

■ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

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 normaalia immunoglobuliinia.

50 mL:n injektiopullon sisältö: 5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

100 mL:n injektiopullon sisältö: 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

200 mL:n injektiopullon sisältö: 20 g ihmisen normaalia 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 ihmisluovuttajien 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:

- primäärit 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 polypeptidiantigeenirokotteita vastaan ei vähintään kaksinkertaistu.

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Korvaushoito on aloitettava ja sitä on seurattava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta immuunivajavuuden 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 normaalin viitevälin 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-annoksena, 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-infektio määrärien pienentämiseksi voi olla tarpeen suurentaa annosta ja nostaa minimipitoisuuksia.

Sekundaariset immuunipuutokset (kuten määritelty kohdassa 4.1)

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

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

Primaari immuunitrombositopenia

Hoitoaikatauluissa on kaksi vaihtoehtoa:

- 0,8–1 g/kg ensimmäisenä 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-annoksena. Potilaille pitää antaa samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa.

Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia (CIDP)

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

Ylläpitoannokset: 1 g/kg 1–2 peräkkäisen päivän aikana 3 viikon välein

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

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

Annossuosituksset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Käyttöaihe	Annos	Infusioiden tiheys
Korvaushoito:		
Primaarit immuunivajavuusoireyhtymät (PID)	Aloitusannos: 0,4–0,8 g/kg Ylläpitoannos: 0,2–0,8 g/kg	3–4 viikon välein
Sekundaarit immuunivajavuudet (SID, kuten määritelty kohdassa 4.1)	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein
Immunomodulaatio:		
Primaari immuunitrombosytopenia (ITP)	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-annoksena asetyylisalisyylihapon kanssa
Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia (CIDP)	Aloitusannos: 2 g/kg Ylläpitoannos: 1 g/kg	Useina annoksina 2–5 päivän aikana 3 viikon välein 1–2 päivän aikana
Multifokaalinen 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 4–8 viikon välein 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 säädetty edellä mainittuihin sairaustiloihin sopiviksi.

Maksan vajaatoiminta

Ei ole tietoja jotka viittaisivat 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, valmisteen 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 määrältä primaaria immuunivajavuusoireyhtymää 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

Jäljitettävyys

Biologisten lääkkeiden jäljitettävyuden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteen nimi ja eränumero on kirjattava selkeästi.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Mahdolliset komplikaatiot voidaan usein välttää varmistamalla, että

- potilaat eivät ole yliherkkiä ihmisen normaalille immunoglobuliinille, infusoimalla 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 normaalia immunoglobuliinia, jos potilaan IVIg-valmiste on vaihdettu tai jos edellisestä infuusiosta on pitkä aika, potilaita pitää tarkkailla sairaalassa ensimmäisen infuusion ajan erityisen tarkasti ja tunnin ajan ensimmäisen infuusion jälkeen, jotta mahdollisten haittavaikutusten oireet havaittaisiin. Kaikkia muita potilaita pitää seurata vähintään 20 minuuttia hoidon jälkeen.

Kaikilla potilailla IVIg-hoito edellyttää

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

Haittavaikutuksen ilmetessä on joko pienennettävä antonopeutta tai lopetettava infuusio. Tarvittava hoito riippuu haittavaikutuksen luonteesta ja vaikeudesta.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusionopeuteen voi liittyä joitakin haittavaikutuksia (esim. päänsärkyä, punastumista, vilunväristyksiä, lihaskipua, hengityksen vinkumista, sydämen tiheälyöntisyyttä, alaselkääkipua, pahoinvointia ja matalaa verenpainetta). Kohdassa 4.2 suositeltua infuusionopeutta pitää ehdottomasti noudattaa. Potilaita pitää tarkkailla ja seurata huolellisesti mahdollisten oireiden varalta koko infusiojakson ajan.

Haittavaikutuksia voi esiintyä normaalia useammin, kun

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

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktiot 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 määrätään ja infusoidaan ylipainoisille potilaille ja potilaille, joilla on jo tromboottisten tapahtumien riskitekijöitä (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 infuusionopeudella 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 riskitekijöitä, kuten munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus, hypovolemia, ylipaino, samanaikaisesti käytetyt nefrotoksiset lääkevalmisteet ja yli 65 vuoden ikä.

Munuaisarvot tulee tarkistaa ennen IVIg-infusiota 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 potilaille, joilla on akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski. Jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa, IVIg-hoidon keskeyttämistä pitää harkita.

Vaikka munuaisten toimintahäiriöitä 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 kokonaisuudesta. 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 pleosytoosi, jopa useita tuhansia soluja/mm³, pääasiassa granulosityyttejä, sekä kohonneet proteiinitasot, jopa useita satoja milligrammoja/dl. Aseptinen aivokalvotulehdusoireyhtymä voi esiintyä useammin suuriannoksisen (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 aivokalvotulehdusta aiheuttavat syyt.

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

Hemolyyttinen anemia

IVIg-valmisteet voivat sisältää veriryhmävasta-aineita, jotka voivat toimia hemolysiineinä ja aiheuttaa *in vivo* punasolujen päällystymisen immunoglobuliinilla. Tämä voi aiheuttaa positiivisen suoran antiglobuliinireaktion (Coombsin koe) ja harvoin hemolyysin. IVIg-hoidon jälkeen voi kehittyä hemolyyttinen 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, neutrofiilimäärän laskua ja/tai neutropeniaa. Tätä esiintyy tavallisesti tuntien tai päivien kuluttua IVIg-valmisteen annosta, ja se korjaantuu spontaanisti 7–14 päivän kuluessa.

Verensiirtoon liittyvä akuutti keuhkovaurio (TRALI)

Muutamilla IVIg-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu akuuttia, ei-sydänperäistä keuhkoödeemaa [verensiirtoon liittyvä akuutti keuhkovaurio (TRALI)]. Verensiirtoon liittyvän akuutin keuhkovaurion oireita ovat vaikea hypoksia, dyspnea, takypnea, 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-infuusio on lopetettava välittömästi. TRALI voi olla hengenvaarallinen tila, joka vaatii välitöntä tehohoitoa.

Harhaanjohtavat serologiset tutkimustulokset

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

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

Taudinaiheuttajien siirtyminen

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 kliinisiä kokemuksia siitä, että hepatiitti A -virus ja parvovirus B19 eivät siirry immunoglobuliinien mukana. Valmisteen sisältämät vasta-aineet vaikuttanevat myös merkittävästi sen turvallisuuteen virustartuntojen suhteen.

On erittäin suositeltavaa merkitä potilastietoihin valmisteen nimi ja eränumero jokaisella IQYMUNE-valmisteen 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 lääkevalmisteen 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-ainepitoisuutensa.

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 kliinisissä tutkimuksissa, minkä vuoksi valmistetta pitää antaa varoen raskaana oleville ja imettäville naisille. IVIg-valmisteiden on osoitettu läpäisevän istukka, erityisesti kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Immunoglobuliineista saadut kliiniset kokemukset viittaavat siihen, ettei haitallisia vaikutuksia raskauteen, sikiöön tai vastasyntyneeseen ole odotettavissa.

Imetys

Immunoglobuliinit erittyvät ihmisen äidinmaitoon. Niiden ei oleteta aiheuttavan haittavaikutuksia vastasyntyneillä/lapsilla.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajokyky ja koneiden käyttökyky voivat heikentyä joidenkin IQYMUNE-valmisteeseen liittyvien mahdollisten haittavaikutusten takia. Hoidon aikana haittavaikutuksia kokevien potilaiden on odotettava haittavaikutusten häviämistä ennen ajamista tai koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

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

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

IQYMUNE-valmisteella on tehty Euroopassa kolme kliinistä tutkimusta:

- Yksi kliininen tutkimus, johon osallistui 62 primaaria immuunivajavuutta (PID) sairastavaa potilasta (36 aikuista ja 26 lasta ja nuorta); heitä hoidettiin enintään 12 kuukautta 3–4 viikon välein. Annokset määrättiin yksilöllisesti koko tutkimuksen ajan niin, että IgG:n tavoiteminipitoisuudeksi saatiin yli 6 g/l.

- Yksi kliininen tutkimus, johon osallistui 38 primaaria immuunitrombosytopeniaa (ITP) sairastavaa aikuispotilasta; heitä hoidettiin suositellulla vakioannoksella 1 g/kg/vrk kahden peräkkäisen päivän ajan.
- Yksi kliininen tutkimus, johon osallistui 22 aikuista potilasta, joiden multifokaalisen motorisen neuropatian (MMN) hoito oli ylläpitovaiheessa. Heitä hoidettiin annoksella 1–2 g/kg 4–8 viikon välein noin 24 viikon ajan.

Yhteensä 122 potilasta sai 1 105 IQYMUNE-infusiota.

Lähes kaikki havaitut haittavaikutukset olivat lieviä tai kohtalaisia.

Alla oleva taulukko on MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen 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 ($< 1/10\ 000$).

IQYMUNE-valmisteeseen liittyvissä kliinisissä tutkimuksissa raportoitujen haittavaikutusten yleisyys

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutus	Yleisyys infusiota kohti (N = 1 105 infusiota)
Veri ja imukudos	neutropenia	yleinen
	leukopenia lymfopenia monosytopenia	melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	anafylaktoidinen reaktio	harvinainen
Hermosto	päänsärky	yleinen
	heitehuimaus	melko harvinainen
	aseptinen aivokalvotulehdus	harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	huimaus	harvinainen
Verisuonisto	korkea verenpaine	melko harvinainen
	ääreisverisuonien häiriö	harvinainen
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi oksentelu vatsakipu	melko harvinainen
	suun kipu	harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	ihottuma kutina	melko harvinainen
	liikahikoilu ihokipu	harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	selkäkipu niveelkipu raajakipu lihaskipu	melko harvinainen
	luukipu lihas- ja luukipu rinnassa lihaskouristukset	harvinainen

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume väsymys	yleinen
	huonovointisuus influenssan kaltaiset oireet perifeerinen ödeema vilunväristykset	melko harvinainen
	palelu katetrin asetuskohdan kipu	harvinainen
Tutkimukset	munuaisten kreatiniinipuhdistuman lasku ruumiinlämmön nousu verenpaineen nousu	melko harvinainen
	veren kreatiniinipitoisuuden nousu	harvinainen
Vammat ja myrkytykset	infuusioon liittyvä reaktio	harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	kurkun kuivuus	harvinainen

Pediatriset potilaat

PID-tutkimuksessa haittavaikutusten yleisyys, tyyppi ja vaikeus eivät eronneet 26 pediatrisen potilaan (ikä vähintään 24 kuukautta) ja 36 aikuispotilaan välillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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 iäkkäät potilaat ja sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen 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 taudinaiheuttajia vastaan.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää IgG-vasta-aineita, joita on normaaliväestössä. Se valmistetaan yleensä plasmapoolista, johon on koottu vähintään 1 000 luovuttajan plasmata. Siinä on immunoglobuliini G:n alaluokkia lähes samassa suhteessa kuin ihmisen luonnollisessa plasmassa.

Riittävät annokset tätä lääkevalmistetta palauttavat epänormaalin alhaiset immunoglobuliini G:n pitoisuudet normaaleiksi.

Muiden käyttöaiheiden kuin korvaushoidon toimintamekanismeja ei täysin tunneta.

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

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

Pediatriset potilaat

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

- kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa primaarissa immuunitrombositopeniassa (ITP)
- pediatristen potilaiden hoidossa vastasyntyneistä alle 24 kuukauden ikäisiin primaarissa immuunivajavuudessa (PID)
- kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa multifokaalisessa motorisessa neuropatiassa (MMN).

Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokineetiikka

Ihmisen normaali immunoglobuliini on välittömästi ja täysin biologisesti käytettävissä vastaanottajan verenkierrassa laskimoannon jälkeen. Se jakautuu suhteellisen nopeasti plasman ja ekstravaskulaariseen kesken, ja tasapaino intra- ja ekstravaskulaaritilan välillä saavutetaan noin 3–5 päivässä.

IgG- ja IgG-kompleksit hajoavat retikuloendoteliaalijärjestelmän soluissa.

IQYMUNE-valmisteen farmakokineettiset analyysit tehtiin PID-tutkimuksessa 28 stabiloidulla aikuispotilaalla. Ensisijaisena farmakokineettisena analyysinä käytettiin farmakokineettistä populaatiomallinnusta. IQYMUNE-valmisteen keskimääräinen puoliintumisaika on 33,6 vuorokautta.

Tämä puoliintumisaika vaihtelee eri potilailla, etenkin primaaria immuunivajavuutta sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

IQYMUNE-valmisteen farmakokineettista analyysiä ei tehty pediatrisilla potilailla.

Kahdellakymmenellä kuudella (26) vähintään 24 kuukauden ikäisellä PID-potilaalla havaitut minimipitoisuudet olivat kuitenkin verrattavissa PID-aikuispotilaiden minimipitoisuuksiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Immunoglobuliinit ovat ihmisen kehon normaaleja ainesosia.

IQYMUNE-valmisteen turvallisuus on osoitettu useissa ei-kliniisissä tutkimuksissa. Ei-kliniisissä tutkimuksissa ei havaittu toksikologisia vaikutuksia (kerta-annoksen toksisuus rotilla, paikallisen siedettävyyden tutkimus kaneilla).

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glysiini
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

36 kuukautta.
Käytettävä heti avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

20 mL, 50 mL, 100 mL tai 200 mL liuosta tyy pin I lasia olevassa injektio pullossa, jossa on elastomeeritulppa, alumiinikorkki ja polypropeenirepäisysuojus.

Pakkaus koko: yksi injektio pullo.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittelyohjeet

Valmisteen pitää olla huoneen- tai kehonlämpöistä ennen käyttöä.

Liuoksen pitää olla kirkasta tai hieman opalisoivaa ja väritöntä tai vaaleanruskea tai vaaleankeltainen. Sameita tai hiukkasia sisältäviä liuoksia ei saa käyttää.

Kun pakkaus on avattu aseptisissä olosuhteissa, sen sisältö on käytettävä heti. Koska liuoksessa ei ole säilöntäainetta, IQYMUNE on infusoitava mahdollisimman pian. Se on tarkoitettu kerta-antoon.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies
3 Avenue des Tropiques
ZA de Courtaboeuf

91940 LES ULIS
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

30.05.2020