

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gamunex 100 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

Yksi ml sisältää:

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

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

Yksi 50 ml:n injektiopullo sisältää: 5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 100 ml:n injektiopullo sisältää: 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 200 ml:n injektiopullo sisältää: 20 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

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

IgG-alaluokat jakautuvat seuraavasti (keskimääräiset arvot):

IgG₁ 62,8 %

IgG₂ 29,7 %

IgG₃ 4,8 %

IgG₄2,7 %

IgA-sisältö enintään 84 mikrogrammaa/ml.

Tehty ihmisten luovuttamasta plasmasta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per enintään 2 g/kg per suurin kerta-annos eli se on olennaisesti natriumiton.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

- Primaariset immuunipuutosoireyhtymät, joihin liittyy vasta-aineiden tuoton häiriö (ks. kohta 4.4).
- Hypogammaglobulinemia ja uusiutuvat bakteeri-infektiot kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla, joilla antibioottihoito ei ole tehonnut.
- Hypogammaglobulinemia ja uusiutuvat bakteeri-infektiot tasannevaiheessa olevilla multipple myelooma -potilailla, joilla pneumokokkirokotus ei ole tehonnut.
- Hypogammaglobulinemia allogeenisen luuytimen kantasolusiirron jälkeen (HSCT).
- Synnynnäinen AIDS, johon liittyy toistuvia bakteeri-infektioita.

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

- Idiopaattinen trombosytopeeninen purppura (ITP) potilailla, joilla on suuri vuotoriski tai joiden trombosyyttimäärä on korjattava ennen leikkaustoimenpidettä.
- Guillain-Barrén oireyhtymä.
- Kawasakin tauti.
- Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia (CIDP).

4.2 Annostus ja antotapa

Immuunipuutteen hoitoon perehtyneen lääkärin tulee aloittaa ja seurata korvaushoitoa.

Annostus

Annos sekä infuusioiden välinen aika riippuvat lääkkeen käyttöaiheesta.

Jos kyseessä on korvaushoito, annostus sovitetaan farmakokineettisten muuttujien ja kliinisen vasteen mukaan. Seuraavassa esitetään annossuosituksia.

Korvaushoito primaarisessa immuunipuutosoireyhtymässä

Annos tulee sovittaa niin, että pienin IgG-pitoisuus (mitattuna ennen seuraavaa infuusiota) on vähintään 5–6 g/l. Tasapainon saavuttamiseen kuluu 3–6 kuukautta hoidon alusta. Suositeltu alkuannos on 0,4–0,8 g/kg kerran annettuna. Tämän jälkeen annos on vähintään 0,2 g/kg ja antoväli on 3–4 viikkoa.

Tarvittava annos on n. 0,2–0,8 g/kg/kuukausi, jotta pienin IgG-pitoisuus olisi 5–6 g/l. Vakaan tilan saavuttamisen jälkeen annosten väli on 3–4 viikkoa. Infektioiden yhteydessä pienimmät pitoisuudet tulisi mitata ja arvioida. Annoksen suurentaminen ja korkeampien minimipitoisuuksien saavuttaminen voi olla tarpeen infektioiden määrän vähentämiseksi.

Hypogammaglobulinemia ja uusiutuvat bakteeri-infektiot kroonista lymfaattista leukemiasairastavilla potilailla, joilla estohoito antibiooteilla ei ole tehonnut; hypogammaglobulinemia ja uusiutuvat bakteeri-infektiot tasannevaiheessa olevilla multippeli myelooma-potilailla, joilla pneumokokkrokotus ei ole tehonnut; synnynnäinen AIDS, johon liittyy toistuvia bakteeri-infektioita

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

Hypogammaglobulinemia allogeenisen luuytimen kantasolusiirron jälkeen

Suositusannos on 0,2–0,4 g/kg 3–4 viikon välein. Pienimpien pitoisuuksien tulisi olla yli 5 g/l.

Idiopaattinen trombosytopeeninen purppura

Kaksi vaihtoehtoista hoito-ohjetta:

- 0,8–1 g/kg ensimmäisenä päivänä; annos voidaan toistaa kerran kolmen päivän kuluessa
- 0,4 g/kg päivittäin 2–5 päivänä

Hoito voidaan uusia, jos verihiutalepitoisuus pienenee uudelleen.

Guillain-Barrén oireyhtymä

0,4 g/kg päivittäin 5 päivän ajan.

Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia

Kyllästysannos 2 g/kg (20 ml/kg) jaettuina annoksina 2–4 peräkkäisen päivän aikana. Ylläpitoannos 1 g/kg (10 ml/kg) yhden vuorokauden aikana tai jaettuna kahteen 0,5 g/kg -annokseen (5 ml/kg) kahtena peräkkäisenä päivänä joka 3. viikko.

Lasten kroonisen tulehduksellisen demyelinoivan polyneuropatian hoitamisesta laskimoon annettavalla immunoglobuliinilla on vain vähän kokemuksia.

Gamunex 100 mg/ml-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ollut riittävästi 65-vuotiaita tai vanhempia potilaita, jotta hoidon vaikutusta olisi voitu arvioida tarkasti.

Kawasakin tauti

Annos on 1,6–2,0 g/kg jaettuina annoksina 2–5 päivän aikana tai 2,0 g/kg kerta-annoksena. Potilaiden tulisi saada samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa.

Annossuosituksen yhteenveto on seuraavassa taulukossa:

Käyttöaihe	Annos	Antoväli
Korvaushoito primaarisissa immuunipuutostiloissa	aloitusannos: 0,4–0,8 g/kg tämän jälkeen: 0,2–0,8 g/kg	3–4 viikon välein, jotta seerumin pienimmäksi IgG-pitoisuudeksi saadaan vähintään 5–6 g/l
Korvaushoito sekundaarisissa immuunipuutostiloissa	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein, jotta seerumin pienimmäksi IgG-pitoisuudeksi saadaan vähintään 5–6 g/l
Syynnäinen AIDS	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein
Hypogammaglobulinemia (< 4 g/l) potilailla, jotka ovat saaneet allogeenisen kantasolusiirron	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein, jotta seerumin pienimmäksi IgG-pitoisuudeksi saadaan yli 5 g/l
Immunomodulaatio:		
- Idiopaattinen trombosytopeninen purppura	0,8–1 g/kg tai 0,4 g/kg/vrk	1. päivänä, mahdollisesti toistaen kerran 3 päivän kuluessa 2–5 peräkkäisenä päivänä
- Guillain-Barrén oireyhtymä	0,4 g/kg/vrk	5 päivänä
- Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia [#]	kyllästysannos 2 g/kg ylläpitoannos 1 g/kg	jaettuina annoksina 2–4 peräkkäisenä päivänä yhden päivän aikana tai jaettuna kahteen 0,5 g/kg (5 ml/kg) annokseen 2 peräkkäisenä päivänä joka 3. viikko

- Kawasakin tauti	1,6–2 g/kg tai 2 g/kg	jaettuina annoksina 2–5 vrk:n aikana yhdessä asetyyilisalisyylihappohoidon kanssa kerta-annoksena asetyyilisalisyylihappohoidon kanssa
-------------------	---------------------------------	---

Annos perustuu Gamunex 100 mg/ml -valmisteella tehtyyn kliiniseen tutkimukseen. Lääkärin tulee harkita yli 48 viikkoa kestävä hoidon pituus potilaan hoidosta ja ylläpito hoidosta saaman pitkäaikaisen vasteen perusteella.

Annostusta ja annosten väliä voi olla tarpeen muuttaa taudin yksilöllisen kulun mukaan.

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Laskimoon.

Ihmisen normaalin immunoglobuliinin infuusionopeus on aluksi 0,6–1,2 ml/kg/h puolen tunnin ajan. Jos potilas sietää infuusion hyvin (ks. kohta 4.4), infuusionopeutta voi asteittain suurentaa korkeintaan nopeuteen 4,8–8,4 ml/kg/h.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, erityisesti jos potilaalla on IgA-vasta-aineita.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Gamunex 100 mg/ml -valmistetta ei saa sekoittaa muihin infuusioliuoksiin (esim. keittosuolaliuokseen) eikä muihin lääkkeisiin. Jos valmistetta on laimennettava ennen infuusiota, voidaan laimentamiseen käyttää 50 mg/ml glukoosiliuosta. Kuitenkin jos potilaalla on piilevä diabetes (missä voi esiintyä ohimenevästi sokeria virtsassa) tai jos potilaan ruokavaliassa on glukoosirajoitus, 50 mg/ml glukoosiliuoksen vaikutusta on seurattava tarkoin. Katso myös akuuttia munuaisten vajaatoimintaa koskeva varoitus.

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

Tietty haittavaikutukset voivat liittyä infuusionopeuteen. Kohdassa 4.2 mainittuja suositeltuja infuusionopeuksia tulee noudattaa tarkoin. Potilaita tulee seurata tarkoin ja tarkkailla huolellisesti oireiden havaitsemiseksi koko infuusion ajan.

Tiettyjä haittavaikutuksia voi ilmaantua tavallista useammin

- jos infuusionopeus on suuri
- jos potilas saa ihmisen normaalia immunoglobuliinia ensimmäistä kertaa tai immunoglobuliinivalmistetta poikkeustapauksessa vaihdetaan tai jos hoitojen välillä on ollut pitkä aika.

Mahdollisia komplikaatioita voidaan usein välttää seuraavasti:

- on varmistettava, että potilas ei ole yliherkkä ihmisen normaalille immunoglobuliinille. Tämä tapahtuu infusoimalla alkuun hitaasti (0,1 ml/kg/h).
- on varmistettava, että potilasta seurataan tarkoin koko infuusion ajan mahdollisten oireiden varalta. On erityisesti tarkkailtava potilaita, jotka saavat ihmisen immunoglobuliinia ensimmäistä kertaa tai jos kyseessä on eri immunoglobuliini kuin aikaisemmalla infuusioikerralla tai jos potilas ei ole saanut immunoglobuliinia pitkään aikaan. Näissä tapauksissa potilaan tilaa on seurattava koko ensimmäisen infuusion ajan ja vielä tunti sen päätyttyä mahdollisten haittavaikutusten varalta. Kaikkia muita potilaita tulee seurata vähintään 20 minuutin ajan infuusion päättymisen jälkeen.

Jos haittavaikutuksia ilmaantuu, infuusionopeutta on hidastettava tai infuusio on keskeytettävä. Tarvittava hoito riippuu haittavaikutusten luonteesta ja oireiden vaikeusasteesta. Jos potilaalle ilmaantuu anafylaktinen sokki, asianmukainen lääketieteellinen sokin hoito on aloitettava.

Laskimoon annettavien immunoglobuliinihoitojen yhteydessä kaikilla potilailla

- on turvattava ennen immunoglobuliinihoitoa riittävä nesteytys
- on seurattava virtsan eritystä
- on seurattava seerumin kreatiniinipitoisuutta
- on vältettävä samanaikaista loop-diureettien käyttöä.

Yliherkkyys

Todelliset yliherkkyysreaktiot ovat harvinaisia. Niitä voi esiintyä potilailla, joilla on anti-IgA-vastaaineita.

Laskimoon annettava immunoglobuliini (IVIg) ei ole tarkoitettu potilaille, joilla on selektiivinen IgA:n puute, missä IgA:n vajaus on ainoa poikkeavuus.

Ihmisen normaali immunoglobuliini voi harvoin aiheuttaa verenpaineen alenemisen ja anafylaktisen reaktion, myös potilailla jotka ovat aiemmin sietäneet hoidon ihmisen normaalilla immunoglobuliinilla.

Tromboembolia

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

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

Akuutti munuaisten vajaatoiminta

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

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

IVIg-valmisteita on annettava mahdollisimman hitaalla infuusionopeudella ja soveltuvalla annoksella potilaille, joilla on akuutin munuaisten vajaatoiminnan vaara.

Aseptinen meningiitti -oireyhtymä (AMS)

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

Hemolyyttinen anemia

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

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

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

Serologisten testien häiriintyminen

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

Tarttuvat taudinaiheuttajat

Kun valmistetaan lääkkeitä ihmisen verestä tai plasmasta, tietyt turvatoimenpiteet ovat välttämättömiä. Näitä toimenpiteitä ovat veren ja plasman luovuttajien valinta, kunkin luovutetun veri- tai

plasmayksikön testaaminen ja lisäksi varmistus yksiköitä yhdistettäessä, ettei ole merkkejä viruksista taikka infektioista. Varotoimenpiteitä virusten poistamiseksi tai inaktivoimiseksi noudatetaan myös veren tai plasman käsittelyprosessin aikana. Valmistettaessa lääkkeitä ihmisen verestä tai plasmasta ei näistä turvatoimista huolimatta voida aivan kokonaan poistaa siirtyvän infektion mahdollisuutta. Tämä koskee myös nykyisellään tuntemattomia ja kehitysmässä olevia viruksia sekä muita patogeenejä.

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Elävät heikennetyt rokotteet

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

Pediatriset potilaat

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja siksi sitä tulee antaa varoen raskaana oleville naisille ja imettäville äideille. IVIg-

valmisteiden on osoitettu läpäisevän istukan, etenkin kolmannella raskauskolmanneksella. Kliiniset kokemukset immunoglobuliinien käytöstä viittaavat siihen, ettei haitallisia vaikutuksia raskauden kulkuun tai sikiöön ja vastasyntyneeseen oletettavasti esiinny.

Imetys

Immunoglobuliinit erittyvät rintamaitoon ja voivat näin ollen osaltaan suojata vastasyntynyttä taudinaiheuttajilta, jotka pääsevät elimistöön limakalvojen kautta.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Jotkut Gamunex 100 mg/ml:n käyttöön liittyvät haittavaikutukset voivat haitata ajamista ja koneiden käyttöä. Potilaiden, joilla esiintyy haittavaikutuksia hoidon aikana, tulisi odottaa niiden häviämistä ennen ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

Joskus saattaa esiintyä haittavaikutuksina vilunväristyksiä, päänsärkyä, huimausta, kuumetta, oksentelua, allergisia reaktioita, pahoinvointia, nivelkipua, matalaa verenpainetta ja kohtalaista selkäsärkyä.

Ihmisen normaalit immunoglobuliinit voivat harvoin aiheuttaa äkillisen verenpaineen laskun, ja yksittäistapauksissa voi ilmaantua anafylaktinen sokki, vaikka potilaalla ei olisi aikaisempina antokertoina havaittu yliherkkyyttä.

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) – esiintymistiheys tuntematon). Korjautuvia hemolyyttisiä reaktioita on kuvattu etenkin potilailla, joiden veriryhmä on A, B ja AB. Suuriannoksisen IVIg-hoidon yhteydessä voi harvoin kehittyä verensiirtoa vaativa hemolyyttinen anemia (ks. myös kohta 4.4).

Seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista ja/tai akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on havaittu.

Hyvin harvoin: Tromboembolisia reaktioita, kuten sydäninfarkteja, aivohalvauksia, keuhkoembolioita ja syviä laskimotrombooseja.

Infektioturvallisuus, ks. kohta 4.4.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmän mukaisesti. Esiintymistiheys on arvioitu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutusten esiintymistiheys Gamunex 100 mg/ml:n kliinisissä tutkimuksissa

MedDRA-elinjärjestelmä	MedDRA-sanaston mukainen haitta	Haittavaikutuksen yleisyys
Infektiot	Sinuiitti	Harvinainen
Veri ja imukudos	Hemolyyttinen anemia	Harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Ahdistuneisuus	Harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Huimaus	Melko harvinainen
	Käheys	Harvinainen
Sydän	Rintakipu	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hypertensio, hypotensio	Melko harvinainen
	Kasvojen ja kaulan punoitus	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Kurkkukipu, yskä, nenän tukkoisuus, hengityksen vinkuna	Melko harvinainen
	Hengenahdistus	Harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Mahakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu	Melko harvinainen
	Ruoansulatusvaivat	Harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Urtikaria, dermatiitti, kutina, ihottuma	Melko harvinainen
	Ihon kuoriutuminen, kämmenten punoitus	Harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu, selkäkipu, niskakipu, olkapääkipu	Melko harvinainen
	Lihassärky, luustolihasjen jäykkyys	Harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Yleinen
	Influenssan kaltainen sairaus, huonovointisuus, väsymys, vilunväristykset, heikotus, pistoskohdan reaktio	Melko harvinainen
Tutkimukset	Vähentynyt veren valkosolumäärä	Melko harvinainen
	Pientynyt hemoglobiinipitoisuus	Harvinainen
Vammat ja myrkytykset	Ruhjevamma	Harvinainen

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostus voi aiheuttaa hypervolemiaa ja hyperviskositeettioireyhtymän, erityisesti riskiryhmän potilaille, mukaan lukien iäkkäät potilaat, sekä potilaille, joiden sydämen ja munuaisten toiminta on heikentynyt.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunoseerumit ja immunoglobuliinit, Ihmisen normaali immunoglobuliini intravaskulaariseen käyttöön, ATC-koodi: J06BA02.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää muokkaamatonta ihmisen immunoglobuliini G:tä (IgG), joka sisältää laajan kirjon eri vasta-aineita infektioiden aiheuttajia vastaan.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää IgG-vasta-aineita, joita on normaaliväestössä. Sen valmistukseen käytetään vähintään tuhannen luovuttajan plasmaa. Valmisteen immunoglobuliini-G-alaluokkajakauma vastaa ihmisplasman alaluokkajakaumaa. Tällä valmisteella voidaan sopivaa annostusta käyttäen palauttaa potilaan poikkeavan pieni IgG-pitoisuus viitealueelle. Valmisteen vaikutusmekanismia muiden käyttöaiheiden osalta kuin korvaushoidon osalta ei vielä ole tutkittu perusteellisesti, mutta sen tiedetään vaikuttavan immunomodulatorisesti.

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

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

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

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

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

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

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

Ensisijaiset päätteapahtumat ja muut ICE-tutkimuksen tulokset

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

¹ Positiivinen luku osoittaa paranemista

² Negatiivinen luku osoittaa paranemista

³ MRC: Medical Research Council

⁴ ISS: INCAT-tuntoaistiasteikon summa

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

5.2 Farmakokineetiikka

Laskimoon antamisen jälkeen ihmisen normaali immunoglobuliini on heti ja kokonaan hyödynnettävissä potilaan verenkierrossa. Valmiste jakautuu plasman ja ekstravaskulaariseen kesken melko nopeasti ja noin 3–5 vuorokauden kuluttua on saavutettu tasapaino intravaskulaarisen ja ekstravaskulaarisen tilan välille.

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

Immunoglobuliinit ja IgG-kompleksit hajoavat retikuloendoteliaalijärjestelmän soluissa.

Pediatriset potilaat

Valmisteiden farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei pediatrisilla potilailla oletettavasti ole eroavuuksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glysiini, injektioneisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

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

Lääkkeen voi säilyttää ulkopakkauksessaan enintään 6 kuukauden ajan huoneenlämmössä (alle 25 °C).

Valmisteen kesto aika päättyy tämän 6 kuukauden jälkeen. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on merkittävä ulkopakkaukseen. Uusi viimeinen käyttöpäivä ei voi olla pakkauksiin painettua viimeistä käyttöpäivää myöhäisempi päivämäärä. Valmiste on joko käytettävä ennen viimeistä käyttöpäivää tai hävitettävä. Valmistetta ei enää tämän jälkeen saa säilyttää jääkaapissa eikä pakastaa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Liuos laskimoon annettavaa infuusiota varten tyyppin I tai II lasisissa injektiopulloissa, joissa klooributyylitulpat.

Pakkauskoot: 10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml, 400 ml; sairaalapakkauksia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Valmiste pitää ennen käyttöä lämmittää huoneenlämpöön tai kehon lämpötilaan. Liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opalisoivaa ja väritöntä tai vaaleankeltaista. Sameaa tai sakkautumia sisältävää liuosta ei tule käyttää. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Pakkauksen avaamisen jälkeen valmiste on käytettävä heti. Tämän jälkeen valmistetta ei saa säilyttää jääkaapissakaan mahdollisen mikrobikontaminaation vuoksi.

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

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

Gamunex 100 mg/ml:n infuusioletkut voidaan huuhdella 50 mg/ml glukoosiliuoksella tai natriumkloridiliuoksella (9 mg/ml) eikä niitä saa huuhdella hepariinilla.

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

21978

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.9.2006

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.6.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.09.2018

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

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



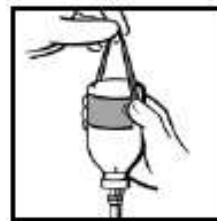
Kuva 1



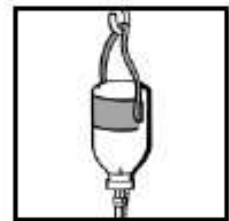
Kuva 2



Kuva 3



Kuva 4



Kuva. 5