

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IQYMUNE 100 mg/ml, infuusioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

Yhden millilitran sisältö:

Ihmisen normaali immunoglobuliini..... 100 mg  
(puhtaus vähintään 95 % IgG:tä)

20 ml:n injektiopullon sisältö: 2 g ihmisen normaalialla immunoglobuliinia.

50 ml:n injektiopullon sisältö: 5 g ihmisen normaalialla immunoglobuliinia.

100 ml:n injektiopullon sisältö: 10 g ihmisen normaalialla immunoglobuliinia.

200 ml:n injektiopullon sisältö: 20 g ihmisen normaalialla immunoglobuliinia.

IgG:n jakautuminen alaluokkiin (likimääräiset arvot):

IgG1..... 60–70 %

IgG2..... 30–35 %

IgG3..... 2 %

IgG4..... 1–2 %

IgA-määrä on korkeintaan 28 mikrogrammaa/ml. Valmistettu ihmislouovuttajien plasmasta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Liuos on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleanruskea tai vaaleankeltainen.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten, lasten ja nuorten (0–18-vuotiaiden) korvaushoito seuraavissa:

- primaarit immuunivajavuusoireyhtymät (PID), joihin liittyy huonontunut vasta-aineiden tuotanto
- sekundaariset immuunipuutokset (SID) potilailla, joilla on vaikeita tai toistuvia infektioita tai joille annettu mikrobilääkehoito ei tehoa ja joilla on joko **todennettu spesifin vasta-aineen toimimattomuus (proven specific antibody failure, PSAF)\*** tai IgG seerumipitoisuus < 4 g/l.

\* PSAF = IgG-vasta-ainetitteri pneumokokkipolysakkaridi- ja polypeptidantigeenirokotteita vastaan ei vähintään kaksinkertaistu.

### Aikuisten, lasten ja nuorten (0–18-vuotiaiden) immunomodulaatio seuraavissa:

- primaari immuunitrombosytopenia (ITP) potilailla, joilla on suuri verenvuotoriski, tai ennen leikkausta verihiutalemääärän korjaamiseen
- Guillain–Barrén oireyhtymä
- Kawasakin tauti (annettava yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa, ks. kohta 4.2)
- krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia (CIDP)
- multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN).

## **4.2 Annostus ja antotapa**

IVIg-hoito on aloitettava ja sitä on seurattava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta immuunijärjestelmän häiriöiden hoitamisesta

### Annostus

Annos ja annostus riippuvat käyttöaiheesta.

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

Seuraavat annostukset ovat vain ohjeellisia.

#### *Primaarien immuunivajavuusoireyhtymien korvaushoito*

Annostuksella pitää saavuttaa IgG:n minimipitoisuus, joka on vähintään 6 g/l tai vastaavan ikäisen populaation normaalinvälin sisällä (mitattuna juuri ennen seuraavaa infuusiota). Hoidon aloittamisesta tasapainon (IgG-tasojen vakaan tilan) saavuttamiseen menee noin 3–6 kuukautta. Suositeltu aloitusannos on 0,4–0,8 g/kg kerta-annoksesta, ja sen jälkeen annetaan vähintään 0,2 g/kg 3–4 viikon välein.

IgG:n minimipitoisuuden 6 g/l saavuttamiseksi annoksen pitää olla suunnilleen 0,2–0,8 g/kg/kk. Kun vakaa tila on saavutettu, annosväli on 3–4 viikkoa. IgG-minimipitoisuudet on mitattava ja arvioitava infektioiden esiintymisen yhteydessä. Bakteeri-infektiomäärien pienentämiseksi voi olla tarpeen suurentaa annosta ja nostaa minimipitoisuus.

#### *Sekundaaristen immuunivajavuusoireyhtymien t (kuten määritelty kohdassa 4.1) korvaushoito*

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

IgG:n minimipitoisuudet on mitattava ja arvioitava yhdessä infektioiden esiintymistihyyden kanssa. Annos on säädetettävä niin, että saavutetaan paras mahdollinen suoja infektilta: niiden potilaiden annosta täytyy ehkä lisätä, joilla on pysyvä infektio, ja annoksen vähentämistä voidaan harkita, kun potilaalla ei ole infektiota.

### **Immunomodulaatio seuraavissa taudeissa:**

#### *Primaari immuunitrombosytopenia*

Hoitoaikatauluissa on kaksi vaihtoehtoa:

- 0,8–1 g/kg 1. päivänä; tämä annos voidaan toistaa kerran 3 päivän aikana.
- 0,4 g/kg kerran vuorokaudessa 2–5 päivänä. Hoito voidaan toistaa, jos potilas saa relapsin.

#### *Guillain–Barrén oireyhtymä*

0,4 g/kg/vrk 5 päivän ajan (annostuksen toisto mahdollinen oireiden uusiutuessa).

#### *Kawasakin tauti*

2,0 g/kg on annettava kerta-annoksesta. Potilaille pitää antaa samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa.

*Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia (CIDP)*

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

Ylläpitoannokset: 1 g/kg jaettuna 1–2 peräkkäiselle päivälle aikana 3 viikon välein.

Hoidon vaikutus täytyisi arvioida jokaisen hoitosyklin jälkeen; jos vaikutusta ei havaita 6 kuukauden jälkeen, hoito on keskeytettävä.

Jos hoito tehoaa, pitkääikaishoidosta päättäminen on jätettävä lääkärin harkittavaksi potilaan vasteen ja ylläpitovasteen pohjalta. Annostus ja annosvälit on ehkä sovitettava yksilöllisen sairaudenkulun mukaan.

*Multifokaalinen 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 vaikutus täytyisi arvioida jokaisen jakson jälkeen; jos vaikutusta ei havaita 6 kuukauden jälkeen, hoito on keskeytettävä.

Jos hoito tehoaa, pitkääikaishoidosta päättäminen on jätettävä lääkärin harkittavaksi potilaan vasteen ja ylläpitovasteen pohjalta. Annostus ja annosvälit on ehkä sovitettava yksilöllisen sairaudenkulun mukaan.

Annossuositukset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

<b>Käyttöaihe</b>	<b>Annos</b>	<b>Infuusioiden tiheys</b>
<u>Korvaushoito:</u>		
Primaarit immuunivajuuusoireyhtymät	Aloitusannos: 0,4–0,8 g/kg  Ylläpitoannos: 0,2–0,8 g/kg	3–4 viikon välein
Sekundaarit immuunivajuuudet (kuten määritelty kohdassa 4.1)	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein
<u>Immunomodulaatio:</u>		
Primaari immuunitrombosytopenia ()	0,8–1 g/kg  tai  0,4 g/kg/vrk	1. päivänä, mahdollinen lisäannos kerran 3 päivän kuluessa  2–5 päivän ajan
Guillain–Barrén oireyhtymä	0,4 g/kg/vrk	5 päivän ajan
Kawasakin tauti	2 g/kg	Kerta-annoksenä asetyylisalisylihapon kanssa
Krooninen tulehdusellinen demyelinoiva polyneuropatia (CIDP)	Aloitusannos: 2 g/kg  Ylläpitoannos: 1 g/kg	Useina annoksina 2–5 päivän aikana  3 viikon välein useina annoksina 1–2 päivän aikana
Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN)	Aloitusannos: 2 g/kg  Ylläpitoannos: 1 g/kg  tai  2 g/kg	Useina annoksina 2–5 peräkkäisen päivän aikana  2–4 viikon välein  tai  4–8 viikon välein useina annoksina 2–5 päivän aikana

### *Pediatriset potilaat*

Lasten ja nuorten (0–18-vuotiaiden) annos ei eroa aikuisten annoksesta, koska kaikkien käyttöaiheiden annostus on annettu painon mukaan ja ne täytyy sovittaa edellä mainittuihin sairaustiloihin sopivaksi.

### *Maksan vajaatoiminta*

Ei ole tietoja jotka viittaaisivat siihen, että annoksen säätäminen olisi tarpeen.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tule säätää, ellei siihen ole kliinistä tarvetta (ks. kohta 4.4).

### *Iäkkäät potilaat*

Annosta ei tule säätää, ellei siihen ole kliinistä tarvetta (ks. kohta 4.4).

### Antotapa

Laskimoon.

Ihmisen normaali immunoglobuliini annetaan 30 minuutin infuusiona laskimoon aloitusnopeudella 0,5 ml/kg/tunti (ks. kohta 4.4). Mikäli haittavaikutuksia ilmenee, valmisten antonopeutta on hidastettava tai infuusio on lopetettava. Jos potilas sietää hoitoa hyvin, antonopeutta voidaan vähitellen lisätä maksiminopeuteen 6 ml/kg/tunti.

Kliiniset tiedot, jotka on saatu rajalliselta määräältä primaaria immuunivajavuusoireyhymää ja primaaria immuunitrombosytopeniaa sairastavia potilaita, viittaavat myös siihen, että aikuiset ja lapset voivat sietää jopa infuusionopeutta 8 ml/kg/tunti.

## **4.3 Vasta-aiheet**

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

Potilaat, jotka kärsivät selektiivisestä IgA-puutoksesta ja joilla on IgA-vasta-aineita, sillä IgA:ta sisältävän tuotteen antaminen saattaa aiheuttaa anafylaksian.

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

### Jäljitettyvyys

Biologisten lääkkeiden jäljitettyyyden parantamiseksi on annetun valmisten nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

### *Käyttöön liittyvät varotoimet*

Mahdolliset komplikaatiot voidaan usein välttää varmistamalla, että

- potilaat eivät ole yliherkkiä ihmisen normaalille immunoglobuliinille, antamalla valmiste aluksi hitaasti (0,5 ml/kg/tunti tai 0,0083 ml/kg/minuutti)
- potilaita tarkkaillaan huolellisesti oireiden varalta koko infuusiojakson ajan. Jos potilaat eivät ole saaneet aiemmin ihmisen normaalista immunoglobuliinia, jos potilaan IVIg-valmiste on vaihdettu tai jos edellisestä infuusiosista on pitkä aika, potilaita pitää tarkkailla valvotussa terveydenhuollon yksikössä ensimmäisen infuusion ajan erityisen tarkasti ja tunnin ajan ensimmäisen infuusion jälkeen mahdollisten haittavaikutusten havaitsemiseksi ja sen varmistamiseksi, että kiireellinen hoito voidaan antaa välittömästi, jos ongelmia ilmenee. Kaikkia muita potilaita pitää seurata vähintään 20 minuuttia hoidon jälkeen.

Kaikilla potilailla IVIg-hoito edellyttää:

- riittävää nesteytystä ennen IVIg-infusioon aloittamista
- virtsantuotannon seuraamista
- seerumin kreatiniinipitoisuksien seuraamista
- samanaikaisten loop-diureettien käytön välttämistä (ks. kohta 4.5).

Haittavaikutuksen ilmetessä on joko pienennettävä infusioonopeutta tai lopetettava infusio. Tarvittava hoito riippuu haittavaikutuksen luonteesta ja vaikeudesta.

### Infusioon liittyvät reaktiot

Infusioonopeuteen voi liittyä joitakin haittavaikutuksia (esim. päänsärkyä, punastumista, vilunväristyksiä, lihaskipua, hengityksen vinkumista, sydämen tiheälyöntisyttä, alaselkäkipua, pahoinvoingtia ja matalaa verenpainetta). Kohdassa 4.2 suositeltua infusioonopeutta pitää ehottomasti noudattaa. Potilaita pitää tarkkailla ja seurata huolellisesti mahdollisten oireiden varalta koko infusiojakson ajan.

Haittavaikutuksia voi esiintyä normaalina useammin, kun

- potilaalle annetaan ihmisen normaalista immunoglobuliinia ensimmäistä kertaa tai joskus harvoin, kun aiemmin käytetty ihmisen normaali immunoglobuliinivalmiste vaihdetaan toiseen valmisteeseen tai kun edellisestä infusiosista on pitkä aika
- potilaalla on jokin aktiivi infektio tai taustalla piilevä krooninen tulehdus.

### Yliherkkyyys

Yliherkkyyssreaktiot ovat harvinaisia.

Anafylaksia saattaa kehittyä potilaille:

- joilla ei ole havaittavaa IgA-pitoisuutta ja joilla on IgA-vasta-aineita
- jotka ovat aikaisemmin sietäneet hoitoja ihmisen normaalilla immunoglobuliinilla.

Jos potilaalla ilmeneesokki, se on hoidettava tavanomaisen hoitokäytännön mukaan.

### Tromboembolia

Kliinistä näyttöä on saatu IVIg-hoidon ja tromboembolisten tapahtumien, kuten sydäninfarktin, aivoverenkiertohäiriön (mukaan lukien aivohalvaus), keuhkoveritulpan ja syvän laskimotukoksen, yhteydestä. Näiden arvellaan johtuvan veren viskositeetin suhteellisesta lisääntymisestä, kun immunoglobuliinia infusoidaan nopeasti riskipotilaille. Varovaisuutta on noudatettava, kun IVIg-valmistetta määritetään ja infusoidaan ylipainoisille potilaille ja potilaille, joilla on jo tromboottisten tapahtumien riskitekijötä (kuten korkea ikä, korkea verenpaine, diabetes mellitus ja aiempia verisuonisairauksia tai verisuonitukoksia; potilaat, joilla on hankinnainen tai perinnöllinen tromboositaipumus tai jotka ovat liikkumattomina kauan; vaikeasti hypovoleemiset potilaat ja potilaat, joilla on veren viskositeettia lisääviä sairauksia).

IVIg-valmisteita on annettava pienimmällä infusioonopeudella ja pienin käytännöllinen annos potilaille, joilla on tromboembolisten haittavaikutusten riski.

### Akuutti munuaisten vajaatoiminta

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu potilailla, jotka saavat IVIg-hoitoa. Useimmissa tapauksissa on tunnistettu riskitekijötä, kuten munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus, hypovolemia, ylipaino, samanaikaisesti käytetyt nefrotoksiset lääkevalmisteet ja yli 65 vuoden ikä.

Munuaisarvot tulee tarkistaa ennen IVIg-infusioita erityisesti potilailla, joilla katsotaan olevan mahdollisesti kohonnut akuutin munuaisten vajaatoiminnan kehittymisen riski, ja uudestaan sopivin väliajoin. IVIg-valmisteita on annettava pienimmällä infuusionopeudella ja pienin käytännöllinen annos potilaalle, joilla on akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski. Jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa, IVIg-hoidon keskeyttämistä pitää harkita.

Vaikka munuaisten toimintahäiriötä ja akuutti munuaisten vajaatoiminta on yhdistetty useiden sellaisten myyntiluvan saaneiden IVIg-valmisteiden käyttöön, joissa on erilaisia apuaineita, kuten sakkaroosia, glukoosia ja maltoosia, sakkaroosia stabilointiaineena sisältävien valmisteiden osuus on erityisen suuri tästä kokonaismääristä. Riskipotilaille voidaan harkita sellaisten IVIg-valmisteiden käyttöä, jotka eivät sisällä näitä apuaineita. IQYMUNE ei sisällä sakkaroosia, maltoosia tai glukoosia.

### Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia annoksessa, joten se on käytännöllisesti katsoen natriumiton.

### Aseptinen aivokalvotulehdusoireyhtymä

Aseptista aivokalvotulehdusoireyhtymää on raportoitu esiintyvän IVIg-hoidon yhteydessä. Oireyhtymä alkaa yleensä useita tunteja tai enintään kaksi vuorokautta IVIg-hoidon jälkeen. Aivo-selkäydinnesteen tutkimuksissa löytyy usein pleozytosi, jopa useita tuhansia soluja/mm<sup>3</sup>, pääasiallisesti granulosyyttejä, sekä kohonneet proteiinitasot, jopa useita satoja milligrammoja/dl.

Aseptinen aivokalvotulehdusoireyhtymä voi esiintyä useammin suuriannokseen (2 g/kg) IVIg-hoidon yhteydessä.

Potilaille, joilla ilmenee näitä oireita, tulee tehdä huolellinen neurologinen tutkimus, mukaan lukien aivo-selkäydinnesteen tutkimus, jotta voidaan sulkea pois muut aivokalvontulehdusta aiheuttavat syyt.

Aseptinen aivokalvotulehdusoireyhtymä on saatu remissioon ilman jälkiseuraamuksia usean vuorokauden kuluttua IVIg-hoidon lopettamisen jälkeen.

### Hemolyttinen anemia

IVIg-valmisteet voivat sisältää veriryhmävasta-aineita, jotka voivat toimia hemolysiineinä ja aiheuttaa *in vivo* punasolujen päälystymisen immunoglobuliinilla. Tämä voi aiheuttaa positiivisen suoran antiglobuliinireaktion (Coombsin koe) ja harvoin hemolyysin. IVIg-hoidon jälkeen voi kehittyä hemolyttinen anemia punasolujen tehostuneen sekvestraation takia. IVIg-vasta-aineita on seurattava hemolyysin kliinisten merkkien ja oireiden varalta. (Ks. kohta 4.8.)

### Neutropenia/leukopenia

IVIg-hoidon jälkeen on raportoitu ohimenevää, joskus vaikeaa, neutrofiilimääärän laskua ja/tai neutropeniaa. Tätä esiintyy tavallisesti tuntien tai päivien kuluttua IVIg-valmisteen annosta, ja se korjaantuu spontaanisti 7–14 päivän kulussa.

### Verensiirtoon liittyvä akuutti keuhkovaurio (TRALI)

Muutamilla IVIg-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu akuuttipiiri, ei-sydänperäistä keuhkoödeemaa [verensiirtoon liittyvä akuutti keuhkovaurio (TRALI)]. Verensiirtoon liittyvän akuutin keuhkovaurion oireita ovat vaikea hypokksia, dyspnea, takypneaa, syanoosi, kuume ja hypotensio. Oireet ilmenevät tavallisesti joko verensiirron aikana tai kuuden tunnin kuluessa sen jälkeen, usein 1–2 tunnin sisällä. Tästä syystä IVIg-hoitoa

saavia potilaita on valvottava, ja mikäli potilailla ilmenee keuhkoihin kohdistuvia haittavaikutuksia, IVIg-infusio on lopetettava välittömästi. TRALI voi olla hengenvaarallinen tila, joka vaatii välitöntä tehohoitoa.

#### Harhaanjohtavat serologiset tutkimustulokset

Immunoglobuliini-infusion jälkeen passiivisesti potilaan vereen siirtyneiden erilaisten vasta-aineiden ohimenevä lisääntyminen voi johtaa harhaanjohtaviin positiivisiin tuloksiin serologisissa tutkimuksissa.

Vasta-aineiden passiivinen kiinnityminen erytrosyyttien antigeneihin, esimerkiksi A, B, D, voi vaikuttaa joihinkin serologiisiin kokeisiin, joissa tutkitaan punasolujen vasta-aineita, esimerkiksi suoraan antiglobuliinikokeeseen (DAT, suora Coombsin koe).

#### Taudinaiheuttajien siirryminen

Kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkevalmisteita, käytössä on vakiomenetelmiä infektioiden estämiseksi. Luovuttajat valitaan tarkoin, ja yksittäisistä luovutuksista ja plasmapooleista seulotaan infektioiden erityiset tunnusmerkit, ja valmistusvaiheissa käytetään tehokkaita virusten inaktivointi- ja poistomenetelmiä. Varotoimista huolimatta infektioiden siirtymismahdollisuutta ei voida täysin sulkea pois, kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkevalmisteita. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia tai muita taudinaiheuttajia.

Käytettyjä menetelmiä pidetään tehokkaina sellaisia vaipallisia viruksia vastaan kuin ihmisen immuunikatovirus (HIV), hepatiitti-B virus (HBV) ja hepatiitti-C virus (HCV) sekä sellaisia vaipattomia viruksia vastaan kuin hepatiitti-A (HAV) ja parvovirus B19.

On olemassa vakuuttavia klinisiä kokemuksia siitä, että hepatiitti A -virus ja parvovirus B19 eivät siirry immunoglobuliinien mukana. Valmisten sisältämät vasta-aineet vaikuttanevat myös merkittävästi sen turvallisuteen virustartuntojen suhteessa.

On erittäin suositeltavaa merkitä potilastietoihin valmisten nimi ja eränumero jokaisella IQMUNE-valmisten käyttökerralla, jotta potilas ja valmiste-erä pystytään yhdistämään toisiinsa.

#### Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

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

#### Rokotteet, joissa käytetään eläviä, heikennettyjä viruksia

Immunoglobuliinin anto voi heikentää eläviä, heikennettyjä viruksia sisältävien rokotteiden, kuten tuhka-, vihuri- ja vesirokkorokotteiden sekä sikotautirokotteiden tehoa kuudesta viikosta kolmeen kuukauteen. Tämän lääkevalmisten annon jälkeen on odotettava kolme kuukautta, ennen kuin eläviä, heikennettyjä viruksia sisältäviä rokotteita annetaan potilaalle. Tuhkarokkorokotuksessa odotusaika voi olla jopa vuosi. Tämän takia tuhkarokkorokotteen saavien potilaiden tulee tarkistuttaa vasta-aineepitoisuutensa.

#### Loop-diureetit

Samanaikaista loop-diureettien käyttöä on vältettävä.

#### Pediatriset potilaat

Luetellut yhteisvaikutukset koskevat sekä aikuisia että lapsia.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinissä tutkimuksissa, minkä vuoksi valmistetta pitää antaa varoen raskaana oleville naisille. IVIg-valmisteiden on osoitettu läpäisevän istukka, erityisesti kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Immunoglobuliineista saadut kliniset kokemukset viittaavat siihen, ettei haitallisia vaikutuksia raskauteen, sikiöön tai vastasyntyneeseen ole odotettavissa.

##### Imetys

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu kontolloiduissa kliinissä tutkimuksissa, joten sitä on annettava varoen imettäville äideille. Immunoglobuliinit erittyvät ihmisen äidinmaitoon. Niiden ei oleteta aiheuttavan haittavaikutuksia vastasyntyneillä/lapsilla.

##### Hedelmällisyys

Immunoglobuliineista saadut kliniset kokemukset viittaavat siihen, ettei haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ole odotettavissa.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

IQYMUNE-valmisteella on vähäinen vaiketus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Vaikuttavan aineen antamisen jälkeen voi esiintyä huimausta (ks. kohta 4.8). Hoidon aikana haittavaikutuksia kokevien potilaiden on odotettava haittavaikutusten häviämistä ennen ajamista tai koneiden käyttämistä.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

Ihmisen normaalien immunoglobuliinien on havaittu aiheuttaneen seuraavia haittavaikutuksia (lueteltuna yleisimmistä harvinaisimpiin, ks. myös kohta 4.4):

- vilunväristyksiä, päänsärkyä, heitehuimausta, kuumetta, oksentelua, allergisia reaktioita, pahoinvointia, nivelpipua, matalaa verenpainetta ja kohtalaista alaselan särkyä
- ohimeneviä hemolyttisiä reaktioita erityisesti veriryhmien A, B ja AB potilailla ja (harvoin) verensiirtoa vaativaa hemolyttistä anemiaa
- (harvoin) äkillistä verenpaineen laskua ja yksittäisissä tapauksissa anafylaktisen sokin, vaikka potilas ei olisi ollut aiemmillä hoitokerroilla yliherkkä
- (harvoin) ohimeneviä ihoreaktiotapauksia (myös ihmisen punahukkaa (cutaneous lupus erythematosus) – esiintymistihleys tuntematon)
- (erittäin harvoin) tromboembolisia reaktioita, kuten sydäninfarktin, aivohalvausken, keuhkoveritulpan ja syviä laskimotukoksia
- joitakin ohimeneviä aseptisia aivokalvotulehdustapauksia
- joitakin tapauksia, joissa on esiintynyt seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua ja/tai akuuttia munuaisten vajaatoimintaa
- joitakin verensiirtoon liittyviä akuutteja keuhkovauriotapauksia (TRALI).

##### Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Yhteensä Valmisteella tehdysä 5 kliinisessä tutkimuksessa yhteensä 165 potilasta sai 1 819 IQYMUNE-infusiota.

Alla oleva taulukko on MedDRA:n elinjärjestelmälukuksen ja suositeltujen termien mukainen. Yleisyyden arvioinnissa on käytetty seuraavia kriteereitä: 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 (ei voida arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella).

Jokaisessa yleisyyssryhmässä haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Turvallisuustiedot ovat peräisin kliinisistä tutkimuksista, joihin osallistui yhteensä 165 potilasta, jotka saivat IQYMUNE-valmistetta (yhteensä 1819 infusiota), ja spontaanista raportoinnista.**

<b>MedDRA elinjärjestelmä- luokitus</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Yleisyyss potilaasta kohti</b>	<b>Yleisyyss infuusiota kohti</b>
<hr/>			
<b>Veri ja imukudos</b>	Neutropenia	Yleinen	Yleinen
	Leukopenia	Yleinen	Melko harvinainen
	Anemia	Yleinen	Melko harvinainen
	Lymfopenia	Yleinen	Melko harvinainen
	Monosytopenia	Yleinen	Melko harvinainen
	Hemolyttinen anemia	Tuntematon	Tuntematon
<hr/>			
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Anafylaktinen reaktio	Yleinen	Melko harvinainen
	Anafylaktinen sokki	Tuntematon	Tuntematon
<hr/>			
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Hyvin yleinen	Yleinen
	Huimaus, myös kiertohuimaus	Yleinen	Melko harvinainen
	Migreeni	Yleinen	Melko harvinainen
	Ohimenevä verenkiertohäiriö	Melko harvinainen	Harvinainen
	Aseptinen meningiitti	Melko harvinainen	Harvinainen
	Parestesia	Melko harvinainen	Harvinainen
<hr/>			
<b>Silmät</b>	Allerginen luomitulehdus	Melko harvinainen	Harvinainen
	Silmän ärsytys	Melko harvinainen	Harvinainen
<hr/>			
<b>Verisuonisto</b>	Hypertensio	Yleinen	Yleinen
	Perifeerinen syanoosi	Melko harvinainen	Harvinainen
	Tromboemboliset reaktiot (mukaan lukien sydäninfarkti, aivohalvaus, keuhkoembolia, syvä laskimotromboosi).	Tuntematon	Tuntematon
	Kuumat aallot	Melko harvinainen	Harvinainen

<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Kurkun kuivuus	Melko harvinainen	Harvinainen
<hr/>			
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Oksentelu	Yleinen	Melko harvinainen
	Pahoinvointi	Yleinen	Melko harvinainen
	Mahakipu	Yleinen	Melko harvinainen
	Suukipu	Yleinen	Melko harvinainen
	Ripuli	Melko harvinainen	Harvinainen
<hr/>			
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Ihottuma	Yleinen	Melko harvinainen
	Kutina	Yleinen	Melko harvinainen
	Liikahikoilui	Yleinen	Melko harvinainen
	Punoitus	Melko harvinainen	Melko harvinainen
<hr/>			
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Nivelkipu	Yleinen	Melko harvinainen
	Selkäkipu	Yleinen	Melko harvinainen
	Raajakipu	Yleinen	Melko harvinainen
	Lihas- ja luustokipu	Yleinen	Melko harvinainen
	Lihasspasmit	Melko harvinainen	Harvinainen
<hr/>			
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Akuutti munuaisvaario	Tuntematon	Tuntematon
<hr/>			
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Kuumi	Hyvin yleinen	Yleinen
	Uupumus	Yleinen	Yleinen
	Vilunväristykset	Yleinen	Yleinen
	Antopaikan reaktiot	Yleinen	Melko harvinainen
	Influenssan kaltainen sairaus	Yleinen	Melko harvinainen
	Pahoinvointi	Yleinen	Melko harvinainen
	Perifeerinen edeema	Yleinen	Melko harvinainen
	Epämukavuus	Melko harvinainen	Harvinainen
<hr/>			
<b>Tutkimukset</b>	Munuaiosten kreatiiniupuhdistuman lasku	Yleinen	Melko harvinainen

	Veren kreatiniinipitoisuuden nousu	Melko harvinainen	Harvinainen
	Ruumiinlämmön vaihtelu	Melko harvinainen	Harvinainen
	Fibriini-D-dimeeri lisääntynyt	Melko harvinainen	Harvinainen
<b>Vammat, myrkytykset ja toimenpidekomplikaatiot</b>	Infuusioon liittyvä reaktio	Melko harvinainen	Harvinainen

#### Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintyvyys, tyyppi ja vakavuus ovat lapsilla samat kuin aikuisilla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista (katso lisätietoja jäljempää).

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

#### **4.9 Yliannostus**

Yliannostus voi johtaa nesteylikuormitukseen ja hyperviskositeettiin etenkin riskipotilailla, joita ovat imeväiset, iäkkäät potilaat ja sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat (ks. kohta 4.4).

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeutinen ryhmä: immunoseerumit ja immunoglobuliinit: ihmisen normaali immunoglobuliini, iv, ATC-koodi: J06BA02.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää pääosin immunoglobuliini G:tä (IgG), jossa on paljon erilaisia vasta-aineita taudinaihettajia vastaan.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää IgG-vasta-aineita, joita on normaaliväestössä. Se valmistetaan yleensä plasmapoolista, johon on koottu vähintään 1 000 luovuttajan plasmaa. Siinä on immunoglobuliini G:n alaluoikkia lähes samassa suhteessa kuin ihmisen luonnollisessa plasmassa. Riittävät annokset tästä lääkevalmistetta palauttavat epänormaalilta alhaiset immunoglobuliini G:n pitoisuudet normaaleiksi. Muiden käyttöaiheiden kuin korvaushoidon toimintamekanismeja ei täysin tunneta.

IQYMUNE-valmisten tehoa korvaushoitona arvioitiin yhteensä 62 PID-potilaalla (36 aikuisella ja 26 lapsella), joista 4 potilasta ei ollut aiemmin saanut hoitoa.

IQYMUNE-valmisten tehoa immunomodulaatiossa arvioitiin 38 aikuispotilaalla, joilla oli krooninen primaari ITP ja joiden verihuutalemäärä oli alle  $30 \times 10^9/l$ , sekä 22 aikuispotilaalla, jotka sairastivat multifokaalista motorista neuropatiaa (MMN) ja 42 aikuispotilaalla, joilla oli krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia (CIDP).

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset IQYMUNE-valmisten käytöstä

- kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa primaarissa immuunitrombosyopeniassa (ITP), multifokaalisessa motorisessa neuropatiassa (MMN) ja kroonisessa tulehduksellisessa demyelinoivassa polyneuropatiassa (CIDP).
- pediatristen potilaiden hoidossa vastasyntyneistä alle 24 kuukauden ikäisiin primaarissa immuunivajavuudessa (PID).

Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

### **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imeystyminen

Ihmisen normaali immunoglobuliini on välittömästi ja täysin biologisesti käytettävissä vastaanottajan verenkierrossa laskimoannon jälkeen.

#### Jakautuminen

Se jakautuu suhteellisen nopeasti plasman ja ekstravaskulaarinesteen kesken, ja tasapaino intra- ja ekstravaskulaaritilan välillä saavutetaan noin 3–5 päivää.

#### Eliminaatio

Ihmisen normaalinen immunoglobuliinin puoliintumisaika on noin 34 päivää. Tämä puoliintumisaika vaihtelee potilaskohtaisesti, etenkin primaaria immuunivajavuutta sairastavilla potilailla.

IgG- ja IgG-kompleksit hajoavat retikuloendoteliaalijärjestelmän soluissa.

#### Pediatriset potilaat

IQYMUNE-valmisten farmakokineettista analyysiä ei tehty pediatrisilla potilailla. Kahdella kymmenelläkymmenelläkymmenellä (26) vähintään 24 kuukauden ikäisellä PID-potilaalla havaitut minimipitoisuudet olivat kuitenkin verrattavissa PID-aikuispotilaiden minimipitoisuksiin.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Immunoglobuliinit ovat ihmisen kehon normaaleja ainesosia.

IQYMUNE-valmisten turvallisuus on osoitettu useissa ei-kliinisissä tutkimuksissa. Ei-kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu toksikologisia vaikuttuksia (kerta-annoksen toksisuus rotilla, paikallisen siedettävyyden tutkimus kaneilla).

Eläimille tehtävät toistuvan altistuksen toksisuus-, genotoksisuus- ja lisääntymistoksisuuskokeet eivät ole mahdollisia heterologisia proteiineja vastaan muodostuvien vasta-aineiden syntymisen ja niiden häiritsevän vaikutuksen takia.

Koska immunoglobuliinit ovat ihmisen proteiineja, joiden karsinogenisuudesta ei ole näyttöä, erityisiä prekliinisiä tutkimuksia ei ole tehty.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Glyysiini  
Polysorbaatti 80  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden eikä muiden IV Ig-valmisteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

36 kuukautta.  
Käytettävä heti avaamisen jälkeen.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C:ssa.  
Ei saa jäätäytyä.  
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.  
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

20 ml, 50 ml, 100 ml tai 200 ml liuosta tyypin I lasia olevassa injektiopullossa, jossa on elastomeeritulppa, alumiinikorkki ja polypropeenirepäisy suojuksessa.

Pakkauskoko: yksi injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välittämättä ole myynnissä.

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

Valmisteen pitää olla huoneen- tai kehonlämpöistä ennen käyttöä.

Valmiiksi saatettu tuote on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antamista. Liuoksen pitää olla kirkasta tai hieman opalisoivaa ja väritöntä tai vaaleanruskeaa tai vaaleankeltainen. Sameita tai hiukkasia sisältäviä liuoksia ei saa käyttää.

Kun pakaus on avattu aseptisissa olosuhteissa, sen sisältö on käytettävä heti. Koska liuoksessa ei ole säilöntääainetta, IQYMUNE on infusoitava mahdollisimman pian. Se on tarkoitettu kerta-antoon.

Käytämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

**Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies**

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

RANSKA

Puhelin: +33 (0) 1 69 82 70 10

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

32687

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.10.2015/18.09.2020

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.01.2025

## **PRODUKTRESUMÉ**

### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

IQYMUNE 100 mg/ml infusionsvätska, lösning

### **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Humant normalt immunglobulin (IVIg)

En ml innehåller:

Humant normalt immunglobulin..... 100 mg  
(renhetsgrad minst 95 % IgG)

Varje injektionsflaska à 20 ml innehåller: 2 g humant normalt immunglobulin.

Varje injektionsflaska à 50 ml innehåller: 5 g humant normalt immunglobulin.

Varje injektionsflaska à 100 ml innehåller: 10 g humant normalt immunglobulin.

Varje injektionsflaska à 200 ml innehåller: 20 g humant normalt immunglobulin.

Fördelning av IgG-subklasserna (ungefärliga värden):

IgG1..... 60 – 70 %

IgG2..... 30 – 35 %

IgG3..... 2 %

IgG4..... 1 – 2 %

Högsta innehåll av IgA är 28 mikrogram/ml. Tillverkat av human plasma.

För fullständig förteckning över hjälpmännen, se avsnitt 6.1.

### **3. LÄKEMEDELSFORM**

Infusionsvätska, lösning

Lösningen är klar eller svagt ogenomskinlig, färglös eller ljusbrun eller ljusgul.

### **4. KLINISKA UPPGIFTER**

#### **4.1 Terapeutiska indikationer**

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

- Primära immunbristsyndrom (PID) med nedsatt produktion av antikroppar.
- Sekundär immunbrist (SID) hos patienter som lider av svåra eller återkommande infektioner, ineffektiv antimikrobiell behandling och som har antingen **PSAF (proven specific antibody failure)\*** eller en IgG –nivå i serum på <4 g/l.

\* PSAF= oförmåga att uppnå minst fördubblad IgG-antikroppstiter mot pneumokockpolysackarid- och polypeptidvaccin

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

- Primär immuntrombocytopeni (ITP) hos patienter med stor blödningsrisk eller före kirurgi för att korrigera antalet trombocyter.
- Guillain-Barrés syndrom.
- Kawasakis sjukdom (tillsammans med acetylsalicylsyra, se avsnitt 4.2).
- Kronisk inflammatorisk demyeliniseraende polyradikuloneuropati (CIDP).
- Multifokal motorisk neuropati (MMN).

## **4.2 Dosering och administreringssätt**

IVIg-terapi ska initieras och övervakas under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av störningar i immunsystemet.

### Dosering

Dosen och doseringsregimen beror på indikationen.

Dosen kan behöva anpassas individuellt till varje patient beroende på kliniskt svar. Dos baserat på kroppsvikt kan behöva justeras för underviktiga eller överviktiga patienter.

Följande doseringsregimer anges som vägledning.

#### *Substitutionsterapi vid primära immunbristsyndrom*

Doseringen bör resultera i en lägsta nivå för IgG (uppmätt före nästa infusion) på minst 6 g/l eller inom normalt referensintervall för befolkningsåldern. Det tar 3 till 6 månader efter behandlingsstart att uppnå jämvikt (IgG-nivåer vid steady state). Rekommenderad startdos är 0,4–0,8 g/kg en gång, följt av minst 0,2 g/kg var tredje till fjärde vecka.

Den dos som krävs för att uppnå ett lägsta IgG-värde på 6 g/l är i storleksordningen 0,2–0,8 g/kg/månad. Doseringsintervallet när steady state uppnåtts varierar från 3 till 4 veckor.

Dalvärdens för IgG ska mätas och bedömas i kombination med infektionsincidensen. För att minska frekvensen för bakterieinfektioner kan det bli nödvändigt att öka doseringen och sikta på högre längsta nivåer.

#### *Substitutionsterapi vid sekundär immunbrist (så som definieras i 4.1).*

Den rekommenderade dosen är 0,2–0,4 g/kg var tredje till var fjärde vecka.

Dalvärdens för IgG ska mätas och bedömas i kombination med infektionsincidensen. Doseringen bör justeras efter behov för att uppnå optimalt skydd mot infektioner. En ökning kan vara nödvändig hos patienter med kvarstående infektion, en dosminskning kan övervägas när patienten förblir infektionsfri.

### ***Immunmodulering vid:***

#### *Primär immuntrombocytopeni*

Det finns två alternativa behandlingsprogram:

- 0,8–1 g/kg dag 1. Denna dos kan upprepas en gång inom 3 dagar.
- 0,4 g/kg dagligen i 2 till 5 dagar. Behandlingen kan upprepas vid recidiv.

#### *Guillain-Barrés syndrom*

0,4 g/kg/dag i 5 dagar (doseringen kan upprepas vid recidiv).

#### *Kawasakis sjukdom*

2 g/kg som administreras som engångsdos. Patienterna ska samtidigt behandlas med acetylsalicylsyra.

#### *Kronisk inflammatorisk demyeliniseraende polyneuropati (CIDP):*

Startdos: 2 g/kg uppdelad på 2-5 på varandra följande dagar.

Underhållsdoser:

1 g/kg uppdelat under 1-2 på varandra följande dagar var tredje vecka.

Behandlingseffekten bör utvärderas efter varje cykel. Om ingen behandlingseffekt kan ses efter sex månader bör behandlingen sättas ut.

Om behandlingen är effektiv kan långtidsbehandling sättas in efter läkarens beslut baserat på patientens svar på behandling och underhållsbehandling. Dosering och intervall kan behöva anpassas efter den individuella sjukdomsutvecklingen.

#### *Multifokal motorisk neuropati (MMN)*

Startdos: 2 g/kg i 2–5 efter varandra följande dagar.

Underhållsdos: 1 g/kg varannan till var fjärde vecka eller 2 g/kg var fjärde till var åtonde vecka.

Behandlingseffekten bör utvärderas efter varje cykel. Om ingen behandlingseffekt kan ses efter sex månader bör behandlingen sättas ut.

Om behandlingen är effektiv kan långtidsbehandling sättas in efter läkarens beslut baserat på patientens svar på behandling och underhållsbehandling. Dosering och intervall kan behöva anpassas efter den individuella sjukdomsutvecklingen.

Doseringssrekommendationerna sammanfattas i följande tabell:

Indikation	Dos	Infusionsintervall
------------	-----	--------------------

<u>Substitutionsterapi:</u>		
Vid primär immunbrist	Startdos: 0,4–0,8 g/kg  Underhållsdos: 0,2–0,8 g/kg	Var tredje till var fjärde vecka
Vid sekundär immunbrist så som definieras i avsnitt 4.1	0,2–0,4 g/kg	Var tredje till var fjärde vecka
<u>Immunmodulering:</u>		
Primär immuntrombocytopeni	0,8–1 g/kg eller 0,4 g/kg/dag	dag 1, upprepas eventuellt en gång inom 3 dagar i 2–5 dagar
Guillain-Barrés syndrom	0,4 g/kg/dag	i 5 dagar
Kawasaki sjukdom	2 g/kg	som engångsdos tillsammans med acetylsalicylsyra
Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)	Startdos: 2 g/kg  Underhållsdos: 1 g/kg	Ges i 2–5 dagar, i uppdelade doser  Var tredje vecka i 1–2 dagar, i uppdelade doser
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	Startdos: 2 g/kg  Underhållsdos: 1 g/kg  eller  2 g/kg	Ges i 2–5 dagar i följd, i uppdelade doser  Varannan till var fjärde vecka  eller  var fjärde till var åttonde vecka i 2–5 dagar, i uppdelade doser

#### *Pediatrisk population*

Doseringen till barn och ungdomar (0–18 år) är inte annorlunda än till vuxna, eftersom doseringen för varje indikation anges efter kroppsvikt och ska justeras efter det kliniska resultatet av ovan nämnda tillstånd.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Det finns inga tillgängliga belägg för att det krävs en dosjustering.

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

#### *Äldre patienter*

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

#### Administreringssätt

För intravenös användning.

Humant normalt immunglobulin ska ges som intravenös infusion med en initial hastighet på 0,5 ml/kg/timme under 30 minuter. Se avsnitt 4.4. för information om biverkningar, antingen ska infusionshastigheten ändras

eller så ska infusionen stoppas. Om patienten tolererar detta väl kan administreringshastigheten gradvis ökas till max 6 ml/kg/timme.

Kliniska data från ett begränsat antal patienter med PID och ITP indikerar att vuxna patienter och barn kan tolerera en infusionshastighet upp till 8 ml/kg/timme.

#### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen (humant immunoglobulin) eller mot något hjälpmämne (se avsnitt 4.4. och 6.1).

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

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

##### Spårbarhet

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

##### *Försiktighet*

Eventuella komplikationer kan ofta undvikas genom att säkerställa att patienterna:

- inte är känsliga mot humant normalt immunglobulin genom att initialt administrera produkten långsamt (0,5 ml/kg kroppsvekt/timme eller 0,0083 ml/kg kroppsvekt/minut),
- övervakas noggrant för eventuella symtom under hela infusionsperioden. Särskilt patienter som inte tidigare behandlats med humant normalt immunglobulin, patienter som bytt från en annan IVIg-produkt eller patienter hos vilka det har gått lång tid sedan den senaste infusionen ska övervakas under den första infusionen samt under den första timmen därefter i en kontrollerad vårdmiljö, för att upptäcka eventuella tecken på biverkningar och för att säkerställa att akutbehandling kan sättas in omedelbart om problem uppstår. Alla andra patienter ska observeras i minst 20 minuter efter administrering.

Hos alla patienter kräver administrering av IVIg:

- adekvat vätsketillförsel innan IVIg-infusionen startar
- övervakning av urinmängd
- övervakning av serumkreatinininnivåer
- att loopdiureтика inte används samtidigt (se avsnitt 4.5).

Vid biverkningar måste antingen infusionshastigheten minskas eller infusionen avbrytas. Vilken behandling som krävs beror på typen av och svårighetsgraden på biverkningen.

##### Infusionsrelaterad reaktion

Vissa biverkningar (t.ex. huvudvärk, blodvallning, frossa, myalgi, väsande andning, takykardi, smärta i ländryggen, illamående och lågt blodtryck) kan bero på infusionshastigheten. Den rekommenderade infusionshastigheten som anges i avsnitt 4.2 måste följas noggrant. Patienterna måste övervakas och observeras noggrant för eventuella symtom under hela infusionsperioden.

Vissa biverkningar kan inträffa oftare

- hos patienter som får humant normalt immunglobulin för första gången eller, i sällsynta fall, när den humana normala immunglobulinprodukten bytts ut eller när det gått lång tid sedan den senaste infusionen.
- hos patienter med aktiv infektion eller underliggande kronisk inflammation.

## Överkänslighet

Överkänsliga reaktioner är sällsynta.

Anafylaxi kan utvecklas hos patienter:

- med odetekterbart IgA som har anti-IgA-antikroppar
- som tidigare har tolererat behandling med humant normalt immunglobulin

I händelse av chock ska medicinsk standardbehandling sättas in.

## Tromboemboli

Det finns kliniska belägg för ett samband mellan IVIg-administrering och tromboemboliska händelser, t.ex. hjärtinfarkt, cerebrovaskulär händelse (inklusive stroke), lungemboli och djup ventrombos, vilka antas vara relaterade till en relativ ökning av blodviskositeten genom det höga inflödet av immunglobulin hos riskpatienter. Försiktighet bör iakttas vid förskrivning och infusion av IVIg hos överväktiga patienter och patienter med riskfaktorer för trombotiska händelser (t.ex. hög ålder, hypertoni, diabetes mellitus och kärlsjukdom eller trombotiska episoder i anamnesen, patienter med förvärvad eller ärftlig trombofili, patienter med långvarig immobilisering, patienter med uttalad hypovolemi och patienter med sjukdomar som ökar blodets viskositet).

Hos patienter som löper risk att drabbas av tromboemboliska biverkningar ska IVIg-produkter administreras med minsta möjliga infusionshastighet och dos.

## Akut njursvikt

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

Njurparametrar bör utvärderas före infusion av IVIg, i synnerhet hos patienter som bedöms ha en potentiellt ökad risk att utveckla akut njursvikt, och därefter med lämpliga tidsintervall. Hos patienter som löper risk att drabbas av akut njursvikt bör IVIg-produkter administreras med minsta möjliga infusionshastighet och dos. I händelse av nedsatt njurfunktion bör utsättande av IVIg övervägas.

Dessa rapporter om njurdysfunktion och akut njursvikt har associerats med användningen av många av de registrerade IVIg-produkterna som innehåller olika hjälpmän som exempelvis sackaros, glukos och maltos, men de som innehåller sackaros som stabilisator stod för en oproportionerlig del av det totala antalet. Hos riskpatienter kan man överväga att använda IVIg-produkter som inte innehåller dessa hjälpmän. IQYMUNE innehåller inte sackaros, maltos eller glukos.

## Natriuminnehåll

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

## Aseptisk meningitsyndrom (AMS)

AMS har rapporterats förekomma i samband med IVIg-behandling. Syndromet börjar vanligen inom några timmar till 2 dagar efter IVIg-behandling. Studier av cerebrospinalvätska (CSV) uppvisar frekvent positiva resultat med pleocytos med upp till flera tusen celler per mm<sup>3</sup>, övervägande från den granulocytiska serien, och förhöjda proteinnivåer med upp till flera hundra mg/dl. AMS kan förekomma oftare i samband med högdosbehandling med IVIg (2 g/kg).

Patienter som uppvisar sådana tecken och symptom bör genomgå noggrann neurologisk undersökning, inklusive studier av CSV, för att andra orsaker till meningit ska kunna uteslutas.

Avbruten behandling med IVIg har lett till att AMS försvunnit inom några dagar utan sviter.

#### Hemolytisk anemi

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

#### Neutropeni/leukopeni

En övergående minskning av neutrofilvärdet och/eller episoder med neutropeni, ibland svår, har rapporterats efter behandling med IVIg. Detta inträffar normalt inom timmar eller dagar efter administration av IVIg och går över spontant inom 7 till 14 dagar.

#### Transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI)

Hos patienter som får IVIg har fall rapporterats av akut icke-kardiogent lungödem (transfusionsrelaterad akut lungskada [Transfusion-related acute lung injury, TRALI]). TRALI karaktäriseras av svår hypoxi, dyspné, takypné, cyanos, feber och hypotoni. Symtom på TRALI utvecklas vanligen under eller inom 6 timmar efter en transfusion, ofta inom 1-2 timmar. Därför måste IVIg-mottagare övervakas för biverkningar och IVIg-infusionen måste omedelbart avbrytas i händelse av lungrelaterade biverkningar. TRALI är ett potentellt livshotande tillstånd och kräver omedelbar intensivvård.

#### Interferens med serologisk testning

Efter administreringssätt av immunglobulin kan den tillfälliga ökningen av de olika passivt överförda antikropparna i patientens blod leda till vilseledande positiva resultat vid serologiska tester.

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

#### Virussäkerhet

Standardåtgärder för att förhindra infektioner till följd av användning av läkemedel framställda av humant blod eller human plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för att inaktivera eller eliminera virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots det kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel framställda av humant blod eller human plasma administreras. Detta gäller även nya, hittills okända virus och andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses vara effektiva mot höljeförsedda virus som 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 av att hepatit A eller Parvovirus B19 inte överförs med immunglobuliner och det antas också att innehållet av antikroppar utgör ett viktigt bidrag till virussäkerheten.

Det rekommenderas bestämt att varje gång IQYMUNE administreras till en patient ska produktens namn och satsnummer noteras för att en koppling mellan patienten och produktens satsnummer ska kunna upprätthållas.

#### Pediatrisk population

De listade varningarna och försiktighetsåtgärderna gäller både vuxna och barn.

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

#### Levande försvagade virusvacciner

Administrering av immunglobulin kan under en period om minst sex veckor och upp till tre månader minska effekten av levande försvagade vacciner, t.ex. mässling, röda hund, påssjuka och vattkoppor. Vänta minst tre månader efter administrering av läkemedlet innan patienten vaccineras med levande försvagade virusvacciner. För mässling kan försämrat anslag kvarstå i upp till 1 år.

Patienter som får mässlingsvaccin bör därför kontrolleras med avseende på antikroppar.

#### Loopdiureтика

Undvik samtidig användning av loopdiureтика

#### Pediatrisk population

De listade interaktionerna gäller både vuxna och barn.

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

#### Graviditet

Läkemedlets säkerhet vid användning under graviditet har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar och ska därför endast förskrivas med försiktighet till gravida kvinnor. IVIg-produkter har visat sig passera genom placentan, i ökande grad under den tredje trimestern.

Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder inte på skadliga effekter på graviditeten, fostret eller det nyfödda barnet.

#### Amning

Läkemedlets säkerhet vid användning under graviditet har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar och ska därför endast ges med försiktighet till ammande kvinnor. Immunglobuliner utsöndras i bröstmjölk. Inga negativa effekter förväntas uppstå för nyfödda/spädbarn som ammas.

#### Fertilitet

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

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

IQYMUNE har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan uppstå till följd av administrering av den aktiva substansen (se avsnitt 4.8). Patienter som upplevt biverkningar under behandlingen bör vänta tills dessa avklingat innan de framför fordon eller använder maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar som orsakas av humant normalt immunoglobin (anges minskad frekvensordning) är bland annat (se även avsnitt 4.4)

- frossa, huvudvärk, yrsel, feber, kräkningar, allergiska reaktioner, illamående, artralgi, lågt blodtryck och måttlig ländryggssmärta.
- reversibla hemolytiska reaktioner, särskilt hos patienter med blodgrupperna A, B och AB och (sällsynt) hemolytisk anemi som kräver blodtransfusion
- (sällsynt) plötsligt blodtrycksfall och, i enstaka fall anafylaktisk chock, även när patienten inte har visat någon tidigare överkänslighet vid administrering
- (sällsynt) övergående hudreaktioner (inklusive kutan lupus erythematosus – okänd frekvens)
- (mycket sällsynt) tromboemboliska komplikationer såsom hjärtinfarkt, stroke, lungembolism och djupa ventromboser.
- fall av reversibel aseptisk meningit
- fall av ökad serumkreatinininnivå och/eller akut njursvikt
- fall av transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI)

### Lista över biverkningar i tabellform

Totalt exponerades under 5 kliniska studier som utförts med produkten 165 patienter för 1819 infusioner med IQYMUNE.

Tabellen nedan visas enligt MedDRA-systemets organklassificering (SOC och föredragna termer). Frekvenserna har utvärderats enligt följande begrepp: 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).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

**Källa för säkerhetsdatabasen är kliniska prövningar med totalt 165 patienter som exponerats för IQYMUNE (med totalt 1 819 infusioner) och spontan rapportering.**

<b>MedDRA-klassificering av organsystem (SOC)</b>	<b>Biverkning</b>	<b>Frekvens per patient</b>	<b>Frekvens per infusion</b>
<b>Blodet och lymfssystemet</b>	Neutropeni	Vanliga	Vanliga
	Leukopeni	Vanliga	Mindre vanliga
	Anemi	Vanliga	Mindre vanliga
	Lymfopeni	Vanliga	Mindre vanliga
	Monocytopeni	Vanliga	Mindre vanliga
	Hemolytisk anemi	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<b>Immunsystemet</b>	Anafylaktisk reaktion	Vanliga	Mindre vanliga
	Anafylaktisk chock	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk	Mycket vanliga	Vanliga
	Yrsel inklusive vertigo	Vanliga	Mindre vanliga
	Migrän	Vanliga	Mindre vanliga
	Transitorisk ischemisk attack	Mindre vanliga	Sällsynta
	Aseptisk meningit	Mindre vanliga	Sällsynta
	Parestesi	Mindre vanliga	Sällsynta
<b>Ögon</b>	Allergisk blefarit	Mindre vanliga	Sällsynta
	Ögonirritation	Mindre vanliga	Sällsynta
<b>Blodkärl</b>	Hypertoni	Vanliga	Vanliga
	Perifer cyanos	Mindre vanliga	Sällsynta

<b>MedDRA-klassificering av organsystem (SOC)</b>	<b>Biverkning</b>	<b>Frekvens per patient</b>	<b>Frekvens per infusion</b>
	Tromboemboliska reaktioner (inklusive hjärtinfarkt, stroke, lungemboli, djup ventrombos)	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
	Värmevallning	Mindre vanliga	Sällsynta
<b>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</b>	Halstorrhett	Mindre vanliga	Sällsynta
<b>Magtarmkanalen</b>	Kräkning	Vanliga	Mindre vanliga
	Illamående	Vanliga	Mindre vanliga
	Buksmärta	Vanliga	Mindre vanliga
	Smärta i munnen	Vanliga	Mindre vanliga
	Diarré	Mindre vanliga	Sällsynta
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Utslag	Vanliga	Mindre vanliga
	Kläda	Vanliga	Mindre vanliga
	Hyperhidros	Vanliga	Mindre vanliga
	Erytem	Mindre vanliga	Mindre vanliga
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Artralgi	Vanliga	Mindre vanliga
	Ryggsmärta	Vanliga	Mindre vanliga
	Smärta i extremitet	Vanliga	Mindre vanliga
	Muskuloskeletal smärta	Vanliga	Mindre vanliga
	Muskelspasmer	Mindre vanliga	Sällsynta
<b>Njurar och urinvägar</b>	Akut njurskada	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</b>	Feber	Mycket vanliga	Vanliga

<b>MedDRA-klassificering av organsystem (SOC)</b>	<b>Biverkning</b>	<b>Frekvens per patient</b>	<b>Frekvens per infusion</b>
	Trötthet	Vanliga	Vanliga
	Frossa	Vanliga	Vanliga
	Reaktion på administreringsstället	Vanliga	Mindre vanliga
	Influensaliknande sjukdom	Vanliga	Mindre vanliga
	Sjukdomskänsla	Vanliga	Mindre vanliga
	Perifert ödem	Vanliga	Mindre vanliga
	Obehag	Mindre vanliga	Sällsynta
<hr/>			
<b>Undersökningar och provtagningar</b>	Minskad njurclearance av kreatinin	Vanliga	Mindre vanliga
	Ökat blodkreatinin	Mindre vanliga	Sällsynta
	Fluktuation i kroppstemperatur	Mindre vanliga	Sällsynta
	Förhöjd fibrin D-dimer	Mindre vanliga	Sällsynta
<hr/>			
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	Infusionsrelaterad reaktion	Mindre vanliga	Sällsynta

#### Pediatrisk population

Frekvens, typ och allvarlighetsgrad för biverkningarna 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 (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

#### **4.9      Överdosering**

Överdosering kan leda till övervätskning och hyperviskositet, särskilt hos riskpatienter, t.ex. spädbarn, äldre patienter eller patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion (se avsnitt 4.4).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunsera och immunglobuliner: humana normala immunglobuliner för intravaskulär administrering, ATC-kod: J06BA02.

Humant normalt immunglobulin innehåller i huvudsak immunoglobulin G (IgG) med ett brett spektrum av antikroppar mot infektiösa agens.

Humant normalt immunglobulin innehåller de IgG-antikroppar som finns i den normala populationen. Det framställs normalt av poolad plasma från minst 1 000 donatorer. Det har en fördelning av immunglobulin G-subklasser som till stor del liknar den i normal human plasma. Adekvata doser av denna läkemedelsprodukt kan återställa onormalt låga nivåer av immunglobulin G till normala nivåer. Verkningsmekanismen för andra indikationer än substitutionsterapi är inte helt klarlagd.

Verkan för IQYMUNE som substitutionsterapi utvärderades hos totalt 62 patienter med PID (36 vuxna och 26 pediatriska patienter) inklusive 4 naiva patienter.

Verkan för IQYMUNE vid immunmodulering utvärderades för 38 vuxna patienter med kronisk primär ITP med ett trombocytvärde på  $< 30 \times 10^9/l$ , hos 22 vuxna patienter med MMN och hos 42 vuxna patienter med CIDP.

#### Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för IQYMUNE

- för alla grupper av den pediatriska populationen för ITP, MMN och CIDP.
- för den pediatriska populationen från födseln till mindre än 24 månaders ålder för PID.

Se avsnitt 4.2 för information om pediatrisk användning.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Humant normalt immunglobulin har en omedelbar och fullständig biotillgänglighet i patientens cirkulation efter intravenös administrering.

#### Distribution

Distributionen mellan plasma och extravaskulär vävnad sker relativt snabbt och efter cirka 3–5 dagar nås jämvikt mellan intra- och extravaskulära kompartment.

#### Eliminering

Humant normalt immunglobulin har en halveringstid på cirka 34 dagar. Halveringstiden kan variera från patient till patient, särskilt vid primär immunbrist.

IgG och IgG-komplex bryts ner i det retikuloendoteliala systemets celler.

## Pediatrisk population

Ingen farmakokinetisk analys genomfördes för IQYMUNE på pediatriska patienter. Men de dalnivåer som observerades för 26 pediatriska patienter  $\geq 24$  månader med PID var jämförbara med dem som erhölls för vuxna patienter med PID.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Immunglobulin är en normal bestårdsdel i människokroppen.

IQYMUNES säkerhet har dokumenterats i flera prekliniska studier. Prekliniska data påvisade inte några toxikologiska effekter (toxicitet för enkeldos på råtta, lokala toleransstudier på kanin).

Studier av toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet och reproduktionstoxicitet hos djur går inte att genomföra på grund av induktion och interferens av de antikroppar som utvecklas mot heterologa proteiner.

Eftersom immunglobiner är mänskliga proteiner utan några tecken på karcinogen potential, har inga specifika prekliniska studier genomförts.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpmitt**

Glycin

Polysorbat 80

Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel, eller heller med andra IVIg-produkter.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Efter öppnandet: använd omedelbart.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

20, 50, 100 och 200 ml lösning i injektionsflaskor (typ I-glas) med propp (elastomer), en kork (aluminium) och avtagbar skiva (polypropen).

Förpackningsstorlek: en injektionsflaska

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Produkten ska föras till rums- eller kroppstemperatur före användning.

Rekonstituerad produkt ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgning innan administrering. Lösningen ska vara klar eller svagt ogenomskinlig och färglös eller ljusbrun eller ljusgul. Lösningar som är grumliga eller innehåller avlagringar ska ej användas.

När behållaren har öppnats under aseptiska villkor, ska dess innehåll användas omedelbart. Eftersom lösningen inte innehåller något konserveringsmedel ska IQYMUNE infunderas så snart som möjligt och är endast avsett för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

#### **Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies**

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 PUTEAUX

FRANKRIKE

Tfn: + 33(0) 1 69 82 70 10

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

32687

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

8.10.2015/18.09.2020

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

20.01.2025