

VALMISTEYHTEENVETO

Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä 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 immuunitrombosytopenia (ITP) potilailla, joilla on suuri verenvuotoriski, tai ennen leikkausta verihiutalemäärän 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-infektiomäärien pienentämiseksi voi olla tarpeen suurentaa annosta ja nostaa minimipitoisuuksia.

Sekundaariset immuunipuutokset (kuten määritelty kohdassa 4.1)

Suosittelu 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 immuunitrombosytopenia

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.

Annossuositukset on tiivistetty seuraavaan taulukkoon:

Käyttöaihe	Annos	Infuusioiden tiheys
Korvaushoito:		
Primaarit immuunivajavuusoireyhtymät (PID)	Aloituseros: 0,4–0,8 g/kg Ylläpiteros: 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 lisäeros 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)	Aloituseros: 2 g/kg Ylläpiteros: 1 g/kg	Useina annoksina 2–5 päivän aikana 3 viikon välein 1–2 päivän aikana
Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN)	Aloituseros: 2 g/kg Ylläpiteros: 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

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkkeiden jäljitettävyyden 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 infusiojakson 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 kreatiniinipitoisuuksien 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.

Infuusion liittyvät reaktiot

Infusionopeuteen voi liittyä joitakin haittavaikutuksia (esim. päänsärkyä, punastumista, vilunväristyksiä, lihaskipua, hengityksen vinkumista, sydämen tiheälyöntisyyttä, alaselkääkipua, pahoinvointia ja matalaa verenpainetta). Kohdassa 4.2 suositeltua infusionopeutta 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 ilmenee sokki, 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 infusioopeudella 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-infuusiota 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, pääasiallisesti granulosityyttejä, sekä kohonneet proteiinitasot, jopa useita satoja milligrammoja/dl.

Aseptinen aivokalvotulehdusoireyhtymä voi esiintyä useammin suuriannoksen (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.

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 klinisiä 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-valmisteseen 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 anemias
- (harvoin) äkillistä verenpaineen laskua ja yksittäisissä tapauksissa anafylaktisen sokin, vaikka potilas ei olisi ollut aiemmilla 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 aseptisiä aivokalvotulehdustapauksia

- joitakin tapauksia, joissa on esiintynyt seerumin kreatiniinipitoisuuden 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 tavoite-minimipitoisuudeksi 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
Hermosto	päänsärky	yleinen
	heitthuimaus	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 kudos	ihottuma kutina	melko harvinainen
	liikahikoilu ihokipu	harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	selkäkipu nivelkipu 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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 plasmaa. 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 verihutalemäärä 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 pediatrien potilasryhmien hoidossa primaarissa immuunitrombositopeniassa (ITP)
- pediatrien potilaiden hoidossa vastasyntyneistä alle 24 kuukauden ikäisiin primaarissa immuunivajavuudessa (PID)
- kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa multifokaalisessa motorisessa neuropatiassa (MMN).

Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokineetiikka

Ihmisen normaali immunoglobuliini on välittömästi ja täysin biologisesti käytettävissä vastaanottajan verenkierrossa laskimoannon jälkeen. Se jakautuu suhteellisen nopeasti plasman ja ekstravaskulaariseen kesken, ja tasapaino intra- ja ekstravaskulaaritalan 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-klinisissä tutkimuksissa. Ei-klinisissä tutkimuksissa ei havaittu toksikologisia vaikutuksia (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 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 pakkausko (pakkauskoot)

20 mL, 50 mL, 100 mL tai 200 mL liuosta tyyppin I lasia olevassa injektiopullossa, jossa on elastomeeritulppa, alumiinikorkki ja polypropeenirepäisysuojus.

Pakkausko: yksi injektiopullo.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle 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

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

1.8.2022.

PRODUKTRESUMÉ

Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

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 hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsterapi för vuxna samt 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 samt 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
- Kawasaki sjukdom (tillsammans med acetylsalicylsyra, se avsnitt 4.2)
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP)
- Multifokal motorisk neuropati (MMN).

4.2 Dosering och administreringsätt

Substitutionsterapi ska initieras och övervakas under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av immunbrist.

Dosering

Dosen och doseringen 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 doseringar 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 tre till sex 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.

Dalvärden 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 lägsta nivåer.

Sekundär immunbrist (så som definieras i 4.1).

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

Dalvärden 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.

Primär immuntrombocytopeni

Det finns två alternativa behandlingsprogram:

- 0,8–1 g/kg dag ett. Denna dos kan upprepas en gång inom 3 dagar
- 0,4 g/kg dagligen i två till fem 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 demyeliniserande polyneuropati (CIDP):

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

Underhållsdoser:

1 g/kg 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 åttonde 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.

Doseringsrekommendationerna sammanfattas i följande tabell:

Indikation	Dos	Infusionsintervall
Substitutionsterapi		
Vid primär immunbrist (PID)	- startdos: 0,4–0,8 g/kg - underhållsdos: 0,2–0,8 g/kg	Var tredje till var fjärde vecka
Vid sekundär immunbrist (SID) så som definieras i avsnitt 4.1	0,2–0,4 g/kg	Var tredje till var fjärde vecka
Immunmodulering:		
Primär immuntrombocytopeni (ITP)	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
Kawasakis 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 Varannan till var fjärde vecka Eller var tredje vecka i 1-2 dagar
Multifokal motorisk neuropati (MMN)	startdos: 2 g/kg underhållsdos: 1 g/kg eller 2 g/kg	Ges i 2–5 dagar i följd Varannan till var fjärde vecka eller var fjärde till var åttonde vecka, ges i 2–5 dagar

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 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 hjälpämne (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 öka spårbarheten för biologiska läkemedelsprodukter ska namn och batchnummer för den administrerade produkten registreras tydligt.

Försiktighet

Eventuella komplikationer kan ofta undvikas genom att säkerställa att patienterna:

- inte är känsliga mot humant normalt immunglobulin genom att initialt infundera produkten långsamt (0,5 ml/kg kroppsvikt/timme eller 0,0083 ml/kg kroppsvikt/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 på sjukhuset under den första infusionen samt under den första timmen därefter, för att upptäcka eventuella tecken på biverkningar. 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 serumkreatininnivåer
- att loopdiuretika inte används samtidigt (se avsnitt 4.5).

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

Infusionsreaktion

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 obehandlad 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 belegg 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 iaktas vid förskrivning och infusion av IVIg hos överviktiga 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. preexisterande 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 hjälpämnen 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 hjälpämnen. Igymune innehåller inte sackaros, maltos eller glukos.

Natriuminnehåll

Denna medicinska produkt innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs är väsentligen natriumfri.

Aseptiskt meningitsyndrom (AMS)

Aseptiskt meningitsyndrom (AMS) har rapporterats förekomma i samband med IVIg-behandling. Syndromet börjar vanligen inom några timmar till 2 dagar efter IVIg-behandling. Studier av cerebrospinalvätska uppvisar frekvent positiva resultat med pleocytos med upp till flera tusen celler per mm³, 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 symtom bör genomgå noggrann neurologisk undersökning, inklusive studier av cerebrospinalvätska, 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 blodgruppsantikroppar som kan verka som hemolysiner och inducera immunglobulinbeläggning av erythrocyter 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 sekvestrering av röda blodkroppar (RBC). IVIg-mottagare ska övervakas för kliniska tecken och symtom 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 IVIgs. Detta inträffar normalt inom timmar eller dagar efter administration av IVIg och går över spontant inom 7 till 14 dagar.

Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)

Hos patienter som får IVIg har fall rapporterats av akut icke-kardiogent lungödem (Akut lungskada relaterad till transfusion (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 potentiellt 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 erythrocytantigener, 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 Igymune administreras till en patient ska produktens namn och satsnummer noteras för att en koppling mellan patienten och produktens satsnummer ska kunna upprätthållas.

Pediatrik 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.

Loopdiuretika

Undvik samtidigt användning av loopdiuretika

Pediatrik 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 och ammande 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

Immunglobuliner utsöndras i modersmjölken. 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

Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan försämrats av vissa biverkningar som är förknippade med Iqymune. 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 immunoglobulin (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 serumkreatininnivå och/eller akut njursvikt
- fall av Akut lungskada relaterad till transfusion (TRALI)

Lista över biverkningar i tabellform

Tre kliniska studier utfördes med Iqymune i Europa:

- en klinisk studie på 62 patienter med PID (36 vuxna och 26 barn och ungdomar) behandlades i upp till 12 månader var 3:e till 4:e vecka. Doserna justerades individuellt under studien för att nå en lägsta IgG-nivå på > 6g/l
- en klinisk studie på 38 vuxna patienter med ITP behandlades med den rekommenderade standarddosen 1 g/kg/dag i två dagar i rad.
- En klinisk studie av 22 vuxna patienter i underhållsfasen av MMN-terapi. Patienterna behandlades med 1 till 2 g/kg var 4:e till var 8:e vecka i ungefär 24 veckor.

Totalt exponerades 122 patienter för 1105 infusioner med Iqymune.

Nästan alla biverkningar som observerades hade lindrig till måttlig intensitet.

Tabellen nedan visas enligt MedDRA-systemets organklassificering (SOC och föredragna termer).

Frekvenserna har utvärderats enligt följande begrepp: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens per infusion (N = 1105 infusioner)
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni	vanliga
	Leukopeni Lymfopeni Monocytopeni	mindre vanliga
Immunsystemet	Anafylaktoid reaktion	sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	vanliga
	Yrsel	mindre vanliga
	Aseptisk meningit	sällsynta
Öron och balansorgan	Vertigo	sällsynta
Blodkärl	Hypertoni	mindre vanliga
	Rubbningar i perifera kärl	sällsynta
Magtarmkanalen	Illamående Kräkning Buksmärta	mindre vanliga
	Oral smärta	sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Utslag Klåda	mindre vanliga
	Hyperhidros Smärta i huden	sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta Artralgi Smärta i extremitet Myalgi	mindre vanliga
	Skelettsmärta Muskuloskelettalbröstsmärta Muskelspasmer	sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Pyrexia Trötthet	vanliga
	sjukdomskänsla Influensaliknande symtom Perifert ödem Frossa	mindre vanliga
	Känsla av att frysa Smärta vid kateterstället	sällsynta
Undersökningar	Minskad njurclearance av kreatinin Ökad kroppstemperatur	mindre vanliga

	Höjt blodtryck	
	Ökat blodkreatinin	sällsynta
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterad reaktion	sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Halstorrhet	sällsynta

Pediatrisk population

I PID-studien skilde sig inte frekvensen, typen av och svårighetsgrad för biverkningar mellan de 26 pediatriska patienterna (≥ 24 gamla) och de 36 vuxna patienterna.

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser kan leda till övervätskning och hyperviskositet, särskilt hos riskpatienter, t.ex. 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 donationer. 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 Igymune 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 också för 38 vuxna patienter med kronisk primär ITP med ett trombocytvärde på $< 30 \times 10^9/l$ och hos 22 vuxna patienter med MMN.

Pediatrik population

EMA har beviljat ett undantag från skyldigheten att utföra kliniska studier på Iqymune

- i alla undergrupper av den pediatrika populationen för ITP
- i den pediatrika populationen från födseln till mindre än 24 månaders ålder för PID.
- i alla undergrupper av den pediatrika populationen för MMN.

Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Humant normalt immunglobulin har en omedelbar och fullständig biotillgänglighet i patientens cirkulation efter intravenös administrering. Distributionen mellan plasma och extravaskulär vävnad sker relativt snabbt och efter cirka 3–5 dagar nås jämvikt mellan intra- och extravaskulära kompartiment.

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

Farmakokinetiska analyser (PK) av Iqymune har utförts i PID-studien på 28 stabiliserade vuxna patienter. En population PK-modellerande användes som primär PK-analys. Den genomsnittliga halveringstiden för Iqymune är 33,6 dagar.

Halveringstiden kan variera från patient till patient, särskilt vid primär immunbrist.

Pediatrik population

Ingen farmakokinetisk analys genomfördes för Iqymune på pediatrika patienter. Men de dlnivåer som observerades för 26 pediatrika patienter ≥ 24 månader med PID var jämförbara med dem som erhöles för vuxna patienter med PID.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Immunglobulin är en normal beståndsdel i människokroppen.

Iqymunes säkerhet har dokumenterats i flera prekliniska studier. Prekliniska data påvisade inte några toxikologiska effekter (toxicitet för enkeldos på råttor, lokal 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 hjälpämnen

Glycin

Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då kompatibilitetsstudier saknas får 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 öppnandet 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.

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 hanteras 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

1.8.2022.