samband med en relativ ökning i blodviskositet genom det höga inflödet av immunglobulin hos riskpatienter. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning och infusion av IVIg till överviktiga patienter och patienter med preexisterande riskfaktorer för trombotiska händelser (såsom hög ålder, hypertoni, diabetes mellitus, och kärlsjukdom eller trombotiska episoder i anamnesen, patienter med förvärvad eller ärftlig trombofili, patienter med långa perioder av orörlighet, svårt hypovolemiska patienter och patienter med sjukdomar som ökar blodets viskositet).

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

Akut njursvikt

Fall av akut njursvikt har rapporterats hos patienter som får IVIg-behandling. I de flesta fall har riskfaktorer identifierats såsom preexisterande njurinsufficiens, diabetes mellitus, hypovolemi, övervikt, samtidig behandling med nefrotoxiska läkemedel eller ålder över 65 år.

Njurparametrar ska analyseras före infusion av IVIg, särskilt hos patienter som bedöms ha en potentiellt ökad risk för akut njursvikt, och därefter med lämpliga intervall. Hos patienter med risk för akut njursvikt ska IVIg-produkter administreras med lägsta möjliga infusionshastighet och dos. Vid nedsatt njurfunktion ska utsättning av IVIg övervägas.

Även om rapporter om njurdysfunktion och akut njursvikt har haft samband med användning av många av de godkända IVIg-produkterna som innehåller olika hjälpämnen t.ex. sackaros, glukos och maltos, står de som innehåller sackaros som stabiliseringsmedel för en oproportionerligt stor andel av det totala antalet. Hos riskpatienter kan användning av IVIg-produkter som inte innehåller dessa hjälpämnen övervägas. Gamunex innehåller inte sackaros, maltos eller glukos.

Aseptiskt meningitsyndrom (AMS)

AMS har rapporterats i samband med IVIg-behandling. Syndromet uppträder vanligen inom några timmar upp till 2 dagar efter IVIg-behandling. Undersökning av cerebrospinalvätska är ofta positiv med pleocytos upp till flera tusen celler per mm³, framförallt granulocyter, och förhöjda proteinvärden upp till flera hundra mg/dl. AMS kan uppträda mer frekvent vid högdosbehandling med IVIg (2 g/kg).

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

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

Hemolytisk anemi

IVIg-produkter kan innehålla blodgruppsantikroppar som kan verka som hemolysiner och inducera beläggning av immunglobulin på röda blodkroppar *in vivo*, vilket leder till en positiv direkt antiglobulinreaktion (Coombs test) och i sällsynta fall till hemolys. Hemolytisk anemi kan utvecklas efter IVIg-behandling till följd av ökad sekvestrering. Patienter som får IVIg ska övervakas avseende kliniska tecken och symtom på hemolys (se avsnitt 4.8).

Följande riskfaktorer är förenade med utvecklandet av hemolys: höga doser, antingen givna som en enda administrering eller uppdelat på flera dygn; icke-0 blodgrupp; och underliggande inflammatoriskt tillstånd. Ökad vaksamhet rekommenderas för icke-0 blodgruppspatienter som får höga doser vid icke-PID-indikationer. Hemolys har sällan rapporterats hos patienter som fått ersättningsterapi för PID.

Enstaka fall av hemolysrelaterad njurinsufficiens/njursvikt med dödlig utgång har inträffat.

Neutropeni/leukopeni

En övergående minskning av antalet neutrofiler och/eller episoder av neutropeni, ibland allvarliga, har rapporterats efter behandling med IVIg. Detta har oftast utvecklats inom några timmar eller dagar efter IVIg-administrering och gått tillbaka spontant inom 7 till 14 dagar.

Transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI)

Det har förekommit en del rapporter om akut icke-kardiogent lungödem (transfusionsrelaterad akut lungskada eller TRALI) hos patienter som får IVIg. TRALI kännetecknas av svår hypoxi, dyspné, takypne, cyanos, feber och hypotoni. Symtom på TRALI utvecklas i typiska fall under eller inom 6 timmar efter en transfusion, ofta inom 1-2 timmar. IVIg-mottagare måste därför övervakas avseende lungbiverkningar och IVIg-infusionen avbrytas omedelbart vid sådana reaktioner. TRALI är ett potentiellt livshotande tillstånd som kräver omedelbar intensivvård.

Interferens med serologiska tester

Efter administrering av immunglobulin kan den tillfälliga ökningen av de olika passivt överförda antikropparna i patientens blod leda till falskt positiva resultat i serologiska tester. Passiv överföring av antikroppar mot erythrocytantigener, t.ex. A, B, D, kan påverka vissa serologiska tester för antikroppar mot röda blodkroppar t.ex. direkt antiglobulintest (DAT, direkt Coombs test).

Överförbara agens

Standardåtgärder för att förhindra infektioner till följd av användning av läkemedel framställda av humant blod eller human plasma inkluderar val av donatorer, screening av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt inklusion av effektiva tillverkningssteg för att inaktivera/avlägsna virus. Trots detta kan risken för överföring av smittämnen inte helt uteslutas, när läkemedel framställda av humant blod eller human plasma administreras. Detta gäller även okända eller nya virus och andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses vara effektiva mot höljeförsedda virus såsom humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV). De vidtagna åtgärderna kan vara av begränsat värde när det gäller icke höljeförsedda virus såsom HAV och parvovirus B19.

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

Det rekommenderas starkt att varje gång Gamunex administreras till en patient skall produktens namn och tillverkningsnummer noteras för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens tillverkningsatts.

Pediatrik population

Även om det föreligger begränsade data, förväntas det att samma varningar, försiktighetsåtgärder och riskfaktorer tillämpas för den pediatrika populationen. I rapporter efter godkännandet observeras att IVIg-högdosindikationer hos barn, speciellt Kawasaki sjukdom, är förenade med en ökad rapportering av hemolytiska reaktioner jämfört med andra IVIg-indikationer hos barn.

Läkare måste allvarligt överväga att följa hemoglobinnivåerna 24-48 timmar efter avslutad IVIg om hemolys misstänks. Om förnyad behandling erfordras rekommenderas starkt att man följer hemoglobinnivåerna i en vecka efter den följande IVIg-dosen om hemolys befaras. Familjer ska instrueras att återvända om deras barn utvecklar symtom på hemolys, såsom blekhet, trötthet, mörkfärgad urin, andnöd och hjärtklappning.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per engångsdos (upp till högst 2 g/kg),

d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande försvagade virusvacciner

Administrering av immunglobuliner kan försämra effekten av levande försvagade virusvacciner mot t.ex. mässling, påssjuka, röda hund eller vattkoppor under minst 6 veckor och upp till 3 månader. Efter administrering av detta läkemedel bör ett intervall på tre månader förflyta före vaccination med levande, försvagade virusvacciner. När det gäller mässling kan försämringen kvarstå i upp till 1 år. Därför bör patienter som får mässlingsvaccin få sin antikroppsstatus kontrollerad.

Loopdiuretika

Undvik samtidig användning av loopdiuretika.

Pediatrik population

Även om specifika interaktionsstudier inte har utförts i pediatrik population förväntas inga skillnader mellan vuxna och barn.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten hos detta läkemedel vid användning under graviditet hos människa har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar. Gamunex skall därför endast ges med försiktighet till gravida. IVIg-produkter har visats passera placenta, i ökande grad under den tredje trimestern. Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder på att inga skadliga effekter på graviditeten eller på fostret och det nyfödda barnet förväntas.

Amning

Säkerheten hos detta läkemedel vid användning hos ammande mödrar har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar och bör därför endast ges med försiktighet till ammande mödrar. Immunglobuliner utsöndras i bröstmjolk. Inga negativa effekter förväntas på ammade nyfödda/spädbarn.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Gamunex har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som upplevt biverkningar under behandlingen bör vänta tills dessa avklingat innan de kör bil eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar orsakade av humana normala immunglobuliner är (i avtagande frekvens) (se även avsnitt 4.4):

- frossbrytningar, huvudvärk, yrsel, feber, kräkningar, allergiska reaktioner, illamående, artralgi, lågt blodtryck och måttlig ländryggsmärta
- reversibla hemolytiska reaktioner, särskilt hos personer med blodgrupp A, B och AB, och (i sällsynta fall) hemolytisk anemi som kräver transfusion

- (i sällsynta fall) ett plötsligt blodtrycksfall samt, i enstaka fall, anafylaktisk chock, även om patienten inte har visat någon överkänslighet vid tidigare administrering
- (i sällsynta fall) övergående hudreaktioner (såsom kutan lupus erythematosus – frekvens okänd)
- (i mycket sällsynta fall) tromboemboliska reaktioner som hjärtinfarkt, stroke, lungemboli, djup ventrombos
- fall av reversibel aseptisk meningit
- fall av förhöjt serumkreatinin och/eller akut njursvikt
- fall av transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI).

Förteckning över biverkningar i tabellform

Den tabell som presenteras nedan är uppdelad enligt organklassificeringen i MedDRA-systemet (klassificering av organsystem och föredragen term). Frekvenserna har utvärderats enligt följande princip: 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 ($< 10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Källa till säkerhetsdatabasen: kliniska prövningar omfattande totalt 703 patienter som exponerats för Gamunex (totalt 4 378 infusioner)

Organsystem enligt MedDRA	Biverkningar	Frekvens per patient	Frekvens per infusion
Infektioner och infestationer	Faryngit	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Sinuit, uretrit, virusinfektion i övre luftvägarna	Mindre vanliga	Sällsynta
Blodet och lymfsystemet	Hemolytisk anemi, lymfocytos	Mindre vanliga	Sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighet	Mindre vanliga	Sällsynta
Psykiska störningar	Ångest	Mindre vanliga	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga	Vanliga
	Yrsel	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Afoni	Mindre vanliga	Sällsynta
Ögon	Fotofobi	Mindre vanliga	Sällsynta
Blodkärl	Hypertoni	Vanliga	Mindre vanliga
	Hypertensiv kris, hypotoni, rodnad, hyperemi	Mindre vanliga	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Väsande andning, hosta, nästäppa	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Dyspné	Mindre vanliga	Sällsynta
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar	Vanliga	Mindre vanliga
	Buksmärtor, diarré, dyspepsi	Mindre vanliga	Sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag, klåda, urtikaria	Vanliga	Mindre vanliga
	Hudexfoliation, dermatit, kontaktdermatit, palmarerytem,	Mindre vanliga	Sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, ryggvärk	Vanliga	Mindre vanliga
	Myalgi	Mindre vanliga	Mindre vanliga

Organsystem enligt MedDRA	Biverkningar	Frekvens per patient	Frekvens per infusion
	Muskuloskeletal smärta, muskuloskeletal stelhet, nacksmärta	Mindre vanliga	Sällsynta
Njurar och urinvägar	Hemoglobinuri	Mindre vanliga	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia	Vanliga	Vanliga
	Influensaliknande sjukdom, frossa, trötthet	Vanliga	Mindre vanliga
	Asteni	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Bröstmärtor, reaktion på injektionsstället, sjukdomskänsla	Mindre vanliga	Sällsynta
Undersökningar	Förhöjt blodtryck, minskat antal vita blodkroppar, minskat hemoglobinvärde, förekomst av fritt hemoglobin, förhöjd sänka	Mindre vanliga	Sällsynta
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Kontusion	Mindre vanliga	Sällsynta

Pediatrisk population

Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar hos barn förväntas vara desamma som hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

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 infektiösa agens.

Humant normalt immunglobulin innehåller de IgG-antikroppar som finns hos normalpopulationen. Det framställs oftast från poolad plasma från minst 1 000 donatorer. Det har en fördelning av immunglobulin G-subklasser som till stor del liknar den i normal human plasma. Adekvata doser av detta läkemedel kan återställa onormalt låga nivåer av immunglobulin G till normala nivåer. Verkningsmekanismen för andra

indikationer än substitutionsbehandling är ännu inte helt klarlagd.

Gamunex är justerad till ett svagt surt pH. Eftersom Gamunex har en svag buffertkapacitet, neutraliseras det snabbt av blodet under infusionen. Även efter administrering av höga doser Gamunex registrerades ingen förändring av blodets pH. Osmolaliteten är 258 mOsmol/kg lösning och närmar sig alltså normalområdet (285–295 mOsmol/kg).

Kliniska prövningar utförda med Gamunex på patienter med kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradiculoneuropati (CIDP)

Effektprövningen IVIg-C CIDP (ICE-studien), en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie, undersökte effekt och säkerhet med Gamunex vid behandling av CIDP. Totalt 117 CIDP-patienter randomiserades till att få antingen Gamunex eller placebo var tredje vecka. Laddningsdos var 2 g/kg kroppsvikt; underhållsdos var 1 g/kg kroppsvikt.

Frekvenserna av patienter som svarade på behandling (fastställt genom förbättrad INCAT-poäng och bibehållen förbättring på ≥ 1 under effektperioden på 24 veckor) var signifikant högre i gruppen som fick Gamunex (54 %) jämfört med placebogruppen (21 %, $p=0,0002$). Muskelstyrkan mätt med MRC-poäng och gripstyrka, samt känsel mätt med ISS-poäng förbättrades signifikant mer i gruppen som fick Gamunex jämfört med placebo.

På grund av det begränsade antalet patienter ≥ 65 år som inkluderades i studien, kunde exakt behandlingseffekt inte fastställas med avseende på INCAT-poängen. När det gällde gripstyrka visades en statistiskt signifikant behandlingseffekt till fördel för Gamunex.

Av de som svarade på behandling, svarade mindre än hälften efter laddningsdosen (vid vecka 3), men de flesta svarade efter den andra dosen (vid vecka 6). De som inte svarade på behandling fick gå över till den alternativa behandlingen, för att på nytt erhålla upp till högst 24 veckors behandling.

Alla som svarade på behandling randomiserades på nytt i en förlängningsfas för ännu en 6-månadersperiod av underhållsbehandling med antingen Gamunex eller placebo. Av de som tidigare svarade på Gamunex, var den verkliga relapsfrekvensen signifikant högre hos de patienter som randomiserats till att få placebo (42 %) än hos dem som randomiserats till att få Gamunex (13 %, $p=0,012$).

ICE-studien har visat korttids- och långtidseffekt av Gamunex vid behandling av CIDP. Resultaten sammanfattas i följande tabell.

Primärt resultatmått och andra resultat av ICE-studien

	Gamunex	Placebo	p
Frekvens av patienter som svarade på behandling under effektperioden (primärt resultatmått)	54 %	21 %	0,0002
Sannolikhet för relaps under förlängningsperioden	13 %	45 %	0,013
Gripstyrka (kPA) ¹ (förändring från utgångsvärde)			
Dominant hand	13,2	1,5	0,0008
Icke-dominant hand	13,3	4,3	0,005
Muskelstyrka (MRC ³ summapoäng) ¹ (förändring från utgångsvärde)	3,3	0,2	0,001
Känslighet (ISS ⁴ -poäng) ² (förändring från utgångsvärde)	-1,2	0,2	0,021

¹ Förbättring indikeras med positiv siffra

² Förbättring indikeras med negativ siffra

³ MRC: Medical Research Council

⁴ ISS: INCAT sensorisk summapoäng

Kliniska prövningar utförda med Gamunex på patienter med exacerbationer av myasthenia gravis:

En studie av Zinman et al. (2007), en randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad studie med 51 patienter, utvärderades Gamunex 2g/kg, gett som en engångsdos under 2 dagar i följd för behandling av myasthenia gravis (MG)-exacerbationer. Primärt effektmått var förändringen från baslinjen i poängsystemet QMG på dag 14. På dag 14 var medelvärdet av ändringen i QMG-poäng -2,54 ($p=0,047$). En kliniskt relevant effekt på MG-exacerbationer observerades enbart i den subgrupp av patienter med moderat till allvarlig MG vid baslinjen (QMG-poäng >10.5) och en ändring med medelvärde -3,39 ($p=0,010$).

Ytterligare stöd kommer från en multicenter, prospektiv, öppen, icke-kontrollerad klinisk prövning, som även undersökte effekt och säkerhet för Gamunex vid behandling av myasthenia gravis-exacerbationer. Totalt rekryterades 49 patienter till den kliniska prövningen. Dessa fick en total engångsdos av Gamunex om 2 g/kg under 2 dagar i följd (en dos om 1 g/kg per dag). Inga patienter med antikroppar för MuSK deltog.

Primärt effektmått var förändringen i det kvantitativa poängsystemet Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) från baslinjen (dag 0) till dag 14. Medelvärdet av QMG förändringen var -6,4 för den utvärderingsbara populationen och -6,7 för säkerhetspopulationen.

Analys av sekundära och explorativa effektmått (utvärderat genom QMG, MG-ADL och MG komposit-värden) stödde resultaten från det primära effektmåttet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Humant normalt immunglobulin är omedelbart och fullt biotillgängligt i mottagarens cirkulation efter intravenös administrering.

Distribution

Det fördelas relativt snabbt mellan plasma och extravaskulär vätska. Jämvikt uppstår efter ungefär 3–5 dagar mellan de intravaskulära och extravaskulära kompartiment.

Eliminering

Humant normalt immunglobulin har en halveringstid på cirka 35 dagar, fastställd hos patienter med primär antikropsbrist och överstiger därför de 21 dagar hos friska försökspersoner som beskrivs i litteraturen. Denna halveringstid kan dock variera från patient till patient, särskilt vid primär immunbrist.

IgG och IgG-komplex bryts ned i det mononucleära fagocyt-systemets celler.

Pediatrik population

Inga skillnader i farmakokinetiska egenskaper förväntas i den pediatrika populationen.

Mässlingsprofylax före/efter exponering

Inga kliniska studier har utförts på känsliga patienter avseende *Mässlingsprofylax före/efter exponering*

Gamunex uppfyller kravet på specifikation av lägsta styrka för mässlingsantikroppar på 0,36 x Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Standard. Doseringen baseras på farmakokinetiska beräkningar som tar hänsyn till kroppsvikt, blodvolym och halveringstid för immunglobuliner. Dessa beräkningar förutspår en:

- Serumtitert vid 13,5 dagar = 270 mIU/ml (dos: 0,4 g/kg). Detta ger en säkerhetsmarginal som är mer än dubbelt så hög som WHO:s skyddstitert på 120 mIU/ml.
- Serumtitert efter 22 dagar ($t_{1/2}$) = 180 mIU/ml (dos: 0,4 g/kg).
- Serumtitert efter 22 dagar ($t_{1/2}$) = 238,5 mIU/ml (dos: 0,53 g/kg – profylax före exponering).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Immunglobuliner är normala komponenter i människokroppen. Eftersom administrering av immunglobuliner i djurstudier kan leda till bildning av antikroppar, finns det begränsade prekliniska säkerhetsdata. I de akuta och subakuta djurstudier som genomfördes visade Gamunex inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycin, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas. Förvaras i ytterkartongen. Läkemedlet kan förvaras i ytterkartongen under en engångsperiod på upp till 6 månader i rumstemperatur (högst 25 °C). I detta fall går läkemedlets hållbarhetstid ut i slutet av denna 6-månadersperiod. Det nya utgångsdatumet måste noteras på ytterkartongen. Det nya utgångsdatumet får inte vara ett senare datum än det tryckta utgångsdatumet. Därefter måste läkemedlet användas omgående eller destrueras. Förvaring i kylskåp efter detta datum är inte möjlig.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Intravenös infusionsvätska, lösning, i injektionsflaskor av typ I- eller II-glas med proppar av klorbutyl. Förpackningsstorlekar:

En injektionsflaska om 10 ml innehåller: 1 g humant normalt immunglobulin

En injektionsflaska om 50 ml innehåller: 5 g humant normalt immunglobulin

En injektionsflaska om 100 ml innehåller: 10 g humant normalt immunglobulin

En injektionsflaska om 200 ml innehåller: 20 g humant normalt immunglobulin

En injektionsflaska om 400 ml innehåller: 40 g humant normalt immunglobulin

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Före infusion måste Gamunex värmas till rums- eller kroppstemperatur. Lösningen ska vara klar eller något opaliserande och färglös eller svagt gul. Lösningar som är grumliga eller innehåller partiklar skall inte användas.

Kvarvarande produkt eller avfall ska kasseras enligt gällande lokala krav.

När behållaren har öppnats ska innehållet infunderas omedelbart. Efterföljande förvaring, även i kylskåp, är inte tillåtet på grund av möjlig mikrobiell kolonisering.

Om spädning är nödvändig före infusion, kan 50 mg/ml glukoslösning användas för detta ändamål. Gamunex får inte blandas med koksaltlösning.

Gamunex och heparin får inte administreras samtidigt i samma infusionssystem.

Infusionsslangarna kan spolas med 50 mg/ml glukoslösning eller med natriumkloridlösning (9 mg/ml) och ska inte spolas med heparin.

Heparin Lock genom vilken Gamunex har administrerats ska spolas med 50 mg/ml glukoslösning eller natriumkloridlösning (9 mg/ml) och ska inte spolas med heparin.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Grifols Deutschland GmbH
Colmarer Straße 22
60528 Frankfurt
Tyskland
Tfn: +49 69-660 593 100

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21978

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.09.2006

Datum för den senaste förnyelsen: 08.03.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.10.2022

Bruksanvisning för injektionsflaskor (endast injektionsflaskor på 50 ml, 100 ml, 200 ml och 400 ml)

Injektionsflaskorna levereras med en hängetikett (fig. 1). Efter isättning av infusionssetet (fig. 2), vänd injektionsflaskan upp och ned och etikettens ögla viks bakåt (fig. 3). **Tryck hårt med fingrarna** för att skapa ett **veck** på vardera sidan av ögla där den sitter ihop med resten av etiketten (fig. 4). Häng upp injektionsflaskan på infusionsstativet i den ögla som bildats (fig. 5).



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4

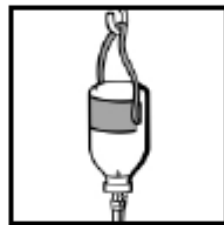


Fig. 5