

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Gammanorm 165 mg/ml injektionsvätska, lösning

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humant normalt immunglobulin (SCIg/IMIg)

En ml innehåller:

Humant normalt immunglobulin 165 mg  
(renhet på minst 95 % IgG)

Varje injektionsflaska på 6 ml innehåller: 1 g humant normalt immunglobulin.  
Varje injektionsflaska på 10 ml innehåller: 1,65 g humant normalt immunglobulin.  
Varje injektionsflaska på 12 ml innehåller: 2 g humant normalt immunglobulin.  
Varje injektionsflaska på 20 ml innehåller: 3,3 g humant normalt immunglobulin.  
Varje injektionsflaska på 24 ml innehåller: 4 g humant normalt immunglobulin.  
Varje injektionsflaska på 48 ml innehåller: 8 g humant normalt immunglobulin.

Fördelning av IgG-subklasserna (ungefärliga värden):

IgG<sub>1</sub> ..... 59 %  
IgG<sub>2</sub> ..... 36 %  
IgG<sub>3</sub> ..... 4,9 %  
IgG<sub>4</sub>.....0,5 %

Maximalt IgA-innehåll är 82,5 mikrogram/ml

Framställd ur plasma från humana donatorer.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

För 6 ml injektionsflaskor:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

För 10 ml, 12 ml, 20 ml, 24 ml och 48 ml injektionsflaskor:

Detta läkemedel innehåller  
25 mg (1,1 mmol) natrium per 10 ml injektionsflaska  
30 mg (1,30 mmol) natrium per 12 ml injektionsflaska  
50 mg (2,17 mmol) natrium per 20 ml injektionsflaska  
60 mg (2,61 mmol) natrium per 24 ml injektionsflaska  
120 mg (5,22 mmol) natrium per 48 ml injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

Lösningen ska vara klar eller lätt opaliserande och färglös eller blekgul eller ljusbrun.

## **4 KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

#### Indikationer för subkutan administrering (SCIg)

Substitutionsterapi hos vuxna, barn och ungdomar (0–18 år) vid:

- primära immunbristsyndrom med nedsatt antikroppsproduktion (se avsnitt 4.4)
- hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella infektioner hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos vilka profylaktisk antibiotikabehandling har misslyckats eller är kontraindicerad
- hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella infektioner hos patienter med multipelt myelom (MM)
- hypogammaglobulinemi hos patienter före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT).

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Substitutionsbehandling bör sättas in och övervakas av en specialist på behandling av immunbristsjukdomar.

#### Dosering

Dosen och doseringsregimen är beroende av indikationen.

#### *Substitutionsbehandling*

Läkemedlet ska administreras subkutant.

Vid substitutionsbehandling kan dosen behöva anpassas individuellt för varje patient beroende på farmakokinetiskt och kliniskt svar. Följande doseringsregimer anges som riktlinje.

Doseringsregimen bör uppnå en lägsta nivå av IgG (mätt före nästa infusion) på minst 5 till 6 g/l och sträva efter att ligga inom referensintervallet för serum-IgG för åldersgruppen. En startdos på minst 0,2-0,5 g/kg kan krävas. Denna kan behöva delas upp på flera dagar, med en maximal dygnsdos på 0,1 till 0,15 g/kg.

Efter att steady state av IgG-nivåerna uppnåtts, administreras underhållsdoser med jämna mellanrum (ungefär en gång i veckan) för att uppnå en kumulativ, månatlig dos på 0,4-0,8 g/kg. Varje enskild dos kan behöva injiceras på olika ställen på kroppen.

Lägsta nivåer ska mätas och utvärderas tillsammans med förekomsten av infektioner. För att minska infektionsfrekvensen kan det bli nödvändigt att öka dosen och sikta mot högre lägsta nivåer.

#### *Pediatrik population*

Doseringen till barn och ungdomar (0–18 år) skiljer sig inte från den till vuxna eftersom doseringen för varje indikation ges enligt kroppsvikt och justeras efter det kliniska utfallet vid indikationer för substitutionsbehandling.

## Administreringsätt

För subkutan användning.

När subkutan infusion ska ges i hemmet bör behandlingen initieras och övervakas av en läkare som är van att ge råd till patienter angående hembehandling. Instruktionerna ska omfatta hur patienten ska använda en infusionspump, infusionsteknikerna, hur man för behandlingsdagbok, hur man känner igen allvarliga biverkningar och vad som ska göras ifall de inträffar.

### För subkutan infusion med pump

Gammanorm kan injiceras på ställen såsom buken, låret, överarmen och sidan av höften. Det rekommenderas att börja med en administreringshastighet på 15 ml/timme/infusionsställe. Om detta tolereras väl (se avsnitt 4.4) kan hastigheten för efterföljande infusioner gradvis ökas med en hastighet på 1–2 ml/timme/ställe till 25 ml/timme/ställe om det tolereras. Den högsta flödes hastigheten som administreras kan vara 100 ml/timme för alla infusionsställen tillsammans, om det tolereras. Mer än en infusionsenhet kan användas samtidigt. Hos vuxna kan doser på över 30 ml delas upp enligt patientens preferens. Maximal infusionsvolym per injektionsställe bör inte överstiga 25 ml före den 10:e infusionen. Efter den 10:e infusionen kan den maximala infusionsvolymen per injektionsställe gradvis ökas till 35 ml, om det tolereras.

Mängden läkemedel som infunderas på ett särskilt ställe varierar.

Hos spädbarn och barn kan infusionsstället bytas var 5–15 ml.

Det finns ingen gräns för antalet infusionsställen.

### För subkutan infusion med spruta

Gammanorm kan administreras med en spruta på ett enskilt infusionsställe.

Den föreslagna maximala infusionshastigheten är fastställd till cirka 1–2 ml/minut.

Veckodosen kan delas upp på tre tillfällen med dosering varannan dag. Hos vuxna ska den maximala infusionsvolymen per injektionsställe inte överstiga 25 ml Gammanorm. Hos barn ska den maximala infusionsvolymen per injektionsställe inte överstiga 5–15 ml Gammanorm.

Det kan vara nödvändigt att administrera dygnsdosen på mer än ett injektionsställe.

Den maximala administreringshastigheten kan, om det tolereras, vara 120 ml/timme för alla injektionsställen tillsammans.

För intramuskulär användning

Intramuskulär injektion måste ges av läkare eller sjuksköterska.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. (se avsnitt 4.4)

Gammanorm får ej ges intravaskulärt.

Det får inte heller ges intramuskulärt till patienter med svår trombocytopeni och andra hemostasrubbingar.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Om Gammanorm av misstag ges i ett blodkärl föreligger risk för att patienten utvecklar ett chocktillstånd.

Den rekommenderade infusionshastigheten som anges i avsnitt "4.2 Administreringsätt" måste följas noga. Patienter måste övervakas och noga observeras för eventuella symtom under hela infusionsperioden.

En del biverkningar är vanligare hos patienter första gången de får humant normalt immunglobulin eller i sällsynta fall när man byter preparat eller efter ett långt uppehåll efter den senaste infusionen.

Tänkbara komplikationer kan oftast undvikas genom att:

- initialt injicera preparatet långsamt (se avsnitt 4.2).
- säkerställa att patienten övervakas noga under infusionsperioden så att symtom på biverkningar kan upptäckas. Detta gäller särskilt för patienter som tidigare inte behandlats med humant normalt immunglobulin, bytt till ett annat immunglobulinpreparat eller om det har gått lång tid sedan förra infusionen. Dessa patienter ska övervakas under den första infusionen och 1 timme efter att infusionen avslutats, med avseende på eventuella biverkningar.

Alla andra patienter ska observeras under minst 20 minuter efter administrering.

Vid biverkning måste antingen administreringshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas. Vilken behandling som krävs beror på biverkningens beskaffenhet och svårighetsgrad.

Chock behandlas i enlighet med gällande rutin avseende chock.

#### Överkänslighet

Äkta överkänslighetsreaktioner är sällsynta. De kan främst inträffa hos patienter med anti-IgA-antikroppar. Dessa patienter ska behandlas med särskild försiktighet. Patienter med anti-IgA-antikroppar, hos vilka behandling med subkutana IgG-läkemedel är det enda alternativet som återstår, ska behandlas med Gammanorm endast under noggrann medicinsk övervakning.

I sällsynta fall kan humant normalt immunglobulin orsaka blodtrycksfall med anafylaktisk reaktion, även hos patienter som tolererat tidigare behandlingen med humant normalt immunglobulin.

#### Tromboemboli

Arteriella och venösa tromboemboliska händelser, inklusive hjärtinfarkt, stroke, djup ventrombos och lungemboli har visats ha ett samband med användning av immunglobuliner. Patienter bör vara tillräckligt hydrerade före användning av immunglobuliner. Försiktighet bör iakttas hos patienter med redan existerande riskfaktorer för trombotiska händelser (såsom hög ålder, hypertoni, diabetes mellitus och tidigare kärlsjukdom eller trombotiska episoder, patienter med förvärvad eller ärftlig trombofili, patienter med långa perioder av immobilisering, patienter med svår hypovolemi, patienter med sjukdomar som ökar blodets viskositet). Patienterna bör informeras om de första symtomen på tromboemboliska händelser, inklusive andnöd, smärta och svullnad i en lem, fokala neurologiska bortfall och bröstsmärtor och bör uppmanas att kontakta sin läkare omedelbart vid symptomdebut.

#### Aseptiskt meningitsyndrom (AMS)

Aseptiskt meningitsyndrom har rapporterats förekomma i samband med subkutan immunoglobulinbehandling; symtomen uppträder vanligtvis inom några timmar till två dagar efter behandling. Om behandlingen med immunglobulin avbryts kan aseptiskt meningitsyndrom läka ut på några dagar utan följdverkningar.

Patienter ska informeras om de första symtomen vilka omfattar svår huvudvärk, nackstelhet, dåsighet, feber, ljuskänslighet, illamående och kräkningar.

## Viktig information om några av innehållsämnen i Gammanorm

### För 6 ml injektionsflaskor:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### För 10 ml, 12 ml, 20 ml, 24 ml och 48 ml injektionsflaskor:

Detta läkemedel innehåller

25 mg (1,1 mmol) natrium per 10 ml injektionsflaska

30 mg (1,30 mmol) natrium per 12 ml injektionsflaska

50 mg (2,17 mmol) natrium per 20 ml injektionsflaska

60 mg (2,61 mmol) natrium per 24 ml injektionsflaska

120 mg (5,22 mmol) natrium per 48 ml injektionsflaska,

motsvarande 1,25 %, 1,5 %, 2,5 %, 3,0 % respektive 6,0 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

### Interferens med serologiska tester

Efter injektion av immunglobulin kan den tillfälliga ökningen av de olika passivt överförda antikropparna i patientens blod ge falskt positiva resultat i serologiska tester.

Passiv överföring av antikroppar mot erytrocytantigener, t ex A, B och D, kan påverka vissa serologiska tester för antikroppar mot röda blodkroppar t.ex. direkt antiglobulintest (DAT, direkt Coombs test).

### Överförbara smittämnen

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel som är tillverkade av humant blod eller plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkats av humant blod eller plasma ges. Detta gäller även nya, hittills okända virus samt andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses effektiva mot höljeförsedda virus som humant immunbristvirus (hiv), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV).

Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke höljeförsedda virus såsom HAV och parvovirus B19.

Det finns övertygande klinisk erfarenhet om att hepatit A och parvovirus B19 ej överförs med immunglobuliner.

Det kan också förutsättas att antikroppsinnehållet på ett betydande sätt bidrar till virussäkerheten.

Det rekommenderas bestämt att varje gång Gammanorm administreras till en patient ska produktnamn och batchnummer noteras för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens batchnummer.

Gammanorm skyddar inte mot hepatit A.

### Pediatrik population

De varningar och försiktighetsåtgärder som angivits gäller för både för vuxna och barn.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Levande försvagade virusvacciner

Behandling med immunglobulin kan minska effekten av vaccin med levande försvagade virus som mässling, röda hund, påssjuka och vattkoppor minst 6 veckor och upp till 3 månader efter behandling. Efter behandling med detta preparat bör 3 månader förflyta innan vaccination med vaccin med levande försvagade virus görs. För mässling kan risken för försämrat anslag sitta i upp till 1 år. Därför bör man mäta antikropps-nivån när mässlingvaccination planeras.

### Pediatrisk population

Inga specifika eller ytterligare interaktioner observerades för den pediatrika populationen.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Säkerheten vid graviditet har inte undersökts i kontrollerade kliniska prövningar och Gammanorm ska därför endast ges med försiktighet till gravida och ammande kvinnor. Immunglobulinpreparat har visats passera över placenta, i ökande utsträckning under den tredje trimestern. Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder på att inga skadliga effekter förväntas under graviditet eller på fostret och det nyfödda barnet.

### Amning

Immunglobuliner utsöndras i mjölken och kan bidra till att skydda det nyfödda barnet från patogener som invaderar via slemhinnan.

### Fertilitet

Klinisk erfarenhet av immunglobuliner indikerar att inga skadliga effekter på fertiliteten kan förväntas.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan försämrats på grund av vissa biverkningar som är förknippade med Gammanorm. Patienter som får biverkningar under behandlingen ska vänta tills dessa går över innan de framför fordon eller använder maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar såsom frossa, huvudvärk, yrsel, feber, kräkningar, allergiska reaktioner, illamående, artralgi, lågt blodtryck och måttlig smärta i länd- eller korsrygg kan förekomma emellanåt. I sällsynta fall kan humana normala immunglobuliner orsaka ett plötsligt blodtrycksfall och i enstaka fall anafylaktisk chock, även om patienten inte visat sig vara överkänslig vid tidigare administrering.

Lokala reaktioner vid infusionsstället: svullnad, ömhet, rodnad, induration, lokal värmekänsla, klåda, blåmärken och utslag kan förekomma ofta.

### Biverkningar i tabellform

I nedanstående tabell visas en översikt över biverkningar observerade i kliniska studier, studier efter marknadsföring och från andra källor efter marknadsföring, indelade enligt MedDRA:s klassificering av organklasser, föredragna termer och frekvenser.

Frekvenser har utvärderats enligt följande kriterier:

Mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanlig ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $<1/100$ ), sällsynt ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1\ 000$ ), mycket sällsynt ( $<1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

För spontanrapporterade biverkningar efter marknadsföring klassas rapporteringsfrekvensen som ingen känd frekvens.

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkning</b>	<b>Frekvens</b>
<i>Immunsystemet</i>	Överkänslighet	Mindre vanlig
	Anafylaktisk chock	Mycket sällsynt
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Aseptisk meningit <sup>#</sup>	Ingen känd frekvens
	Yrsel	Vanlig
	Darrning	Mindre vanlig
	Huvudvärk	Vanlig
<i>Blodkärl</i>	Tromboembolisk händelse* #	Mycket sällsynt
	Blekhet	Mindre vanlig
	Hypotoni	Sällsynt
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Bronkospasm	Mindre vanlig
	Dyspné	Mindre vanlig
	Hosta	Ingen känd frekvens
<i>Magtarmkanalen</i>	Buksmäta	Mindre vanlig
	Diarré	Mindre vanlig
	Illamående	Vanlig
	Kräkningar	Vanlig
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Urtikaria	Ingen känd frekvens
	Hudutslag	Ingen känd frekvens
	Klåda	Ingen känd frekvens
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Ryggsmäta	Ingen känd frekvens
	Myalgi	Vanlig
	Artralgi	Mycket sällsynt
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Feber	Mycket sällsynt
	Frossa	Mycket sällsynt
	Trötthet	Vanlig
	Reaktion vid injektionsstället	Mycket vanlig
	Sjukdomskänsla	Mindre vanlig
	Värmevallning	Ingen känd frekvens
	Asteni	Mindre vanlig
	Värmekänsla	Mindre vanlig
	Köldkänsla	Mindre vanlig
	Influensaliknande sjukdom	Ingen känd frekvens
Ansiktsödem	Ingen känd frekvens	

#se även avsnitt 4.4

\* MedDRA low level term (LLT)

För säkerhetsinformation avseende överförbara smittämnen, se avsnitt 4.4.

#### Pediatrisk population

Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar hos barn är samma som hos vuxna.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala  
Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## 4.9 Överdoser

Riskerna med att överdosera Gammanorm är inte kända.

## 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsera och immunglobuliner, humant normalt immunglobulin för extravaskulärt bruk ATC-kod: J06BA01

Humant normalt immunglobulin innehåller huvudsakligen immunglobulin G (IgG) och har ett brett spektrum av antikroppar mot infektiösa agens.

Humant normalt immunglobulin innehåller de IgG antikroppar som finns normalt i befolkningen. Det framställs vanligen ur plasmapooler med minst 1000 donationer. Fördelningen av immunglobulin G subklasser i Gammanorm är i närmast identisk med den i plasma. Adekvat dos av detta läkemedel kan återställa onormalt låga immunglobulin G nivåer till det normala.

#### Kliniska studier

I studieprogrammet behandlades 43 försökspersoner med primära immunbristsyndrom i åldrarna mellan 22 och 79 år med Gammanorm. Varje patient behandlades i två på varandra följande perioder om tre månader vardera enligt följden som tilldelas baserat på cross over-designen (spruta sedan pump, eller pump och sedan spruta) utan någon washout-period däremellan. Den totala behandlingstiden i studien var därför 6 månader för varje försöksperson.

Den genomsnittliga dosen som administrerades per månad var 502,1 mg/kg kroppsvikt när det gavs med infusionspump och 475,0 mg/kg kroppsvikt när det gavs med spruta. Ihållande IgG-nivåer före behandling med genomsnittliga koncentrationer på 9,7 g/l uppnåddes under sekvensen med pumpbehandling och då patienter fick behandlingen med spruta var genomsnittliga IgG-koncentrationer 9,4 g/l. Försökspersoner fick i genomsnitt totalt 12,4 infusioner med Gammanorm per 3 månaders behandlingsperiod under pumpsekvensen och 34,8 infusioner per 3 månaders behandlingsperiod när Gammanorm administrerades med spruta.

#### Pediatrik population

Inga specifika studier i den pediatrika populationen genomfördes med Gammanorm.

### 5.2 Farmakokinetiska uppgifter

#### Absorption och distribution

Efter subkutan administrering av Gammanorm uppnås maximala serumnivåer efter 4–6 dagar.

Data från kliniska studier visar att IgG-nivån, mätt före varje infusion, kan bibehållas genom dosering med 0,1 g/kg per vecka.

Vid intramuskulär administrering är humant normalt immunglobulin biotillgängligt i patientens cirkulation efter 2-3 dagar.



Eliminering

IgG och komplex av IgG bryts ner i retikulo-endoteliala systemets celler.

#### Pediatrik population

Inga specifika studier i den pediatrika populationen genomfördes med Gammanorm.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Det finns inga relevanta data.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Glycin, natriumklorid, natriumacetat, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Eftersom kompatibilitetsstudier saknas får inte Gammanorm blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Produkten ska användas omedelbart efter första gången den öppnas.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Under hållbarhetstiden får produkten förvaras under 25 °C i upp till 1 månad, utan att kylas ned igen under denna period, och skall kasseras därefter.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

6 ml, 10 ml, 12 ml, 20 ml, 24 ml eller 48 ml lösning i injektionsflaska (typ I-glas) med propp (brombutylgummi) – förpackningsstorlek på 1, 10 eller 20.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Läkemedlet ska ha rums- eller kroppstemperatur innan användning.

Lösningen ska vara klar eller svagt opalescent och färglös eller blekgul eller ljusbrun. Lösningar som är grumliga eller innehåller partiklar ska inte användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt lokala anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Octapharma AB

112 75 Stockholm

**8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

12376

**9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 1995-02-15

Datum för den senaste förnyelsen: 2014-10-15

**10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2020-11-06