

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nanogam 100 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humant normalt immunglobulin (IVIg)

En ml innehåller 100 mg humant normalt immunglobulin (renhet minst 95% IgG).

Varje injektionsflaska med 10 ml innehåller:	1 g humant normalt immunglobulin
Varje injektionsflaska med 25 ml innehåller:	2,5 g humant normalt immunglobulin
Varje injektionsflaska med 50 ml innehåller:	5 g humant normalt immunglobulin
Varje injektionsflaska med 100 ml innehåller:	10 g humant normalt immunglobulin
Varje injektionsflaska med 200 ml innehåller:	20 g humant normalt immunglobulin
Varje injektionsflaska med 300 ml innehåller:	30 g humant normalt immunglobulin

Fördelning av IgG-subklasser (ungefärliga värden):

IgG ₁	64,9%
IgG ₂	31,8%
IgG ₃	2,8%
IgG ₄	0,5%

Maximalt IgA-innehåll är 12 mikrogram/ml.

Framställd av plasma från humana donatorer.

Hjälpämne(n) med känd effekt: glukos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Lösningen är klar eller något opaliserande, färglös eller blekt gul till rosa.

Osmolalitet: 290–370 mosmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

- primära immunbristsyndrom (PID) med nedsatt antikropsproduktion (se avsnitt 4.4).
- sekundär immunbrist (SID) hos patienter som får svåra eller återkommande infektioner, som inte svarar på antimikrobiell behandling och som har antingen konstaterad specifik antikropsbrist (PSAF)* eller en IgG-serumnivå på < 4 g/l.

* PSAF= oförmåga att producera en minst 2-faldig ökning av IgG-antikroppstitern mot pneumokockpolysackarid- och polypeptidantigen vacciner

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

- primär immunologisk trombocytopeni (ITP), hos patienter med hög risk för blödning eller före kirurgi för att korrigera trombocytantalet.
- Guillain-Barrés syndrom.
- Kawasakis sjukdom (tillsammans med acetylsalicylsyra; se avsnitt 4.2).
- kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP).
- multifokal motorisk neuropati (MMN).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosen och dosregimen beror på indikationen.

Dosen kan behöva anpassas till varje patient beroende på det kliniska svaret. Dos baserad på kroppsvikt kan behöva justeras för underviktiga eller överviktiga patienter.

Nedanstående dosregimer anges som vägledning.

SUBSTITUTIONSBEHANDLING

Substitutionsbehandling ska inledas och övervakas under ledning av en läkare med erfarenhet av att behandla immunbrist.

Substitutionsbehandling vid primära immunbristsyndrom

Dosregimen bör uppnå en lägsta nivå av IgG (uppmätt före nästa infusion) på minst 6 g/l eller inom det normala referensintervallet för åldersgruppen. Tre till sex månader krävs efter behandlingsstart för att jämvikt (IgG-nivåer vid steady state) ska uppnås. Rekommenderad startdos är en engångsdos på 0,4–0,8 g/kg följt av minst 0,2 g/kg som ges med 3 till 4 veckors mellanrum.

Dosen som krävs för att uppnå en lägsta nivå av IgG på 6 g/l är i storleksordningen 0,2–0,8 g/kg/månad. Doseringsintervallet när steady state har uppnåtts varierar mellan 3 och 4 veckor.

IgG-dalvärdet ska mätas och bedömas tillsammans med infektionsfrekvensen. För att minska antalet bakteriella infektioner kan det vara nödvändigt att öka dosen med högre dalvärden som mål.

Sekundär immunbrist (enligt definition i avsnitt 4.1)

Den rekommenderade dosen är 0,2–0,4 g/kg med 3 till 4 veckors mellanrum.

IgG-dalvärden ska mätas och bedömas tillsammans med infektionsfrekvensen. Dosen ska justeras efter behov för att uppnå optimalt skydd mot infektioner. En ökning kan vara nödvändig hos patienter med ihållande infektion; en dosminskning kan övervägas när patienten håller sig infektionsfri.

IMMUNMODULERING

Primär immunologisk trombocytopeni

Det finns två alternativa behandlingsscheman:

- 0,8–1 g/kg ges på dag 1; denna dos kan upprepas en gång inom 3 dagar
- 0,4 g/kg ges dagligen i 2 till 5 dagar.

Behandlingen kan upprepas vid återfall.

Guillain-Barrés syndrom

0,4 g/kg/dag i 5 dagar (eventuellt upprepad dosering vid återfall).

Kawasakis sjukdom

2 g/kg ska administreras som en engångsdos. Patienter ska få samtidig behandling med acetylsalicylsyra.

Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP)

Startdos: 2 g/kg uppdelat på 2 till 5 dagar i följd

Underhållsdoser:

1 g/kg under 1 till 2 dagar i följd var 3:e vecka.

Behandlingseffekten ska utvärderas efter varje cykel; om ingen behandlingseffekt ses efter 6 månader, ska behandlingen avbrytas.

Om behandlingen är effektiv beslutar läkaren om långtidsbehandling ska sättas in baserat på patientens svar och underhållssvaret. Doseringen och intervallen kan behöva anpassas efter det individuella sjukdomsförloppet.

Multifokal motorisk neuropati (MMN)

Startdos: 2 g/kg som ges under 2 till 5 dagar i följd.

Underhållsdos: 1 g/kg med 2 till 4 veckors mellanrum eller 2 g/kg med 4 till 8 veckors mellanrum.

Behandlingseffekten ska utvärderas efter varje cykel; om ingen behandlingseffekt ses efter 6 månader, ska behandlingen avbrytas.

Om behandlingen är effektiv beslutar läkaren om långtidsbehandling ska sättas in baserat på patientens svar och underhållssvaret. Doseringen och intervallen kan behöva anpassas efter det individuella sjukdomsförloppet.

Doseringsrekommendationerna sammanfattas i följande tabell:

Indikation	Dos	Injektionsfrekvens
SUBSTITUTIONSBEHANDLING		
Primära immunbristsyndrom	Startdos: 0,4–0,8 g/kg Underhållsdos: 0,2–0,8 g/kg	med 3–4 veckors mellanrum
Sekundär immunbrist (enligt definition i avsnitt 4.1)	0,2–0,4 g/kg	med 3–4 veckors mellanrum
IMMUNMODULERING		
Primär immunologisk trombocytopeni	0,8–1 g/kg eller 0,4 g/kg/dag	på dag 1, eventuellt upprepad en gång inom 3 dagar i 2–5 dagar
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg/dag	i 5 dagar
Kawasakis sjukdom	2 g/kg	som engångsdos i kombination med acetylsalicylsyra
Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP)	Startdos: 2 g/kg Underhållsdos: 1 g/kg	i uppdelade doser under 2–5 dagar med 3 veckors mellanrum under 1–2 dagar
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	Startdos: 2 g/kg Underhållsdos: 1 g/kg eller 2 g/kg	under 2–5 dagar i följd med 2–4 veckors mellanrum eller med 4–8 veckors mellanrum i 2–5 dagar

Pediatrisk population

Doseringen för barn och ungdomar (0–18 år) skiljer sig inte från den för vuxna eftersom doseringen för varje indikation anges enligt kroppsvikt och justeras enligt det kliniska utfallet för ovannämnda tillstånd.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga belägg för att en dosjustering är nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering såvida det inte är kliniskt befogat, se avsnitt 4.4.

Äldre

Ingen dosjustering såvida det inte är kliniskt befogat, se avsnitt 4.4.

Administreringssätt

För intravenös användning.

Humant normalt immunglobulin ska infunderas intravenöst med en initial hastighet på 0,5 ml/kg/h under 20 minuter. Om det tolereras väl kan administreringshastigheten ökas gradvis till 1,0 ml/kg/h under 20 minuter och därefter ökas till högst 3,0 ml/kg/h för förstagångsanvändare. För vuxna patienter som får Nanogam regelbundet med god tolerans, kan infusionshastigheten vid nästa tillfälle påbörjas vid senaste väl tolererade infusionshastighet eller lägre. Om hastigheten tolereras väl kan administreringshastigheten för regelbundna användare av Nanogam gradvis ökas med 1,0 ml/kg/h var 20 minut till högst 7,0 ml/kg/h. Se avsnitt 4.4. Om en biverkning uppkommer måste antingen administreringshastigheten sänkas eller infusionen stoppas.

För administrering av stora kvantiteter av Nanogam kan en behållare av etylvinylacetat användas. Se avsnitt 6.6.

Vätskebalans, blodglukos och serumelektrolyter kan behöva övervakas före och under administrering (se avsnitt 4.4, 4.5, 4.6 och 4.8).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen (humana immunglobuliner) eller mot något hjälpämne (se avsnitt 4.4, 4.8 och 6.1). Den glukos som ingår som hjälpämne är framställd av majs.

Patienter med selektiv IgA-brist som utvecklat antikroppar mot IgA, eftersom administrering av en produkt som innehåller IgA kan leda till anafylaxi.

Lösningen är kontraindicerad hos patienter med okompenserad diabetes, andra kända glukosintoleranser (exempelvis vid metabol stress), hyperosmolär koma, hyperglykemi och hyperlaktatemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Detta läkemedel innehåller 50 mg glukos per ml som ett hjälpämne. Detta måste beaktas vid latent diabetes (där övergående glykosuri kan uppkomma), diabetes eller hos patienter på sockerfattig kost. När det gäller akut njursvikt, se nedan.

Spårbarhet

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

Försiktighetsåtgärder vid användning

Potentiella komplikationer kan ofta undvikas genom att säkerställa att patienter:

- inte är överkänsliga för humant normalt immunglobulin genom att initialt injicera produkten långsamt (0,01 ml/kg/min)
- övervakas noggrant avseende symtom under hela infusionsperioden. I synnerhet ska patienter som inte tidigare har behandlats med humant normalt immunglobulin, och patienter som bytt från en alternativ IVIg-produkt eller haft ett långt uppehåll sedan den föregående infusionen, övervakas på sjukhuset under den första infusionen och under en timme efter den första infusionen, för att upptäcka eventuella biverkningar. Alla övriga patienter ska observeras i minst 20 minuter efter administrering.

För alla patienter kräver IVIg-administrering:

- adekvat hydrering innan IVIg-infusionen inleds
- övervakning av urinproduktion
- övervakning av serumkreatininnivåer
- undvikande av samtidig användning av loopdiuretika (se avsnitt 4.5).

Om en biverkning uppkommer måste antingen administreringshastigheten sänkas eller infusionen stoppas. Vilken behandling som krävs beror på biverkningens typ och svårighetsgrad.

Infusionsreaktion

Vissa biverkningar (t.ex. huvudvärk, hudrodnad, frossa, myalgi, väsande andning, takykardi, ländryggssmärta, illamående och hypotoni) kan ha samband med infusionshastigheten. Den rekommenderade infusionshastigheten som anges i avsnitt 4.2 måste följas noga. Patienter måste övervakas och observeras noggrant avseende symtom under hela infusionsperioden.

Biverkningar kan förekomma oftare:

- hos patienter som får humant normalt immunglobulin för första gången eller, i sällsynta fall, när produkten med humant normalt immunglobulin byts ut eller när det har varit ett långt uppehåll sedan den föregående infusionen.
- hos patienter med en obehandlad infektion eller bakomliggande kronisk inflammation

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner mot den aktiva substansen (humana immunglobuliner) eller mot något av hjälpämnen (t.ex. glukos) är sällsynta.

Anafylaxi kan utvecklas hos patienter

- med ej detekterbart IgA som har antikroppar mot IgA
- som har tolererat tidigare behandling med humant normalt immunglobulin.

Vid chock ska medicinsk standardbehandling för chock sättas in.

Det rekommenderas att testa för anti-IgA-antikroppar hos patienter med tidigare överkänslighetsreaktioner.

Tromboembolism

Det finns klinisk evidens för ett samband mellan IVIg-administrering och tromboemboliska händelser såsom hjärtinfarkt, cerebrovaskulär händelse (inklusive stroke), lungemboli och djupa ventromboser vilka antas vara relaterade till en relativ ökning av blodets viskositet på grund av det höga inflödet av immunglobulin hos riskpatienter. Försiktighet måste iaktas vid förskrivning och infusion av IVIg till överviktiga patienter och patienter med befintliga riskfaktorer för tromboshändelser (t.ex. hög ålder, hypertoni, diabetes mellitus och kärlsjukdom eller trombotiska händelser i anamnesen, patienter med förvärvade eller ärftliga trombofila sjukdomar, patienter med långa perioder av immobilisering, gravt hypovolemiska patienter, patienter med sjukdomar som ökar blodets viskositet).

Till patienter som löper risk för tromboemboliska biverkningar ska IVIg-produkter administreras med lägsta möjliga infusionshastighet och dos.

Akut njursvikt

Fall av akut njursvikt har rapporterats hos patienter som får IVIg-behandling. I de flesta fall har riskfaktorer identifierats, t.ex. befintlig nedsatt njurfunktion, diabetes mellitus, hypovolemi, övervikt, samtidig användning av nefrotoxiska läkemedel eller ålder över 65.

Njurparametrar ska bedömas före infusion av IVIg, särskilt för patienter som bedömts ha en potentiellt ökad risk för att utveckla akut njursvikt, och därefter med lämpliga intervall. Till patienter som löper risk för akut

njursvikt ska IVIg-produkter administreras med lägsta möjliga infusionshastighet och dos. Om njurfunktionen försämras ska avbrott i behandlingen med IVIg övervägas.

Rapporter om renal dysfunktion och akut njursvikt har inkommit i samband med behandling med många av de registrerade IVIg-produkterna som innehåller hjälpämnen som t.ex. sackaros, glukos och maltos, men de som innehåller sackaros som stabiliseringsmedel står för en oproportionerligt stor andel av det totala antalet. Hos riskpatienter bör användning av IVIg-produkter som inte innehåller dessa hjälpämnen övervägas. Nanogam innehåller glukos (se hjälpämnen ovan). Nanogam innehåller inte sackaros eller maltos.

Hyponatremi

Beroende på patientens underliggande kliniska tillstånd och förmåga att metabolisera glukos kan intravenös administrering av glukos orsaka elektrolytstörningar, särskilt hypo- eller hyperosmotisk hyponatremi.

Patienter med icke-osmotisk vasopressinfrisättning (t.ex. vid akut sjukdom, smärta, postoperativ stress, infektioner, brännskador, sjukdomar i centrala nervsystemet), patienter med hjärt-, lever- och njursjukdom, och patienter som exponeras för vasopressinagonister och andra läkemedel som kan sänka serumnatrium (se avsnitt 4.5) löper särskilt stor risk för akut hyponatremi.

Akut hyponatremi kan leda till akut hjärnödem och livshotande, i värsta fall irreversibla hjärnskador.

Barn, kvinnor i fertil ålder och patienter med minskad cerebral kontroll (t.ex. meningit, intrakraniell blödning och hjärnkontusion) löper särskilt stor risk för livshotande hjärnsvullnad på grund av hyponatremi. Snabb korrigering av hypoosmotisk hyponatremi kan vara farligt (risk för allvarliga neurologiska komplikationer).

Hyperglykemi

Administrering av lösningar som innehåller glukos kan framkalla hyperglykemi och/eller hyperosmolärt syndrom. Överväg alltid följande aspekter:

- Om hyperglykemi uppträder bör infusionshastigheten justeras och/eller insulin ges.
- Ge vid behov kaliumtillskott parenteralt.

Intravenösa lösningar med 50 mg/ml (5 %) glukos bör ges med försiktighet till patienter med försämrad glukostolerans (exempelvis vid diabetes mellitus, njursvikt eller i samband med sepsis, trauma eller chock), svår undernäring, tiaminbrist – t.ex. hos patienter med kronisk alkoholism (risk för svår mjölksyraacidosis på grund av försämrad oxidativ metabolism av pyruvat) – samt vid ischemisk stroke eller svår traumatisk hjärnskada.

Glykemirelaterade problem hos pediatrika patienter

Nyfödda – i synnerhet prematurer och nyfödda med låg födelsevikt – löper förhöjd risk att utveckla hypo- eller hyperglykemi och kräver därför noggrann övervakning vid behandling med intravenösa lösningar som innehåller glukos för att säkerställa adekvat glykemisk kontroll och undvika eventuella biverkningar på lång sikt.

Aseptiskt meningitsyndrom (AMS)

Aseptiskt meningitsyndrom har rapporterats förekomma i samband med IVIg-behandling. Syndromet brukar börja inom flera timmar till 2 dagar efter IVIg-behandling. Undersökningar av cerebrospinalvätska är ofta positiva för pleocytos med upp till flera tusen celler per mm³, främst från den granulocytiska serien, och förhöjda proteinnivåer med upp till flera hundra mg/dl.

AMS kan uppkomma mer frekvent i samband med IVIg-behandling i hög dos (2 g/kg).

Patienter som uppvisar sådana tecken och symtom ska genomgå en noggrann neurologisk undersökning, inklusive undersökningar av cerebrospinalvätska, för att utesluta andra orsaker till meningit.

Avbrytande av IVIg-behandling har resulterat i remission av AMS inom några dagar utan följdverkningar.

Hemolytisk anemi

IVIg-produkter kan innehålla blodgruppsantikroppar vilka kan agera som hemolysiner och inducera en immunglobulinbeläggning av röda blodkroppar *in vivo*, vilket orsakar en positiv direkt antiglobulinreaktion (Coombs test) och i sällsynta fall hemolys. Hemolytisk anemi kan utvecklas efter IVIg-behandling på grund av förstärkt sekvestrering av röda blodkroppar (RBC). IVIg-mottagare ska övervakas avseende kliniska tecken och symtom på hemolys. (Se avsnitt 4.8.)

Neutropeni/leukopeni

En övergående minskning av neutrofilantalet och/eller episoder av neutropeni, ibland svåra, har rapporterats efter behandling med IVIg. Detta uppkommer vanligtvis inom timmar eller dagar efter IVIg-administrering och går över spontant inom 7 till 14 dagar.

Transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI)

För patienter som får IVIg har det förekommit några rapporter om akut icke-kardiogent lungödem (transfusionsrelaterad akut lungskada [TRALI]). TRALI kännetecknas av svår hypoxi, dyspné, takypné, cyanos, feber och hypotoni. Symtom på TRALI utvecklas vanligtvis under en transfusion eller inom 6 timmar efter transfusion, ofta inom 1–2 timmar. Därför måste IVIg-mottagare övervakas för lungbiverkningar, och IVIg-infusionen måste omedelbart stoppas om sådana uppkommer. TRALI är ett potentiellt livshotande tillstånd som kräver omedelbar intensivvård.

Interferens med serologisk testning

Efter administrering av immunglobulin kan den övergående ökningen av de olika passivt överförda antikropparna i patientens blod leda till missvisande positiva resultat vid serologisk testning.

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

Överföring av smittämnen

Standardåtgärder för att förhindra infektioner som härrör från användningen av läkemedel tillverkade av humant blod eller plasma inkluderar urval av donatorer, screening av individuella donationer och plasmapooler med specifika infektionsmarkörer och införande av effektiva tillverkningssteg för inaktivering/avlägsnande av virus. Trots detta kan risken för överföring av smittsamma ämnen inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkats av humant blod eller plasma administreras. Detta gäller även okända eller nya virus och andra patogener.

Åtgärderna som vidtagits anses effektiva för höljeförsedda virus, t.ex. humant immunbristvirus (hiv), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV), samt för de icke-höljeförsedda virusen hepatit A-virus (HAV) och parvovirus B19.

Det finns övertygande klinisk erfarenhet om att hepatit A eller parvovirus B19 inte överförs med immunglobuliner och det antas också att antikroppsinnehållet utgör ett viktigt bidrag till virussäkerheten.

Det rekommenderas starkt att produktens namn och tillverknings-satsnummer registreras varje gång Nanogam administreras till en patient så att en koppling mellan patienten och tillverknings-satsen upprätthålls.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande försvagade virusvacciner

Administrering av immunglobuliner kan minska effekten av levande försvagade virusvacciner såsom mässling, röda hund, påssjuka och vattkoppor under en period på minst 6 veckor och upp till 3 månader. Efter administrering av detta läkemedel ska det vara ett intervall på 3 månader innan vaccinering med levande försvagade virusvacciner. När det gäller mässling kan denna nedsatta effekt kvarstå i upp till 1 år. Därför ska patienter som får mässlingsvaccin få sin antikropsstatus kontrollerad.

Läkemedel som kan öka risken för hyponatremi

Läkemedel som kan sänka serumnatrium kan öka risken för förvärvad hyponatremi efter behandling med intravenösa vätskor som är olämpligt anpassade efter patientens behov med avseende på vätskevolym och

natriuminnehåll (se avsnitt 4.4, 4.6 och 4.8). Detta gäller läkemedel som ökar vasopressineffekten, t.ex. klorpropamid, klofibrat, karbamazepin, vinkristin, selektiva serotoninåterupptagshämmare, 3,4-metylendioxi-N-metamfetamin, ifosfamid, antipsykotika, narkotika, NSAID, cyklofosfamid, desmopressin, oxytocin, vasopressin och terlipressin. Andra läkemedel som ökar risken för hyponatremi innefattar även diuretika och antiepileptika såsom oxkarbazepin.

Loopdiuretika

Undvik samtidig användning av loopdiuretika.

Pediatrik population

De angivna interaktionerna gäller både för vuxna och barn.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder inte på några skadliga effekter på fertilitet.

Graviditet

Säkerheten för detta läkemedel för användning vid human graviditet har inte fastställts i kontrollerade kliniska studier och det ska därför endast ges med försiktighet till gravida kvinnor och ammande mödrar. IVIg-produkter har visat sig passera placenta, i ökad grad under den tredje trimestern. Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder inte på några skadliga effekter på graviditetsförloppet, eller på fostret eller det nyfödda barnet.

När Nanogam administreras till gravida kvinnor under förlossning, särskilt om det administreras i kombination med oxytocin, kan det finnas en ökad risk för hyponatremi (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8).

Amning

Immunglobuliner utsöndras i bröstmjolk. Inga negativa effekter förväntas på ammade nyfödda barn/spädbarn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Nanogam har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan vara nedsatt på grund av vissa biverkningar som associeras med Nanogam. Patienter som får biverkningar under behandling ska vänta tills dessa klingat av innan de framför fordon och använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar som orsakas av humana normala immunglobuliner (efter fallande frekvens) innefattar (se även avsnitt 4.4):

- frossa, huvudvärk, yrsel, feber, kräkningar, allergiska reaktioner, illamående, artralgi, lågt blodtryck och måttlig smärta i ländryggen
- reversibla hemolytiska reaktioner, särskilt hos patienter med blodgrupp A, B och AB och (i sällsynta fall) hemolytisk anemi som kräver transfusion
- (i sällsynta fall) ett plötsligt blodtrycksfall och, i enstaka fall, anafylaktisk chock, även när patienten inte har visat överkänslighet vid tidigare administrering.
- (i sällsynta fall) övergående kutana reaktioner (inklusive kutan lupus erythematosus – ingen känd frekvens)
- (i mycket sällsynta fall) tromboemboliska reaktioner såsom hjärtinfarkt, stroke, lungemboli, djupa ventromboser
- fall av reversibel aseptisk meningit
- fall av förhöjd serumkreatininnivå och/eller uppkomst av akut njursvikt
- fall av transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI).

Infusion av glukosinnehållande intravenösa vätskor kan orsaka hyponatremi och hyponatremisk encefalopati (se avsnitt 4.4). Frekvensen av hyponatremi och hyponatremisk encefalopati är inte känd.

Kliniska studier

I studien av primär immunbrist (PID) med Nanogam 50 mg/ml fick en patient med hypogammaglobulinemi en allergisk reaktion (hudutslag) som liknade en tidigare allergisk reaktion som uppkommit tidigare medan en annan IVIg-produkt användes. Totalt rapporterades 84 biverkningar i PID-studien, av vilka 43 (51,1 %) var relaterade till Nanogam 50 mg/ml. De flesta av dessa händelser betecknades som lindriga.

I studien av primär immunologisk trombocytopeni (ITP) rapporterades totalt 31 biverkningar för 12 patienter av vilka 16 (51,6 %) möjligen var relaterade till Nanogam 50 mg/ml och rapporterades av 9 patienter. Totalt uppkom en eller flera biverkningar, de flesta lindriga till måttliga, relaterade till Nanogam, vid 10 av 61 infusioner (16 %). Hos samtliga patienter observerades en sänkning av hemoglobin i kombination med stabil leverfunktion och haptoglobinnivåer. Dessa fall ansågs troligtvis bero på hemodilution och inte orsakas av hemolys på grund av Nanogam-infusioner.

I den kliniska studien som utfördes med Nanogam 100 mg/ml till PID-patienter, uppkom 33 behandlingsutlösta biverkningar hos 16 patienter (69,6 %). Det fanns inga märkbara skillnader i frekvensen och incidensen per organsystemklass (SOC) för biverkningarna mellan behandling med Nanogam 50 mg/ml (period 1) och Nanogam 100 mg/ml (period 2 till 5). Tre av de 33 biverkningarna bedömdes av prövaren som möjligen relaterade till Nanogam 100 mg/ml. Dessa biverkningar gällde tre händelser av leukopeni ($< 4,0 \cdot 10^9/l$) efter infusion av Nanogam 100 mg/ml hos två patienter. De rapporterade leukopenihändelserna var av lindrig intensitet och orsakade inga kliniska symtom.

Lista över biverkningar i tabellform

Tabellen nedan följer MedDRA-klassificeringen av organsystem (SOC och föredragen term). Frekvenserna har utvärderats i enlighet med följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras i fallande allvarlighetsgrad inom varje frekvensgruppering.

Frekvens för biverkningar av Nanogam erhållen från data efter marknadsföring.

MedDRA Organsystemklass (SOC)	Biverkning	Frekvens per patient	Frekvens per infusion
Blodet och lymfsystemet	Leukopeni, neutropeni	Mindre vanliga	Sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner*	Vanliga	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Migrän	Mindre vanliga	Sällsynta
	Huvudvärk	Vanliga	Mindre vanliga
	Yrsel	Mindre vanliga	Sällsynta
Hjärtat	Palpitationer, takykardi	Mindre vanliga	Sällsynta
Blodkär	Hypertoni, hypotoni	Mindre vanliga	Sällsynta
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Dyspné	Mindre vanliga	Sällsynta
Magtarmkanalen	Diarré	Mindre vanliga	Sällsynta
	Illamående	Vanliga	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hudreaktioner (hudutslag, erytem, nässelutslag, klåda, blåsor, flagnande hud)	Vanliga	Mindre vanliga
	Hyperhidros	Mindre vanliga	Sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta, nacksmärta, myalgi	Vanliga	Mindre vanliga

MedDRA Organsystemklass (SOC)	Biverkning	Frekvens per patient	Frekvens per infusion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Allmän sjukdomskänsla (utmattning, frossa, pyrexia, influensaliknande sjukdom)	Vanliga	Mindre vanliga

* Kan uppträda hos patienter med allergi mot aktiva ingredienser och/eller hjälpämnen, se avsnitt 4.4.

För säkerhetsinformation när det gäller överföring av smittämnen, se avsnitt 4.4.

Pediatrisk population

Biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad hos barn är desamma 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

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Överdoser kan leda till vätskeöverblastning och hyperviskositet, särskilt hos riskpatienter, inklusive äldre patienter eller patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion (se avsnitt 4.4). Vid misstänkt överdos ska behandling med Nanogam omedelbart avbrytas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunsera och immunglobuliner: humant, normalt immunglobulin, för intravaskulärt bruk, ATC-kod: J06BA02

Humant normalt immunglobulin innehåller främst immunglobulin G (IgG) med ett brett spektrum av antikroppar mot smittämnen.

Humant normalt immunglobulin innehåller de IgG-antikroppar som finns i den normala populationen. Det framställs vanligtvis från plasmapooler från minst 1 000 donationer. Fördelningen av immunglobulin G-subklasser motsvarar närmast fördelningen i naturlig human plasma. Adekvata doser av detta läkemedel kan återställa onormalt låga nivåer av immunglobulin G till det normala intervallet.

Verkningsmekanismen vid andra indikationer än substitutionsbehandling är inte fullständigt utredd.

Kliniska studier

Två prospektiva okontrollerade multicenterstudier utfördes för att utvärdera säkerhet och effekt för Nanogam 50 mg/ml. Totalt har 42 patienter exponerats för produkten i kliniska studier och fått totalt 888 infusioner.

Studien av primär immunbrist (PID) bestod av två delar. I den första delen (korttidsuppföljning/del A), ingick 18 patienter som fick 6 månaders behandling. Patienterna fick en dos som varierade från 150 till 400 mg/kg kroppsvikt med 2 till 5 veckors mellanrum. Samtliga 18 patienter (158 infusioner) slutförde denna del av studien. Därefter tillfrågades patienter om att delta i del B, en långvarig uppföljning avseende effekt och säkerhet i vilken samma dosregim användes tills Nanogam godkändes för försäljning (3 år efter starten av del B). Fjorton (14) av 17 patienter slutförde studien (669 infusioner).

För studien av primär immunologisk trombocytopeni (ITP) inkluderades 24 patienter av vilka 8 patienter fick 1 g/kg i 1 dag, 9 patienter fick 1 g/kg i två dagar i följd, och 7 patienter fick 400 mg/kg i 5 dagar i följd. Patienter följdes upp under en 14-dagarsperiod. Tjugotre (23) av 24 patienter slutförde studien enligt protokollet.

För Nanogam 100 mg/ml utfördes en prospektiv okontrollerad klinisk multicenterstudie. Syftet med studien vara att visa bioekvivalens mellan Nanogam 50 mg/ml och Nanogam 100 mg/ml. Tjugotre patienter med primär immunbrist, som redan var stabiliserade på behandling med Nanogam 50 mg/ml, behandlades med en infusion av Nanogam 50 mg/ml efter deras pågående behandlingsregim och därefter med fyra infusioner av Nanogam 100 mg/ml med samma dosintervall och dos (i gram) som deras vanliga behandling. Resultaten av denna studie visade att produkterna är bioekvivalenta.

Pediatrik population

Det finns inga teoretiska eller observerade skillnader i verknings sättet för immunglobuliner hos barn jämfört med vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Humant normalt immunglobulin är omedelbart och fullständigt biotillgängligt i mottagarens blodcirkulation efter intravenös administrering. Det fördelas relativt snabbt mellan plasma och extravaskulär vätska, efter cirka 3 till 5 dagar uppnås jämvikt mellan intra- och extravaskulära kompartiment.

Humant normalt immunglobulin har en halveringstid på cirka 31 dagar. Denna halveringstid kan variera från patient till patient, särskilt vid primär immunbrist.

IgG och IgG-komplex bryts ned i celler i det retikuloendoteliala systemet.

Den farmakokinetiska profilen för Nanogam efter infusioner är jämförbar vid användning av styrkorna 50 mg/ml och 100 mg/ml, med samma infusionshastighet (ml/kg/h).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Immunglobuliner är normala beståndsdelar i människokroppen. Konventionell preklinisk toxicitetstestning på djur är inte möjlig på grund av överbelastning av blodcirkulationen vid akut toxicitetstestning och induktion av antikroppar i studier av allmäntoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glukosmonohydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte ges samtidigt med, före eller efter administrering av blod med samma infusionsutrustning. Det får inte heller blandas med andra läkemedel eller med andra IVIg-produkter.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart efter punktering av gummiproppen. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för produktens förvaringstider och förvaringsförhållanden

före användning, vilka normalt inte ska överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte punkteringen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Inom dess hållbarhetstid kan produkten förvaras vid eller under 25 °C i upp till 6 månader, utan att kylförvaras igen. Om den inte används under denna tid måste den kasseras. Datumet då produkten placeras i rumstemperatur ska anges på förpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml (1 g) lösning i en injektionsflaska (typ II-glas) med en propp (brombutyl) och en försegling.
25 ml (2,5 g) lösning i en injektionsflaska (typ II-glas) med en propp (brombutyl) och en försegling.
50 ml (5 g) lösning i en injektionsflaska (typ II-glas) med en propp (brombutyl) och en försegling.
100 ml (10 g) lösning i en injektionsflaska (typ II-glas) med en propp (brombutyl) och en försegling.
200 ml (20 g) lösning i en injektionsflaska (typ II-glas) med en propp (brombutyl) och en försegling.
300 ml (30 g) lösning i en injektionsflaska (typ II-glas) med en propp (brombutyl) och en försegling.

Förpackningarna innehåller 1 injektionsflaska.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Produkten ska ha uppnått rums- eller kroppstemperatur före användning. Lösningen ska vara klar eller något opaliserande och färglös eller blekt gul till rosa. Lösningar som är grumliga eller har fällningar ska inte användas.

För patienter som får stora kvantiteter av Nanogam är det även möjligt att överföra innehållet i flera injektionsflaskor till en behållare av etylvinylacetat (Clintec® EVA-behållare för parenteral nutrition, Baxter, CE0123). Dessa behållare kan fyllas med Nanogam från minst 20 % upp till högst 80 % av den totala behållarvolymen för behållare på 500 ml och 1 l. Använd aseptisk teknik för samtliga steg. Av mikrobiologiska skäl ska infusionen startas snarast möjligt efter överföring av Nanogam till EVA-behållaren, men högst 3 timmar efter överföringen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60406

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2020-09-03
Datum för förnyat godkännande: 2026-10-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-16