

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nanogam 50 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

1 ml sisältää 50 mg ihmisen normaalia immunoglobuliinia
(puhtaus vähintään 95 % IgG:tä)

Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää: 1 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
Yksi 50 ml:n injektiopullo sisältää: 2,5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
Yksi 100 ml:n injektiopullo sisältää: 5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
Yksi 200 ml:n injektiopullo sisältää: 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia
Yksi 400 ml:n injektiopullo sisältää: 20 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

IgG-alaluokkien jakauma on seuraava (keskimääräiset arvot):

IgG ₁	54–70 %
IgG ₂	29–45 %
IgG ₃	1–4 %
IgG ₄	0–0,5 %

IgA-pitoisuus on korkeintaan 6 mikrogrammaa/ml.

Valmistettu luovuttajien plasmasta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Liuos on kirkas tai hieman opaalinainen, väritön tai vaaleankeltainen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

- Primaarit immuunipuutosoireyhtymät, joissa vasta-aineiden tuotanto on heikentynyt (ks. kohta 4.4).
- Hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteeri-infektiot potilailla, joilla on krooninen lymfosyyttinen leukemia ja joilla antibioottiprofylaksi on epäonnistunut.
- Hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteeri-infektiot tasannevaiheen multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, joilla ei ole saatu vastetta pneumokokkrokotukseen.
- Hypogammaglobulinemia allogeenisen hematopoettisen kantasolusiirron jälkeen.
- Synnynnäinen AIDS ja toistuvat bakteeri-infektiot.

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

- Primaarinen immuunitrombosytopenia (ITP) potilailla, joilla on suuri verenvuotoriski, tai ennen kirurgista toimenpidettä verihiutalemäärän korjaamiseksi.
- Guillain-Barrén oireyhtymä.
- Kawasakin tauti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos ja annostusohjelma määräytyvät käyttöaiheen mukaan.

KORVAUSHOITO

Hoidon aloittaa ja sitä valvoo immuunipuutosten hoitoon perehtynyt lääkäri.

Korvaushoidossa annostus saattaa olla tarpeen määrittää jokaiselle potilaalle yksilöllisesti farmakokineettisen ja kliinisen vasteen mukaan. Seuraavat annostusohjelmat ovat ohjeellisia.

Korvaushoito primaareissa immuunipuutosoireyhtymissä

Annostusohjelman avulla tulisi saavuttaa vähintään 5–6 g/l:n IgG-pohjataso (mitataan ennen seuraavaa infuusiota). Hoidon aloittamisesta tasapainotilan saavuttamiseen 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.

Pohjataso 5–6 g/l saavuttamiseen tarvittava annos on suuruusluokaltaan 0,2–0,8 g/kg/kk. Vakaan tilan saavuttamisen jälkeen annosväli on 3–4 viikkoa.

Pohjatasot on mitattava ja arvioitava infektioiden esiintymisen yhteydessä. Infektiomäärien pienentämiseksi voi olla tarpeen suurentaa annosta ja tähdätä korkeampiin pohjatasoihin.

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

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

Hypogammaglobulinemia potilailla allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirron jälkeen

Suosittelut annos on 0,2–0,4 g/kg 3–4 viikon välein. Pohjatasojen tulee pysyä yli 5 g:ssa/l.

IMMUNOMODULAATIO

Primaarinen immuunitrombosytopenia

Hoitoaikatauluissa on 2 vaihtoehtoa:

- 0,8–1,0 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.

Kawasakin tauti

1,6–2,0 g/kg on annettava useana annoksena 2–5 päivän ajan tai 2,0 g/kg yhtenä annoksena. Potilaille olisi annettava samanaikaisesti asetyylisalisyylihappolääkitys.

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto annossuosituksista:

Käyttöaihe	Annos	Infuusioiden antoväli
<i>KORVAUSHOITO</i>		
Primaarit immuunipuutosoireyhtymät, joissa vasta-aineiden tuotanto on heikentynyt	- aloitusannos: 0,4–0,8 g/kg - tämän jälkeen: 0,2–0,8 g/kg	3–4 viikon välein vähintään 5–6 g/l:n IgG-pohjatason saavuttamiseksi
Hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteerinfektiot potilailla, joilla on krooninen lymfosyyttinen leukemia ja joilla antibioottiprofylaksi on epäonnistunut.	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein vähintään 5–6 g/l:n IgG-pohjatason saavuttamiseksi
Hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteerinfektiot tasannevaiheen multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, joilla ei ole saatu vastetta pneumokokkirokotukseen.	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein vähintään 5–6 g/l:n IgG-pohjatason saavuttamiseksi
Hypogammaglobulinemia allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirron jälkeen	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein yli 5 g/l:n IgG-pohjatason saavuttamiseksi
Synnynnäinen AIDS ja toistuvat bakteerinfektiot	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein
<i>IMMUNOMODULAATIO</i>		
Primaarinen immuunitrombosytopenia (ITP) potilailla, joilla on suuri verenvuotoriski, tai ennen kirurgista toimenpidettä verihäiriökorjaamiseksi.	0,8–1,0 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	1,6–2,0 g/kg tai 2,0 g/kg	useana annoksena 2–5 päivän ajan asetyylisalisyylihapon kanssa yhtenä annoksena asetyylisalisyylihapon kanssa

Pediatriiset potilaat

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

Antotapa

Laskimoon.

Ihmisen normaali immunoglobuliini annetaan infuusiona laskimoon alkaen nopeudella 0,5 ml/kg/h 20 minuutin ajan. Jos valmiste on hyvin siedetty (ks. kohta 4.4), 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.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyys ihmisen immunoglobuliineille, etenkin kun potilaan veressä on IgA-vasta-aineita.

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.

Tietyt vakavat haittavaikutukset saattavat olla riippuvaisia valmisteen infuusionopeudesta. Kohdassa 4.2 annettua infuusionopeussuositusta on noudatettava tarkoin. Potilaita on seurattava tarkoin oireiden varalta koko infuusion annon ajan.

Tiettyjä haittavaikutuksia voi esiintyä yleisemmin:

- suuren infuusionopeuden yhteydessä
- potilailla, jotka saavat ihmisen normaalia immunoglobuliinia ensi kertaa, tai harvinaisissa tapauksissa, kun valmistetta vaihdetaan, tai kun edellisestä infuusiosta on kulunut pitkä aika.

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 ensimmäisen infuusion aikana ja ensimmäisen tunnin ajan sen jälkeen mahdollisten haittavaikutusten merkkien havaitsemiseksi. Kaikkia muita potilaita tulee seurata vähintään 20 minuuttia annon jälkeen.

Jos haittavaikutuksia ilmenee, infuusionopeutta pitää hidastaa tai infuusio on lopetettava. Tarvittava hoito riippuu haittavaikutuksen laadusta ja vakavuudesta. Sokin saanutta potilasta hoidetaan yleisten sokinhoito-ohjeiden mukaisesti.

IVIg:n anto edellyttää kaikilla potilailla:

- riittävää nesteytystä ennen IVIg-infuusion aloittamista
- virtsanerityksen seurantaa
- seerumin kreatiiniinitasojen seurantaa
- samanaikaisen ns. loop-diureettien käytön välttämistä.

Yliherkkyys

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

IVIg-valmiste ei ole indikoitu potilaille, joilla on selektiivinen IgA-puutos, missä IgA-puutos on ainoa poikkeavuus.

Ihmisen normaali immunoglobuliini voi aiheuttaa joissakin harvoissa tapauksissa verenpaineen laskua, josta seuraa anafylaktinen reaktio, vaikka potilaat olisivat aikaisemmin sietäneet hoitoja ihmisen normaalilla immunoglobuliinilla.

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.

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa, IVIg-hoidon keskeyttämistä pitää harkita. Vaikka munuaisten toimintahäiriöitä ja munuaisten äkillistä vajaatoimintaa on yhdistetty useiden myyntiluvan saaneiden IVIg-tuotteiden käyttöön, jotka sisältävät eri apuaineita kuten sakkaroosia, glukoosia tai maltoosia, sakkaroosia stabilointiaineena sisältävien tuotteiden osuus on 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.

Potilaille, joilla on akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski, IVIg-valmisteita pitää infusoida vähimmäisnopeudella, ja annoksen on oltava oikea.

Aseptinen aivokalvontulehdusoireyhtymä (AMS)

Aseptista aivokalvontulehdusoireyhtymää on raportoitu esiintyvän IVIg-hoidon yhteydessä. IVIg-hoidon keskeytys on lievittänyt AMS-oireet usean päivän kuluessa ilman jälkiseurauksia. 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 pääasiallisesti granulosityttejä, sekä kohonneita proteiinitasoja, jopa monta sataa mg/dl.

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

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 hemolyyysin. Hemolyyttinen anemia

voi kehittyä IVIg-hoidon jälkeen johtuen punasolujen lisääntyneestä sekvestraatiosta . IVIg-hoitoa saavia potilaita tulee seurata hemolyysin kliinisten merkkien ja oireiden varalta (ks. myös kohta 4.8).

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 HIV, HBV ja HCV, sekä vaipattomiin viruksiin 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, valmisteen 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

Immunoglobuliinin 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 kulua 3 kuukautta ennen rokottamista elävällä heikennetyllä virusrokotteella. Tuhkarokon yhteydessä heikentynyt teho saattaa kestää jopa vuoden. Siksi tuhkarokkorokotetta saavien potilaiden vasta-ainetaso tulisi tarkistaa.

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 kulkuun, sikiöön tai vastasyntyneeseen ei ole odotettavissa.

Imetys

Immunoglobuliinit erittyvät äidinmaitoon ja ne voivat auttaa suojaamaan vastasyntynyttä limakalvon kautta välittyviltä patogeeneilta.

4.7 Vaikutus 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

Haittavaikutuksia, kuten vilunväristyksiä, päänsärkyä, huimausta, kuumetta, oksentelua, allergisia reaktioita, pahoinvointia, nivelsärkyä, verenpaineen laskua ja keskivaikeaa alaselän särkyä saattaa esiintyä satunnaisesti.

Joskus harvoin ihmisen normaalit immunoglobuliinit saattavat aiheuttaa äkillisen verenpaineen laskun ja yksittäisissä tapauksissa anafylaktisen sokin, vaikka potilaalla ei olisi esiintynyt yliherkkyyttä aiemman annon yhteydessä.

Ihmisen normaalin immunoglobuliinin annon yhteydessä on havaittu ohimenevää aseptista meningiittiä, ja harvinaisissa tapauksissa ohimeneviä ihoreaktioita. Palautuvia hemolyytisiä reaktioita on todettu etenkin potilailla, joiden veriryhmä on A, B tai AB. Suurten IVIg-annosten jälkeen voi harvoin kehittyä verensiirtoa edellyttävä hemolyyttinen anemia (ks. myös kohta 4.4).

Seerumin kreatiniiniarvon nousua ja/tai akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on havaittu.

Hyvin harvoin: tromboembolisia reaktioita kuten sydäninfarkti, aivohalvaus, keuhkoembolia, syvä laskimotukos.

Kliiniset tutkimukset

Nanogam-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). Neljatoista (14) potilasta 17:stä oli mukana tutkimuksen loppuun asti (669 infuusiota). Kolme (3) potilasta keskeytti tutkimuksen muiden syiden kuin haittatapahtumien vuoksi. Yhdellä hypogammaglobulinemiapotilaalla ilmeni samankaltainen allerginen reaktio (eksanteema) kuin aiemmin toisen IVIg-valmisteen käytön yhteydessä. PID-tutkimuksessa raportoitiin yhteensä 84 haittatapahtumaa, joista 43 (51,1 %) johtui lääkkeestä (39/158 infuusiosta). Suurin osa näistä tapahtumista oli lieviä.

Idiopaattinen trombosytopeninen purppura -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. 12 potilaalla raportoitiin yhteensä 31 haittatapahtumaa. Näistä 16 (51,6 %) liittyi mahdollisesti lääkkeeseen, ja niitä raportoitiin 9 potilaalla. Yhteensä 10/61 infuusiosta esiintyi yksi tai useampi Nanogam-valmisteeseen liittyvä haittavaikutus. Nämä haitat olivat lähinnä lieviä tai keskivaikeita.

Kaikilla potilailla havaittiin hemoglobiinin laskua, mutta maksa- ja hemoglobiiniarvot pysyivät vakaina. Hemoglobiinin lasku johtui todennäköisesti hemodiluutiosta eikä Nanogam-infuusioiden aiheuttamasta hemolyyysistä.

Yhteenvedo näissä tutkimuksissa raportoiduista lääkkeen haittavaikutuksista on esitetty alla olevassa taulukossa MedDRA-luokituksen mukaisesti elinjärjestelmittäin. 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 ($< 1/10\ 000$)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA-luokituksen (versio 12) mukainen elinjärjestelmä	MedDRA:n mukainen haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintymistiheys
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Heitehuimaus	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Huonovointisuus	Yleinen
	Vilunväristykset	Yleinen
	Uupumus	Melko harvinainen
	Hikoilu	Melko harvinainen
	Flunssan kaltaiset oireet	Melko harvinainen
Tutkimukset	Ruumiinlämmön kohoaminen	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	Melko harvinainen
	Niskakipu	Melko harvinainen
	Lihaskipu	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Melko harvinainen
	Pahoinvointi*	Melko harvinainen
Sydän	Takykardia	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hypotensio	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Eksanteema*	Melko harvinainen

* Yksittäistapaus kliinisissä tutkimuksissa

Valmisteen turvallisuus suhteessa taudinaiheuttajien siirtymismahdollisuuteen, ks. kohta 4.4.

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunoseerumit ja immunoglobuliinit: Immunoglobuliinit; Ihmisen normaali immunoglobuliini, iv; 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 verenuovuttajan plasmata. Siinä on immunoglobuliini G -alaluokkia miltei samassa suhteessa kuin luonnollisessa ihmisen plasmassa. Tämän lääkevalmisteen riittävillä annoksilla voidaan saada epänormaalin alhainen immunoglobuliini G -taso palautumaan normaalialueelle.

Vaikutusmekanismeja muissa käyttöaiheissa kuin korvaushoidossa ei täysin tunneta, mutta niihin sisältyy immunomodulatorisia vaikutuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

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 hajoitetaan retikuloendoteliaalijärjestelmän soluissa.

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, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden 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 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 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

20 ml liuosta injektiopullossa (tyypin II lasi), jossa kumitulppa (bromobutyyli) sekä kapseli.
50 ml liuosta injektiopullossa (tyypin II lasi), jossa kumitulppa (bromobutyyli) sekä kapseli.
100 ml liuosta injektiopullossa (tyypin II lasi), jossa kumitulppa (bromobutyyli) sekä kapseli.
200 ml liuosta injektiopullossa (tyypin II lasi), jossa kumitulppa (bromobutyyli) sekä kapseli.
400 ml liuosta injektiopullossa (tyypin II lasi), jossa kumitulppa (bromobutyyli) sekä kapseli.

Pakkauksessa on 1 pullo.

Kaikkia pakkauskokoja 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 etyylivinyylisetaattipussiin (Clintec[®] EVA-parenteraalinen ravintoliuospuussi, Baxter, CE0123). Tällaiseen pussiin voidaan siirtää korkeintaan 800 millilitraa Nanogam-liuosta. Käytä aseptista tekniikkaa siirron jokaisessa vaiheessa. Aloita infuusio mikrobiologisista syistä mahdollisimman pian, kuitenkin viimeistään 3 tunnin kuluessa Nanogam-liuoksen siirrosta EVA-pussiin.

Käyttämätön liuos on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanquin
Plesmanlaan 125
NL-1066 CX Amsterdam
Alankomaat
Puhelin: +31 20 512 3355

8. MYYNTILUVAN NUMERO

18211

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.03.2004 / 22.03.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.05.2011