

1. HEITI LYFS

Gamunex
100 mg/ml innrennslislyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum (IVIg)

1 ml af lyfinu inniheldur:

Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum.....100 mg
(minnst 98% IgG í vatni fyrir stungulyf)

Eitt 10 ml hettuglas inniheldur: 1 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Eitt 50 ml hettuglas inniheldur: 5 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Eitt 100 ml hettuglas inniheldur: 10 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Eitt 200 ml hettuglas inniheldur: 20 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Eitt 400 ml hettuglas inniheldur: 40 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Hlutfall IgG undirflokka er u.þ.b.:

IgG1.....62,8%

IgG2.....29,7%

IgG3.....4,8%

IgG4.....2,7%

IgG gegn mislingum er að lágmarki 9 a.e./ml.

IgA innihald er að hámarki 66 µg/ml.

Lyfið er framleitt úr plasma úr blóðgjöfum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn.

Lausnin er tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða fölgul á lit.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Uppbótarmeðferð hjá fullorðnum, börnum og unglíngum (0-18 ára) við:

- Frumkomnu ónæmisbrestsheilkenni (PID) ásamt skertri mótefnamyndun.
- Síðkomnum ónæmisbresti (SID) hjá sjúklingum sem fá alvarlegar eða endurteknar sýkingar, þegar sýklalyfjameðferðir hafa ekki borið árangur og sem eru annað hvort með **staðfestan sértækan mótefnabrest (PSAF)*** eða IgG gildi <4 g/l í sermi.

* PSAF = tókst ekki að valda a.m.k. 2-faldri hækkun á IgG mótefnatíttra gegn pneumókokka fjölsykru og fjölpeptíð mótefnavaka bóluefnum.

Meðferð hjá smitnæmum fullorðnum, börnum og unglíngum (0-18 ára) sem hafa verið útsettir fyrir mislingasmiti eða eru í hættu á að verða útsettir fyrir mislingasmiti og þar sem virk ónæming gegn mislingum er ekki ábending eða ekki ráðlögð.

Einnig ætti að huga að opinberum ráðleggingum um notkun immúnóglóbúlíns sem gefið er í bláæð sem fyrirbyggjandi meðferð eða ónæming við mislingum fyrir eða eftir útsetningu.

Ónæmisstýring hjá fullorðnum, börnum og unglíngum (0-18 ára) við:

- Sjálfvöktum blóðflagnafæðarpurpura (ITP), hjá sjúklingum sem eru í mikilli blæðingahættu eða fyrir aðgerð þegar auka þarf blóðflagnafjölda
- Guillain-Barré heilkenni
- Kawasaki sjúkdómi (ásamt acetylsalicylsýru, sjá kafla 4.2)
- Langvinnnum afmýlandi bólgufjöldaugakvilla (CIDP)
- Fjölhreiðra hreyfitaugakvilla (MMN)

Ónæmisstýring hjá fullorðnum >18 ára með:

- Alvarlega og bráða versnun á vöðvaslensfári.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Aðeins læknir með reynslu af meðferðum við ónæmissjúkdómum skal hefja og hafa eftirlit með meðferð með IVIg.

Skammtar

Skammtur og skammtaáætlun er háð viðkomandi ábendingu.

Nauðsynlegt getur verið að sníða skammt að þörfum hvers sjúklings og klínískum viðbrögðum hvers og eins. Hugsanlegt er að aðlaga þurfi skammt sem byggður er á líkamsþyngd hjá sjúklingum í undirþyngd eða yfirþyngd.

Eftirfarandi skammtaáætlanir eru settar fram til viðmiðunar:

Uppbótarmeðferð við frumkomnum ónæmisbresti

Skammtaáætlunin á að leiða til þess að lággildi IgG (mælt fyrir næsta innrennsli) sé að minnsta kosti 6 g/l eða innan eðlilegra viðmiðunarmarka fyrir aldurshópinn. Jafnvægi (IgG gildi við stöðugt ástand) næst ekki fyrr en þremur til sex mánuðum eftir að meðferð hefst. Ráðlagður upphafsskammtur er 0,4-0,8 g/kg sem gefinn er einu sinni og fylgt eftir með a.m.k. 0,2 g/kg á þriggja til fjögurra vikna fresti eftir það.

Sá skammtur sem þarf til að ná lággildinu 6 g/l er á bilinu 0,2-0,8 g/kg/mánuði. Tími milli skammta, þegar jafnvægi hefur náðst er á bilinu 3-4 vikur. Lággildi IgG skal mæla og stilla af miðað við tíðni sýkinga. Til að draga úr tíðni sýkinga kann að vera nauðsynlegt að hækka skammtinn og miða við hærri lággildi.

Uppbótarmeðferð við síðkomnum ónæmisbresti (samkvæmt skilgreiningu í kafla 4.1)

Ráðlagður skammtur er 0,2-0,4 g/kg á þriggja til fjögurra vikna fresti.

Mæla skal lággildi IgG og meta út frá tíðni sýkinga. Aðlaga skal skammta eftir þörfum til að ná fram hámarksvörn gegn sýkingum, hækkun getur verið nauðsynleg hjá sjúklingum með viðvarandi sýkingu. Íhuga má skammtalækkun þegar sjúklingur er laus við sýkingar.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn mislingum fyrir og eftir útsetningu

Fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu:

Ef smitnæmur sjúklingur hefur verið útsettur fyrir mislingum skal gefa 0,4 g/kg skammt tafarlaust. Innan 6 daga frá útsetningu ætti sermispéttni að vera >240 ma.e./ml af mislingamótefnum í að minnsta kosti 2 vikur. Mæla skal sermispéttni eftir 2 vikur og hún skráð. Mögulega þarf að gefa auka 0,4 g/kg skammt einu sinni eftir 2 vikur til þess að viðhalda sermispéttni >240 ma.e./ml.

Ef PID/SID sjúklingur hefur verið útsettur fyrir mislingum og fær reglulega IVIg innrennsli, ætti að íhuga að gefa aukaskammt af IVIg eins fljótt og auðið er og innan 6 daga frá útsetningu. 0,4 g/kg skammtur ætti að gefa sermispéttni >240 ma.e./ml af mislingamótefnum í að minnsta kosti 2 vikur.

Fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu:

Ef PID/SID sjúklingur er í hættu á að verða útsettur fyrir mislingum í framtíðinni og fær IVIg viðhaldsskammt sem er innan við 0,53 g/kg á 3-4 vikna fresti, skal auka skammtinn einu sinni í 0,53 g/kg. Þetta ætti að gefa sermispéttni >240 ma.e./ml af mislingamótefnum í að minnsta kosti 22 daga eftir innrennsli.

Ónæmisstyring

Frumkomin blóðflagnafæð af ónæmistoga

Um tvær ólíkar meðferðaráætlanir er að ræða:

- 0,8-1 g/kg gefið á fyrsta degi, sem svo má endurtaka einu sinni innan 3 daga
- 0,4 g/kg á dag í tvo til fimm daga. Endurtaka má meðferðina ef sjúkdómurinn versnar aftur.

Guillain-Barré heilkenni

0,4 g/kg/sólarhring í 5 daga (lyfjagjöf hugsanlega endurtekin ef um bakslag er að ræða).

Kawasaki sjúkdómur

Gefa á 2,0 g/kg í einum skammti. Sjúklingar eiga að fá samhliða meðferð með acetylsalicylsýru.

Langvinnur afmýlandi bólgufjöldaugakvilli (CIDP)

Upphafsskammtur: 2 g/kg sem deilt er niður á 2-5 daga í röð.

Viðhaldsskammtar: 1 g/kg í 1-2 daga í röð á 3 vikna fresti.

Meta skal meðferðaráhrifin eftir hverja lotu. Ef engin meðferðaráhrif hafa komið fram eftir 6 mánuði skal hætta meðferðinni.

Ef meðferðin skilar árangri, þarf læknirinn að taka ákvörðun um langtímameðferð á grundvelli svörunar sjúklingsins og svörunar hans við viðhaldsmeðferð. Hugsanlegt er að aðlaga þurfi skömmtun og tímalengd á milli gjafa í samræmi við hvern sjúkdómsferil fyrir sig.

Fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (MMN)

Upphafsskammtur: 2 g/kg sem deilt er niður á 2-5 daga í röð.

Viðhaldsskammtur: 1 g/kg á 2 til 4 vikna fresti eða 2 g/kg á 4 til 8 vikna fresti.

Meta skal meðferðaráhrifin eftir hverja lotu. Ef engin meðferðaráhrif hafa komið fram eftir 6 mánuði skal hætta meðferðinni.

Ef meðferðin skilar árangri, þarf læknirinn að taka ákvörðun um langtímameðferð á grundvelli svörunar sjúklingsins og svörunar hans við viðhaldsmeðferð. Hugsanlegt er að aðlaga þurfi skömmtun og tímalengd á milli gjafa í samræmi við hvern sjúkdómsferil fyrir sig.

Alvarleg bráð versnun á vöðvaslensfári (myasthenia gravis)

Heildarskammtur er 2 g/kg sem deilt er niður í jafna skammta og gefnir í 2 daga í röð (1 g/kg skammtur á dag).

Klínískar rannsóknir á Gamunex innihélt ekki nægilegan fjölda einstaklinga 65 ára og eldri svo hægt væri að ákvarða nákvæm áhrif meðferðar.

Í eftirfarandi töflu er yfirlit yfir þær skammtastærðir sem mælt er með:

Ábending	Skammtur	Tíðni lyfjagjafa
<i>Uppbótarmeðferð</i>		
Frumkomið ónæmisbrestsheilkenni	Upphafsskammtur: 0,4–0,8 g/kg Viðhaldsskammtur: 0,2–0,8 g/kg	á 3–4 vikna fresti
Síðkominn ónæmisbrestur (samkvæmt skilgreiningu í kafla 4.1.)	0,2–0,4 g/kg	á 3–4 vikna fresti
<i>Fyrirbyggjandi meðferð gegn mislingum fyrir og eftir útsetningu</i>		
Fyrirbyggjandi meðferð hjá smitnæmum sjúklingum	0,4 g/kg	Eins fljótt og mögulegt er innan 6 daga, og hugsanlega endurtekið einu sinni eftir 2 vikur til þess að viðhalda sermispéttni >240 ma.e./ml af mislingamótefnum.
Fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu	0,4 g/kg	Viðbót við viðhaldsmeðferð, gefið sem aukaskammtur innan 6 daga frá útsetningu.
Fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu	0,4 g/kg	Ef sjúklingur fær viðhaldsskammt sem er innan við 0,53 g/kg á 3-4 vikna fresti, skal auka skammtinn einu sinni í 0,53 g/kg hið minnsta.
<i>Ónæmisstýring</i>		
Frumkomin blóðflagnafæð af ónæmistoga	0,8–1 g/kg eða 0,4 g/kg/dag	á 1. degi, mögulega endurtekið einu sinni innan þriggja daga í 2–5 daga
Guillain Barré heilkenni	0,4 g/kg/dag	í 5 daga
Kawasaki-sjúkdómur	2 g/kg	í einum skammti ásamt acetylsalicýlsýru
Langvinnur afmýlandi bólgufjöldaugakvilli (CIDP)	Upphafsskammtur: 2 g/kg Viðhaldsskammtur: 1 g/kg	í skömmtum sem deilt er niður á 2-5 daga á 3 vikna fresti á 1-2 dögum
Fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (MMN)	Upphafsskammtur: 2 g/kg Viðhaldsskammtur: 1 g/kg eða 2 g/kg	í skömmtum sem deilt er niður á 2-5 daga í röð á 2-4 vikna fresti eða á 4-8 vikna fresti í skömmtum sem deilt er niður á 2-5 daga

Alvarleg bráð versnun á vöðvaslensfári	2 g/kg	gefnir yfir 2 daga í röð (1 g/kg skammtur á dag)
--	--------	--

Börn

Skammtastærðir hjá börnum og unglingum (á aldrinum 0-18 ára) eru ekki frábrugðnar skammtastærðum hjá fullorðnum, þar sem skammtastærðir hvorrar ábendingar miðast við líkamsþyngd og eru aðlagðar klínískri niðurstöðu áður nefndra skilyrða.

Skert lifrarstarfsemi

Engar vísbendingar liggja fyrir sem gefa til kynna að breyta þurfi skömmtum.

Skert nýrnastarfsemi

Engin skammtaaðlögun nema samkvæmt klínískri nauðsyn, sjá kafla 4.4.

Aldraðir

Engar skammtaaðlögun nema samkvæmt klínískri nauðsyn, sjá kafla 4.4.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Gefa á venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum með innrennsli í bláæð. Í upphafi á innrennslisraðinn að vera 0,6-1,2 ml/kg líkamsþyngdar á klukkustund í 30 mínútur. Sjá kafla 4.4. Ef aukaverkun kemur fram, skal annaðhvort minnka innrennslisraðann eða stöðva innrennslið. Ef innrennslið þolist vel má auka innrennslisraðann smám saman í 4,8-8,4 ml/kg/klukkustund AÐ HÁMARKI.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu (immúnóglóbúlín úr mönnum) eða einhverju hjálparefnanna (sjá kafla 4.4 og 6.1).

Sjúklingar með sértækan IgA skort sem myndað hafa mótefni gegn IgA, þar sem gjöf lyfs sem inniheldur IgA getur valdið bráðaofnæmi.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Fylgjast skal náð með þegar hár innrennslisraði er notaður (8,4 ml/kg/klukkustund). Hjá börnum og sjúklingum í hættu á nýrnabilun skal hámarksinnrennslisraði ekki fara yfir 4,8 ml/kg/klukkustund.

Ekki má blanda Gamunex við aðrar lausnir til innrennslis (t.d. saltlausn) eða önnur lyf. Ef þynning er nauðsynleg á lausninni, skal nota 50 mg/ml glúkósa í þeim tilgangi. Hins vegar, ef um er að ræða dulda sykursýki (þar sem tímabundin sykurmiga gæti komið fram), sykursýki, eða hjá sjúklingum sem eru á mataræði sem inniheldur lítinn sykur, skal fylgjast vel með notkun 50 mg/ml glúkósalausnar. Sjá einnig varnarorð um bráða nýrnabilun hér að neðan.

Forðast skal samhliða lyfjagjöf Gamunex og heparíns með einni holnál.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er skráð með skýrum hætti.

Varúðarráðstafanir við notkun

Oft má komast hjá hugsanlegum fylgikvillum með því að tryggja að sjúklingar:

- séu ekki með ofnæmi fyrir venjulegu immunóglóbúlíni úr mönnum með því að gefa lyfið í upphafi með hægu innrennsli (0,6-1,2 ml/kg líkamsþyngdar á klukkustund). Hjá sjúklingum sem eru líklegri til þess að vera viðkvæmir (t.d. eru að breyta úr öðru IVIg eða hafa fundið fyrir ofnæmisviðbrögðum), skal íhuga að hafa upphafhraða innrennslis 0,1 ml/kg/klukkustund.

- séu undir nánu eftirliti vegna einkenna meðan á innrennsli stendur. Þetta á einkum við um sjúklinga sem ekki hafa áður fengið venjulegt immunoglóbúlín úr mönnum, sjúklinga sem skipta um meðferð úr öðru IVIg-lyfi í Gamunex eða þegar langur tími er liðinn frá síðustu gjöf, og skal þá fylgjast með sjúklingum á meðan fyrsta gjöf varir og í eina klukkustund í kjölfar hennar til þess að greina hugsanlegar vísbendingar um aukaverkanir. Fylgjast skal með öllum öðrum sjúklingum í að minnsta kosti 20 mínútur eftir lyfjagjöf.

Hjá öllum sjúklingum kallar inngjöf IVIg á:

- fullnægjandi vökvaneyslu/vökvagjöf áður en innrennsli IVIg hefst
- að fylgst sé með þvagmyndun
- að fylgst sé með sermisgildum kreatínins
- að forðast að nota samtímis hávirknipvagræsilyf (sjá kafla 4.5)

Ef um aukaverkun er að ræða verður að draga úr eða stöðva innrennsli. Nauðsynleg meðferð byggist á eðli og alvarleika aukaverkunar.

Viðbrögð við innrennsli

Ákveðnar alvarlegar aukaverkanir (t.d. höfuðverkur, roði, kuldahrollur, vöðvaverkir, önghljóð, hraðsláttur, verkur í mjóbaki, ógleði og lágþrýstingur) geta tengst innrennslishraðanum. Fara skal nákvæmlega eftir leiðbeiningum um innrennslishraða í kafla 4.2. Fylgjast verður náíð með sjúklingum allan þann tíma sem innrennsli varir, með tilliti til hugsanlegra aukaverkana.

Aukaverkanir geta komið oftar fyrir:

- hjá sjúklingum sem eru að fá venjulegt immunoglóbúlín úr mönnum í fyrsta skipti eða við þær sjaldgæfu aðstæður að skipt er úr einu sérlyfi sem inniheldur venjulegt immunoglóbúlín úr mönnum í annað, eða þegar langur tími er liðinn frá síðasta innrennsli
- hjá sjúklingum með ómeðhöndlaða sýkingu eða undirliggjandi langvinna bólgu

Ofnæmi

Ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf.

Bráðaofnæmi getur komið fram hjá sjúklingum

- með ógreinanleg IgA sem hafa myndað mótefni gegn IgA
- sem hafa þolað fyrri meðferð með venjulegu immunoglóbúlíni úr mönnum

Við losti skal veita meðferð í samræmi við staðlaða lækni meðferð.

Segarek

Klínískar vísbendingar eru um tengsl milli IVIg-gjafar og segarekstilvika á borð við hjartabilun, heilablóðfall (cerebral vascular accident) (þ.m.t. slag), lungnasegarek og segamyndun í djúpæðum sem álitíð er að tengist hlutfallslega aukinni blóðseigju vegna mikils innflæðis immunoglóbúlíns hjá sjúklingum í áhættu. Gæta skal varúðar við ávísun og innrennsli IVIg-lyfja hjá sjúklingum sem þjást af offitu og sjúklingum með áhættuþætti fyrir blóðsega (t.d. vegna aldurs, háþrýstings, sykursýki og sögu um æðasjúkdóma eða blóðsega, hjá sjúklingum með áunna eða erfða segamyndunarhneigð, hjá sjúklingum með löng tímabil kyrstöðu, hjá sjúklingum með verulega blóðþurrð eða með sjúkdóma sem auka seigju blóðsins).

Sjúklingum í áhættuhópi fyrir segareki á að gefa IVIg-lyf á minnsta mögulega hraða og í minnsta mögulega skammti.

Bráð nýrnabilun

Greint hefur verið frá tilvikum um bráða nýrnabilun hjá sjúklingum sem fá IVIg meðferð. Í flestum tilvikum hafa fundist áhættuþættir, svo sem skert nýrnastarfsemi, sykursýki, vessaþurrð

(hypovolaemia), offita, samhliða notkun lyfja sem hafa eiturverkanir á nýru eða að sjúklingar voru eldri en 65 ára.

Meta skal þætti tengda nýrum fyrir innrennsli IVIg í bláæð, einkum hjá sjúklingum sem taldir eru í aukinni hættu á bráðri nýrnabilun, og meta skal þá aftur með viðeigandi millibili. Gefa skal sjúklingum, sem eiga á hættu að fá bráða nýrnabilun, IVIg-lyf í bláæð með minnsta mögulega innrennslishraða og í minnsta nothæfa skammti. Ef nýrnastarfsemi skerðist skal íhuga að hætta IVIg meðferð.

Þótt tilvik um skerta nýrnastarfsemi og bráða nýrnabilun hafi verið tengd notkun margra þeirra IVIg-lyfja sem veitt hefur verið markaðsleyfi og sem innihalda ýmis hjálparefni eins og súkrósa, glúkósa og maltósa, var hátt hlutfall tengt þeim lyfjum sem innihalda súkrósa sem stöðugleikaaukandi efni. Hjá sjúklingum í áhættuhópi skal íhuga notkun IVIg-lyfja sem ekki innihalda þessi hjálparefni. Gamunex inniheldur ekki súkrósa, maltósa eða glúkósa.

Heilahimnubólga án sýkingar (AMS)

Greint hefur verið frá heilahimnubólgu án sýkingar í tengslum við meðferð með IVIg-lyfjum. Heilkennið kemur yfirleitt í ljós eftir nokkrar klukkustundir til tveggja daga eftir IVIg meðferð. Rannsóknir á heila- og mænuvökva eru yfirleitt jákvæðar þar sem frumnager nemur allt að nokkrum þúsundum frumna á mm³, einna helst frá kyrningabálki, og hækkun prótíngilda nemur allt að nokkrum hundruðum mg/dl. AMS getur verið algengari í tengslum við stóra skammta (2 g/kg) við IVIg meðferð.

Sjúklingar sem sýna slík merki og einkenni þurfa að gangast undir ítarlega taugafræðilega skoðun, þar á meðal rannsóknir á mænuvökva, til að útiloka aðrar orsakir heilahimnubólgu.

Þegar meðferð með IVIg í bláæð var hætt, var sjúkdómshlé á heilahimnubólgu án sýkingar innan nokkurra daga án eftirkasta.

Blóðlýsublóðleysi

IVIg afurðir geta innihaldið mótefni blóðflokka sem geta verkað sem rauðkornakljúfar og valdið hjúpun rauðra blóðkorna með immunoglóbúlínunum *in vivo* sem framkallar bein og jákvæð andglóbúlínviðbrögð (Coombs-próf) og í sjaldgæfum tilvikum rauðkornarof. Blóðlýsublóðleysi getur þróast í kjölfar meðferðar með IVIg vegna aukinnar bindingar rauðra blóðkorna. Fylgjast skal með klínískum teiknum og einkennum um blóðlýsu hjá sjúklingum sem fá IVIg-lyf (sjá kafla 4.8.).

Eftirtaldir áhættuþættir tengjast þróun blóðlýsu: stórir skammtar, hvort sem þeir eru gefnir sem stakur skammtur eða dreift á fleiri daga; blóðflokkur annar en O og undirliggjandi bólga. Þar sem algengt var að greint væri frá þessum aukaverkunum hjá sjúklingum sem ekki eru í blóðflokki O sem fá stóra skammta við öðrum ábendingum en PID er mælt með sérstakri árvekni. Greint hefur verið frá blóðlýsu hjá sjúklingum sem fá uppbótarmeðferð við PID í mjög sjaldgæfum tilvikum.

Einstök tilvik blóðlýsutengdrar skerðingar nýrnastarfsemi/nýrnabilunar eða blóðstorkusóttar og dauðsfalla hafa komið fram.

Daufkyrningafæð/hvítfrumnafæð

Tilkynnt hefur verið um skammvinna fækkun daufkyrninga og/eða tilvik daufkyrningafæðar, stundum alvarlega, eftir meðferð með IVIg í bláæð. Þetta kemur venjulega fram innan nokkurra klukkustunda eða daga eftir gjöf IVIg í bláæð og gengur sjálfkrafa til baka á 7 til 14 dögum.

Bráður lungnaskaði við blóðgjöf (TRALI)

Tilkynnt hefur verið um nokkur tilvik bráðs lungnabjúgs sem ekki tengist hjarta [bráður lungnaskaði við blóðgjöf (TRALI)] hjá sjúklingum sem fengu IVIg í bláæð. TRALI einkennist af verulegum súrefnisskortum, andnaði, hraðöndun, bláma, hita og lágþrýstingi. Einkenni TRALI koma yfirleitt fram við eða innan 6 klukkustunda frá blóðgjöf, oft innan 1-2 klst. Því verður að fylgjast með þeim sem fá IVIg í bláæð og stöðva skal tafarlaust innrennsli IVIg í bláæð ef aukaverkanir frá lungum koma fram. TRALI getur verið lífshættulegt ástand og krefst tafarlausrar gjörgæslumeðferðar.

Truflandi áhrif á sermiserannsóknir

Eftir að immúnóglóbúlín hefur verið gefið með innrennsli getur tímabundin hækkun ýmissa mótefna sem flytjast með óvirkum flutningi í blóði sjúklings valdið villandi jákvæðum niðurstöðum í sermiserannsóknum. Óvirkur flutningur mótefna yfir í mótefnavaka rauðra blóðkorna, t.d. A, B, D, getur truflað sum sermispróf fyrir rauðkornamótefnum til dæmis beina andglóbúlínprófið (DAT, beint Coombs próf).

Smitefni

Staðlaðar aðferðir til þess að koma í veg fyrir sýkingar vegna smits frá lyfjum sem unnin eru úr blóði eða plasma úr mönnum eru m.a. val á blóðgjafa, skimun einstakra blóðgjafa og plasmasafna fyrir sértækum vísunum um sýkingu og beiting virkra aðgerða við framleiðsluna til þess að gera veirur óvirkar eða fjarlægja þær. Þrátt fyrir þessar aðferðir er ekki hægt að útiloka með öllu að sýkingar færast á milli við gjöf lyfja sem eru framleidd úr blóði eða plasma úr mönnum. Þetta á einnig við um óþekktar eða nýjar veirur og aðra sjúkdómsvalda.

Þær ráðstafanir sem gerðar eru teljast hafa áhrif á hjúpaðar veirur svo sem HIV-veiruna, lifrabólguveiru B (HBV) og lifrabólguveiru C (HCV). Aðgerðir sem gripið er til gagnast hugsanlega lítið gegn óhjúpuðum veirum eins og lifrabólgu A veiru og parvoveiru B19.

Klínísk reynsla bendir til þess að lifrabólgu A veira eða parvoveira B19 berist ekki með immunóglóbúlíni og einnig er gert ráð fyrir því að innihald mótefna hafi mikil jákvæð áhrif á öryggi m.t.t. veira.

Í hvert sinn sem Gamunex er gefið sjúklingi er eindregið mælt með því að heiti og lotunúmer lyfsins sé skráð til þess að tryggja rekjanleika milli sjúklings og lotu lyfsins.

Börn

Þó svo að takmörkuð gögn séu fyrir hendi er þess vænst að sömu varnaðarorð, varúðarráðstafanir og áhættuþættir eigi við um börn. Í skýrslum eftir markaðssetningu má sjá að ábendingar fyrir notkun stórra skammta af IVIg í bláæð hjá börnum, einkum við Kawasaki-sjúkdómi, tengjast fjölgun tilkynninga um blóðlýsu samanborið við aðrar ábendingar fyrir notkun IVIg í bláæð hjá börnum.

Læknar þurfa að fylgjast náið með gildum blóðrauða í 24-48 klukkustundir eftir að IVIg gjöf lýkur ef grunur leikur á blóðlýsu. Ef þörf er á að endurtaka meðferð er eindregið mælt með því að fylgjast með gildum blóðrauða í eina viku eftir gjöf IVIg ef grunur er á blóðlýsu. Leiðbeina skal fjölskyldum að leita læknaaðstoðar ef barn þeirra fær einkenni um blóðlýsu, svo sem fölva, svefnhöfuga, dökkt þvag, mæði eða hjartsláttarónot.

Natríummagn

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti (að hámarki 2 g/kg), þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lifandi, veikluð veirubóluefni

Gjöf immúnóglóbúlins getur dregið úr virkni lifandi, veiklaðra veirubóluefna svo sem við mislingum, rauðum hundum, hettusótt og hlaupabólu í a.m.k. 6 vikur og í allt að 3 mánuði. Eftir að þetta lyf hefur verið gefið eiga að líða 3 mánuðir áður en bóluset er með lifandi, veikluðum veirubóluefnum. Varðandi mislinga getur skerðingin varað í allt að 1 ár. Því á að mæla ástand mótefna hjá sjúklingum sem fá bóluefni gegn mislingum.

Hávirknipvagræsilyf

Forðast á samhlíða notkun hávirknipvagræsilyfja.

Börn

Þó svo að takmörkuð gögn séu fyrir hendi er gert ráð fyrir því að sömu milliverkanir geti komið fyrir hjá börnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi við notkun þessa lyfs á meðgöngu í klínískum samanburðarrannsóknnum og skal því gæta varúðar við notkun þess hjá þunguðum konum. Sýnt hefur verið fram á að immúnóglóbúlín gefið í bláæð berst yfir fylgju, einkum á síðasta þriðjungi meðgöngu. Klínísk reynsla af immúnóglóbúlíni bendir ekki til skaðlegra áhrifa á meðgöngu eða á fóstur og nýbura.

Brjóstgjöf

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi þessa lyfs við brjóstgjöf í stýrðum klínískum rannsóknnum og því skal gæta varúðar þegar lyfið er gefið mæðrum með barn á brjósti. Immúnóglóbúlín skiljast út í brjóstamjólki. Ekki er búist við neikvæðum áhrifum á nýbura sem fá brjóstamjólki.

Frjósemi

Klínísk reynsla af immúnóglóbúlíni bendir ekki til að vænta megi skaðlegra áhrifa á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Gamunex hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem finna fyrir aukaverkunum meðan á meðferð stendur ættu að bíða uns þær líða hjá áður en þeir aka eða nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Aukaverkanir sem orsakast af venjulegu ónæmisglóbúlíni úr mönnum (með minnkandi tíðni) eru (sjá einnig kafla 4.4):

- kuldaþrollur, höfuðverkur, sundl, hiti, uppköst, ofnæmisviðbrögð, ógleði, liðverkir, lágur blóðþrýstingur og miðlungsmikill verkur í mjóbacki
- afturkræf blóðlýsuviðbrögð, sérstaklega hjá þeim sem eru í blóðflokkum A, B og AB og (mjög sjaldan) blóðlýsublóðleysi, sem gerir blóðgjöf nauðsynlega
- (mjög sjaldan) skyndileg lækkun blóðþrýstings og í einstaka tilvikum bráðaofnæmislost, jafnvel þó að sjúklingurinn hafi ekki sýnt nein merki ofnæmis við fyrri lyfjagjöf
- (mjög sjaldan) skammvinn viðbrögð á húð (þ.m.t. helluroði í húð – tíðni ekki þekkt)
- (örsjaldan) aukaverkanir tengdar segareki, svo sem hjartadrep, heillaslag, lungnasegarek og segamyndun í djúplægum bláæðum

- tilvik afturkræfrar heilahimnubólgu án sýkingar
- tilvik hækkunar á kreatínígildum í sermi og/eða bráð nýrnabilun
- tilvik bráðs lungnaskaða við blóðgjöf (TRALI)

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflunni hér á eftir eru aukaverkanir settar fram samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum (SOC og viðeigandi heiti).

Tíðni hefur verið metin samkvæmt eftirfarandi viðmiðum: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Byggt á gagnagrunni öryggisupplýsinga úr klínískum rannsóknum á 703 sjúklingum sem fengu Gamunex (samtsals 4378 lyfjagjafir):

MedDRA líffæraflokkun (SOC)	Aukaverkun	Tíðni á hvern sjúkling	Tíðni á hvert innrennsli
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Kokbólga	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Skútabólga, þvagrásarbólga, veirusýking í efri hluta öndunarvegjar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Blóð og eitlar	Blóðlýsublóðleysi, eitilfrumnadreyri	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Gedræn vandamál	Kvíði	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar	Algengar
	Sundl	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Raddstol	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Augu	Ljósfælni	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Hjarta	Hábrýstingur	Algengar	Sjaldgæfar
	Hábrýstingskreppa, lágbrýstingur, roði, ofurmagn blóðs	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti	Hvæsandi öndun, hósti, nefstífla	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Mæði	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Meltingarfæri	Ógleði, uppköst	Algengar	Sjaldgæfar
	Kviðverkir, niðurgangur, meltingarónot	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Útbrot, kláði, ofsakláði	Algengar	Sjaldgæfar
	Húðflögnun, húðbólga, snertihúðbólga, roði í lófum	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir, bakverkir	Algengar	Sjaldgæfar
	Vöðvaverkir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Stoðkerfisverkir, stífleiki í stoðkerfi, verkir í hálsi	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Nýru og þvagfæri	Blóðrauðamiga	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti	Algengar	Algengar
	Inflúensulík veikindi, kuldahrollur, þreyta	Algengar	Sjaldgæfar
	Þróttleysi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar

	Brjóstverkur, viðbrögð á stungustað, lasleiki	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður	Hækkaður blóðþrýstingur, minnkaður fjöldi hvíttra blóðkorna, minnkaður fjöldi rauðra blóðkorna, laus blóðrauði til staðar, aukning á útfellingarhraða rauðra blóðkorna	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Meiðsli, eitránir og fylgikvillar	Mar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar

Börn

Búist er við að tíðni, eðli og alvarleiki aukaverkana hjá börnum sé sá sami og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Ofskömmun getur valdið vökvasöfnun og aukinni blóðseigju, einkum hjá sjúklingum í áhættuhópi, svo sem öldruðum eða sjúklingum með skerta hjarta- eða nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmissermi og ónæmisglóbúlín (immúnóglóbúlín): Ónæmisglóbúlín, venjulegt manna, gefið í bláæð, ATC flokkur: J06BA02.

Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum inniheldur einkum immúnóglóbúlín G (IgG) með breiða verkun mótefna gegn sýkingarvöldum.

Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum inniheldur IgG mótefni sem eru í venjulegu fólki. Það er almennt búið til úr blóðvökvasöfnum úr a.m.k. 1.000 blóðgjöfum. Dreifing í undirflokk IgG er í nær réttu hlutfalli við þá dreifingu sem er í meðfæddum blóðvökva manna. Hæfilegir skammtar af lyfinu geta komið óeðlilega lágum IgG gildum í eðlilegt horf. Verkunarháttur við öðrum ábendingum en uppbótarmeðferð er ekki þekktur að fullu.

Gamunex er veik sýra. Þar sem Gamunex hefur litla jafnaverkun (buffer capacity), er það hlutleyst hratt í blóði á meðan á innrennsli stendur. Jafnvel eftir gjöf stórra skammta af Gamunex hefur ekki sést breyting á sýrustigi blóðsins. Osmósupéttni lausnarinnar er 258 mOsmol/kg og er því nálægt eðlilegum mörkum (285-295 mOsmol/kg).

Klínískar rannsóknir sem gerðar voru á Gamunex hjá sjúklingum með langvinnan afmýlandi bólgufjöldaugakvilla (CIDP):

Í IVIg-C CIDP virknirannsókninni (ICE rannsóknin), tvíblindri, slembiraðaðri, samanburðarrannsókn með lyfleysu, var virkni og öryggi Gamunex við CIDP rannsakað. Alls var 117 CIDP sjúklingum slembiraðað og fengu þeir annað hvort Gamunex eða lyfleysu á þriggja vikna fresti. Hleðsluskammtur var 2 g/kg líkamsþyngdar og viðhaldsskammtur var 1 g/kg líkamsþyngdar. Svarhlutfall (ákvarðað af framförum á INCAT mælikvarða fötlunar og viðhaldi ≥ 1 í bata á 24 vikna tímabili þar sem virkni var prófuð) var marktækt hærra hjá Gamunex hópnum (54%), samanborið við lyfleysuhópinn (21%, $p=0,0002$). Vöðvastyrkur mældur með MRC mælikvarða og gripstyrk, ásamt skynjun, mæld með ISS mælikvarða, batnaði marktækt meira hjá Gamunex hópnum samanborið við lyfleysu.

Takmarkaður fjöldi sjúklinga ≥ 65 ára tóku þátt í rannsókninni og því var ekki hægt að ákvarða nákvæm meðferðaráhrif með tilliti til INCAT mælikvarðans. Fyrir gripstyrk komu fram tölfræðilega marktæk meðferðaráhrif Gamunex í hag.

Af þeim sem svöruðu var innan við helmingur sem svaraði eftir hleðsluskammtinn (vika 3), en flestir svöruðu eftir annan skammtinn (vika 6). Þeir sem ekki svöruðu voru færðir yfir í aðra meðferð, aftur í að hámarki 24 vikna meðferð.

Öllum sem svöruðu var slembiraðað aftur í framlengingarfasa í annað 6 mánaða viðhaldstímabil með annað hvort Gamunex eða lyfleysu. Af þeim sem áður höfðu svarað meðferð með Gamunex var tíðni bakslags marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (42%) en hjá þeim sem fengu Gamunex (13%, $p=0,012$).

ICE rannsóknin hefur sýnt skammtíma og langtíma virkni Gamunex við meðferð á CIDP. Niðurstöðurnar eru teknar saman í eftirfarandi töflu.

Aðalendapunktur og aðrar niðurstöður ICE rannsóknarinnar

	Gamunex	Lyfleysa	p
Svarhlutfall á virknitímabilinu (aðalendapunktur)	54%	21%	0,0002
Líkur á bakslagi í framlengingartímabili	13%	45%	0,013
Gripstyrkur (kPA) ¹ (breyting frá grunnlínu)			
Ríkjandi hönd	13,2	1,5	0,0008
Ekki ríkjandi hönd	13,3	4,3	0,005
Vöðvastyrkur (MRC ³ stig samanlagt) ¹ (breyting frá grunnlínu)	3,3	0,2	0,001
Skynjun (ISS ⁴ stig) ² (breyting frá grunnlínu)	-1,2	0,2	0,021

¹ Framfarir sýndar með jákvæðri tölu

² Framfarir sýndar með neikvæðri tölu

³ MRC: Medical Research Council

⁴ ISS: INCAT Sensory Sum Score

Klínískar rannsóknir gerðar með Gamunex á sjúklingum með versnun vöðvaslenfárs:

Rannsókn eftir Zinman o.fl. (2007) var slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu. Gamunex 2 g/kg var gefið 51 sjúklingi á 2 dögum við versnandi vöðvaslenfári. Aðalendapunktur virkni var breyting á QMG stigum frá grunnlínu á degi 14. Á degi 14 var meðalbreytingin á QMG stigum -2,54 ($p = 0,047$). Klínískt mikilvæg áhrif á versnandi vöðvaslenfár sást aðeins í undirhópi sjúklinga með miðlungsmikið til alvarlegt vöðvaslenfár við grunnlínu (QMG stig $>10,5$), með meðalbreytingu upp á -3,39 ($p = 0,010$).

Viðbótarstuðningur kemur frá fjölsetra, framskyggri, opinni klínískri rannsókn án samanburðar, þar sem einnig var rannsökuð virkni og öryggi Gamunex við meðhöndlun á versnandi vöðvaslenfári. Rannsóknin innihélt 49 sjúklinga sem fengu 2 g/kg heildarskammt af Gamunex á 2 dögum í röð (1 g/kg á dag). Engir sjúklingar sem voru jákvæðir fyrir MuSK mótefni tóku þátt. Aðalendapunktur fyrir virkni var breyting á QMG mælikvarða fyrir vöðvaslenfár (Quantitative Myasthenia Gravis score) frá grunnlínu (dagur 0) til dags 14. Meðalbreytingar á stigum voru -6,4 fyrir þá sem hægt var að meta og -6,7 fyrir öryggisþýðið. Greining á niðurstöðum auka- og tilraunaendapunkta fyrir virkni lyfsins (metið með QMG, MG-ADL og MGC mælikvörðum) studdu niðurstöður aðalendapunktsins.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum er strax fullkomlega aðgengilegt í blóðrás sjúklingsins eftir gjöf í bláæð.

Dreifing

Dreifing á milli blóðvökva og utanæðarvökva er tiltölulega hröð og næst jafnvægi milli rýmis innan og utan æða eftir um það bil 3-5 daga.

Brotthvarf

Helmingunartími venjulegs immúnóglóbúlíns úr mönnum er um 35 dagar sem var ákvarðað hjá sjúklingum með frumkomið ónæmisbrestsheilkenni, og er því umfram þann 21 dag sem lýst hefur verið hjá heilbrigðum einstaklingum. Helmingunartími getur verið mismunandi á milli sjúklinga, sérstaklega hjá þeim sem eru með ónæmisbrest.

IgG og IgG-sambönd brotna niður í frumum átfrumnakerfisins.

Börn

Enginn munur kom fram á lyfjahvarfabreytum fullorðinna sjúklinga og barna.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn mislingum fyrir og eftir útsetningu

Engar klínískar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á smitnæmum sjúklingum sem tengist fyrirbyggjandi meðferð gegn mislingum fyrir og eftir útsetningu.

Gamunex uppfyllir lágmarksþröskuld CBER (Center for Biologics Evaluation and Research) staðalsins fyrir virkni mislingamótefnis sem er 0,36. Skammtarnir eru byggðir á lyfjahvarfaútreikningum þar sem tekið er tillit til líkamsþyngdar, blóðrúmmáls og helmingunartíma immúnóglóbúlína. Þessir útreikningar spá fyrir um:

- Sermistíttra við 13,5 daga = 270 ma.e./ml (skammtur: 0,4 g/kg) Þetta sýnir fram á meira en tvöföld öryggismörk WHO sem er 120 ma.e./ml.
- Sermistíttra við 22 daga ($t_{1/2}$) = 180 ma.e./ml (skammtur: 0,4 g/kg)
- Sermistíttra við 22 daga ($t_{1/2}$) = 238,5 ma.e./ml (skammtur: 0,53 g/kg - fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu)

5.3 Forklínískar upplýsingar

Immúnóglóbúlín eru eðlilegur hluti af mannslíkamanum. Forklínísk gögn um öryggi eru takmörkuð þar sem gjöf immúnóglóbúlína í dýraránsóknum getur leitt til mótefnamyndunar. Í bráðum og meðalbráðum dýraránsóknum sem framkvæmdar voru sýndi Gamunex ekki sérstaka áhættu fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Glýsín, vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymist í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri öskju. Lyfið má geyma í eitt skipti í allt að 6 mánuði við stofuhita (allt að 25°C) í ytri öskju. Við þær kringumstæður verður geymsluþol lyfsins 6 mánuðir, óháð uppgefinni fyrningardagsetningu. Nýja fyrningardagsetningu skal skrá á ytri öskjuna. Nýja fyrningardagsetning má þó ekki vera seinna en upprunalega fyrningardagsetningin. Eftir þetta má ekki geyma lyfið aftur í kæli.

6.5 Gerð fláts og innihald

Lausn til innrennslis í gerð I eða II af hettuglösum með klóróbútýl tappa.

Pakkningastærðir:

Eitt 10 ml hettuglas inniheldur: 1 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum
Eitt 50 ml hettuglas inniheldur: 5 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum
Eitt 100 ml hettuglas inniheldur: 10 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum
Eitt 200 ml hettuglas inniheldur: 20 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum
Eitt 400 ml hettuglas inniheldur: 40 g af venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lyfið skal ná herbergishita eða líkamshita fyrir notkun. Lausnin á að vera tær eða örlítið ópallýsandi og litlaus eða fölgul. Lausn sem er skýjuð eða með útfellingum á ekki að nota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Eftir að umbúðir hafa verið rofnar skal nota lyfið tafarlaust. Frekari geymsla, jafnvel í kæli, er ekki heimil vegna möguleika á örverusmiti.

Ef þynning er nauðsynleg skal nota 50 mg/ml glúkósa í þeim tilgangi. Þynnið ekki með saltlausnum. Forðast skal samhliða lyfjagjöf Gamunex og heparíns með einni holnál (lumen delivery device).

Hægt er að skola innrennslisleiðsluna með 50 mg/ml glúkósa eða með natríumklóríð lausn (9 mg/ml). Ekki skal skola með heparíni.

Heparín tengi (Heparin Lock) sem notað hefur verið við lyfjagjöf með Gamunex skal ekki skola með heparíni.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/24/049/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. mars 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

24. júní 2026