

## **VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot**

### **VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä**

Intratect 50 g/l ja Intratect 100 g/l ovat laskimoon annettavia infuusioliuoksia, jotka on tarkoitettu immuunijärjestelmän toiminnan palauttamiseen ja tukemiseen.

Intratect-valmisteita käytetään kaikkien ikäryhmien hoidossa. Intratect-valmistetta saavat potilaat ovat usein kriittisesti sairaita ja tehohoidossa, ja heillä on taustalla olevien sairauksien (leikkauksen, onnettomuuden, palovammojen tms. jälkeisten kliinisten tilojen) takia suurentunut riski jopa kuolla.

### **VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä**

Intratect-valmisteen kumpaakin vahvuutta tutkittiin 122 potilaalla rekisteröintitutkimuksissa. Valmistetta tutkittiin lisäksi 39 potilaalla tutkimuksessa, jossa käyttöaiheena oli krooninen kipuoireyhtymä.

Intratect sisältää vasta-aineita, jotka korvaavat heikentyneestä immuunijärjestelmästä kärsiviltä potilailta puuttuvia vasta-aineita.

Kliinisissä tutkimuksissa tutkittiin seuraavia kohtia: immunoglobuliinien hoitovaikutus, valmisteen turvallisuus ja siedettävyys, vaikutukset laboratorioarvoihin, määrättyjen immunoglobuliinien pitoisuus veressä asianmukaisissa potilasryhmissä lapsilla, nuorilla ja aikuisilla.

Immunoglobuliinit (IVIg) ovat ruumiinnesteessä välittömästi infuusion jälkeen, ja ne neutralisoivat taudinaiheuttajia. Intratect-valmisteen kummankin vahvuuden komponentit pystyvät moduloimaan immuunijärjestelmän tekijöitä. Tästä on paljon hyötyä kroonisesti sairaille potilaille.

IVIg:tä käytetään useimmiten yhdessä muiden hoitojen kanssa infektioiden hoitoon. Haitallisia yhteisvaikutuksia muiden hoitojen kanssa ei tunneta.

### **VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta**

Ei tunnettuja asioita

VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

Taulukko 30: Yhteenveto turvallisuustiedoista – tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Yliherkkyysoireet, kuten anafylaktinen sokki immunoglobuliinista tai valmisteen aineista (1)	<p>Vaikkakin useimmat yliherkkyysoireet ovat lieviä.</p> <p>Intratect 50 g/l ja Intratect 100 g/l -valmisteita ei saa antaa, jos potilas on allerginen (yliherkkä) immunoglobuliinivalmisteille tai jollekin muulle Intratect 50 g/l ja Intratect 100 g/l -valmisteiden aineelle.</p> <p>Vaikeita reaktioita, kuten sokki, voi esiintyä hyvin harvoissa tapauksissa.</p>	<p>Kyllä, seuraamalla varhaisia oireita infuusion aikana: lievät (muut kuin IgE-välitteiset / anafylaktoidiset) reaktiot häviävät yleensä nopeasti, kun infuusionopeutta hidastetaan tai infuusio lopetetaan. Allergisen tai anafylaktistyyppisen reaktion epäily edellyttää infuusion lopettamista välittömästi ja sopivan hoidon aloittamista.</p>
	<p>Anafylaktinen sokki on vakava ja mahdollisesti hengenvaarallinen häiritsevä vaikutus, joka ilmenee pian infuusion (aloittamisen) jälkeen. Jos käytettävissä on asianmukainen ehkäisylääkitys, ennuste on yleensä hyvä (Marx ym. 2010).</p> <p>Anafylaktista sokkia voidaan pitää vaikeana häiritsevä vaikutuksena, joka ilmenee nopeasti ja joka johtuu välittäjäaineiden vapautumisesta tietyn tyyppisistä verisoluista immunologisten mekanismien käynnistämänä.</p>	<p>Potilaat on tutkittava IgA-puutoksen varalta ennen IVIg-hoidon aloittamista, sillä IVIg-valmisteita ei ole yleensä tarkoitettu tällaisille potilaille.</p>

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Aseptinen meningiitti (2)	<p>Aseptinen meningiitti on harvinainen ja vakava hättävähäikutus, jonka kliinisiä oireita ovat mm. päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, kuume ja niskan jäykkyys. Suurimmalla osalla potilaista havaitaan aivoselkäydinnesteessä pleosytoosia ja suurentuneita proteiinipitoisuuksia. Paraneminen kestää noin 5 vuorokautta. (Knezevic-Maramica ym. 2003, Hamrock DJ 2006).</p> <p>Aseptinen meningiitti on yleensä keskivaikea hättävähäikutus. Aivokalvon tulehduksen aiheuttamat oireet alkavat yleensä 6–48 tunnin kuluessa infuusion annosta.</p>	<p>Infuusionopeuden pienentäminen ja esilääkitys parasetamolilla tai antihistamiineilla saattaa pienentää migreenipotilaiden riskiä. Esilääkitys steroideilla ei ole osoittautunut tehokkaaksi (Caress JB ym. 2010).</p>
Hemolyyttinen anemia (3)	<p>Korjaantuvia hemolyyttisiä reaktioita on havaittu IVIg-hoidon aikana, etenkin veriryhmiin A, B ja AB kuuluvilla potilailla. Verensiirtoa vaativa hemolyyttinen anemia on harvinainen ja vakava hättävähäikutus.</p> <p>Hemolyyttinen anemia ja hemolyyttiset reaktiot ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita hättävähäikutuksia. Hemolyyttisten reaktioiden oireet kehittyvät muutaman vuorokauden kuluessa.</p>	<p>IVIg-infuusioon liittyvien hemolyyttisten reaktioiden esiintymistä on vaikea ennustaa. Sopivuuskokeen tekeminen ennen infuusiota on suositeltavaa. Toinen ehdotettu strategia on laatia ohjeistus hemolyysin ehkäisemiseksi perustuen algoritmiin, jossa on mukana sekä vasta-ainetitteri että IVIg-annos (Daw ym. 2008).</p>

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
<p>Akuutti munuaisten vajaatoiminta (4)</p>	<p>Akuutti munuaisten vajaatoiminta on harvinainen ja vakava hättäväsäilytys, joka on korjautuva, jos se diagnosoidaan varhaisessa vaiheessa ja hoidetaan asianmukaisesti (dialyysi). Sakkaroosia stabilointiaineena sisältävien IVIg-valmisteiden havaittiin olevan ensisijainen akuutin munuaisten vajaatoiminnan aiheuttaja. Ne aiheuttivat sakkaroosiin liittyvää munuaissairautta, joka varmistettiin munuaisbiopsialla. Tämä ilmeni 1990-luvun loppupuolella Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) tekemän akuutin munuaisten vajaatoiminnan tapausarjan arvioinnin jälkeen. Intratect 50 g/l ja Intratect 100 g/l eivät sisällä sakkaroosia stabilointiaineena. Potilailla katsotaan olevan suurentunut IVIg-hoidon aiheuttaman akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski, jos heillä on aiempi munuaisten vajaatoiminta, diabetes, riittämätön nesteytys, yli 65 vuoden ikä, paraproteinemia ja jos he saavat muita munuaistoksisia lääkkeitä (Pierce ym. 2003, Knezevic-Maramica ym. 2003, Hamrock DJ 2006).</p>	<p>Potilaalle on tehtävä asianmukainen nesteytys aina ennen IVIg-infuusiota. Suositeltua IVIg-annosta ei saa myöskään ylittää ja suositeltua infuusionopeutta on noudatettava tarkasti (Hamrock DJ 2006).</p> <p>FDA:n tiedonannon (2003) mukaan IVIg-valmisteiden annossa potilaille, joilla on suurentunut munuaisten vajaatoiminnan riski, on käytettävä pienintä mahdollista pitoisuutta ja infuusionopeutta (Pierce ym. 2003).</p>

<p>Tromboemboliset tapahtumat (5)</p>	<p>Tromboembolisia tapahtumia, kuten sydäninfarkti, aivohalvaus, keuhkoveritulppa ja syvä laskimotukos, raportoitiin hyvin harvoin.</p> <p>Nämä vakavat haittavaikutukset ovat korjaantuvia, jos ne diagnosoidaan varhaisessa vaiheessa ja hoidetaan asianmukaisesti, mutta yksittäistapauksissa ne saattavat johtaa kuolemaan.</p> <p>Nämä haittavaikutukset ovat keskivaikeita tai vaikeita, ja ne voivat ilmaantua muutaman tunnin tai vuorokauden kuluessa.</p> <p>Aivohalvaus ilmeni yleensä 24 tunnin sisällä infuusion loppumisesta (Hamrock DJ 2006).</p>	<p>Potilaalle on tehtävä asianmukainen nesteytys aina ennen IVlg-infuusiota.</p> <p>Suosittelua IVlg-annosta ei saa myöskään ylittää ja suositeltua infuusionopeutta on noudatettava tarkasti (Hamrock DJ 2006).</p>
---------------------------------------	---	--

**Taulukko 31: Yhteenveto turvallisuustiedoista – tärkeät mahdolliset riskit**

Riski	Mitä tiedetään (mukaan lukien syy, miksi sitä pidetään mahdollisena riskinä)
Tartunnanaiheuttajien siirtyminen (1)	<p>Kun ihmisen verestä tai plasmasta valmistetaan lääkevalmisteita, käytetään toimenpiteitä, joilla estetään infektioiden siirtyminen potilaisiin. Näitä toimenpiteitä ovat veren ja plasman luovuttajien huolellinen valinta, jolla varmistetaan infektioiden kantajien karsinta luovuttajien joukosta, sekä luovutetun veren ja kerätyn veriplasman testaaminen virusten/infektioiden varalta. Näiden valmisteiden valmistajat käyttävät myös veren ja plasman käsittelyssä menetelmiä, joilla voidaan inaktivoida tai poistaa viruksia. Näistä toimenpiteistä huolimatta ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä käytettäessä ei voida täysin sulkea pois mahdollisuutta infektion siirtymiseen. Tämä koskee myös mahdollisia tuntemattomia tai uusia viruksia ja muun tyyppisiä infektioita.</p> <p>Euroopan farmakopean vaatimusten mukaisesti vakiintuneilla menetelmillä valmistettujen Intratect-valmisteiden välityksellä leviäviä virusinfektioita ei ole raportoitu.</p>
Vaikutus eläviä heikennettyjä viruksia sisältäviin rokotteisiin (2)	<p>Intratect sisältää IgG-luokan vasta-aineita. Vasta-aineiden siirtyminen on tavallaan passiivista immunisaatiota.</p>
Vaikutus serologisiin tutkimuksiin (3)	<p>Immunoglobuliini-infuusion jälkeen passiivisesti potilaan vereen siirtyneiden erilaisten vasta-aineiden ohimenevä lisääntyminen voi johtaa harhaanjohtaviin positiivisiin tuloksiin serologisissa tutkimuksissa. Näitä vaikutuksia ei pidetä vakavina, ja ne korjaantuvat spontaanisti.</p>
Suuri infuusionopeus (4)	<p>IVIg-valmisteiden suuret infuusionopeudet voivat suurentaa tunnettujen yliherkkyysoireiden riskiä (ks. <i>Tunnistettu riski (1) kohdasta 1.5.2.1</i>) alttiilla potilailla. Nämä määrittämättömät yliherkkyysoireet eivät ole yleensä vakavia, ja ne korjaantuvat spontaanisti, kun infuusionopeutta pienennetään tai infuusio keskeytetään.</p> <p>Suuresta infuusionopeudesta johtuvat määrittämättömät yliherkkyysoireet ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita.</p>

## Taulukko 32: Yhteenveto turvallisuustiedoista – puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Vain vähäinen lapsipotilaiden altistus BT 090:lle tutkimuksessa 981.	Intratect 100 g/l -valmisteella kokemusta vain pienestä määrästä tapauksia. Lääkkeen turvallisuusprofiilin lapsilla ja nuorilla katsotaan olevan samanlainen kuin aikuisilla.

### VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Intratect 50 g/l ja Intratect 100 g/l valmisteiden valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

Seuraaviin turvallisuustietoihin sovelletaan vain tavanomaisia riskienminimointitoimia:

Tärkeä tunnistettu riski (1): Yliherkkyysoireet, kuten anafylaktinen sokki immunoglobuliinista tai valmisteen aineista

Tärkeä tunnistettu riski (2): Aseptinen meningiitti

Tärkeä tunnistettu riski (3): Hemolyyttinen anemia

Tärkeä tunnistettu riski (4): Akuutti munuaisten vajaatoiminta

Tärkeä tunnistettu riski (5): Tromboemboliset tapahtumat

Tärkeä mahdollinen riski (1): Tartunnanaiheuttajien siirtyminen

Tärkeä mahdollinen riski (2): IVlg:n vaikutus eläviä heikennettyjä viruksia sisältäviin rokotteisiin

Tärkeä mahdollinen riski (3): Vaikutus serologisiin tutkimuksiin, laboratoriotutkimuksiin

Tärkeä mahdollinen riski (4): Suuri infuusionopeus, virheellinen lääkkeen antonopeus

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

### Turvallisuustiedot maallikkotermein (lääketieteellinen termi suluissa)

Potilaan on käännettävä lääkärin puoleen,

jos potilas ei ole saanut tätä lääkevalmistetta ennen tai jos sen käytössä on ollut pitkä tauko (esim. useita viikkoja). Potilasta on seurattava tarkoin infuusion aikana ja tunnin ajan infuusion loppumisen jälkeen.

jos potilas on saanut Intratect-valmistetta äskettäin, potilasta on seurattava infuusion aikana

ja vähintään 20 minuutin ajan infuusion jälkeen.

jos potilas on saanut reaktion muista vasta-aineista (harvinaisissa tapauksissa potilaalla voi olla riski saada allergisia reaktioita), jos potilaalla on tai on ollut munuaissairaus tai hän on saanut lääkkeitä, jotka voivat olla haitallisia potilaan munuaisille (jos munuaistoiminta heikkenee, lääkäri joutuu ehkä lopettamaan Intratect-hoidon).

Lääkäri on erityisen varovainen, jos potilas on ylipainoinen, iäkäs, diabeetikko tai hänellä on korkea verenpaine tai pieni veritilavuus (hypovolemia). Lääkäri on myös erityisen varovainen, jos potilaalla on normaalia sakeampi veri (suuri veren viskositeetti), jos potilas on ollut vuodepotilaana tai liikuntakyvyttömänä jonkin aikaa (immobilisaatio) tai jos potilaalla on verisuoniongelmia (verisuonisairauksia) tai muita veritulppariskejä (verihyytymät).

Potilasta seurataan huolellisesti Intratect-infuusion aikana, jotta varmistetaan, ettei potilas saa reaktiota. Potilasta hoitava lääkäri varmistaa, että Intratect annetaan sopivalla nopeudella.

Potilas kertoo heti lääkärille, jos hän havaitsee seuraavia reaktion oireita: äkillinen hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet, nopea pulssi, silmäluomien, kasvojen, huulten, nielun tai kielen turpoaminen, ihottuma tai kutina (etenkin koko kehossa) Intratect-infuusion aikana. Infuusionopeutta voidaan hidastaa tai infuusio voidaan lopettaa kokonaan.

#### **Tärkeät tunnistetut riskit ovat:**

- (1) Allergiset ja muut kuin allergiset yliherkkyysoireet ja niihin mahdollisesti liittyvät oireet, kuten päänsärky, vilunväreet, heitehuimaus, kuume, oksentelu, pahoinvointi, ohimenevät ihoreaktiot, nivelkipu, selkäkipu ja matala verenpaine JA anafylaktinen sokki – vakava allerginen reaktio, joka alkaa nopeasti ja voi aiheuttaa kuoleman.
- (2) Aseptinen meningiitti – ei-märkäinen aivokalvotulehdus
- (3) Hemolyyttinen anemia – veren punasolujen epänormaali hajoaminen joko verisuonissa tai muualla kehossa
- (4) Akuutti munuaisten vajaatoiminta
- (5) Sairaudet, joihin liittyy vaikea verihyytymien väheneminen, kuten sydäninfarkti, aivohalvaus, keuhkoveritulppa ja syvä laskimotukos.

#### **Tärkeät mahdolliset riskit ovat:**

- (1) Tartunnanaiheuttajien, kuten virusten, siirtyminen
- (2) Vaikutus virusrokotteisiin vasta-aineiden passiivisen siirtymisen takia
- (3) Vaikutus serologisiin tutkimuksiin, mikä voi johtaa virheellisiin tuloksiin ja tartuntatauti jää huomioimatta
- (4) Suuri infuusionopeus (virheellinen lääkkeen antonopeus, liian nopea lääkkeen antonopeus)



<b>Riskien minimoinnin lisätoimet</b>
Tavoite ja perustelu
Riskienminimointitoimet ovat tavanomaisia lääketurvatoimia, kuten tiedotus potilaille.
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kuuntele lääkärin ohjeita.</li> <li>- Lue potilaan tiedotteet.</li> <li>- Epäilyttävissä tilanteissa ota yhteyttä lääkäriin.</li> </ul>

#### **VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen**

Ei oleellinen

Myyntiluvan ehdoissa mainitut tutkimukset

Ei oleellinen

#### **VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä**

**Taulukko 33: Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset**

<b>Version numero</b>	<b>Päivämäärä</b>	<b>Turvallisuustiedot</b>	<b>Kommentti</b>
Versio 01	19. syyskuuta 2008		Riskienhallintasuunnitelman ensimmäinen versio
Versio 02	29. lokakuuta 2010	Ei uusia turvallisuustietoja	
Versio 03	9. maaliskuuta 2012	Ei uusia turvallisuustietoja	Muokattu nykyisen riskienhallintasuunnitelman mallin mukaiseksi
Versio 04	23. lokakuuta 2012	Ei uusia turvallisuustietoja	Muokattu nykyisen riskienhallintasuunnitelman mallin mukaiseksi
Versio 05	22. joulukuuta 2015	Ei uusia turvallisuustietoja	Muokattu nykyisen EU:n riskienhallintasuunnitelman mallin mukaiseksi

### **VI.2.8 Yleinen hyöty-riskiarviointi**

Intratect 50 g/l -hoidolle ei ole rekisteröity muita käyttöaiheita sen myyntiluvan myöntämisen jälkeen vuonna 2004. Intratect 50 g/l ja Intratect 100 g/l -valmisteilla on myyntilupa seuraaviin käyttöaiheisiin: korvaushoito primaarisissa immuunipuutoksissa, hypogammaglobulinemiassa potilailla, joilla on krooninen lymfosyyttinen leukemia ja multippeli myelooma, ja hematopoieettisen kantasolusiirron jälkeen sekä immuunihoito primaarisessa immuunitrombosytopeniassa, Guillain-Barrén oireyhtymässä ja Kawasakin taudissa.

Noin 783 561 Intratect 50 g/l -valmisteen määriteltyä standardia kerta-annosta (infuusiota) ja 37 023 Intratect 100 g/l -valmisteen määriteltyä standardia kerta-annosta osoittivat hyvän siedettävyyden ja tehon vasta-ainepuutoksissa ja autoimmuunisairauksissa. IVIg:tä voidaan käyttää monoterapiana (primaariset ja sekundaariset vasta-ainepuutokset, Guillain-Barrén oireyhtymä, ITP) tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa (Kawasakin tauti, hoitoon vastaamattomat autoimmuunisairaudet). Haitallisia yhteisvaikutuksia muiden hoitojen kanssa ei tunneta.

Yleisesti voidaan todeta, että Intratect 50 g/l ja 100 g/l -valmisteiden hyöty-riskiprofiili hyväksytyissä ja esitetyissä käyttöaiheissa immuunikorvaushoitona ja autoimmuunisairauksissa on edelleen suotuisa.