

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Nanogam 50 mg/ml innrennslislyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Venjulegt manna immúnóglóbúlín (IVIg)

1 ml inniheldur 50 mg venjulegt manna immúnóglóbúlín (hreinleiki a.m.k. 95% IgG)

Hvert 20 ml hettuglas inniheldur:	1 g af venjulegu manna immúnóglóbúlíni
Hvert 50 ml hettuglas inniheldur:	2,5 g af venjulegu manna immúnóglóbúlíni
Hvert 100 ml hettuglas inniheldur:	5 g af venjulegu manna immúnóglóbúlíni
Hvert 200 ml hettuglas inniheldur:	10 g af venjulegu manna immúnóglóbúlíni
Hvert 400 ml hettuglas inniheldur:	20 g af venjulegu manna immúnóglóbúlíni

Dreifing IgG undirflokka (nálgunargildi):

IgG₁ 64,9%

IgG₂ 31,8%

IgG₃ 2,8%

IgG₄ 0,5%

Hámarksinnihald IgA er 6 míkrogrömm/ml.

Unnið úr plasma blóðgjafa.

Hjálparefni með þekkta verkun: glúkósi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn.

Lausnin er tær eða með örlítinn perlugljáa, litlaus eða fölgul með osmólstyrk 290-370 mosmól/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

- Frumkomnu ónæmisbrestsheilkenni (PID) ásamt skorti á mótefnamyndun (sjá kafla 4.4).
- Afleiddur ónæmisbrestur (SID) hjá sjúklingum sem eru með alvarlegar eða endurteknar sýkingar og hafa fengið meðferð við bakteríusýkingum sem ekki hafa borið árangur og eru með annað hvort staðfestan sértækan mótefnabrest (PSAF)* eða sermisgildi IgG < 4 g/l.

* PSAF= þegar ekki tekst að ná tvöfaldri hækkun IgG mótefnatíttra við bóluefnum með pneumokokka fjölsykru og pólýpeptíð-ónæmisvaka

Ónæmisstýring hjá fullorðnum, börnum og unglingum (á aldrinum 0-18 ára) við eftirtöldu:

- Frumkomin blóðflagnafæð af ónæmistoga (ITP) hjá sjúklingum sem eru í mikilli blæðingarhættu eða fyrir aðgerð til þess að leiðrétta blóðflagnafjölda.
- Guillain Barré heilkenni.
- Kawasakisjúkdómur (ásamt asetýlsalisýlsýru, sjá kafla 4.2).
- Langvinn hægfara fjölrótataugabólga (CIDP).
- Fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (MMN).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammtastærð og meðferðaráform ráðast af ábendingu.

Það gæti þurft að laga skammtinn að hverjum sjúklingi byggt á klínískri svörum. Það gæti þurft að laga skammtinn að líkamsþyngd hjá sjúklingum sem eru of léttir eða of þungir.

Eftirfarandi meðferðaráætlanir eru settar fram til leiðbeiningar.

UPPBÓTARMEÐFERÐ

Uppbótarmeðferð skal hafin og henni fylgt eftir af lækni sem hefur reynslu af meðferð við ónæmisbresti.

Uppbótarmeðferð við frumkomnum ónæmisbresti

Meðferðaráform eiga að miða að því að ná lággildi IgG (mælt fyrir næstu lyfjagjöf) í a.m.k. 6 g/l eða innan eðlilegs viðmiðunarbils fyrir aldur þýðisins. Þrjár til sex mánuðir þurfa að líða frá upphafi meðferðar þar til jafnvægi (stöðug IgG gildi) næst.

Ráðlagður upphafsskammtur er 0,4-0,8 g/kg, gefinn einu sinni og a.m.k. 0,2 g/kg á þriggja til fjögurra vikna fresti eftir það.

Skammturinn sem þarf til að ná lággildi IgG í 6 g/l er á bilinu 0,2-0,8 g/kg/mánuði. Bil milli lyfjagjafa þegar stöðugu gildi er náð er á bilinu 3 til 4 vikur.

Lággildi IgG skal mæla og stilla af miðað við tíðni bakteríusýkinga. Til að draga úr tíðni sýkinga er hugsanlegt að auka þurfi skammtinn og miða við hærri lággildi.

Afleiddur ónæmisbrestur (eins og hann er skilgreindur í kafla 4.1)

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

Lággildi IgG skal mæla og stilla af miðað við tíðni sýkinga. Stilla skal skammtinn eftir þörfum til að ná ákjósanlegri vörn gegn sýkingum, það gæti þurft að auka skammtinn hjá sjúklingum með þrálátar sýkingar; hafa skal í huga að minnka skammtinn þegar sjúklingurinn helst laus við sýkingar.

ÓNÆMISSTÝRING

Sjálfvakin blóðflagnafæð af ónæmistoga

Um tvær ólíkar meðferðaráætlanir er að ræða:

- 0,8-1 g/kg á fyrsta degi, sem má endurtaka einu sinni innan 3 daga
- 0,4 g/kg á dag í tvo til fimm daga.

Meðferðina má endurtaka ef bakslag verður.

Guillain Barré heilkenni

0,4 g/kg/dag í 5 daga (hugsanlega þarf að endurtaka skammtagjöf ef bakslag verður).

Kawasaki sjúkdómur

Gefa á 2 g/kg líkamsþyngdar sem stakan skammt.
Sjúklingar eiga að fá samhliðameðferð með asetýlsalisýlsýru

Langvinn hægfara fjölrótataugabólga (CIDP)

Upphafsskammtur: 2 g/kg í skiptum skömmtum á 2 til 5 dögum í röð

Viðhaldsskammtar:

1 g/kg á 1 til 2 dögum í röð á 3 vikna fresti.

Meta skal meðferðaráhrifin eftir hverja lotu; ef engin meðferðaráhrif sjást eftir 6 mánuði skal hætta meðferðinni.

Ef meðferðin hefur áhrif skal læknirinn ákveða meðferðina til lengri tíma byggt á svörun sjúklings og svörun við viðhaldsmeðferð. Það getur þurft að aðlaga skammta og skammtabil í samræmi við sjúkdómsþróun hjá hverjum og einum.

Fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (MMN)

Upphafsskammtur: 2 g/kg á 2 til 5 dögum 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 sjást eftir 6 mánuði skal hætta meðferðinni.

Ef meðferðin hefur áhrif skal læknirinn ákveða meðferðina til lengri tíma byggt á svörun sjúklings og svörun við viðhaldsmeðferð. Það getur þurft að aðlaga skammta og skammtabil í samræmi við sjúkdómsþróun hjá hverjum og einum.

Yfirlit yfir ráðlagða skammta er að finna í eftirfarandi töflu:

Ábending	Skammtur	Tíðni inndælinga
<i>Uppbótarmeðferð</i>		
Frumkomið ónæmisbrestsheilkenni	Upphafsskammtur: 0,4 – 0,8 g/kg Viðhaldsskammtur: 0,2-0,8 g/kg	á 3-4 vikna fresti
Afleiddur ónæmisbrestur (eins og hann er skilgreindur í kafla 4.1)	0,2-0,4 g/kg	á 3-4 vikna fresti
<i>Ónæmisstyring</i>		
Frumkomin ónæmisblóðflagnafæð	0,8-1 g/kg eða 0,4 g/kg/d	á degi 1, hugsanlega endurtekið einu sinni innan 3 daga í 2-5 daga
Guillain Barré heilkenni	0,4 g/kg/d	í 5 daga
Kawasaki sjúkdómur	2 g/kg	í 1 skammti ásamt asetýlsalisýlsýru
Langvinn hægfara fjölrótataugabólga (CIDP)	Upphafsskammtur: 2 g/kg Viðhaldsskammtur: 1 g/kg	í nokkrum skömmtum í 2-5 daga á 3 vikna fresti í 1-2 daga

Fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (MMN)	Upphafsskammtur:	í 2-5 daga í röð
	2 g/kg	
	Viðhaldsskammtur:	á 2-4 vikna fresti
	1 g/kg	
	eða	eða
	2 g/kg	á 4-8 vikna fresti í 2-5 daga

Börn

Skammtar barna og unglunga (0-18 ára) eru ekki frábrugðnir skömmtum fullorðinna þar sem skammtar í hverri ábendingu miðast við líkamspunga og eru aðlagðir að klínískum árangri ofangreinds ástands.

Skert lifrarstarfsemi

Engar vísbendingar liggja fyrir að um skammtaaðlögun sé nauðsynleg.

Skert nýrnastarfsemi

Engin skammtaaðlögun nema það sé klínískt nauðsynlegt, sjá kafla 4.4.

Aldraðir

Engin skammtaaðlögun nema það sé klínískt nauðsynlegt, sjá kafla 4.4.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Venjulegt manna immúnóglóbúlín á að gefa með innrennsli í æð með upphafshraðanum 0,5 ml/kg/klst. í 20 mínútur. Ef þetta þolist vel má stigauka hraðann upp í 1 ml/kg/klst. Í 20 mínútur og þar eftir aukið að hámarki 3,0 mg/kg/klst. hjá sjúklingum sem fá lyfið í fyrsta skipti. Hjá sjúklingum sem fá Nanogam reglulega og þola það vel má innrennslishraðinn fyrir endurtekin innrennsli hefjast við síðasta innrennslishraðann sem þoldist vel eða lægri. Ef hann þolist vel má stigauka hraða lyfjagjafar hjá þeim sem nota Nanogam reglulega smám saman um 1,0 ml/kg/klst. á 20 mínútna fresti að hámarki í 7,0 ml/kg/klst. Sjá kafla 4.4. Ef aukaverkanir koma fram verður annað hvort að minnka innrennslishraðann eða stöðva innrennslið.

Ef gefa þarf mikið magn Nanogam má nota stakar etýlvínýlasetatumbúðir. Sjá kafla 6.6.

Fylgjast getur þurft með vökvafjafnvægi, glúkósa í blóði og blóðsöltum í sermi fyrir og meðan á gjöf lyfsins stendur (sjá kafla 4.4, 4.5, 4.6 og 4.8).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu (manna immúnóglóbúlín) eða einhverju hjálparefnanna (sjá kafla 4.4, 4.8 og 6.1). Hjálparefnið glúkósi er unnið úr korni.

Sjúklingar með sértækan IgA-brest sem hafa myndað mótefni gegn IgA, vegna þess að ef þeim er gefið lyf sem inniheldur IgA getur það valdið bráðaofnæmi.

Lausnin er ekki ætluð til notkunar ef um er að ræða ómeðhöndlaða sykursýki, annað þekkt óþol fyrir glúkósa (svo sem efnaskiptaálag), dá vegna aukinnar flæðispennu, blóðsykurshækkun og blóðlaktathækkun.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þetta lyf inniheldur 50 mg af glúkósa í hverjum millilítra sem hjálparefni. Þetta þarf að hafa í huga ef sjúklingurinn er með dulda sykursýki (vegna þess að tímabundin sykurmiga gæti komið fram), sykursýki eða hjá sjúklingum á sykurskertu fæði. Sjá hér að neðan um bráða nýrnabilun.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika lífvirkra lyfja skal skrá nákvæmlega heiti og lotunúmer lyfsins sem er gefið.

Varúðarreglur við notkun

Oft má forðast hugsanlega fylgikvilla með því að tryggja að sjúklingar:

- hafi ekki ofnæmi fyrir venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum, með því að láta lyfið renna hægt inn í byrjun (0,1 ml/kg/klst.),
- séu undir nánu eftirliti hvað varðar einkenni allan innrennslistímann. Einkum skal hafa náðið eftirlit á sjúkrahúsi meðan á fyrsta innrennsli stendur og fyrstu klukkustundina eftir fyrsta innrennsli til þess að greina hugsanleg einkenni um aukaverkanir hjá sjúklingum sem eru óvanir venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum, sjúklingum sem eru að skipta um Ig lyf í bláæð eða ef langt er um liðið frá síðasta innrennsli. Fylgjast skal með öllum öðrum sjúklingum í a.m.k. 20 mínútur eftir lyfjagjöf.

Hjá öllum sjúklingum kallar Ig lyfjagjöf í bláæð á:

- ásættanlegan vökvabúskap áður en innrennsli með Ig í bláæð hefst
- eftirlit með þvaglátum
- eftirlit með kreatíníngildum í sermi
- að forðast að nota samhliða kröftug þvagræsilyf (sjá kafla 4.5)

Ef aukaverkanir koma fram verður annað hvort að minnka innrennslishraðann eða stöðva innrennslið. Nauðsynleg meðferð fer eftir eðli og alvarleika aukaverkunarinnar.

Innrennslisviðbrögð

Sumar aukaverkanir (t.d. höfuðverkur, andlitsroði, kuldaþrollur, vöðvaverkir, blásturshljóð í lungum, hraðtaktur, verkur í neðra baki, ógleði og lágþrýstingur) geta verið tengdar innrennslisraða.

Fylgja verður nákvæmlega ráðlögðum innrennslisraða sem gefinn er upp í kafla 4.2. Hafa verður náðið eftirlit með og fylgjast náðið með sjúklingum vegna einkenna allan innrennslistímann.

Tíðni aukaverkana getur verið hærri:

- hjá sjúklingum sem fá venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum í fyrsta sinn eða, í mjög sjaldgæfum tilvikum, þegar skipt er um venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum eða þegar langur tími er liðinn frá fyrra innrennsli.
- hjá sjúklingum með ómeðhöndlaða sýkingu eða undirliggjandi langvinna bólgu

Ofnæmi

Ofnæmisviðbrögð við virka efninu (immúnóglóbúlín úr mönnum) eða við einhverju hjálparefnanna (t.d. glúkósa) eru mjög sjaldgæf.

Bráðaofnæmi getur komið fram hjá sjúklingum

- þar sem IgA mælist ekki og mótefni gegn IgA hafa myndastsem hafa þolað fyrri meðferð með venjulegu immúnóglóbúlíni úr mönnum

Ef fram kemur lost skal hefja hefðbundna lækni meðferð við losti.

Segarek

Klínískar vísbendingar eru um tengsl á milli Ig lyfjagjafar í bláæð og segarekssjúkdóma svo sem hjartadreps, heilablóðfalls (vascular accident) (svo sem slags), lungnasegareks og stíflu í djúpum bláæðum sem gert er ráð fyrir að tengist hlutfallslegri aukningu í blóðseigju við hratt flæði immúnóglóbúlína hjá sjúklingum sem eru í áhættuhópi. Gæta skal varúðar við ávísun og innrennsli Ig í bláæð hjá sjúklingum í yfirþyngd og hjá sjúklingum með undirliggjandi áhættuþætti segarekssjúkdóma (t.d. háan aldur, háþrýsting, sykursýki og sögu um æðasjúkdóma eða segarekssjúkdóma, sjúklingar með áunna eða arfgenga segamyndunarheigð, sjúklingar með langvarandi skerðingu á hreyfigetu, sjúklingar með alvarlegan vökvaskort, sjúklingar með sjúkdóma sem auka seigju blóðsins).

Hjá sjúklingum sem eiga á hættu aukaverkanir tengdar segareki á að gefa Ig í bláæð með minnsta mögulega innrennslisraða og af minnsta nothæfa skammti.

Bráð nýrnabilun

Tilkynnt hefur verið um tilvik bráðrar nýrnabilunar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Ig í bláæð. Í flestum tilvikum er um að ræða áhættuþætti, svo sem undirliggjandi skerðingu á nýrnastarfsemi, sykursýki, vökvaskort, yfirþyngd, samhliðagjöf lyfja með eituráhrif á nýru eða þegar sjúklingar eru eldri en 65 ára.

Meta skal mælibreytur í tengslum við nýru áður en innrennsli með IG í bláæð er hafið, einkum hjá sjúklingum sem talið er að séu í aukinni hættu á að fá bráða nýrnabilun, og síðan aftur með viðeigandi millibilum. Hjá sjúklingum sem eru í hættu á að fá bráða nýrnabilun skal gefa Ig lyf í bláæð með lágmarks innrennslisraða og í minnsta mögulega skammtinum. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á að hugleiða að hætta Ig innrennsli í bláæð. Þrátt fyrir að tilfelli skertrar nýrnastarfsemi og bráðrar nýrnabilunar hafi verið tengd við notkun margra skráðra Ig lyfja í bláæð sem innihalda margvísleg hjálparefni svo sem súkrósa, glúkósa og maltósa, eru þau hlutfallslega algengari í tengslum við lyf sem innihalda súkrósa sem hjálparefni. Hjá sjúklingum í áhættuhópi skal íhuga að nota Ig lyf í bláæð sem innihalda ekki þessi hjálparefni. Nanogam inniheldur glúkósa (sjá hjálparefni hér að ofan). Nanogam inniheldur ekki súkrósa eða maltósa.

Blóðnatríumlækkun

Gjöf glúkósa í bláæð getur valdið röskun á blóðsöltum þar sem blóðnatríumlækkun vegna of lágs eða of hás osmósuþrýstings er mikilvægust, en röskunin er háð klínísku ástandi sjúklingsins og getu til að umbrjóta glúkósa.

Sjúklingar með seytingu vasópressíns án osmósu (t.d. vegna bráðra veikinda, verks, álags eftir skurðaðgerð, sýkinga, bruna og sjúkdóma í miðtaugakerfi), sjúklingar með hjarta-, lifrar- eða nýrnasjúkdóma og sjúklingar sem eru útsettir fyrir örvum vasópressíns og öðrum lyfjum sem geta lækkað natríum í sermi (sjá kafla 4.5) eru í sérstakri hættu á að fá bráða blóðnatríumlækkun.

Bráð blóðnatríumlækkun getur leitt til bráðs heilabjúgs og lífshættulegs, hugsanlega óafturkræfs heilaskaða.

Börn, konur á barneignaaldri og sjúklingar með skert heilaviðbrögð (t.d. heilahimnubólgu, heilablæðingu eða mar á heila) eru í sérstakri hættu á lífshættulegum heilabjúg vegna blóðnatríumlækkunar. Hröð leiðrétting blóðnatríumlækkunar vegna of lágs osmósuþrýstings getur hugsanlega verið hættuleg (hætta á alvarlegum fylgikvillum í taugum).

Blóðsykurshækkun

Gjöf lausna sem innihalda glúkósa getur valdið blóðsykurshækkun og/eða heilkenni of hás osmósuþrýstings. Hafa skal í huga eftirfarandi atriði:

- Ef fram kemur blóðsykurshækkun skal aðlaga innrennslisraðann og/eða gefa insúlín.
- Ef þörf krefur skal gefa kalíum uppbót með inndælingu.

Gæta skal varúðar við gjöf lausna í bláæð sem innihalda 5% glúkósa hjá sjúklingum með skert þol fyrir glúkósa (svo sem við sykursýki, nýrnabilun eða ef fyrirbyggjandi er sýklasótt, áverki eða lost), alvarleg vannæring, þíamínskortur, t.d. hjá sjúklingum með áfengisfíkn (hætta á alvarlegri mjólkurblóðsýringu vegna skerts oxunarumbrots pýruvats) og blóðþurrðarslag eða alvarlegur heilaáverki.

Blóðsykurskvillar hjá börnum

Nýburar – einkum fyrirburar og þeir sem eru með lága fæðingarþyngd – eru í aukinni hættu á að fá blóðsykurslækkun eða -hækkun og þarfnast þess vegna náns eftirlits meðan á meðferð með lausnum til inndælingar sem innihalda glúkósa stendur til þess að tryggja viðunandi stjórn á blóðsykri og forðast hugsanlegar langvarandi aukaverkanir.

Heilahimnubólga án sýkingar (AMS)

Greint hefur verið frá heilahimnubólgu án sýkingar í tengslum við gjöf Ig í bláæð. Heilkenni þetta hefst yfirleitt innan nokkurra klukkustunda til 2 sólarhringa frá gjöf Ig í bláæð. Rannsóknir á mænuvökva eru oft jákvæðar og sýna frumnager allt að mörg þúsund frumur í mm^3 , einkum af flokki kyrninga, og

hækkuð prótínildí allt að mörg hundruð mg/dl.

AMS kemur hugsanlega oftast fram í tengslum við stóra skammta (2 g/kg) þegar Ig er gefið í bláæð.

Sjúklingar sem sýna slík teikn og einkenni skulu fara í ítarlega taugaskoðun, þar með talið rannsóknir á mænuvökva, til að útloka aðrar orsakir heilahimnubólgu.

Þegar Ig meðferð í bláæð hefur verið hætt hefur það leitt til bata AMS innan nokkurra daga án frekari afleiðinga.

Blóðlýsublóðleysi

Immúnóglóbúlín til nota í bláæð geta innihaldið blóðflokkaótefni sem geta virkað sem rauðkornakljúfar og valdið því að rauð blóðkorn fá á sig hjúp immúnóglóbúlíns *in vivo*, sem veldur jákvæðri beinni ónæmissvörun gegn immúnóglóbúlíni (Coombs próf) og veldur í einstaka tilfellum blóðlýsu. Blóðlýsublóðleysi getur þróast eftir meðferð með immúnóglóbúlínum í æð vegna aukinnar eyðingar rauðra blóðkorna. Fylgjast skal með teiknum og einkennum um blóðlýsu hjá sjúklingum sem fá Ig í bláæð (sjá kafla 4.8).

Daufkyrningafæð/hvítfrumnafæð

Tilkynnt hefur verið um skammvinna lækkun á fjölda daufkyrninga og/eða atvik daufkyrningafæðar, stundum alvarleg, eftir meðferð með immúnóglóbúlín í bláæð. Slíkt gerist yfirleitt innan nokkurra klukkustunda eða daga eftir gjöf immúnóglóbúlíns í bláæð og leysist af sjálfu sér innan 7 til 14 daga.

Bráður lungnaskaði við blóðgjöf (TRALI)

Hjá sjúklingum sem fá immúnóglóbúlín í bláæð hafa komið fram tilkynningar um alvarlegan lungnabjúg sem ekki tengist hjartastarfsemi [bráður lungnaskaði við blóðgjöf, Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)]. TRALI einkennist ef alvarlegum súrefnisskort, mæði, hraðöndun, bláma, hita og lágþrýstingi. Einkenni TRALI þróast yfirleitt á eða innan 6 klst. frá innrennsli, gjarnan innan 1-2 klst. Þess vegna þarf að hafa eftirlit með sjúklingum sem fá immúnóglóbúlín í bláæð og innrennslið verður að stöðva tafarlaust ef fram koma aukaverkanir tengdar lungum. TRALI getur verið lífshættulegt ástand sem krefst tafarlausrar meðferðar á bráðadeild.

Truflun á sermisprófum

Eftir að immúnóglóbúlín hefur verið gefið getur tímabundin hækkun ýmissa mótefna sem flytjast með óvirkum flutningi í blóði sjúklings valdið villandi jákvæðum niðurstöðum í sermisrannsóknum.

Óvirkur flutningur mótefna yfir í mótefnavaka rauðra blóðkorna, t.d. A, B, D, getur truflað sum sermispróf fyrir rauðkorna allo-mótefnum til dæmis beina andglóbúlínprófið (DAT, beint Coombs próf).

Smitvaldar

Hefðbundnar ráðstafanir til þess að forðast sýkingar vegna notkunar lyfja framleiddum úr blóði eða plasma manna eru val á blóðgjöfum, skimun hverrar blóðgjafar og plasmasöfnun með tilliti til merkja um sýkingu og gerðar eru ráðstafanir til að gera veirur óvirkar og fjarlægja þær í framleiðsluferlinu. Þegar verið er að gefa lyf sem gerð eru úr blóði eða plasma úr mönnum, er þó ekki hægt að útiloka smit algjörlega. Þetta á einnig við um áður óþekktar veirur og aðra sýkingarvalda.

Þær ráðstafanir sem gerðar eru teljast hafa áhrif á hjúpaðar veirur svo sem alnæmisveiru (HIV), lifrabólguveiru B (HBV) og lifrabólguveiru C (HCV) og óhjúpuðu veirurnar lifrabólguveiru A (HAV) og parvóveiru B19.

Jákvætt er að klínísk reynsla sýnir ekki dæmi þess að lifrabólga A eða parvóveira B19 smitist með immúnóglóbúlínum og ennfremur er gert ráð fyrir því að mótefnainnihaldið sé mikilvægur þáttur fyrir veirufræðilegt öryggi.

Eindregið er mælt með því að nafn og lotunúmer lyfsins sé skráð í hvert sinn sem Nanogam er gefið sjúklingi til þess að rekja megi samband á milli sjúklingsins og framleiðslulotu lyfsins.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lifandi, veikluð veirubóluefni

Gjöf immúnóglóbúlíns 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 í líkamanum hjá sjúklingum sem fá bóluefni gegn mislingum.

Lyf sem geta aukið hættuna á blóðnatríumlækkun

Lyf sem geta lækkað natríum í sermi geta aukið hættu á að fá blóðnatríumlækkun í kjölfar meðferðar með vökva í bláæð sem eru ekki í samræmi við þörf sjúklings að því er varðar vökvarúmmál og natríuminnihald (sjá kafla 4.4, 4.6 og 4.8). Þetta á við um lyf sem auka áhrif vasópressíns, svo sem chlórprópamíð, clíffíbrat, carbamazepín, vincristín, sértæka serótonín endurupptökuhemla, 3,4-methýlendíoxý-N-methamfetamín, ifosfamíð, geðrofslyf, ávana- og fíknilyf, bólgueyðandi gigtarlyf, cyclophosphamid, desmopressín, oxýtocín, vasópressín og terlipressín. Önnur lyf sem einnig auka hættu á blóðnatríumlækkun eru þvagræsilyf og flogaveikilyf svo sem oxcarbazepín.

Öflug þvagræsilyf

Forðast skal samhliðanotkun öflugra þvagræsilyfja.

Börn

Milliverkanirnar sem taldar eru upp eiga bæði við um fullorðna og börn.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Frjósemi

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

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 og mæðrum með börn á brjósti. 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.

Þegar Nanogam er gefið þunguðum konum í fæðingu, einkum ef það er gefið í samsetningu með oxytocíni getur verið aukin hætta á blóðnatríumlækkun (sjá kafla 4.4, 4.5 og 4.8).

Brjóstgjöf

Immúnóglóbúlín skiljast út í brjóstamjólki. Ekki er gert ráð fyrir neikvæðum áhrifum á nýbura/ungbörn á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Nanogam hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sumar aukaverkanir tengdar Nanogam geta haft neikvæð áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem finna fyrir aukaverkunum meðan á meðferð stendur eiga að bíða uns þær líða hjá áður en þeir aka eða nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggismynstri

Aukaverkanir vegna venjulegs immúnóglóbúlíns úr mönnum (í röð minnkandi tíðni) eru meðal annars (sjá einnig kafla 4.4):

- kuldaþrollur, höfuðverkur, sundl, hiti, uppköst, ofnæmisviðbrögð, ógleði, liðverkir, lágur blóðþrýstingur og miðlungsalvarlegur verkur í neðri hluta baks
- afturkræf blóðlýsuviðbrögð, einkum hjá sjúklingum í blóðflokkum A, B og AB og (mjög sjaldgæfar) blóðlýsublóðleysi sem krefst blóðgjafar
- (mjög sjaldgæfar) skyndilegt blóðþrýstingsfall og í einstaka tilvikum kemur fram ofnæmislost, jafnvel hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt slík viðbrögð við fyrri lyfjagjöf
- (mjög sjaldgæfar) skammvinn viðbrögð á húð (þ.m.t. helluroði í húð – tíðni ekki þekkt)
- (koma örsjaldan fyrir) segarekssjúkdómar svo sem hjartadrep, heilaslag, lungnasegarek og segarek í djúpum bláæðum
- tilvik um afturkræfa heilahimnubólgu án sýkingar
- tilvik um hækkun á kreatínínildum í sermi og/eða bráða nýrnabilun
- tilvik um bráðan lungnaskaða við blóðgjöf (TRALI).

Innrennsli vökva sem innihalda glúkósa í bláæð getur valdið blóðnatríumlækkun og bráðum heilakvilla vegna blóðnatríumlækkunar (sjá kafla 4.4). Tíðni blóðnatríumlækkunar og bráðs heilakvilla vegna blóðnatríumlækkunar er ekki þekkt.

Klínískar rannsóknir

Í rannsókn á frumkomnum ónæmisbresti (primary immunodeficiency study, PID) með Nanogam 50 mg/ml fékk einn sjúklingur með gammaglóbúlínlækkun ofnæmiseinkenni (útbrot) svipuð fyrri ofnæmiseinkennum sem komu fram við notkun annarra Ig í bláæð. Alls var greint frá 84 tilvikum aukaverkana í PID rannsókninni, þar af voru 43 (51,1%) tengd Nanogam 50 mg/ml. Meirihluti þessara aukaverkana var talinn vægur.

Í rannsókninni á frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga (primary immune thrombocytopenia , ITP) var greint frá alls 31 tilviki aukaverkana hjá 12 sjúklingum, þar af voru 16 (51.6%) hugsanlega tengdar Nanogam 50 mg/ml hjá 9 sjúklingum. Alls komu ein eða fleiri aukaverkanir, flestar vægar til í meðallagi alvarlegar, tengdar Nanogam, fram í 10/61 innrennsli (16%).

Hjá öllum sjúklingum sást minnkun á hemóglóbíni við jafnvægi í lifrarstarfsemi og haptóglóbíngildum. Þessi tilvik eru talin vera vegna blóðvökvaaukningar og ekki vegna blóðlýsu af völdum Nanogam innrennsli.

Í klínísku rannsóknunum á Nanogam 100 mg/ml hjá sjúklingum með frumkominn ónæmisbrest komu 33 aukaverkanir fram meðan á meðferðinni stóð hjá 16 sjúklingum (69,6%). Engin markverður munur kom fram á tíðni og nýgengi í hverjum líffæraflokki milli Nanogam 50 mg/ml (lota 1) og Nanogam 100 mg/ml meðferðarinnar (lotur 2 til 5). Rannsóknaraðilarnir töldu þrjár af aukaverkunum 33 hugsanlega tengjast Nanogam 100 mg/ml. Þessar aukaverkanir voru þrjú tilvik hvítfrumufæðar (< 4.0 * 10⁹/l) eftir innrennsli Nanogam 100 mg/ml hjá tveimur sjúklingum. Þau tilvik hvítfrumufæðar sem greint var frá voru væg og án klínískra einkenna.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar í töflunni hér á eftir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum (líffæraflokkum og valheitum). Tíðnin er metin samkvæmt eftirfarandi skilgreiningum: Mjög algengar (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥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 hvers tíðniflokks er aukaverkunum raðað eftir minnkandi alvarleika.

Tíðni aukaverkana Nanogam samkvæmt upplýsingum eftir að lyfið kom á markað.

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni miðað við sjúklinga	Tíðni miðað við innrennsli
Blóð og eitlar	Hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð*	Algengar	Sjaldgæfar
Taugakerfi	Mígreni	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Höfuðverkur	Algengar	Sjaldgæfar
	Sundl	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Hjarta	Hjartsláttarónot, hraðtaktur	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Æðar	Háþrýstingur, lágþrýstingur	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Meltingarfæri	Niðurgangur	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Ógleði	Algengar	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Húðkvillar (útbrot, roði, ofsakláði, kláði, blöðrumyndun, flögnun)	Algengar	Sjaldgæfar
	Ofsvitnun	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur	Bakverkur, verkur í hálsi, vöðvaverkur	Algengar	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Lasleiki (þreyta, kuldahrollur, hiti, flensulík veikindi)	Algengar	Sjaldgæfar

* Koma hugsanlega fram hjá sjúklingum með ofnæmi fyrir virka efninu og/eða hjálparefnum, sjá kafla 4.4.

Sjá kafla 4.4 varðandi upplýsingar um öryggi með tilliti til smitsjúkdóma.

Börn

Tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum eru þau sömu 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 Ofskömmtnun

Ofskömmtnun getur valdið vökvasöfnun og aukinni blóðseigju, einkum hjá sjúklingum í áhættuhópi, svo sem öldruðum eða sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4). Ef grunur er um ofskömmtnun verður að stöðva strax meðferð með Nanogam.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmissermi (sera) og ónæmisglóbúlín: Ónæmisglóbúlín normal manna gefin í æð, 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 plasmasöfnum úr a.m.k. 1.000 blóðgjöfum. Dreifing IgG og undirflokkar þess er í nær réttu hlutfalli við þá dreifingu sem er í meðfæddum plasma 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.

Klínískar rannsóknir

Tvær framskyggjar fjölsetrarannsóknir án samanburðar voru framkvæmdar til að meta öryggi og verkun Nanogam 50 mg/ml. Alls hafa 42 sjúklingar fengið samtals 888 innrennsli af lyfinu í klínískum rannsóknum.

Rannsókn á frumkomnum ónæmisbresti (primary immunodeficiency study, PID) var í tveimur hlutum. Í fyrri hlutanum (skammtíma eftirfylgni / hluti A) fengu 18 sjúklingar meðferð í 6 mánuði. Sjúklingarnir fengu skammta á bilinu 150 til 400 mg/kg líkamsþyngdar á 2 til 5 vikna fresti. Allir 18 sjúklingarnir (158 innrennsli) luku þessum hluta rannsóknarinnar. Eftir það var sjúklingunum boðið að taka þátt í hluta B, langtímaeftirfylgni varðandi öryggi og verkun þar sem sömu skammtar voru notaðir þar til Nanogam var veitt markaðsleyfi (3 ár frá upphafi hluta B). Fjórtán (14) af 17 sjúklingum luku rannsókninni (699 innrennsli).

Í rannsókn á frumkominni blóðflagnafæð af ónæmistoga (primary immune thrombocytopenia, ITP) voru 24 sjúklingar, þar af fengu 8 sjúklingar 1 g/kg í 1 dag, 9 sjúklingar fengu 1 g/kg tvo daga í röð og 7 sjúklingar fengu 400 mg/kg 5 daga í röð. Fylgst var með sjúklingum yfir 14 daga tímabil. Tuttugu og þrjár (23) af 24 sjúklingum luku rannsókninni samkvæmt rannsóknaráætlun.

Ein klínísk framskyggj fjölsetra rannsókn án samanburðar var gerð á Nanogam 100 mg/ml. Tilgangur rannsóknarinnar var að sýna lífjanfgildi Nanogam 50 mg/ml og Nanogam 100 mg/ml. Tuttugu og þrjár sjúklingar með frumkominn ónæmisbrest, sem voru þegar í jafnvægi vegna meðferðar með Nanogam

50 mg/ml, fengu eitt Nanogam 50 mg/ml innrennsli í samræmi við gildandi meðferðaráætlun og síðan fjögur Nanogam 100 mg/ml innrennsli á sama tíma og sömu skammtastærð (í grömmum) og í venjulegu meðferðaráætluninni þeirra. Niðurstöður þessarar rannsóknar sýndu að lyfin eru lífjafngild.

Börn

Enginn fræðilegur né staðfestur munur er á verkun immúnóglóbúlíns hjá börnum samanborið við hjá fullorðnum.

5.2 Lyfjahlvörf

Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum er strax fullkomlega aðgengilegt í blóðrás sjúklingsins eftir gjöf í bláæð. Það dreifist tiltölulega hratt milli plasma og utanæðavökva, eftir um það bil 3 til 5 daga næst jafnvægi milli rýmis innan og utan æða.

Venjulegt immúnóglóbúlín úr mönnum hefur helmingunartíma um 31 dag. Þessi helmingunartími getur verið breytilegur milli sjúklunga, sérstaklega við frumkominn ónæmisbrest.

IgG og IgG-komplexar eru brotnir niður í frumum netþekjakerfisins.

Lyfjahlvörf Nanogams eftir innrennsli eru sambærileg við notkun 50 mg/ml og 100 mg/ml styrkleika, við sama innrennslishraða (ml/kg/klst).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Immúnóglóbúlín eru eðlilegur hluti af mannslíkamanum og því eru hefðbundnar forklínískar eitrunarrannsóknir á dýrum ekki æskilegar vegna ofhleðslu blóðrásarinnar í bráðaeitrunarrannsóknum og myndunar mótefna í rannsóknum á endurteknum skömmtum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Glúkósaeinhýdrat.
Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki gefa þetta lyf samhliða með, á undan eða eftir blóðgjöf með sama innrennslibúnaði, né heldur má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf eða önnur immúnóglóbúlínlyf í bláæð, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax eftir að stungið er í gegnum gúmmítappann. Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími og aðstæður á ábyrgð notandans og eru undir eðlilegum kringumstæðum ekki lengri en 24 tímar við 2°C til 8°C, nema stungan hafi átt sér stað undir stýrðri og gildaðri smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Á geymslutímanum má geyma lyfið við eða undir 25°C í allt að 6 mánuði, án þess að vera kælt aftur. Ef lyfið er ekki notað á þessum tíma skal farga því. Merkja skal dagsetninguna sem lyfið er tekið í stofuhita á pakkninguna.

6.5 Gerð íláts og innihald

20 ml (1 g) af lausn í hettuglasi (teg. II gler) með tappa (brómóbútýl) og innsigli.
50 ml (2,5 g) af lausn í hettuglasi (teg. II gler) með tappa (brómóbútýl) og innsigli.
100 ml (5 g) af lausn í hettuglasi (teg. II gler) með tappa (brómóbútýl) og innsigli.
200 ml (10 g) af lausn í hettuglasi (teg. II gler) með tappa (brómóbútýl) og innsigli.
400 ml (20 g) af lausn í hettuglasi (teg. II gler) með tappa (brómóbútýl) og innsigli.

Allar ofantaldar umbúðir eru í einnar einingar pakkningum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lyfið þarf að ná stofuhita eða líkamshita áður en það er notað. Lausnin á að vera tær eða með örlítinn perlugljáa, litlaus eða fölgul. Ekki skal nota lausnir sem eru skýjaðar eða með sýnilegum ögnum.

Fyrir sjúklinga sem fá mikið magn af Nanogam er mögulegt að færa innihald nokkurra hettuglása í stakar etýlvínýlasetat umbúðir (Clintec® EVA-parenteral nutrition container, Baxter, CE0123). Þessar umbúðir má fylla með Nanogam að lágmarki 20% og allt að hámarki 80% af rúmmáli 500 ml og 1 l umbúða. Notið smitgát við öll þrep. Af örverufræðilegum orsökum skal hefja innrennslið eins fljótt og auðið er eftir að Nanogam er flutt í EVA-umbúðirnar, en engu síðar en 3 klst. eftir flutninginn.

Farga skal öllum lyfjaleifum í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Prothya Biosolutions Netherlands B.V.
Plesmanlaan 125
NL-1066 CX Amsterdam
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/14/091/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 3. desember 2014.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

29. desember 2021.