

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 multipelisiä myeloomaa sairastavilla potilailla, joilla ei ole saatu vastetta pneumokokkrokotukseen.
- Hypogammaglobulinemiassa potilailla allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron jälkeen.
- Synchronisissa AIDSissa, jossa toistuvia bakteeri-infektioita.

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

- Primaarissa idiopaattisessa trombosytopeenissä purppurassa (ITP), kun on suuri vaara vuotoihin tai ennen leikkausta korjaamaan verihiutaleiden 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 uusiutumiseriskiä, 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 tasannevaiheen multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla, joilla ei ole saatu vastetta pneumokokkirokotukseen;
lapset ja nuoret, joilla on synnynnäinen AIDS ja toistuvia bakteeri-infektioita:*

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

Hypogammaglobulinemiapotilailla allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirron jälkeen:

Suosittelu 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 lievittyy.

Guillain–Barré 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.

Annossuosituksset 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 hematopieettisen 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	5–7 päivän ajan
Kawasakin tauti	1,6–2,0 g/kg tai 2 g/kg	useina annoksina 2–5 päivän ajan yhdessä asetyylialisyylihapon kanssa yksi annos yhdessä asetyylialisyylihapon 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 21,7 mg glukoosia annoksessa (0,4 g/ g IgG). Tämä pitää ottaa huomioon erityisesti hoidettaessa potilaita, joilla on latentti 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 immuunoglobuliinia, vaihdettaessa ihmisen normaali immuunoglobuliini-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 kreatiniinipitoisuuden seuranta
- samanaikaisten loop-diureettien käytön välttäminen

Yliherkkyys

Todelliset yliherkkyysoireet 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 osasyynä primaariseen immuunivajavuussairauteen annettavaan IVIg-hoitoon, voi olla lisääntynyt anafylaktisen reaktion vaara. Anafylaksiaa on raportoitu Gammagard S/D-valmisteen käytön yhteydessä, silloinkin kun valmisteen IgA-pitoisuus on matala (ks. kohta 4.8). Potilaille, joilla on ollut vaikea yliherkkyysoire, 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 infusoidessa IVIg-valmistettä ylipainoisille potilaille ja potilaille, joilla on tromboottisten haittavaikutusten 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 haittavaikutuksia voi ilmetä myös ilman tunnettuja riskitekijöitä.

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

Munuaisiin liittyvät komplikaatiot

Vakavia munuaishaittavaikutuksia 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 haittavaikutuksia 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 haittavaikutuksia 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 solupositivisia, runsassoluisia, useampia tuhansia soluja/mm³. Pääasiallisesti solut ovat granulosityyttejä 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 hemolyyysia 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 hemolyyisiriskiä yksittäisellä potilaalla, mutta sen rooli on epävarma.

IVIg-valmisteita saavia potilaita tulee tarkkailla hemolyyysin oireiden varalta.

Selektiivinen IgA puute

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

Runsasproteiinisuus

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

Natriumin saanti

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 -valmistella 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 vastasyntyntä niitä patogeeneja vastaan, jotka tunkeutuvat limakalvon kautta.

Fertiliteetti

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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 suuriannoksen IVIg-hoidon jälkeen tarvittu hemolyyttisen anemian hoitoon verensiirto.

Plasman kreatiinipitoisuuden 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	Esiintyvyysluokka*
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 ravitus	Ruokahaluttomuus	Melko harvinainen
Psykkiset häiriöt	Ahdistus, kiihtymys	Melko harvinainen
	Levottomuus	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Uneliaisuus	Melko harvinainen
	Aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, kohtaus, migreeni, huimaus, tuntoharha ja tuntohäiriö, pyörtyminen, vapina, keskushermoston verenpurkaumat	Tuntematon
Silmät	Sumentunut näkö	Melko harvinainen
	Verkkokalvon verisuonen tukkeuma, näköhäiriö, silmäkipu, valonarkuus	Tuntematon
Sydän	Sydämen tykytytys	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 kudος	Nokkosihottuma, kutina, kylmä hiki, voimakas hikoilu,	Melko harvinainen
	Angioneuroottinen edeema, ihotulehdus, punoitus, ihottuma,	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu, lihaskouristukset, raajojen kipu	Melko harvinainen
	Nivelsärky, lihassärky	Tuntematon

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	Esiintyvyy.luokka*
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-haitta-tasapainon 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

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: immunoserumit 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 retikuloendoteliaalijärjestelmän soluissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Gammagard S/D -valmisteen turvallisuus on osoitettu useissa (ei-klinisissä) tutkimuksissa. Tavanomaisiin farmakologisiin turvallisuus- ja genotoksisuustutkimuksiin perustuvat (ei-kliniiset) 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:

injektionesteisiin 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.

Mikrobiologiselta 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 pakkauskoot

Infuusiokuiva-aine ja liuotin ovat injektio-pulloissa (tyyppi I lasia), joissa silikonoidut bromobutyyli-tulpat.

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 pakkauskokoja ei mahdollisesti ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle 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 injektioneiteisiin käytettävä vesi (liuotin) ovat huoneenlämpöisiä. Tämä lämpötila on tarpeen kunnes infuusiokuiva-aine on täysin liennut.

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

1. Poista molempien injektio-pullojen suojakorkit ja desinfioi tulpat.
2. Poista suojus siirtolaitteen toisesta päästä. Älä koske kärkeen.
3.
 - a. Aseta liuotinpullo tasaiselle alustalle. Työnnä siirtolaitteen kärki liuotinpulloon tulpan keskiosan läpi.
Huom. Jos kärki ei mene tulpan läpi keskeltä tulppaa, tulppa voi siirtyä paikaltaan.
 - b. Varmistu, että pullon suosa on kunnollisesti siirtolaitteen sisällä painamalla siirtolaitetta lujasti alaspäin.

Samalla kun pidät siirtolaitteesta kiinni, poista suojus toisesta päästä. Älä koske kärkeen.

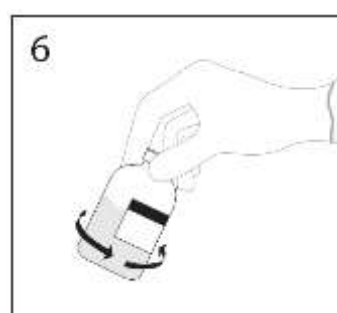
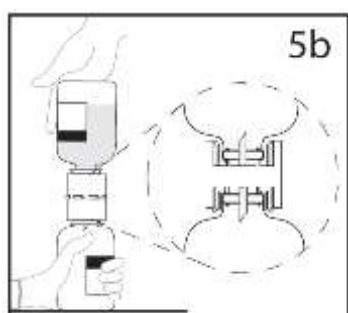
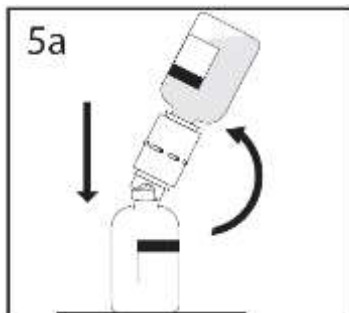
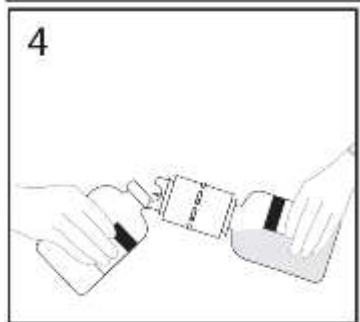
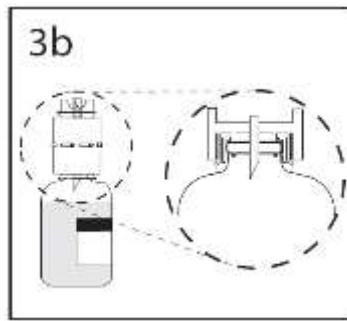
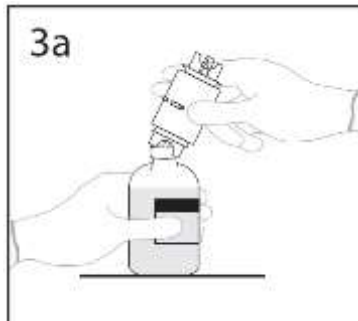
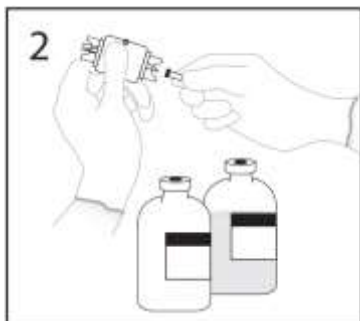
4. Pidä liuotinpulloa ja siinä kiinni olevaa siirtolaitetta kulma-asennossa infuusiokuiva-ainepulloon nähden, jotta liuotinta ei valu hukkaan.
Huom. Älä pidä liuotinpulloa ylösalaisin, koska tällöin liuotinta voi valua hukkaan.
5. a. Työnnä siirtolaitteen vapaa kärki infuusiokuiva-ainepullon tulpan läpi 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.
b. Varmistu, että infuusiokuiva-ainepullon suosa on täysin siirtolaitteen sisällä painamalla lujasti liuotinpulloa, jossa on siirtolaite, alaspäin.
6. 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

1. 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 liuotinpullost**a 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	2,5 g pakkaus	5 g pakkaus	10 g pakkaus
50 mg/ml (5 %)	Älä poista	liuotinta	lainkaan
liuos			
100 mg/ml (10 %)	25 ml	48 ml	96 ml
liuos			

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. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxalta Innovations GmbH
 Industriestrasse 67
 1221 Wien
 Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10547

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.10.1991/18.8.1998/3.10.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.11.2018