

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nanogam 100 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

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

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

IgG-alaluokkien jakauma on seuraava (keskimääräiset arvot):

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

IgA-pitoisuus on korkeintaan 12 mikrogrammaa/ml.

Valmistettu luovuttajien plasmasta.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: glukoosi

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Liuos on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos ja annostusohjelma määräytyvät käyttöaiheen mukaan.

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

Seuraavat annostusohjelmat ovat ohjeellisia.

KORVAUSHOITO

Hoidon aloittaa ja sitä valvoo immuunipuutosten hoitoon perehtynyt lääkäri.

Korvaushoito primaareissa immuunipuutosoireyhtymissä

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

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

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

Sekundaariset immuunipuutokset (määritelmä kohdassa 4.1)

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

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

IMMUNOMODULAATIO

Primaarinen immuunitrombositopenia

Hoitoaikatauluissa on 2 vaihtoehtoa:

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

Hoito voidaan toistaa, jos potilaalla esiintyy relapsi.

Guillain-Barrén oireyhtymä

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

Kawasakin tauti

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

Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia (CIDP)

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

Ylläpitoannokset:

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

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

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

Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN)

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

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

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

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

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto annossuosituksista:

Käyttöaihe	Annos	Infusioiden antoväli
Korvaushoito		
Primaarit immuunipuutosoireyhtymät	Aloituseros: 0,4–0,8 g/kg Ylläpitoannos: 0,2–0,8 g/kg	3–4 viikon välein
Sekundaariset immuunipuutokset (määritelmä kohdassa 4.1)	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein
Immunomodulaatio		
Primaarinen immuunitrombosytopenia	0,8–1 g/kg tai 0,4 g/kg/vrk	ensimmäisenä päivänä, mahdollinen toisto kerran 3 päivän kuluessa 2–5 päivän ajan
Guillain-Barrén oireyhtymä	0,4 g/kg/vrk	5 päivän ajan
Kawasakin tauti	2 g/kg	yhtenä annoksena asetyyllisälisyylihapon kanssa
Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (CIDP)	Aloituseros: 2 g/kg Ylläpitoannos: 1 g/kg	jaettuina annoksina 2– 5 päivänä 1–2 päivänä 3 viikon välein
Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN)	Aloituseros: 2 g/kg Ylläpitoannos: 1 g/kg	2–5 peräkkäisenä päivänä 2–4 viikon välein

	tai 2 g/kg	tai 2–5 päivänä 4–8 viikon välein
--	---------------	--------------------------------------

Pediatriset potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

Tiedossa ei ole seikkoja, jotka edellyttäisivät annoksen säätämistä.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Iäkkäät

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

Antotapa

Laskimoon.

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

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

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

4.3 Vasta-aiheet

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annettavan lääkevalmisteen nimi ja eränumero kirjattava selkeästi.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Mahdolliset komplikaatiot voidaan usein välttää varmistamalla, että:

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

IVIg:n anto edellyttää kaikilla potilailla

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

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

Infuusioreaktiot

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

Haittavaikutuksia voi esiintyä yleisemmin:

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

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktiot ovat harvinaisia.

Anafylaksiaa voi kehittyä potilaille

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

Sokin saanutta potilasta hoidetaan yleisten sokinhoito-ohjeiden mukaisesti.

Tromboembolia

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

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

Akuutti munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Hyponatremia

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

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

Akuutti hyponatremia voi aiheuttaa akuuttia aivoturvotusta ja hengenvaarallisen aivovamman.

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

Aseptinen aivokalvotulehdusoireyhtymä (AMS)

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

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

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

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

Hemolyyttinen anemia

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

Neutropenia/leukopenia

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

Keuhkojen äkillinen verensiirtovaurio (TRALI)

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

Vaikutukset serologisten määritysten tuloksiin

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

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

Taudinaiheuttajien siirtyminen

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

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Elävät heikennetyt rokotteet

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

Lääkkeet, jotka voivat lisätä hyponatremian riskiä

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

Loop-diureetit

Samanaikaista loop-diureettien käyttöä on vältettävä.

Pediatriset potilaat

Luetellut yhteisvaikutukset koskevat sekä lapsia että aikuisia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

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

Raskaus

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

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

Imetys

Immunoglobuliinit erittyvät rintamaitoon. Ei ole odotettavissa haitallisia vaikutuksia rintamaitoa saaviin vastasyntyneisiin tai pikkulapsiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

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

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

Kliiniset tutkimukset

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

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

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

Haittavaikutustaulukko

Seuraavan taulukon tiedot esitetään MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen (SOC- ja Preferred Term -taso) mukaisesti). Esiintymistiheydet on arvioitu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen

($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat Nanogam-valmisteen markkinoille tulon jälkeisiin tietoihin.

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

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

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-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

Yliannostus saattaa johtaa nesteylikuormitukseen ja hyperviskositeettiin erityisesti riskiryhmiin kuuluvilla potilailla, kuten vanhuksilla ja potilailla, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

Vaikutusmekanismeja muissa käyttöaiheissa kuin korvaushoidossa ei täysin tunneta.

Kliiniset tutkimukset

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokineetiikka

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

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

IgG ja IgG-kompleksit hajotetaan retikuloendoteliaalijärjestelmän soluissa.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glukoosimonohydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden eikä muiden IVIg-valmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

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

6.4 Säilytys

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

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

10 ml (1 g) liuosta injektio­pullo­ssa (tyypin II lasi), jossa kumitulppa (bromobutyyli) sekä kapseli.
25 ml (2,5 g) liuosta injektio­pullo­ssa (tyypin II lasi), jossa kumitulppa (bromobutyyli) sekä kapseli.
50 ml (5 g) liuosta injektio­pullo­ssa (tyypin II lasi), jossa kumitulppa (bromobutyyli) sekä kapseli.
100 ml (10 g) liuosta injektio­pullo­ssa (tyypin II lasi), jossa kumitulppa (bromobutyyli) sekä kapseli.
200 ml (20 g) liuosta injektio­pullo­ssa (tyypin II lasi), jossa kumitulppa (bromobutyyli) sekä kapseli.
300 ml (30 g) liuosta injektio­pullo­ssa (tyypin II lasi), jossa kumitulppa (bromobutyyli) sekä kapseli.

Pakkauksessa on 1 pullo.

Kaikkia pakkauskoikoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33734

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.10.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.03.2019