

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gammagard S/D infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg).

Ihmisen plasmaproteiinipitoisuus on 50 mg/ml, josta IgG:n osuus on vähintään 90 %.

Gammaglobuliinin alaluokat jakautuvat seuraavasti:

IgG1 ≥ 56,9 %

IgG2 ≥ 16,0 %

IgG3 ≥ 3,3 %

IgG4 ≥ 0,3 %

IgA pitoisuus: korkeintaan 3 mikrog/ml 50 mg/ml -liuoksessa.

Valmistettu ihmisen plasmasta.

Apuaineet: natriumkloridi, glukoosimonohydraatti

Täydellinen apuaineluettelo ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Gammagard S/D on kylmäkuivattu valkea tai hieman kellertävä jauhe/jauhekakku, eikä siinä ole nähtävissä vieraita hiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Korvaushoito aikuisille sekä lapsille ja nuorille (0–18v):

- Primaareissa immuunivajavuusoireyhtymissä, joihin liittyy alentunut vasta-aineiden tuotanto (ks. kohta 4.4).
- Hypogammaglobulinemiassa ja toistuvissa bakteeri-infektioissa potilailla, joilla on krooninen lymfaattinen leukemia ja joilla antibioottiprofylaksi on epäonnistunut.
- Hypogammaglobulinemiassa ja toistuvissa bakteeri-infektioissa tasannevaiheen multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, joilla ei ole saatu vastetta pneumokokkrokotukseen.
- Hypogammaglobulinemiassa potilailla allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron jälkeen.
- Synnyntäisessä AIDSissa, jossa toistuvia bakteeri-infektioita.

Immunomodulaatio aikuisille sekä lapsille ja nuorille (0–18v):

- Primaarissa idiopaattisessa trombosytopenisessa purppurassa (ITP), kun on suuri vaara vuotoihin tai ennen leikkausta korjaamaan verihitaleiden määrää
- Guillain-Barré -oireyhtymässä
- Kawasakin taudissa

4.2. Annostus ja antotapa

Korvaushoidon aloittaa ja sitä valvoo immuunivajavuuksien hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Annos ja annostus riippuvat käyttöaiheesta.

Korvaushoidossa annos voidaan joutua määräämään potilaalle yksilöllisesti farmakokineettisen ja kliinisen vasteen mukaan. Seuraavat annostukset ovat vain ohjeellisia.

Primaarien immuunivajavuusoireyhtymien korvaushoito:

Hoidon tavoitteena on saavuttaa immunoglobuliinin pohja-arvo vähintään 5–6 g/l (mitattuna ennen seuraavaa infuusiota). Tasapainon saavuttaminen hoidon aloituksesta kestää 3–6 kuukautta. Suositeltu aloitusannos on 0,4–0,8 g/kg ja sen jälkeen vähintään 0,2 g/kg joka 3–4 viikon välein.

5–6 g/l pohja-arvoon tarvitaan 0,2–0,8 g/kg/kk. Kun vakaa tila on saavutettu, lääke annetaan 3–4 viikon välein.

Pohja-arvoa tulee mitata ja arvioida infektiotapauksissa. Jotta vähennetään infektioiden uusiutumiskäskä, voi olla välttämätöntä suurentaa annosta ja saada suuremmat pohja-arvot.

Hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteeri-infektiot potilailla, joilla on krooninen lymfaattinen leukemia ja joilla antibioottiprofylaksi on epäonnistunut; hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteeri-infektiot tasanvaiheen multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, joilla ei ole saatu vastetta pneumokokkrokotukseen;

lapset ja nuoret, joilla on synnynnäinen AIDS ja toistuvia bakteeri-infektioita:

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

Hypogammaglobulinemiapotilailla allogeenisestä hema-topoieettisen kantasolusiirron jälkeen:

Suosittelut annos on 0,2–0,4 g/kg 3–4 viikon välein. Pohja-arvojen tulee jatkuvasti ylittää 5 g/l.

Primaari immuunitrombosytopenia:

Hoitoaikatauluissa on kaksi vaihtoehtoa

- 0,8–1 g/kg ensimmäisenä päivänä; tämä hoito voidaan toistaa kerran kolmen vuorokauden aikana.
- 0,4 g/kg annettuna kerran vuorokaudessa 2–5 päivänä.

Hoito voidaan toistaa, jos sairaus uusiutuu.

Guillain–Barrén oireyhtymä:

0,4 g/kg/vrk 5 päivän ajan.

Kawasakin tauti:

1,6–2,0 g/kg useampana annoksena 2–5 päivän aikana tai 2,0 g/kg yhtenä annoksena. Potilaille pitää antaa samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa.

Annossuosituksukset ovat seuraavassa taulukossa:

Käyttöaihe	Annos	Injektioiden tiheys
Primaarin immuunivajavuuden korvaushoito	aloitusannos: 0,4–0,8 g/kg sen jälkeen: 0,2–0,8 g/kg	3–4 viikon välein, kunnes IgG:n pohja-arvo on vähintään 5–6 g/l
Sekundaarin immuunivajavuuden korvaushoito	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein, kunnes IgG:n pohja-arvo on vähintään 5–6 g/l
AIDS-lapset ja -nuoret	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein
Hypogammaglobulinemia (< 4 g/l) potilailla allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron jälkeen	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein, kunnes IgG-pohja-arvo on vähintään 5 g/l
Immunomodulaatio:		
Primaari immuunitrombosytopenia	0,8–1 g/kg tai 0,4 g/kg/vrk	1. päivänä, mahdollinen lisäannos kerran kolmen päivän aikana 2–5 päivän ajan
Guillain–Barrén oireyhtymä	0,4 g/kg/vrk	5 päivän ajan
Kawasakin tauti	1,6–2,0 g/kg tai 2 g/kg	useina annoksina 2–5 päivän ajan yhdessä asetyyilisisylihapon kanssa yksi annos yhdessä asetyyilisisylihapon kanssa

Pediatriset potilaat

Lasten ja nuorten (0–18-vuotiaiden) annos ei eroa aikuisten annoksesta, koska kaikkien käyttöaiheiden annokset on annettu painon mukaan ja sairaustiloihin sopiviksi.

Antotapa

Laskimoon.

Jos mahdollista, Gammagard S/D 100 mg/ml annetaan kyynärtaipeen suoneen, jotta potilaasta ei tuntuisi pistoskohdassa epämukavalta.

Gammagard S/D 50 mg/ml (5 %) annetaan laskimoon alkunopeudella 0,5 ml/kg/tunti. Jos potilas sietää hoitoa hyvin, antonopeutta voidaan asteittain lisätä suurimpaan antonopeuteen, 4 ml/kg/tunti. Potilaille, jotka sietävät Gammagard S/D 50 mg/ml annon infuusionopeudella 4 ml/kg/tunti, voidaan 100 mg/ml (10 %) infuusio antaa laskimoon alkunopeudella 0,5 ml/kg/tunti. Jos haittavaikutuksia ei ilmene, infuusionopeutta voidaan asteittain lisätä suurimpaan antonopeuteen 8 ml/kg/tunti.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys tai tunnettu anafylaktinen reaktio valmisteeseen vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

Yliherkkyys ihmisen immunoglobuliineille, kuten tapauksissa, jolloin potilaalla on IgA-vasta-aineita. Gammagard S/D -valmisteessa on vähän IgA:ta.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Gammagard S/D 50 mg/ml -valmisteessa on noin 20 mg/ml glukoosia. Tämä pitää ottaa huomioon erityisesti hoidettaessa potilaita, joilla on latenti diabetes (jossa voidaan havaita ajoittaista glukosuriaa), diabetes tai vähäsokerinen ruokavalio. Ks. alla munuaisiin liittyvät komplikaatiot.

Jotkut vakavat haittavaikutukset voivat liittyä infuusionopeuteen. Suositeltua infuusionopeutta, joka on annettu kohdassa 4.2, tulee ehdottomasti noudattaa. Potilasta tulee tarkkailla huolellisesti mahdollisten haittavaikutusten varalta koko infuusion ajan.

Joitakin haittavaikutuksia voi sattua useammin,

- jos infuusionopeus on suuri
- hypo- ja agammaglobulinemiapotilailla, mahdollisesti yhdessä IgA-puutoksen kanssa
- immuunipuutospotilailla, jotka saavat ensimmäistä kertaa ihmisen normaalia immunoglobuliinia tai harvoin, kun ihmisen normaali immunoglobuliini -valmiste vaihdetaan toiseen tai edellisestä infuusiosta on kulunut pitkä aika

Mahdollisia komplikaatioita voidaan usein välttää

- varmistamalla etteivät potilaat ole herkkiä ihmisen normaalille immunoglobuliinille infusoimalla valmiste ensimmäisellä hoitokerralla hitaasti (0,5–1 ml/kg/min)
- tarkkailemalla potilaita huolellisesti mahdollisten haittavaikutusoireiden varalta koko infuusion ajan. Potilasta tulee tarkkailla huolella ensimmäisen infuusion aikana ja tunti sen jälkeen, jotta havaitaan mahdolliset haittavaikutukset, erityisesti kun potilaalle annetaan ensimmäisen kerran ihmisen normaalia immunoglobuliinia, vaihdettaessa ihmisen normaali immunoglobuliini-valmiste toiseen vaihtoehtoon, tai kun on kulunut pitkä aika edellisestä infuusiosta. Kaikkia muita potilaita tulee tarkkailla vähintään 20 minuuttia infuusion jälkeen.

Haittavaikutuksia havaittaessa joko infuusionopeutta on vähennettävä tai infuusio on lopetettava. Tarvittava hoito riippuu haittavaikutusten laadusta ja vaikeudesta.

Sokin saanutta potilasta hoidetaan sokin yleisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

IVIg-hoitoa annettaessa on tärkeää

- asianmukainen nesteytys ennen IVIg-infuusion aloitusta ja sen jälkeen virtsaerityksen seuranta
- plasman kreatiinipitoisuuden seuranta
- samanaikaisten loop-diureettien käytön välttäminen

Yliherkkyys

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

Potilailla, joilla on IgA-vasta-aineita tai IgA-puutos, joka on osasyypärimääriseen immuunivajavuussairauteen annettavaan IVIg-hoitoon, voi olla lisääntynyt anafylaktisen reaktion vaara. Anafylaksiaa on raportoitu Gammagard S/D-valmisteen käytön yhteydessä, vaikka valmisteen IgA-pitoisuus on matala (ks. kohta 4.8). Potilaille, joilla on ollut vaikea yliherkkyysreaktio, tulee antaa Gammagard S/D-valmistettä erittäin varoen ja paikassa jossa on saatavilla henkeä uhkaavien reaktioiden varalta tarvittava hoito.

Varotoimet

Tromboembolia

Kliinisesti on osoitettu yhteys IVIg-hoidon (mukaan lukien Gammagard S/D) ja tromboembolisten haittavaikutusten välillä, mukaan lukien sydäninfarkti, aivoverenkierron häiriöt (esim. aivohalvaus), keuhkoveritulppa ja syvät laskimotromboosit. Tämän oletetaan liittyvän veren viskositeetin suurenemiseen, kun immunoglobuliinia infusoidaan laskimoon nopeasti.

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä ja infusoitaessa IVIg-valmistetta ylipainoisille potilaille ja potilaille, joilla on tromboottisten häirtävaikutusten riskitekijöitä (kuten aikaisemmin diagnosoitu ateroskleroosi, lukuisat kardiovaskulaariset riskitekijät, korkea ikä, heikentynyt sydämen minuuttitilavuus, todettu tai epäilty hyperviskositeetti (esimerkiksi dehydraatio tai paraproteiinit), hyperkoagulaatiohäiriöt, pitkittyneet liikkumattomuusjaksot, liikalihavuus, diabetes mellitus, estrogeenien käyttö, keskussuonikatetri, suuret annokset ja nopea infuusio, hankinnainen tai perinnöllinen tromboositaipumus, todettu verisuonisairaus, aikaisemmin todettu tromboottinen tai tromboembolinen tapahtuma.) Tromboembolisia häirtävaikutuksia voi ilmetä myös ilman tunnettuja riskitekijöitä.

IVIg-valmisteet tulee antaa hitaimmalla käytössä olevalla infuusionopeudella minimiannoksina potilaille, joilla vaarana voi olla tromboemboliset häirtävaikutukset.

Munuaisiin liittyvät komplikaatiot

Vakavia munuaishäirtävaikutuksia on raportoitu potilailla, jotka saavat IVIg-hoitoa. Useimmissa tapauksissa altistavana tekijänä on ollut esimerkiksi aiempi munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus, nestevajaus, ylipaino, sepsis, hyperviskositeetti, veren runsasproteiinisuus, samanaikainen nefrotoksisten lääkkeiden käyttö tai yli 65 vuoden ikä.

Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, joudutaan harkitsemaan IVIg-hoidon keskeyttämistä.

Muita vaikeita häirtävaikutuksia on raportoitu IVIg-hoidon aikana. Näitä ovat akuutti munuaisten vajaatoiminta (raportoitu Gammagard S/D-valmisteen käytön yhteydessä), akuutti munuaistiehyiden kuolio, proksimaalinen munuaistiehyiden neuropatia ja osmoottinen nefroosi.

Munuaisten toiminnan heikkenemistä ja akuutista munuaisten vajaatoiminnasta on raportoitu useita eri apuaineita, kuten sakkaroosia, glukoosia ja maltoosia, sisältäviä IVIg-valmisteita käytettäessä. Näitä häirtävaikutuksia on esiintynyt suhteellisesti enemmän sakkaroosia stabiloivana aineena sisältävien valmisteiden yhteydessä.

Riskipotilaille voidaan harkita IVIg-valmisteita, joissa ei ole sakkaroosia. Gammagard S/D -valmisteessa ei ole sakkaroosia eikä maltoosia.

IVIg-valmisteet tulee antaa hitaimmalla käytössä olevalla infuusionopeudella minimiannoksina potilaille, joilla vaarana voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta.

Verensiirtoon liittyvä akuutti keuhkovaurio (TRALI)

IVIg-valmisteita saaneilla potilailla on raportoitu keuhkopöhöä (TRALI), joka ei ole sydänperäinen.

Aseptinen aivokalvontulehduksen oireyhtymä

Aseptisen aivokalvontulehduksen oireyhtymää (aseptic meningitis syndrome AMS) on raportoitu IVIg-valmisteen (mukaan lukien Gammagard S/D) käytön yhteydessä.

IVIg-hoidon keskeyttäminen saattaa lieventää tätä oireyhtymää joiden päivien kuluessa. Oireyhtymä alkaa tavallisesti IVIg-valmisteen antamisen jälkeen joidenkin tuntien - kahden vuorokauden kuluessa.

- Selkäydinnesteen tutkimustulokset ovat usein solupositiivisia, runsassoluisia, useampia tuhansia soluja/mm³. Pääasiallisesti solut ovat granulosityttejä ja proteiinipitoisuus on suurentunut useaan mg/ml (useaan sataan mg/dl).
- Aseptinen aivokalvontulehduksen oireyhtymä voi esiintyä useammin naispotilailla.

Hemolyyttinen anemia

IVIg-hoidon seurauksena voi kehittyä hemolyyttistä anemiaa. Gammagard S/D-valmisteessa on veriryhmien vasta-aineita, jotka voivat toimia hemolysiineinä ja *in vivo* saavat aikaan punasolujen peittymisen (RBC) immunoglobuliineilla, aiheuttaen positiivisen suoran antiglobuliinireaktion (suora Coombsin koe). Viivästynyt hemolyyttinen anemia voi kehittyä Gammagard-hoidon jälkeen lisääntyneen punasolujen sekvestraation takia; intravaskulaarisen hemolyyysin kanssa yhdenmukaista akuuttia hemolyyssia on raportoitu. Seuraavat riskitekijät voivat liittyä hemolyyysin kehittymiseen: suuret annokset (kerta-annos tai useille päiville jaettu annos) ja ei-O-veriryhmä.

Taustalla oleva tulehdustila voi kasvattaa hemolyysiriskiä yksittäisellä potilaalla, mutta sen rooli on epävarma.

IVIg-valmisteita saavia potilaita tulee tarkkailla hemolyysin oireiden varalta.

Selektiivinen IgA puute

Gammagard S/D ei ole indikoitu potilaille, joilla selektiivinen IgA puute on ainoa poikkeavuus.

Runsaasproteiinisuus

IVIg-hoitoa saavilla potilailla voi olla runsaasti proteiineja veressä ja seerumin viskositeetti voi suurentua.

Natriumin saanti

Tämä lääkevalmiste sisältää 668 mg natriumia per injektioipullo (10 g), joka vastaa 34 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Suurin vuorokausiannos lisää merkittävästi natriumin määrää vähänatriumisessa ruokavaliossa ja on otettava huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on vähänatriuminen ruokavalio. Gammagard S/D -valmiste sisältää 0,85 % NaCl, tai keskimäärin 3340 mg natriumia litrassa 5 % pitoisuudessa. 70 kilogrammaa painava potilas saisi annostuksella 1 g/kg (1,4 l) 4676 mg natriumia.

Infektioiden aiheuttajien siirtyminen

Gammagard S/D valmistetaan ihmisen plasmasta. Kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, käytössä on vakiomenetelmiä infektioiden aiheuttajien siirtymisen estämiseksi. Luovuttajat valitaan tarkoin, ja yksittäisistä luovutuksista ja plasmapooleista seulotaan infektioiden erityiset tunnusmerkit ja valmistuksessa virusten inaktivoinnissa/poistamisessa käytetään tehokkaita menetelmiä. Varotoimista huolimatta infektioiden aiheuttajien siirtymismahdollisuutta ei voida täysin sulkea pois, kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä. Tämä koskee myös tuntemattomia ja uusia viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

Näitä menetelmiä pidetään tehokkaina vaipallisia viruksia, kuten ihmisen immuunikatovirus (HIV), hepatiitti B-virus (HBV) ja hepatiitti C-virus (HCV), sekä vaipattomia viruksia, kuten hepatiitti A-virus (HAV) ja parvovirus B19, vastaan.

Kliinisen kokemuksen perusteella hepatiitti A ja parvovirus B19 eivät siirry immunoglobuliinien välityksellä. Valmisteen sisältämät vasta-aineet vaikuttanevat myös merkittävästi sen turvallisuuteen virustartuntojen suhteen.

On hyvin tärkeää aina Gammagard S/D-valmistetta annettaessa merkitä valmisteen nimi ja erä potilasasiakirjoihin, jotta ne ovat tiedossa tarvittaessa.

Vaikutus serologisiin koetuloksiin

Immunoglobuliini-infuusion jälkeen joidenkin passiivisesti siirtyneiden vasta-aineiden lyhytaikainen lisääntyminen potilaan veressä voi aiheuttaa harhaanjohtavia positiivisia tuloksia serologisissa kokeissa, esim. hepatiitti A ja B, tuhkarokko ja vesirokko.

Vasta-aineiden passiivinen siirtyminen erytrosyyttiantigeeneihin, esim. A, B, D, voi vaikuttaa joihinkin punasolujen allovasta-aineiden (esim. Coombsin koe, DAT), retikulosyytti- ja haptoglobiinimäärityksen tuloksiin.

Gammagard S/D-valmisteen anto voi aiheuttaa vääriä positiivisia tuloksia testeissä, jotka perustuvat beeta-D-glukaanien tunnistamiseen sieni-infektioita diagnosoitaessa. Vaikutus voi jatkua infuusiota seuraavien viikkojen ajan.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

Elävistä, heikennetyistä viruksista valmistetut rokotteet

Immunoglobuliinivalmisteiden anto voi heikentää elävien heikennettyjen virusrokotteiden, kuten tuhkarokko, vihurirokko, sikotauti ja vesirokko, tehoa vähintään 6 viikosta jopa 3 kuukauteen. Gammagard S/D -valmisteen antamisen jälkeen on odotettava kolme kuukautta ennen kuin eläviä heikennettyjä viruksia sisältäviä rokotteita annetaan potilaille. Tuhkarokkorokotteen ollessa kyseessä immunoglobuliinien tehoa heikentävä vaikutus voi kestää jopa vuoden. Sen vuoksi potilaille, joille annetaan tuhkarokkorokote, on suoritettava vasta-aineiden määrittäminen.

Pediatriset potilaat

Gammagard S/D -valmisteella ei ole tutkittu yhteisvaikutuksia lapsilla.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Gammagard S/D-valmisteen turvallisuutta ihmisille raskauden aikana ei ole osoitettu valvotuissa kliinisissä kokeissa ja siksi sitä pitäisi antaa varoen raskaana oleville ja imettäville naisille. On osoittautunut, että raskaana oleville naisille annettu IVIg-valmiste läpäisee istukan. Istukan läpäisevyys on suurin kolmannen trimesterin aikana. Immunoglobuliinien käytöstä saatujen kliinisten kokemusten perusteella oletetaan, että immunoglobuliinien aiheuttamia haittavaikutuksia raskauden aikana tai sikiölle tai vastasyntyneelle ei ole odotettavissa.

Imetys

Immunoglobuliinit erittyvät maitoon ja voivat auttaa suojaamaan vastasyntynyttä niitä patogeeneja vastaan, jotka tunkeutuvat limakalvon kautta.

Fertilititeetti

Immunoglobuliineista saadut kliiniset kokemukset viittaavat siihen, ettei haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ole odotettavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ajokyky tai koneiden käyttökyky voi olla huonontunut joidenkin Gammagard S/D -valmisteen mahdollisten haittavaikutusten takia. Haittavaikutuksia kokevien potilaiden tulee odottaa niiden häviämistä ennen ajamista tai koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Annettaessa ihmisen normaaleja immunoglobuliineja laskimoon on havaittu toisinaan haittavaikutuksia kuten vilunväreitä, päänsärkyä, huimausta, kuumetta, oksentelua, allergisia reaktioita, pahoinvointia, nivelkipua, matalaa verenpainetta ja keskivaikeaa alaselän kipua.

Ihmisen normaali immunoglobuliini voi harvoin aiheuttaa äkillistä verenpaineen laskua ja joissain yksittäisissä tapauksissa anafylaktisen sokin, vaikka potilas ei ollut yliherkkä aikaisemmalla antokerralla.

Ihmisen normaalin immunoglobuliinin käytön yhteydessä on havaittu tapauksia, joissa esiintyy korjaantuvaa (reversible) aseptista meningiittiä, ja harvoja tapauksia, joissa esiintyy ohimeneviä ihoreaktioita (myös ihon punahukkaa (cutaneous lupus erythematosus) – esiintymistiheisyys tuntematon). Ohimeneviä hemolyyttisiä reaktioita on tavattu, erityisesti A-, B- ja AB-veriryhmiin kuuluvilla potilailla. Jossakin harvassa tapauksessa on suuriannoksisen IVIg-hoidon jälkeen tarvittu hemolyyttisen anemian hoitoon verensiirto.

Plasman kreatiniinipitoisuuden suurenemista ja/tai munuaisten akuuttia vajaatoimintaa on esiintynyt.

Hyvin harvinaiset:

On havaittu tromboembolisia tapauksia, kuten sydäninfarkti, aivohalvaus, keuhko-veritulppa ja syvä laskimotukos.

Kliininen kokemus on osoittanut IVIg-annon mahdollisen yhteyden tromboottisten tapausten kehittymiseen. Tarkka syy on tuntematon, siksi on noudatettava varovaisuutta määrättäessä ja annettaessa IVIg-valmistetta potilaille, jotka ovat alttiita tai joilla on /on ollut sydän- ja verenkiertosairauksia tai tromboottisia sairauksia. Suuri infuusionopeus voi altistaa tromboottisille haittavaikutuksille.

Haittavaikutusten esiintyvyys taulukossa

Haittavaikutukset ovat kussakin luokassa vaikeimmista lievimpiin.

Esiintyvyys on arvioitu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) Gammagard S/D -valmisteen haittavaikutukset		
MedDRA-järjestelmän elinluokitus	MedDRA:n mukainen haittavaikutus	Esiintyvyyaluokka*
Infektiot	Influenssa	Melko harvinainen
	Aseptinen meningiitti	Tuntematon
Veri ja imukudos	Hemolyysi, anemia, trombosytopenia, imusolmukesairaus	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Anafylaktiset tai anafylaktoidiset reaktiot, anafylaktinen sokki, yliherkkyys	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Ahdistus, kiihtymys	Melko harvinainen
	Levottomuus	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Uneliaisuus	Melko harvinainen
	Aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, kouristukset, migreeni, huimaus, tuntoharha ja tuntohäiriö, pyörtyminen, vapina, keskushermoston verenpurkaumat	Tuntematon
Silmät	Sumentunut näkö	Melko harvinainen
	Verkkokalvon verisuonen tukkeuma, näköhäiriö, silmäkipu, valonarkuus	Tuntematon
Sydän	Sydämen tykytys	Melko harvinainen
	Sydäninfarkti, syanoosi, takykardia, bradykardia	Tuntematon
Verisuonisto	Punastelu	Yleinen
	Verenpaineen muutokset	Melko harvinainen
	Valtimotukos, onttolaskimotukos, syvä laskimotukos, laskimotukkotulehdus, matala verenpaine, korkea verenpaine, kalpeus	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus, nenäverenvuoto	Melko harvinainen
	Keuhkoveritulppa, keuhkopöhö, hapenpuute, keuhkoputkien kouristus, hengityksen vinkuminen, hyperventilointi, karhea kurkku, yskä,	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu, pahoinvointi,	Yleinen
	Ripuli, suutulehdus, ylävatsakipu, epämukava olo vatsassa	Melko harvinainen
	Vatsakipu, dyspepsia	Tuntematon
Maksa ja sappi	Maksatulehdus (ei tarttuva)	Tuntematon

Iho ja ihonalainen kudosis	Nokkosihottuma, kutina, kylmä hiki, voimakas hikoilu,	Melko harvinainen
	Angioneuroottinen edeema, ihotulehdus, punoitus, ihottuma,	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Selkäkipu, lihaskouristukset, raajojen kipu	Melko harvinainen
	Nivelsärky, lihassärky	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten vajaatoiminta	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys, vilunväreet, kuume	Yleinen
	Rintakipu, pahanolon tunne, kipu, epämukava tunne rinnassa, epätavallinen olo, kylmän tunne, kuuman tunne, influenssan kaltaiset oireet, pistoskohdan punoitus, infuusionesteen valuminen pistoskohdan suonen ulkopuolelle, pistoskohdan kipu	Melko harvinainen
	Pistoskohdan reaktiot, voimattomuus, turvotus	Tuntematon
Tutkimukset	Verenpaineen nousu	Melko harvinainen
	Suoran Coombsin kokeen positiivinen tulos	Tuntematon

*pohjautuu prosenttimäärään/infuusiot

Siirtyviä taudinaiheuttajia koskeva turvallisuus ks. kohta 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhuollon 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

Yliannos voi aiheuttaa nesteylikuormituksen ja veren hyperviskositeetin. Suurimmassa vaarassa ovat iäkkäät henkilöt ja munuaisten tai sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat.

5. FARMAKOLOGISET TIEDOT

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunoseerumit ja immunoglobuliinit, ihmisen normaali immunoglobuliini, iv
ATC koodi: J06B A02

Ihmisen normaalissa immunoglobuliinissa on pääasiassa hyvin toimivaa immunoglobuliini G:tä (IgG), jossa on laaja spektri infektioiden aiheuttajien vasta-aineita.

Ihmisen normaalissa immunoglobuliinissa on immunoglobuliini G -vasta-aineita, joita on normaaliväestössä. Se valmistetaan tavallisesti vähintään 1000 luovuttajan plasmapoolista. Valmistuksessa on immunoglobuliini G:n alaluokkia lähes samassa suhteessa kuin normaalissa ihmisen plasmassa. Riittävä määrä tätä lääkevalmistetta voi palauttaa epätavallisen pienet immunoglobuliini G -pitoisuudet normaaleiksi.

Muissa käyttöaiheissa kuin korvaushoidossa vaikutusmekanismia ei täysin tunneta, mutta niihin sisältyy immunomodulaarisia vaikutuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Gammagard S/D on heti laskimoon antamisen jälkeen täysin biologisesti käytettävissä saajan verenkierrossa. IgG jakaantuu suhteellisen nopeasti plasmaan ja ekstravaskulaariseen. Tasapaino intra- ja ekstravaskulaaritalan välillä saavutetaan noin 3–5 vuorokauden kuluessa.

Gammagard S/D -valmisteen puoliintumisaika on noin $37,7 \pm 15$ vuorokautta. Tämä puoliintumisaika voi vaihdella eri potilailla, erityisesti primaareissa immuunivajavuustiloissa.

IgG ja IgG-kompleksit hajoavat retikuloendoteliajärjestelmän soluissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Gammagard S/D -valmisteen turvallisuus on osoitettu useissa (ei-kliinisissä) tutkimuksissa. Tavanomaisiin farmakologisiin turvallisuus- ja genotoksisuustutkimuksiin perustuvat (ei-kliiniset) tiedot eivät osoita mitään erityisiä riskejä ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine:

ihmisen albumiini (0,06 g/g IgG), glysiini, natriumkloridi, glukoosimonohydraatti, natriumhydroksidi ja suolahappo

Liuotin:

injektiosteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Gammagard S/D -valmistetta ei saa sekoittaa muihin lääkevalmisteisiin. Suositellaan annettavaksi erillään muista lääkevalmisteista, joita potilas mahdollisesti saa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Liuotetun Gammagard S/D-valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tunniksi 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologisesti kannalta valmiste olisi käytettävä heti, muuten säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei valmiste on liuotettu aseptisissä valvotuissa ja validoiduissa oloissa.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä, liuotinpullo voi särkyä

Säilytä injektio-pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä pakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Liuotetun valmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Infuusiokuiva-aine ja liuotin ovat injektiopulloissa (tyyppi I lasia), joissa silikonoidut bromobutyylitulpat.

5 g ja 10 g pakkauksessa on liuotinpullo (96 ml, 192 ml), steriili siirtolaite ja steriili annostelulaite, jossa suodatin.

Gammagard S/D -valmisteen pakkauskoot ovat 5 g ja 10 g. Kaikkia pakkauskojoja ei mahdollisesti ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Valmisteen liuottamiseen voi kulua kaikkiaan 30 minuuttia. Gammagard S/D -infuusioneste täytyy lämmittää ennen käyttöä huoneen- tai kehonlämpöiseksi.

Liuotettu valmiste on kirkas tai hieman opalisoiva ja väritön tai hieman kellertävä liuos. Älä käytä, jos liuos on samea tai siinä on saostumia.

Liuotetut valmisteet pitää tutkia silmämääräisesti ennen antoa hiukkasten tai värjäytymisen varalta. Käyttämättä jäänyt osuus ja jäte on hävitettävä paikallisten hyväksytyjen ohjeiden mukaisesti.

LIUOTTAMISOHJEET

Käytä aseptista tekniikkaa.

5 g ja 10 g pakkaukset

Varmistu, että sekä Gammagard S/D -infuusiokuiva-aine ja injektioneesteisiin käytettävä vesi (liuotin) ovat huoneenlämpöisiä. Tämä lämpötila on tarpeen kunnes infuusiokuiva-aine on täysin liennut.

A. 50 mg/ml (5 %) liuos:

- Poista molempien injektiopullojen suojakorkit ja desinfioi tulpat.
- Poista suojus siirtolaitteen toisesta päästä. Älä koske kärkeen.
- Aseta liuotinpullo tasaiselle alustalle. Työnnä siirtolaitteen kärki liuotinpulloon tulpan keskiosan läpi.
Huom. Jos kärki ei mene tulpan läpi keskeltä tulppaa, tulppa voi siirtyä paikaltaan.
 - Varmistu, että pullon suosa on kunnollisesti siirtolaitteen sisällä painamalla siirtolaitetta lujasti alaspäin. Samalla kun pidät siirtolaitteesta kiinni, poista suojus toisesta päästä. Älä koske kärkeen.
- Pidä liuotinpulloa ja siinä kiinni olevaa siirtolaitetta kulma-asennossa infuusiokuiva-ainepulloon nähden, jotta liuotinta ei valu hukkaan.
Huom. Älä pidä liuotinpulloa ylösalaisin, koska tällöin liuotinta voi valua hukkaan.
- Työnnä siirtolaitteen vapaa kärki infuusiokuiva-ainepullon tulpan läpi kohtisuoraan keskeltä tulppaa ja käännä vesipullo nopeasti ylösalaisin infuusiokuiva-ainepullon yläpuolelle jotta liuotinta ei valu hukkaan.
HUOM. Jos kärki ei mene infuusiokuiva-ainepullon tulpan läpi keskeltä tulppaa, tulppa voi siirtyä paikaltaan ja pullon alipaine hävitä.
 - Varmistu, että infuusiokuiva-ainepullon suosa on täysin siirtolaitteen sisällä painamalla lujasti liuotinpulloa, jossa on siirtolaite, alaspäin.
- Kun kaikki liuotin on infuusiokuiva-ainepullossa, irrota siirtolaite ja tyhjä liuotinpullo. Pyörittele heti pulloa varovasti, jotta sisältö sekoittuu kunnolla.

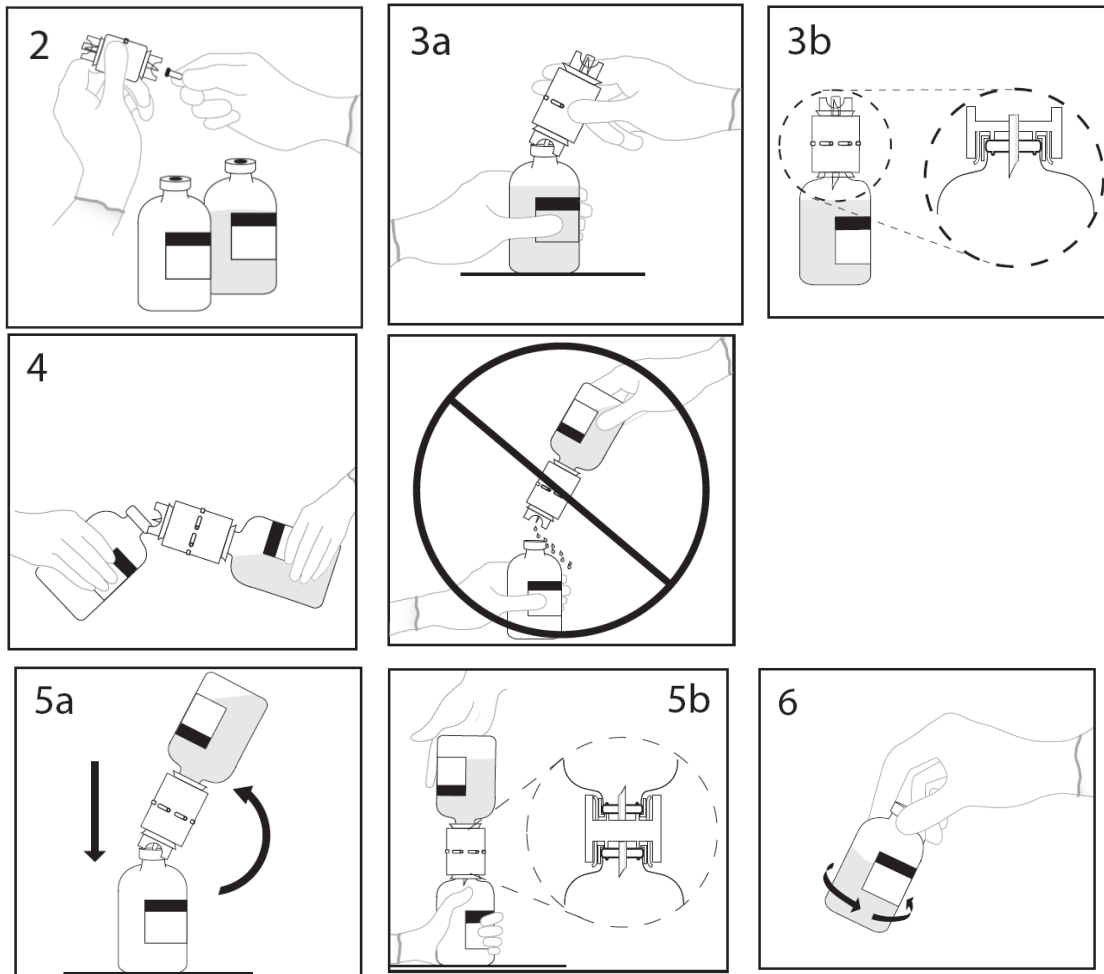
HUOM. Älä ravista pulloa. Vältä vaahtoamista.

Hävitä kertakäyttöinen siirtolaite kertakäytön jälkeen.

B. 100 mg/ml (10 %) liuos

- Poista molempien injektiopullojen suojakorkit ja desinfioi tulpat.

2. Kun valmistetaan 100 mg/ml (10 %) liuos pitää puolet liuottimen määrästä poistaa. Taulukossa on liuotinmäärät, jotka **poistetaan liuotinpullosta** ennen siirtolaitteen liittämistä liuotinpulloon 100 mg/ml (10 %) liuoksen valmistamiseksi. Käytä aseptista tekniikkaa. Vedä ylimääräinen liuotin injektioneulan avulla ruiskuun. Hävitä ruisku liuottimiseen.
3. Käytä liuotinpulloon jäänyt liuotin, noudata kohtia 2-6 aiemmasta A-kohdasta.



TAULUKKO		
Poistettava liuotinmäärä		
Infuusiokuiva-aine	5 g pakkaus	10 g pakkaus
50 mg/ml (5 %) liuos	Älä poista liuotinta lainkaan	
100 mg/ml (10 %) liuos	48 ml	96 ml

VALMISTEEN ANTAMINEN – käytä aseptista tekniikkaa

5 g ja 10 g pakkauskoot

Noudata pakkauksessa olevan letkuston käyttöohjetta. Jos käytetään jotain muuta annostelulaitetta valmisteen antamiseen, pitää varmistua että siinä on samanlainen suodatin.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

Baxalta Innovations GmbH
 Industriestrasse 67
 1221 Wien
 Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10547

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16 lokakuu 1991
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3 lokakuu 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.1.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gammagard S/D pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humant normalt immunglobulin (IVIg).

Humant plasmaproteininhåll är 50 mg/ml varav minst 90 % är IgG.

Fördelning av IgG-subklasser:

IgG1 ≥ 56,9 %

IgG2 ≥ 16,0 %

IgG3 ≥ 3,3 %

IgG4 ≥ 0,3 %

IgA-innehåll: högst 3 mikrog/ml i en lösning på 50 mg/ml.

Framställt av human plasma.

Hjälpämnen: natriumklorid, glukosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

Gammagard S/D är ett frystorkat vitt eller lätt gulskiftande pulver/kaka utan synliga främmande partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsterapi till vuxna, barn och ungdomar (0–18 år) vid

- Primära immunbristsyndrom med nedsatt produktion av antikroppar (se avsnitt 4.4).
- Hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella infektioner hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi, för vilka antibiotikaproylax har misslyckats.
- Hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella infektioner hos patienter med multipla myelom i platåfas som inte svarat på pneumokockimmunisering.
- Hypogammaglobulinemi hos patienter efter allogen hematopoietisk stamcellstransplantation.
- Medfödd AIDS med återkommande bakteriella infektioner.

Immunmodulering hos vuxna, 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.
- Kawasakis sjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Dosen och doseringen beror på indikationen.

Vid substitutionsterapi kan dosen behöva anpassas individuellt till varje patient beroende på farmakokinetik och kliniskt svar. Följande doseringar anges endast som vägledning.

Substitutionsterapi vid primära immunbristsyndrom:

Behandlingsmålet är ett dalvärde för immunoglobulin (uppmätt före nästa infusion) på minst 5–6 g/l. Det tar 3 till 6 månader efter behandlingsstart att uppnå jämvikt. Den rekommenderade startdosen är 0,4–0,8 g/kg en gång, följt av minst 0,2 g/kg var tredje till var fjärde vecka.

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

Dalvärden ska mätas och bedömas vid fall av infektion. För att minska risken för återkommande infektioner kan det bli nödvändigt att öka dosen och sikta på högre dalvärden.

Hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella infektioner hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi för vilka antibiotikaproylax har misslyckats; hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella infektioner hos patienter med multipla myelom i platåfas som inte svarat på pneumokockimmunisering; barn och ungdomar med medfödd AIDS och återkommande bakteriella infektioner:

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

Hypogammaglobulinemi hos patienter efter allogen hematopoietisk stamcellstransplantation:

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

Primär immuntrombocytopeni:

Två alternativa behandlingsregimer

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

Behandlingen kan upprepas vid recidiv av sjukdomen.

Guillain-Barrés syndrom:

0,4 g/kg/dag i 5 dagar.

Kawasakis sjukdom:

1,6–2,0 g/kg administrerat i uppdelade doser under 2–5 dagar eller 2,0 g/kg som engångsdos.

Patienterna bör samtidigt behandlas med acetylsalicylsyra.

Doseringsrekommendationerna sammanfattas i följande tabell:

Indikation	Dos	Doseringsintervall
Substitutionsterapi vid primär immunbrist	startdos: 0,4–0,8 g/kg därefter: 0,2–0,8 g/kg	var tredje till var fjärde vecka för att uppnå ett dalvärde för IgG på minst 5–6 g/l
Substitutionsterapi vid sekundär immunbrist	0,2–0,4 g/kg	var tredje till var fjärde vecka för att uppnå ett dalvärde för IgG på minst 5–6 g/l
AIDS hos barn och ungdomar	0,2–0,4 g/kg	var tredje till var fjärde vecka

Hypogammaglobulinemi (< 4 g/l) hos patienter efter allogen hematopoietisk stamcellstransplantation	0,2–0,4 g/kg	var tredje till var fjärde vecka för att uppnå ett dalvärde för IgG på minst 5 g/l
Immunmodulering: Primär immuntrombocytopeni	0,8–1 g/kg eller 0,4 g/kg/dag	dag 1, upprepas eventuellt en gång inom 3 dagar i 2–5 dagar
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg/dag	i 5 dagar
Kawasakis sjukdom	1,6–2,0 g/kg eller 2 g/kg	uppdelat på flera doser i 2–5 dagar tillsammans med acetylsalicylsyra som engångsdos tillsammans med acetylsalicylsyra

Pediatrik population

Doseringen till barn och ungdomar (0–18 år) är inte annorlunda än till vuxna, eftersom doseringen för varje indikation anges efter kroppsvikt och justerade efter ifrågavarande sjukdomstillstånd.

Administreringsätt

Intravenös användning.

Om möjligt bör antekubitala vener användas för administrering av Gammagard S/D 100 mg/ml för att undvika att patienten upplever obehag vid infusionsstället.

Gammagard S/D 50 mg/ml (5 %) ska ges som intravenös infusion med en initial infusionshastighet på 0,5 ml/kg/timme. Om detta tolereras väl kan infusionshastigheten gradvis ökas till maximihastigheten på 4 ml/kg/timme.

Patienter som tolererar administrering av Gammagard S/D 50 mg/ml med hastigheten 4 ml/kg/timme kan ges Gammagard S/D 100 mg/ml (10 %) lösning med en initial infusionshastighet på 0,5 ml/kg/timme. Om inga biverkningar inträffar kan infusionshastigheten gradvis ökas till maximihastigheten på 8,0 ml/kg/timme.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot, eller känd anafylaktisk reaktion orsakad av den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Överkänslighet mot humana immunglobuliner, såsom i fall där patienten har antikroppar mot IgA. Gammagard S/D innehåller spårmängder av IgA.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Gammagard S/D 50 mg/ml innehåller cirka 20 mg/ml glukos. Detta bör beaktas särskilt vid behandling av patienter med latent diabetes (då övergående glukosuri kan uppträda) eller diabetes samt hos patienter som följer en sockerfattig diet. För information om njurkomplikationer, se längre fram i texten.

Vissa allvarliga biverkningar kan bero på infusionshastigheten. Den rekommenderade infusionshastigheten som anges i avsnitt 4.2 måste följas noggrant. Patienterna måste övervakas och observeras noggrant för eventuella biverkningar under hela infusionsperioden.

Vissa biverkningar kan inträffa oftare än vanligt

- vid hög infusionshastighet
- hos patienter med hypo- eller agammaglobulinemi, med eller utan IgA-brist
- hos patienter med immunbrist som får humant normalt immunglobulin för första gången eller, i sällsynta fall, när den humana normala immunglobulinprodukten bytts ut mot någon annan eller det gått en lång tid sedan den senaste infusionen.

Eventuella komplikationer kan ofta undvikas genom att säkerställa att:

- patienterna inte är känsliga för humant normalt immunglobulin genom att använda en långsam infusionshastighet vid det första administreringstillfället (0,5 - 1,0 ml/kg kroppsvikt/timme)
- patienterna övervakas noggrant för eventuella biverkningsymtom under hela infusionsperioden. Patienterna ska övervakas noggrant under den första infusionen och i en timme efter avslutad infusion för att upptäcka eventuella tecken på biverkningar. Detta gäller särskilt patienter som inte tidigare behandlats med humant normalt immunglobulin, patienter som bytt från en annan IVIg-produkt eller patienter hos vilka det gått lång tid sedan den senaste infusionen. Alla andra patienter ska observeras i minst 20 minuter efter administrering.

Vid biverkningar ska antingen administreringshastigheten minskas eller infusionen avbrytas.

Den behandling som krävs beror på biverkningens typ och svårighetsgrad.

Chock behandlas enligt allmänna medicinska riktlinjer.

Essentiellt vid administrering av IVIg är:

- en adekvat väsketillförsel innan IVIg-infusionen startar och därefter övervakning av urinmängd
- en övervakning av plasmakreatininnivåer
- att loopdiuretika inte används samtidigt

Överkänslighet

Äkta överkänslighetsreaktioner är sällsynta. Dessa kan i sällsynta fall inträffa hos patienter med IgA-brist och anti-IgA-antikroppar.

Patienter med antikroppar mot IgA eller IgA-brist som en delorsak till IVIg-behandlingen av immunbristsjukdom, kan ha en ökad risk för anafylaktiska reaktioner. Anafylaxi har rapporterats vid användning av Gammagard S/D trots den låga halten IgA (se avsnitt 4.8). Patienter som har upplevt en allvarlig överkänslighetsreaktion ska endast behandlas med Gammagard S/D med stor försiktighet och på enhet där utrustning finns för att behandla livshotande reaktioner.

Försiktighetsåtgärder

Tromboemboli

Det finns kliniska belägg för ett samband mellan IVIg-behandling (inkluderande Gammagard S/D) och tromboemboliska händelser, inklusive hjärtinfarkt, cerebrovasikulära störningar (t.ex. stroke), lungemboli och djup ventrombos. Dessa antas vara relaterade till en relativ ökning av blodviskositeten då immunoglobulin ges som snabb intravenös infusion.

Försiktighet bör iaktas vid förskrivning och infusion av IVIg hos överviktiga patienter och patienter med riskfaktorer för trombotiska biverkningar (såsom tidigare konstaterad ateroskleros, ett flertal kardiovaskulära riskfaktorer, hög ålder, minskad hjärtminutvolym, konstaterad eller misstänkt hyperviskositet (t.ex. dehydrering eller paraproteiner), rubbningar med hyperkoagulation, långvariga perioder av immobilisering, obesitet, *diabetes mellitus*, bruk av östrogener, central venkateter, höga doser och snabb infusionshastighet, ärftlig eller förvärvad tendens till trombos, konstaterad vaskulär sjukdom, tidigare konstaterad trombotisk eller tromboembolisk händelse). Tromboemboliska händelser kan också inträffa utan kända riskfaktorer.

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

Njurkomplikationer

Allvarliga njurbiverkningar har rapporterats vid IVIg-behandling. I de flesta fall har exponerande riskfaktorer, såsom preexisterande njursvikt, *diabetes mellitus*, hypovolemi, övervikt, sepsis, hyperviskositet, hög proteinhalt i blodet och samtidig behandling med nefrotoxiska läkemedel eller en ålder över 65, identifierats.

Vid nedsatt njurfunktion ska utsättande av IVIg övervägas.

Övriga svåra biverkningar av IVIg-behandling har också rapporterats. Exempel på sådana är akut njursvikt (har rapporterats med Gammagard S/D), akut tubulär nekros, proximal tubulär neuropati och osmotisk nefros.

Rapporter om nedsatt njurfunktion och akut njursvikt har associerats med användning av många av de registrerade IVIg-produkterna innehållande olika hjälpämnen som sackaros, glukos och maltos, men dessa biverkningar har rapporterats oproportionerligt ofta med preparat innehållande sackaros som stabilisator.

Hos riskpatienter kan man överväga att använda IVIg-produkter som inte innehåller sackaros. Gammagard S/D innehåller varken sackaros eller maltos.

Hos patienter som löper risk att drabbas av akut njursvikt, bör IVIg-produkter administreras med lägsta möjliga infusionshastighet och dos.

Transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI)

Det finns rapporter om icke-kardiogent lungödem (TRALI) hos patienter som administrerats IVIg.

Aseptiskt meningitsyndrom

Aseptiskt meningitsyndrom (aseptic meningitis syndrome, AMS) har rapporterats förekomma i samband med IVIg-behandling (inkluderande Gammagard S/D).

Utsättning av en IVIg-behandling kan resultera i remission av AMS inom loppet av några dagar.

Syndromet börjar vanligen inom några timmar till två dygn efter administrering av IVIg.

- Undersökningar av cerebrospinalvätska uppvisar frekvent positiva resultat med pleocytos med upp till flera tusen celler per mm³, övervägande från den granulocytiska serien, och förhöjda proteinnivåer upp till flera mg/ml (flera hundra mg/dl).
- Aseptiskt meningitsyndrom kan förekomma oftare hos kvinnor.

Hemolytisk anemi

En behandling med IVIg kan leda till hemolytisk anemi. Gammagard S/D innehåller blodgruppsantikroppar som kan verka som hemolysiner och inducera immunglobulinbeläggning av erythrocyter (RBC) *in vivo*, vilket orsakar en direkt antiglobulinreaktion (direkt Coombs test). Fördröjd hemolytisk anemi kan utvecklas efter behandling med Gammagard beroende på ökad sekvestrering hos erythrocyterna. Akut hemolys förenlig med intravaskulär hemolys har rapporterats. Följande riskfaktorer kan sättas i samband med utvecklingen av hemolys: stora doser (engångsadministrering eller uppdelad på flera dagar) och icke-O blodgrupp.

Underliggande inflammatoriskt tillstånd kan öka risken för hemolys hos en individuell patient, men dess roll är oklar.

Patienter som får IVIg ska övervakas med avseende på symtom på hemolys.

Selektiv brist på IgA

Gammagard S/D är inte avsedd för patienter med selektiv IgA-brist som enda avvikelse.

Hyperproteinemi

Hyperproteinemi och ökad serumviskositet kan förekomma hos patienter med IVIg-behandling.

Natriumintag

Detta läkemedel innehåller 668 mg natrium per injektionsflaska (10 g), motsvarande 34 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Mängden natrium i en maximal daglig dos kan väsentligt bidra till ökat intag av natrium till patienter på en låg natriumdiet och mängden ska därför tas med i beräkningen av natriumintaget. Gammagard S/D innehåller 0,85 % natriumklorid, d.v.s. i medeltal 3 340 mg natrium per liter i en läkemedelslösning med halten 5 %. En patient som väger 70 kg och som behandlas med doseringen 1 g/kg (1,4 l) skulle då få 4 676 mg natrium per dos.

Överföring av infektiösa agenser

Gammagard S/D produceras ur human plasma. Vid bruk av humant blod eller plasma för läkemedelstillverkning utnyttjas standardåtgärder för att förhindra överföring av infektiösa agenser. De blodgivare som används väljs ut noggrant och test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för att inaktivera/eller eliminera virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots det kan risken för överföring av infektiösa agenser inte helt uteslutas när läkemedel framställda av humant blod eller human plasma administreras. Detta gäller även nya, hittills okända virus och andra patogener.

De åtgärder som vidtas anses vara effektiva mot höljeförsedda virus som humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV) samt icke-höljeförsedda virus som hepatit A-virus (HAV) och parvovirus B19.

På basen av klinisk erfarenhet överförs hepatit A eller parvovirus B19 inte via immunglobuliner, och det antas också att innehållet av antikroppar i preparatet utgör ett viktigt bidrag till virussäkerheten.

Det är viktigt att varje gång anteckna produktnamn och tillverkningsplats i patientjournalen vid administreringen av Gammagard S/D så att dessa uppgifter finns tillhanda vid behov.

Interferens med serologiska testresultat

Efter infusion av immunglobulin kan den tillfälliga ökningen av vissa passivt överförda antikroppar i patientens blod leda till falskt positiva resultat i serologiska tester, t.ex. hepatit A, hepatit B, mässling och varicella.

Passiv överföring av antikroppar i erytrocytantigenerna, t.ex. A, B, D, kan påverka resultaten av vissa alloantigentest mot röda blodkroppar (t.ex. Coombs test, DAT), retikulocyttest och haptoglobinanalyser.

Administrering av Gammagard S/D kan leda till falskt positiva test för detektering av beta-D-glukaner vid diagnostisering av svampinfektioner. Detta fenomen kan kvarstå också under veckorna efter infusionen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande försvagade virusvacciner

En behandling med immunglobulinpreparat kan minska effekten av levande försvagade virusvacciner som t.ex. mässling, röda hund, påssjuka och vattkoppor för en period på minst 6 veckor och upp till 3 månader efter behandlingen. Efter administrering av Gammagard S/D bör ett intervall på 3 månader förflyta innan vaccination med levande försvagade virusvacciner. Beträffande mässling kan risken för försämrat vaccinationssvar kvarstå i upp till 1 år. Därför bör man mäta antikroppsnivån när mässlingvaccination ges.

Pediatrik population

Inga interaktionsstudier har utförts med Gammagard S/D hos barn.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten av Gammagard S/D vid användning under human graviditet har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar och läkemedlet ska därför endast användas med försiktighet till gravida och ammande kvinnor. IVIg-preparat har visats passera placentan; allra mest under den tredje trimestern. Klinisk erfarenhet av bruk av immunglobuliner tyder på att inga skadliga effekter förväntas under graviditet eller på fostret eller det nyfödda barnet.

Amning

Immunglobuliner utsöndras i bröstmjolk och kan bidra till att skydda det nyfödda barnet mot patogener som infekterar via slemhinna.

Fertilitet

Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder på att inga skadliga effekter på fertiliteten är att vänta.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan försämrans av vissa biverkningar som är förknippade med Gammagard S/D. Patienter som upplever biverkningar under behandlingen bör vänta tills dessa avklingat innan de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Då humana, normala immunglobuliner ges intravenöst har ibland biverkningar som frossa, huvudvärk, yrsel, feber, kräkningar, allergiska reaktioner, illamående, artralgi, lågt blodtryck och måttlig smärta i länd- eller korsryggen konstaterats.

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

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

Ökning av plasmakreatininnivån och/eller akut njursvikt har observerats.

Mycket sällsynta:

Tromboemboliska komplikationer såsom hjärtinfarkt, stroke, lungembolism och djupa ventromboser har observerats.

Det finns kliniska belägg som talar för ett samband mellan tillförsel av IVIg och trombotiska händelser. Den exakta orsaken till detta är inte känd, varför försiktighet ska iakttas då IVIg förskrivs och ges till patienter som har en förhöjd risk för, eller tidigare drabbats av, kardiovaskulär sjukdom eller trombotiska händelser. En högre infusionshastighet kan öka risken för trombotiska biverkningar.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningarna presenteras enligt fallande allvarlighetsgrad (från svåraste till lindrigaste).

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

Biverkningar förknippade med Gammagard S/D

Organsystem enligt MedDRA	Biverkning enligt MedDRA	Frekvens*
----------------------------------	---------------------------------	------------------

Infektioner och infestationer	Influensa	Mindre vanlig
	Aseptisk meningit	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Hemolys, anemi, trombocytopeni, lymfadenopati	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner, anafylaktisk chock, överkänslighet	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Aptitlöshet	Mindre vanlig
Psykiska störningar	Ängest, agitation	Mindre vanlig
	Rastlöshet	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanliga
	Somnolens	Mindre vanliga
	Stroke, TIA, krampanfall, migrän, svindel, parestesier och dysestesi, synkopé, tremor, CNS-blödningar	Ingen känd frekvens
Ögon	Dimsyn	Mindre vanliga
	Retinal kärltrombos, synrubbningar, ögonsmärta, fotofobi	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Palpitationer	Mindre vanliga
	Hjärtinfarkt, cyanos, takykardi, bradykardi	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Hudrodnad	Vanliga
	Förändringar i blodtrycket	Mindre vanliga
	Arteriell trombos, trombos i <i>vena cava</i> , djup ventrombos, tromboflebit, hypotoni, hypertoni, blekhet	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné, epistaxis	Mindre vanliga
	Lungemboli, lungödem, hypoxi, bronkospasmer, väsande andning, hyperventilering, sträv hals, hosta	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Kräkningar, illamående	Vanliga
	Diarré, stomatit, smärtor i bukens övre del, obehagskänslor i magen	Mindre vanliga
	Buksmärtor, dyspepsi	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar	Hepatit (icke-infektiös)	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Urtikaria, pruritus, kallsveit, hyperhidros	Mindre vanliga
	Angioneurotiskt ödem, dermatit, hudrodnad, utslag	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärtor, muskeltkramp, smärtor i extremiteterna	Mindre vanliga
	Artralgi, myalgi	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	Njurinsufficiens	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet, frossa, feber	Vanliga
	Bröstmärtor, sjukdomskänsla, smärta, obehagskänslor i bröstet, främmande känsla i kroppen, köld- eller värmekänsla, influensaliknande symtom, hudrodnad vid injektionsstället, extravasation eller smärta vid injektionsstället	Mindre vanliga
	Reaktioner vid injektionsstället, asteni, ödem	Ingen känd frekvens

Undersökningar	Förhöjt blodtryck	Mindre vanliga
	Positivt Coombs test	Ingen känd frekvens

*baserat på procentuell mängd/infusioner

För information om virussäkerhet, se avsnitt 4.4.

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 övervätskning och hyperviskositet. Denna risk är störst hos äldre patienter eller patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion.

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 huvudsakligen välfungerande immunglobulin G (IgG) med ett brett spektrum av antikroppar mot infektiösa agens.

Humant normalt immunglobulin innehåller de IgG-antikroppar som finns normalt i befolkningen. Det framställs vanligen ur plasmapooler från minst 1 000 donationer. Fördelningen av immunoglobulin G-subklasser motsvarar nästan fördelningen i normal human plasma. Adekvata doser av detta läkemedel kan återställa onormalt låga immunglobulin G-nivåer till normalnivån.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Gammagard S/D har en omedelbar och komplett biotillgänglighet i mottagarens cirkulation efter intravenös administrering. IgG fördelas relativt snabbt i plasma och extravaskulär vätska. Intra- och extravaskulär jämvikt uppnås efter ungefär 3–5 dagar. Halveringstiden för Gammagard S/D är cirka $37,7 \pm 15$ dagar. Denna halveringstid kan variera från patient till patient, speciellt vid primär immunbrist.

IgG och IgG-komplex bryts ned i det retikulo-endoteliala systemets celler.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Säkerheten av Gammagard S/D har demonstrerats i flera (prekliniska) studier. Gängse (prekliniska) studier avseende säkerhetsfarmakologi och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Humant albumin (0,06 g/g IgG), glycin, natriumklorid, glukosmonohydrat, natriumhydroxid och saltsyra.

Vätska:

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Gammagard S/D får ej blandas med andra läkemedelspreparat. Administrering samtidigt med andra läkemedel, som patienten möjligen behandlas med, rekommenderas inte.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Kemisk och fysikalisk hållbarhet för färdigberedd Gammagard S/D-infusionsvätska har visats under 24 timmar vid 2–8 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och -förhållanden före administrering på användarens ansvar, och dessa ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 - 8°C, om inte beredning av lösningen har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas. Injektionsflaskan kan spricka.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartonen. Ljuskänsligt.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen.

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Hållbarhet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulvret och vätskan levereras i injektionsflaskor (av typ I glas) med silikonöverdragna gummiproppar av bromobutyl.

Förpackningarna med 5 g och 10 g innehåller en flaska med vätska för beredning (96 ml, 192 ml), ett sterilt överföringsset och ett sterilt administreringsset med filter.

Gammagard S/D finns att få i förpackningar på 5 g och 10 g. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Fullständig upplösning av pulvret kan kräva totalt 30 minuter. Gammagard S/D infusionsvätska ska uppvärmas till rums- eller kroppstemperatur före administrering.

Färdigberedd lösning ska vara klar eller lätt opalescent samt färglös eller svagt gulskiftande. Använd inte preparatet om lösningen är grumlig eller innehåller fällningar.

Färdigberedd lösning ska inspekteras visuellt före administrering för eventuella partiklar eller missfärgning.

Oanvänd lösning och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

INSTRUKTIONER FÖR BEREDNING

Använd aseptisk teknik.

Förpackningarna 5 g och 10 g

Försäkra dig om att både torrsubstansen Gammagard S/D och vattnet för injektionsvätskor (vätska för beredning) har uppnått rumstemperatur. Denna temperatur behöver hållas tills pulvret är fullständigt löst.

A. Lösning 50 mg/ml (5 %)

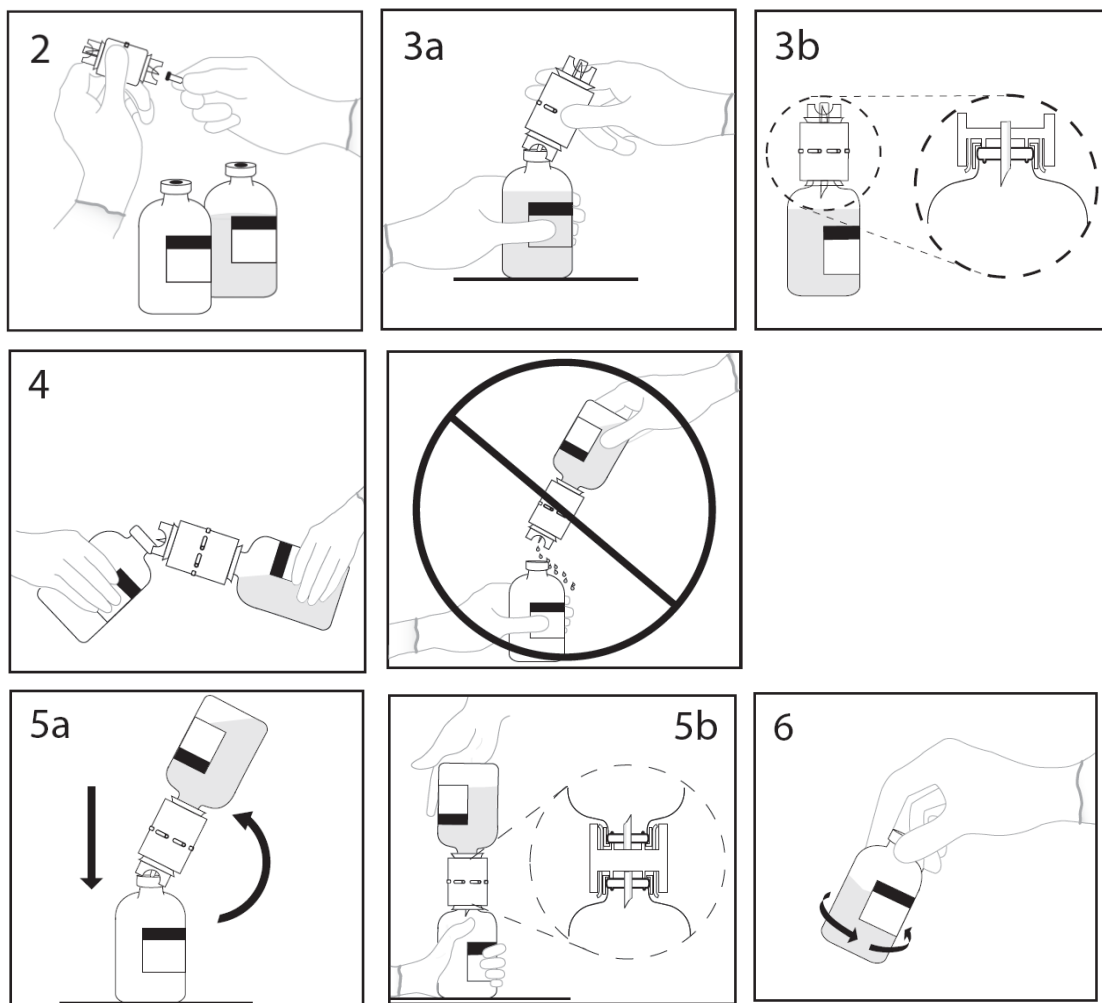
1. Ta bort skyddshättorna från bägge injektionsflaskorna och desinficera gummipropparna.
2. Ta bort skyddet från ena änden av överföringssetet. Vidrör inte spetsen.
3. a. Placera flaskan med vätska för beredning på en plan yta. Stick spetsen på överföringssetet genom mitten av vätskeflaskans propp.
OBS: Om nålen inte penetrerar gummiproppens mitt kan det leda till att proppen rubbas.
b. Säkerställ att flaskmynningen är helt intryckt i överföringssetet genom att trycka hårt nedåt. Håll i överföringssetet, och ta samtidigt bort skyddet från andra änden. Vidrör inte spetsen.
4. Håll flaskan med lösning med överföringssetet fastsatt i vinkel mot pulverflaskan för att förhindra att ingen lösning går förlorad. **OBS: Håll inte flaskan med lösning upp och ner, då detta kan leda till spill.**
5. a. Stick den andra spetsen på överföringssetet genom mitten av pulverflaskans propp och vänd snabbt flaskan med vätska i läge över pulverflaskan för att förhindra att lösning går förlorad.
OBS: Om nålen inte penetrerar gummiproppens mitt kan det leda till att proppen rubbas och vacuumet förloras.
b. Säkerställ att torrsubstansflaskans mynning trycks in helt i överföringssetet genom att trycka flaskan med lösning kraftigt nedåt.
6. När all lösning runnit ned i flaskan med pulver, avlägsna den tomma lösningsflaskan och överföringssetet. Vänd och rotera försiktigt flaskan för att blanda innehållet

OBS: Skaka inte flaskan. Undvik skumbildning.

Kassera överföringssetet efter användning (engångsbruk).

B. Lösning 100 mg/ml (10 %)

1. Ta bort skyddshättorna från bägge injektionsflaskorna och desinficera gummipropparna.
2. För att bereda en 100 mg/ml (10 %) lösning måste halva volymen vätska tas bort. Tabellen nedan visar den volym vätska som ska **tas bort från flaskan** innan överföringssetet sätts fast för att ge en koncentration på 100 mg/ml (10 %). Aseptisk teknik ska användas. Aspirera den överflödiga volymen med hjälp av en steril injektionsnål och spruta. Kassera den fyllda sprutan med vätska.
3. Följ steg 2 - 6 som beskrivits ovan under A med den vätska för beredning som finns kvar i flaskan.



TABELL		
Volym vatten som behöver tas bort		
Pulver	5 g förpackning	10 g förpackning
50 mg/ml (5 %) lösning	Ingen vätska för beredning ska lämnas bort	
100 mg/ml (10 %) lösning	48 ml	96 ml

ADMINISTRERING – använd aseptisk teknik

Förpackningarna 5 g och 10 g

Följ anvisningarna på administreringssetet som finns i förpackningen. Om ett annat set används, se till att filtret är likvärdigt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxalta Innovations GmbH
 Industriestrasse 67
 1221 Wien
 Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10547

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 oktober 1991

Datum för den senaste förnyelsen: 3 oktober 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.1.2022