

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Intratect 100 g/l infuusioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg).

Yksi ml sisältää:

Ihmisen normaali immunoglobuliini 100 mg (puhtaus vähintään 96% IgG:tä)

Yksi 10ml:n injektiopullo sisältää: 1 g:n ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 25 ml:n injektiopullo sisältää: 2,5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 50 ml:n injektiopullo sisältää: 5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 100 ml:n injektiopullo sisältää: 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

Yksi 200 ml:n injektiopullo sisältää: 20 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia

IgG:n alaluokkien jakauma on seuraava (keskimääräiset arvot):

IgG1 57%

IgG2 37%

IgG3 3%

IgG4 3%

IgA-pitoisuus on korkeintaan 1800 mikrogrammaa/ml.

Valmistettu ihmisluovuttajien plasmasta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Liuos on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen ja väritön tai hieman kellertävä.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Korvaushoito aikuisille sekä lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaille) seuraavissa tapauksissa:

- primaarit immuunipuutosoireyhtymät (PID), joissa vasta-aineiden tuotanto on heikentynyt
- sekundaariset immuunipuutokset (SID) potilailla, joilla on vaikeita tai uusiutuvia infektioita, joihin mikrobilääkehoito ei tehoa ja joilla on **todettu** joko **spesifi vasta-ainepuutos** (proven specific antibody failure, PSAF)\* tai joiden IgG-pitoisuus on < 4 g/l.

\*PSAF = IgG-vasta-ainetitteri ei suurene vähintään 2-kertaiseksi vasteena pneumokokkipolysakkaridi- ja polypeptidiantigeenirokotteisiin.

Immunomodulaatio aikuisille sekä lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaille) seuraavissa tapauksissa:

- primaarinen immuunitrombositopenia (ITP) potilailla, joilla on suuri verenvuotoriski, tai ennen kirurgista toimenpidettä verihiutalemäärän korjaamiseksi
- Guillain-Barrén oireyhtymä
- Kawasakin tauti (yhdessä asetyylisalisylihapon kanssa, katso kohta 4.2)
- krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (CIDP)
- monipesäkkeinen motorinen neuropatia (MMN).

## 4.2 Annostus ja antotapa

Korvaushoidon aloittaa ja sitä valvoo immuunipuutosten hoitoon perehtynyt lääkäri.

### Annostus

Annos ja annostusohjelma määräytyvät käyttöaiheen mukaan.

Annos voidaan joutua määrittämään potilaalle yksilöllisesti kliinisen vasteen mukaan. Ali- tai ylipainoisten potilaiden kohdalla ruumiinpainoon perustuvaa annosta on ehkä mukautettava.

Seuraavat annostusohjelmat ovat ohjeellisia.

#### *Primaarien immuunipuutosoireyhtymien korvaushoito*

Annostusohjelman avulla pitää saavuttaa vähintään 6 g/l:n IgG:n minimipitoisuus (ennen seuraavaa infuusiota mitattuna) tai IgG-pitoisuus, joka on vastaavan ikäisen populaation normaalin viitevälin sisällä. Hoidon aloittamisesta tasapainotilan (IgG-pitoisuuden vakaan tilan) saavuttamiseen kuluu 3–6 kuukautta. Suositeltu aloitusannos on 0,4–0,8 g/kg kerta-annoksena, minkä jälkeen annetaan vähintään 0,2 g/kg 3–4 viikon välein.

IgG:n minimipitoisuuden 6 g/l saavuttamiseen tarvittava annos on suuruusluokaltaan 0,2–0,8 g/kg/kk. Kun vakaa tila on saavutettu, valmistetta annetaan 3–4 viikon välein.

IgG:n minimipitoisuudet on mitattava ja arvioitava infektioiden esiintymisen yhteydessä. Bakteeri-infektioiden vähentämiseksi voi olla tarpeen suurentaa annosta ja tähdätä suurempiin minimipitoisuuksiin.

#### *Sekundaariset immuunipuutokset (kohdan 4.1 määritelmän mukaisesti)*

Suositeltu annos on 0,2–0,4 g/kg 3–4 viikon välein.

IgG:n minimipitoisuudet on mitattava ja arvioitava infektioiden esiintymisen yhteydessä. Annos on säädettävä niin, että saavutetaan paras mahdollinen suoja infektiota vastaan; jos potilaalla on pitkäkestoinen infektio, annosta voi olla tarpeen suurentaa, ja jos potilaalla ei ole infektiota, annoksen pienentämistä voidaan harkita.

#### *Primaarinen immuunitrombositopenia*

Hoitoaikatauluissa on kaksi vaihtoehtoa:

- 0,8–1 g/kg ensimmäisenä päivänä, tämä annos voidaan toistaa kerran 3 päivän kuluessa
- 0,4 g/kg annettuna kerran vuorokaudessa 2–5 päivän ajan.

Hoito voidaan toistaa, jos oireet uusiutuvat.

#### *Guillain-Barrén oireyhtymä*

0,4 g/kg/vrk 5 päivän ajan (annos voidaan toistaa oireiden uusiutuessa).

#### *Kawasakin tauti*

2,0 g/kg kerta-annoksena. Potilaille pitää antaa samanaikaisesti asetyylisalisylihappoa.

#### *Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia (CIDP)*

Aloitusannos: 2 g/kg jaettuna 2–5 peräkkäisen päivän ajalle.

Ylläpitoannokset: 1 g/kg 1–2 peräkkäisenä päivänä 3 viikon välein.

Hoidon vaikutusta on arvioitava jokaisen hoitosyklin jälkeen. Jos hoidon ei havaita tehonneen 6 kuukauden jälkeen, hoito on keskeytettävä.

Jos hoito tehoaa, lääkäri päättää pitkäaikaishoidosta potilaan vasteen ja ylläpitohoitovasteen perusteella.

Annostus ja antoväli voi olla tarpeen sovittaa yksilöllisesti sairauden kulun mukaan.

*Monipesäkkeinen motorinen neuropatia (MMN)*

Aloitusannos: 2 g/kg 2–5 peräkkäisen päivän aikana.

Ylläpitoannos: 1 g/kg 2–4 viikon välein tai 2 g/kg 4–8 viikon välein.

Hoidon vaikutusta on arvioitava jokaisen hoitosyklin jälkeen. Jos hoidon ei havaita tehonneen 6 kuukauden jälkeen, hoito on keskeytettävä.

Jos hoito tehoaa, lääkäri päättää pitkäaikaishoidosta potilaan vasteen ja ylläpitohoitovasteen perusteella.

Annostus ja antoväli voi olla tarpeen sovittaa yksilöllisesti sairauden kulun mukaan.

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto suositelluista annoksista:

Käyttöaihe	Annos	Antoväli
Korvaushoito		
Primaarit immuunipuutosoireyhtymät	Aloitusannos: 0,4–0,8 g/kg Ylläpitoannos: 0,2–0,8 g/kg	3–4 viikon välein
Sekundaariset immuunipuutokset (kohdan 4.1 määritelmän mukaisesti)	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein
Immunomodulaatio		
Primaarinen immuunitrombosytopenia	0,8–1 g/kg  tai 0,4 g/kg/vrk	1. päivänä, mahdollinen toisto kerran 3 vuorokauden kuluessa  2–5 päivän ajan
Guillain-Barrén oireyhtymä	0,4 g/kg/vrk	5 päivän ajan
Kawasakin tauti	2 g/kg	kerta-annoksena asetyyilisalisyylihapon kanssa
Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia (CIDP)	Aloitusannos: 2 g/kg Ylläpitoannos: 1 g/kg	jaettuina annoksina 2–5 päivän aikana 1–2 päivän aikana 3 viikon välein
Monipesäkkeinen motorinen neuropatia (MMN)	Aloitusannos: 2 g/kg Ylläpitoannos: 1 g/kg  tai 2 g/kg	2–5 peräkkäisen päivän aikana 2–4 viikon välein  tai 2–5 päivän aikana 4–8 viikon välein

#### *Pediatriset potilaat*

Annostus lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaille) ei eroa aikuisten annostuksesta, koska kaikkien käyttöaiheiden annostus määräytyy ruumiinpainon mukaan ja mukautetaan edellä mainittujen sairauksien kliinisen hoitotuloksen mukaan.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Näyttöä annoksen mukauttamistarpeesta ei ole saatavilla.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Ei annoksen mukauttamista, ellei se ole kliinisesti perusteltua, ks. kohta 4.4.

#### *Iäkkäät*

Ei annoksen mukauttamista, ellei se ole kliinisesti perusteltua, ks. kohta 4.4.

#### Antotapa

Laskimoon.

Intratect 100 g/l annetaan 30 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon aloitusnopeudella, joka on enintään 0,3 ml/kg/h. Ks. kohta 4.4. Haittavaikutuksen ilmaantuessa joko antonopeutta pitää hidastaa tai infuusio lopettaa. Jos potilas sietää hoitoa hyvin, antonopeus voidaan vähitellen nostaa enimmäisnopeuteen 1,9 ml/kg/h.

#### Korvaushoito:

Potilailla, jotka ovat sietäneet hyvin infuusionopeuden 1,9 ml/kg/h, nopeudeksi voidaan vähitellen lisätä 6 ml/kg/h, ja jos potilas sietää tämänkin hyvin, se voidaan lisätä vähitellen 8 ml/kg/h:n enimmäisnopeuteen.

Annostus ja infuusionopeudet on yleensä valittava yksilöllisesti potilaan tarpeen mukaan (ks. myös kohta 4.4).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (ihmisen immunoglobuliineille) tai mainituille apuaineille (ks. kohta 4.4 ja 6.1).

Potilaat, joilla on selektiivinen IgA-puutos ja joille kehittyi vasta-aineita IgA-vasta-aineita kohtaan, sillä IgA-vasta-aineita sisältävän valmisteen antamisesta voi aiheutua anafylaksia.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Jäljitettävyyys*

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero on dokumentoitava selkeästi.

#### *Käyttöön liittyvät varotoimet*

Mahdolliset komplikaatiot voidaan usein välttää varmistamalla, että

- potilas ei ole yliherkkä ihmisen normaalille immunoglobuliinille antamalla valmiste ensin hitaasti (0,3 ml/kg/h, joka vastaa määrää 0,005 ml/kg/min)
- potilasta tarkkaillaan tiiviisti oireiden varalta koko infuusiojakson ajan. Erityisesti potilaita, jotka eivät ole ennen saaneet ihmisen normaalia immunoglobuliinia, joiden hoito vaihdetaan toisesta IVIg-valmisteesta tähän valmisteeseen tai joilla edellisestä infuusiosta on kulunut pitkä aika, on seurattava ensimmäisen infuusion aikana sairaalassa ja ensimmäisen tunnin ajan sen jälkeen mahdollisten haittavaikutusten havaitsemiseksi. Kaikkia muita potilaita pitää seurata vähintään 20 minuutin ajan valmisteen annon jälkeen.

IVIg-valmisteen anto edellyttää kaikilla potilailla:

- riittävää nesteytystä ennen IVIg-infuusion aloittamista
- virtsanerityksen seurantaa
- seerumin kreatiinipitoisuuden seurantaa
- ns. loop-diureettien samanaikaisen käytön välttämistä (ks. kohta 4.5).

Haittavaikutuksen ilmaantuessa pitää joko antonopeutta hidastaa tai infuusio lopettaa. Hoidon tarve riippuu haittavaikutuksen luonteesta ja vaikeusasteesta.

#### Infuusioreaktio

Tietyt haittavaikutukset (esim. päänsärky, punoitus, vilunväreet, lihassärky, hengityksen vinkuminen, sydämen tiheälyöntisyys, alaselkäkipu, pahoinvointi ja poikkeavan matala verenpaine) saattavat liittyä infuusionopeuteen. Kohdassa 4.2 mainittua suositeltua infuusionopeutta on noudatettava tarkasti. Potilaita on seurattava ja tarkkailtava huolellisesti oireiden varalta koko infuusiojakson ajan.

Haittavaikutuksia saattaa esiintyä useammin seuraavissa tapauksissa

- potilailla, jotka saavat ihmisen normaalia immunoglobuliinia ensimmäistä kertaa, tai harvinaisissa tapauksissa, kun ihmisen normaali immunoglobuliinivalmiste vaihdetaan toiseen tai kun edellisestä infuusiosta on kulunut pitkä aika
- potilailla, joilla on hoitamaton infektiotai perussairautena krooninen tulehdus.

### Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktiot ovat harvinaisia.

Anafylaksia voi kehittyä potilaille

- joilla ei havaita IgA-vasta-aineita, mutta joilla on vasta-aineita IgA-vasta-aineita kohtaan
- jotka ovat aiemmin sietäneet hoitoa ihmisen normaalilla immunoglobuliinilla.

Sokin yhteydessä potilasta hoidetaan sokin tavanomaisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

### Tromboembolia

IVIg-hoidon ja tromboembolisten tapahtumien kuten sydäninfarktin, aivoverenkiertohäiriön (mukaan lukien aivohalvaus), keuhkoveritulpan ja syvän laskimotukoksen yhteydestä on kliinistä näyttöä. Näiden arvellaan johtuvan veren viskositeetin suhteellisesta lisääntymisestä, kun immunoglobuliinia infusoidaan nopeasti riskiryhmien potilaille. IVIg-hoidon määräämisessä ja infusoimisessa on oltava erityisen varovainen, jos potilas on ylipainoinen tai potilaalla on ennestään tromboottisten tapahtumien riskitekijöitä. Tällaisia tekijöitä ovat mm. korkea ikä, korkea verenpaine, diabetes mellitus, anamneesissa verisuonisairaudet tai verisuonitukokset, hankittu tai peritty tromboositaipumus, pitkään liikkumattomana olo, vaikea hypovolemia sekä veren viskositeettia lisäävät sairaudet.

Potilaille, joilla on tromboembolisten häirtavaikutusten riski, IVIg-valmisteita pitää infusoida pienimmällä toteutettavissa olevalla nopeudella ja annoksella.

### Akuutti munuaisten vajaatoiminta

IVIg-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Useimmissa tapauksissa on tunnistettu riskitekijöitä, kuten aiempi munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus, hypovolemia, ylipaino, samanaikaisesti käytetyt munuaistoksiset lääkevalmisteet ja yli 65 vuoden ikä.

Ennen IVIg-infuusiota on arvioitava munuaisparametrit, varsinkin niillä potilailla, joilla riski sairastua akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan voi olla tavanomaista suurempi, ja arviointi on tehtävä uudelleen sopivin väliajoin. Jos potilaalla on akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski, IVIg-valmisteita pitää infusoida pienimmällä toteutettavissa olevalla nopeudella ja annoksella.

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa, IVIg-hoidon keskeyttämistä pitää harkita.

Vaikka useiden myyntiluvan saaneiden, eri apuaineita, kuten sakkaroosia, glukoosia ja maltoosia, sisältävien IVIg-valmisteiden käytössä on raportoitu munuaisten toimintahäiriötä ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, sakkaroosia stabilointiaineena sisältävien valmisteiden osuus kokonaismäärästä on suhteettoman suuri. Riskipotilaille voidaan harkita sellaisten IVIg-valmisteiden käyttöä, jotka eivät sisällä näitä apuaineita. Intratect 100 g/l ei sisällä sakkaroosia, maltoosia eikä glukoosia.

### Aseptinen aivokalvotulehdusoireyhtymä (AMS)

IVIg-hoidon yhteydessä on raportoitu aseptista aivokalvotulehdusoireyhtymää.

Oireyhtymä alkaa yleensä useita tunteja tai enintään 2 vuorokautta IVIg-hoidon jälkeen. Aivo-selkäydinnesteen tutkimuksissa löytyy usein pleosytoosia, jopa useita tuhansia soluja/mm<sup>3</sup>, jotka ovat pääasiassa granulosyyttejä, sekä proteiinipitoisuuden suureneminen jopa moneen sataan mg:aan/dl.

AMS saattaa olla IVIg-hoidon yhteydessä yleisempi silloin, kun annokset ovat suuria (2 g/kg).

Jos potilaalla on tällaisia merkkejä tai oireita, hänelle pitää tehdä perusteellinen neurologinen tutkimus, mukaan lukien aivo-selkäydinnesteen tutkimukset aivokalvotulehduksen muiden syiden poissulkemiseksi.

IVIg-hoidon keskeyttäminen on saanut AMS-oireet remissioon usean päivän kuluessa ilman jälkiseurauksia.

#### Hemolyyttinen anemia

IVIg-valmisteet voivat sisältää veriryhmävasta-aineita, jotka voivat kiinnittyä *in vivo* veren punasolujen pintaan ja toimia hemolysiineinä. Veren punasoluihin kiinnittyneet immunoglobuliinit voivat aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa antiglobuliinikokeessa (suora Coombsin koe) ja aiheuttaa harvoin hemolyyysin. IVIg-hoidon jälkeen voi punasolujen nopeamman hajoamisen ja verenkierrosta poistumisen seurauksena kehittyä hemolyyttinen anemia.

IVIg-hoitoa saavia potilaita on tarkkailtava hemolyyysin kliinisten oireiden ja löydösten varalta. (Ks. kohta 4.8.)

#### Neutropenia/Leukopenia

Potilailla on raportoitu IVIg-valmisteiden annon jälkeen neutrofiilien väliaikaista vähenemistä ja/tai neutropeniatapahtumia, jotka voivat olla toisinaan vaikea-asteisia. Tällaista tapahtuu tavallisesti tuntien tai päivien kuluessa IVIg-valmisteen annon jälkeen, mutta oireet häviävät itsestään 7–14 päivässä.

#### Keuhkojen äkillinen verensiirtovaurio (transfusion related acute lung injury, TRALI)

IVIg-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu akuuttia ei-sydänperäistä keuhkoedeemaa (keuhkojen äkillinen verensiirtovaurio, TRALI). TRALille on tyypillistä vaikea hypoksia, dyspnea, takypnea, syanoosi, kuume ja poikkeavan matala verenpaine. TRALin oireet kehittyvät yleensä valmisteen annon aikana tai 6 tunnin kuluessa sen jälkeen, usein 1–2 tunnin kuluessa. Siksi IVIg-hoitoa saaneita on seurattava, ja IVIg-infuusio on lopetettava heti, kun ilmaantuu keuhkoihin liittyviä haittavaikutuksia. TRALI on mahdollisesti hengenvaarallinen tila, joka vaatii välitöntä hoitoa teho-osastolla.

#### Vaikutukset serologisten määritysten tuloksiin

Immunoglobuliinien annon jälkeen passiivisesti siirtyvien erilaisten vasta-aineiden pitoisuuden tilapäinen nousu potilaan veressä saattaa aiheuttaa harhaanjohtavia positiivisia tuloksia serologisissa määrityksissä.

Erytrosyyttiantigeenien, kuten A, B ja D, vasta-aineiden passiivinen siirtyminen saattaa vaikuttaa joihinkin punasoluvasta-aineita mittaaviin serologisiin määrityksiin, esim. suoraan antiglobuliinikokeeseen (DAT, suora Coombsin koe)

#### Taudinaiheuttajien siirtyminen

Ihmisen verestä tai plasmasta valmistettavien lääkkeiden välityksellä tapahtuvien infektioiden tartuntavaaran estämiseksi on käytössä vakioituja toimintatapoja. Näitä ovat luovuttajien valinta, yksittäisten luovutusten ja plasmapoolien testaaminen tiettyjen infektioiden merkkiaineiden suhteen sekä tehokkaat valmistuksen aikaiset vaiheet, joilla inaktivoidaan/poistetaan viruksia. Näistä varotoimista huolimatta infektioiden siirtymismahdollisuutta ei voida täydellisesti sulkea pois, kun annetaan ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä. Tämä koskee myös tuntemattomia ja uusia viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

Käytettyjä menetelmiä pidetään tehokkaina vaipallisia viruksia vastaan, joita ovat esimerkiksi immuunikatovirus (HIV), hepatiitti B -virus (HBV) ja hepatiitti C -virus (HCV). Menetelmät eivät välttämättä tehoa vaipattomiin viruksiin, joita ovat esimerkiksi hepatiitti A -virus ja parvovirus B19.

On olemassa vakuuttavaa kliinistä kokemusta siitä, että hepatiitti A ja parvovirus B19 eivät siirry immunoglobuliinien välityksellä, ja lisäksi oletetaan, että valmisteen sisältämällä vasta-aineilla on tärkeä osuus virusturvallisuuden kannalta.

#### *Pediatriset potilaat*

Aikuisia koskevat varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset on otettava huomioon myös pediatriisilla potilailla.



#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

##### Rokotteet, jotka sisältävät eläviä, heikennettyjä viruksia

Immunoglobuliinin anto saattaa heikentää elävien, heikennettyjen virusrokotteiden, kuten tuhkarokko-, vihurirokko- ja vesirokko- sekä sikotautirokotteiden, tehoa vähintään 6 viikon ja jopa 3 kuukauden ajan. Tämän lääkevalmisteen antamisen jälkeen on odotettava kolme kuukautta ennen rokottamista elävällä heikennetyllä virusrokotteella. Tuhkarokon osalta teho saattaa olla heikentynyt jopa vuoden. Siksi tuhkarokkorokotetta saavien potilaiden vasta-ainepitoisuus olisi syytä tarkistaa.

##### Loop-diureetit

Loop-diureettien samanaikaista käyttöä on vältettävä.

##### *Pediatriset potilaat*

Aikuisilla esiintyviksi mainittuja lääkkeiden yhteisvaikutuksia voidaan olettaa mahdollisesti ilmenevän myös pediatrisille potilaille.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, minkä vuoksi valmisteen käytössä raskaana oleville ja imettäville naisille pitää olla varovainen. IVIg-valmisteiden on osoitettu läpäisevän istukan, erityisesti viimeisellä raskauskolmanneksella. Kliininen kokemus immunoglobuliinien käytöstä viittaa siihen, että haitallisia vaikutuksia raskauden kulkuun, sikiöön tai vastasyntyneeseen ei oletettavasti esiinny.

##### Imetys

Immunoglobuliinit erittyvät ihmisen rintamaitoon. Haitallisia vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin ei oletettavasti esiinny.

##### Hedelmällisyys

Kliininen kokemus immunoglobuliinien käytöstä viittaa siihen, että haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei oletettavasti esiinny.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Intratect 100 g/l -valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaat, joilla esiintyy haittavaikutuksia hoidon aikana, eivät saa ajaa autoa eivätkä käyttää koneita ennen kuin oireet ovat hävinneet.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Ihmisen normaalin immunoglobuliinien aiheuttamia haittavaikutuksia (esiintymistiheyden mukaan laskevassa järjestyksessä) ovat (ks. myös kohta 4.4)

- vilunväreet, päänsärky, huimaus, kuume, oksentelu, allergiset reaktiot, pahoinvointi, nivelsärky, matala verenpaine ja keskivaikea alaselkäkipu
- korjautuvat hemolyttiset reaktiot; varsinkin potilailla, joiden veriryhmä on A, B tai AB ja (harvoin) joilla on verensiirtoa edellyttävä hemolyttinen anemia
- (harvoin) verenpaineen yhtäkkäinen lasku ja yksittäistapauksissa anafylaktinen sokki, vaikka potilaalla ei olisi esiintynyt yliherkkyyttä aiemman annon yhteydessä

- (harvoin) ohimenevät ihoreaktiot (myös ihon punahukka [cutaneous lupus erythematosus] – esiintymistiheys tuntematon)
- (hyvin harvoin) tromboemboliset reaktiot kuten sydäninfarkti, aivohalvaus, keuhkoembolia, syvät laskimotukokset
- ohimenevä aseptinen aivokalvotulehdus
- seerumin kreatiinipitoisuus koholla ja/tai akuutti munuaisten vajaatoiminta
- keuhkojen äkillinen verensiirtovaurio (TRALI).

Taudinaiheuttajien siirtymistä koskeva turvallisuus, ks. kohta 4.4.

#### Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

*Päätökseen saatetuissa kliinisissä tutkimuksissa raportoidut epäillyt haittavaikutukset:*

Intratect (50 g/l) -valmisteella on tehty kolme kliinistä tutkimusta: kaksi tutkimusta primaarista immuunipuutosta sairastavilla potilailla (PID-tutkimus) ja yksi tutkimus immunologista trombosytopeenista purppuraa sairastavilla potilailla (ITP-tutkimus). Kahdessa PID-tutkimuksessa yhteensä 68:aa potilasta hoidettiin Intratect (50 g/l) -valmisteella ja arvioitiin turvallisuuden osalta. Hoitojakso oli toisessa tutkimuksessa 6 kk ja toisessa 12 kk. ITP-tutkimukseen osallistui 24 potilasta.

Nämä 92 potilasta saivat yhteensä 830 Intratect (50 g/l) -infuusiota, ja tämän hoidon yhteydessä ilmoitettiin kaikkiaan 51 haittavaikutusta.

Yksi kliininen Intratect 100 g/l -tutkimus on tehty primaarista immuunipuutosta (PID) sairastavilla potilailla. 30:tä potilasta hoidettiin Intratect 100 g/l -valmisteella 3–6 kuukauden ajan ja arvioitiin turvallisuuden osalta. Nämä 30 potilasta saivat yhteensä 165 Intratect 100 g/l -infuusiota, joista yhteensä 19 infuusioon (11,5 %) liittyi haittavaikutuksia.

Suurin osa näistä haittavaikutuksista oli lieviä tai kohtalaisia ja lievittyi itsestään. Tutkimusten aikana ei todettu vakavia haittavaikutuksia.

Haittavaikutukset esitetään jäljempänä olevassa taulukossa MedDRA-elinjärjestelmäluokkien ja suositeltujen termien (preferred term) mukaan.

Esiintymistiheydet on arvioitu seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Haittavaikutusten esiintymistiheys kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytiin Intratect (50 g/l) -valmistetta, käyttöaiheet PID ja ITP (Esiintymistiheydet on laskettu annettuja infuusioita [n = 830] kohden ja vastaavasti hoidettuja potilaita [n = 92] kohden.)**

<b>MedDRA-elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus MedDRA-termi (preferred term)</b>	<b>Esiintymis- tiheys</b> <i>annettujen infuusioiden perusteella (n = 830)</i>	<b>Esiintymis- tiheys</b> <i>hoidettujen potilaiden perusteella (n = 92)</i>
Veri ja imukudos	Hemolyysi (lievä)	Melko harvinainen	Yleinen
Hermosto	Päänsärky	Yleinen	Hyvin yleinen
	Makuhäiriö	Melko harvinainen	Yleinen
Verisuonisto	Hypertensio, pinnallinen tromboflebiitti	Melko harvinainen	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu, mahasuolikanavan kipu	Melko harvinainen	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Näppyläinen ihottuma	Melko harvinainen	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Yleinen	Hyvin yleinen
	Vilunväristykset, kuumuuden tunne	Melko harvinainen	Yleinen
Tutkimukset	Kohonnut ruumiinlämpö, positiivinen (epäsuora ja suora) Coombsin testi	Melko harvinainen	Yleinen

**Haittavaikutusten esiintymistiheys kliinisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin Intratect 100 g/l -valmistetta, käyttöaihe PID**

(Esiintymistiheydet on laskettu annettuja infuusioita [n = 165] kohden ja vastaavasti hoidettuja potilaita [n = 30] kohden.)

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus MedDRA-termi (preferred term)	Esiintymistiheys annettujen infuusioiden perusteella (n = 165)	Esiintymistiheys hoidettujen potilaiden perusteella (n = 92)
Immuunijärjestelmä	Infuusion liittyvä reaktio	Yleinen	Yleinen
	Yliherkkyys	Melko harvinainen	Yleinen
Hermosto	Päänsärky	Yleinen	Yleinen
	Aistihäiriö	Melko harvinainen	Yleinen
Sydän	Sydämentykytys	Yleinen	Yleinen
Verisuonisto	Hyperemia, hypertensio	Melko harvinainen	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, vatsakipu	Melko harvinainen	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudος	Ihon kipu, ihottuma	Melko harvinainen	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu, selkäkipu, luukipu	Yleinen	Yleinen
	Lihaskipu	Melko harvinainen	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Epämiellyttävä olo	Yleinen	Hyvin yleinen
	Uupumus, vilunväristykset, hypotermia	Melko harvinainen	Melko harvinainen

*Tarkempia tietoja spontaanisti raportoiduista muista haittavaikutuksista:*

*Yleisyys: tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)*

Sydän: angina pectoris

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: vilunväristykset

Immuunijärjestelmä: anafylaktinen sokki, allerginen reaktio

Tutkimukset: verenpaineen lasku

Luusto, lihakset ja sidekudos: selkäkipu

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: dyspnea (määrittämätön)

Verisuonisto: sokki

Veri ja imukudos: leukopenia

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Intratect-valmisteen käytössä raportoidut haittavaikutukset ovat ihmisen normaalien immunoglobuliinien oletetun profiilin mukaisia.

## *Pediatriset potilaat*

Haittavaikutusten esiintymistiheyden, tyyppin ja vaikeusasteen oletetaan olevan pediatrisilla potilailla samoja kuin aikuisilla.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostus saattaa johtaa nesteylimäärään ja hyperviskositeettiin etenkin riskipotilailla, kuten iäkkäillä tai sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunoseerumit ja immunoglobuliinit: ihmisen normaali immunoglobuliini intravaskulaariseen käyttöön, ATC-koodi: J06BA02

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää pääosin immunoglobuliini G:tä (IgG), jolla on laaja vasta-ainekirjo tartunnanaiheuttajia vastaan.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää niitä IgG-vasta-aineita, joita esiintyy normaaliväestössä. Se valmistetaan yleensä poolatusta plasmasta, johon on koottu vähintään 1 000 luovuttajan plasmasta. Siinä on immunoglobuliini G -alaluokkia lähes samassa suhteessa kuin ihmisen luonnollisessa plasmassa. Tämän lääkevalmisteen riittävillä annoksilla voidaan saada poikkeavan pienet immunoglobuliini G -pitoisuudet palautumaan normaaliaalueelle.

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

## *Pediatriset potilaat*

Farmakodynaamiset ominaisuudet ovat pediatrisilla potilailla oletettavasti samanlaisia kuin aikuisilla.

### **5.2 Farmakokineetiikka**

Laskimoon annetun ihmisen normaalin immunoglobuliinin biologinen hyötyosuus saajan verenkierron välitön ja täydellinen. Valmiste jakautuu suhteellisen nopeasti plasmassa ja ekstravaskulaariseen nesteeseen ja noin 3–5 päivän kuluttua intra- ja ekstravaskulaaristen tilojen välille on syntynyt tasapainotila.

Intratect 100 g/l -valmisteen puoliintumisaika on noin 34 päivää. Puoliintumisaika voi vaihdella potilaskohtaisesti, erityisesti primaarissa immuunipuutoksessa.

IgG ja IgG-kompleksit hajoavat retikuloendoteliaalijärjestelmän soluissa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Immunoglobuliinit ovat ihmisen elimistön normaaleja aineosia. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä alkioon ja sikiöön kohdistuvaa toksisuutta koskevat tutkimukset eivät ole mahdollisia vasta-aineiden muodostumisen sekä niiden ja valmisteen keskinäisen vaikutuksen vuoksi. Valmisteen vaikutuksia vastasyntyneiden immuunijärjestelmään ei ole tutkittu.

Koska kliiniset kokemukset eivät viittaa immunoglobuliinien tuumorigeenisiin tai mutageenisiin vaikutuksiin, kokeellisia tutkimuksia etenkin heterologisilla lajeilla ei pidetä tarpeellisina.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Glysiini

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa eikä minkään muun IVIg-valmisteen kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

Valmiste suositellaan käytettäväksi heti avaamisen jälkeen.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C. Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

10 ml, 25 ml, 50 ml, 100 ml tai 200 ml liuosta injektiopullossa (tyypin II lasi), jossa on tulppa (bromobutyylia) ja korkki (alumiinia).

Pakkaus sisältää 1 injektiopullon, jossa on 10 ml, 25 ml, 50 ml, 100 ml tai 200 ml liuosta.

Pakkaus sisältää 3 injektiopulloa, joissa on 100 ml tai 200 ml liuosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Valmisteen pitää olla huoneen- tai kehonlämpöinen ennen käyttöä.

Liuos on kirkas tai hieman opalisoiva ja väritön tai vaaleankeltainen. Sameita liuoksia tai liuoksia, joissa on sakkaa, ei pidä käyttää.  
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Biotest Pharma GmbH  
Landsteinerstrasse 5  
63303 Dreieich  
Saksa  
Puh.: (49) 6103 801 0  
Fax: (49) 6103 801 150  
Email: mail@biotest.com

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

32273

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08.12.2014/26.09.2015

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.3.2020