

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

OCTAGAM 50 mg/ml infusioonilahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Inimese normaalimmunoglobuliin intravenoosseks manustamiseks (IVIg)

### Kvantitatiivne koostis

1 ml lahust sisaldab 50 mg valku, millest  $\geq 95\%$  on inimese immunoglobuliin G  
IgA  $\leq 0,2$  mg/ml.

IgG alamklasside jaotumus:

IgG<sub>1</sub> ligikaudu 60%

IgG<sub>2</sub> ligikaudu 32%

IgG<sub>3</sub> ligikaudu 7%

IgG<sub>4</sub> ligikaudu 1%

Valmistatud inimdoonorite vereplasmast.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahus

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Asendusravi täiskasvanutel ning lastel ja noorukitel (vanuses 0...18 aastat) järgnevate seisundite puhul:

- Primaarse immuunpuudulikkuse sündroomid puuduliku antikehade produktsiooni korral (vt lõik 4.4).
- Hüpogammaglobulineemia ja korduvad bakteriaalsed infektsioonid kroonilise lümfoidse leukeemiaga patsientidel, kellel profülaktiline antibiootikumiravi ebaõnnestus.
- Hüpogammaglobulineemia ja korduvad bakteriaalsed infektsioonid stabiilses seisundis hulgimüeloomiga patsientidel, kellel pneumokoki vastane immuniseerimine ei andnud tulemusi.
- Hüpogammaglobulineemia patsientidel pärast allogeenset hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsiooni (HSCT).
- Kaasasündinud AIDS korduvate bakteriaalsete infektsioonidega.

Immunomodulatsioon täiskasvanutel ning lastel ja noorukitel (vanuses 0...18 aastat) järgnevate seisundite puhul:

- Primaarne immuuntrombotsütopeenia (ITP) kõrge verejooksuriskiga patsientidel või enne operatsiooni trombotsüütide hulga korrigeerimiseks.
- Guillaini-Barré sündroom.
- Kawasaki tõbi.

Allogeenne luuüdi transplantatsioon.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Asendusravi tuleb alustada ja jälgida immuunpuudulikkuse ravi alal kogenud arsti järelevalve all.

### Annustamine

Annus ja annustamisskeem sõltuvad näidustusest.

Asendusravi korral võib olla vajalik annuse individuaalne korrigeerimine vastavalt patsiendi farmakokineetilisele ja kliinilisele vastusele.

Järgnevad annustamisskeemid on juhendumiseks:

#### *Asendusravi primaarse immuunpuudulikkuse sündroomide korral*

- Annustamisskeem peab tagama IgG taseme vähemalt 5...6 g/l (enne järgmist infusiooni mõõdetav madalaim väärtus). Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse 3...6 kuud pärast ravi alustamist. Soovituslik algannus on 0,4...0,8 g/kg ühekordse annusena, järgnevalt vähemalt 0,2 g/kg iga kolme kuni nelja nädala järel.
- Saavutamaks madalaimat kontsentratsiooni 5...6 g/l on vajalik annus 0,2...0,8 g/kg/kuus.
- Tasakaalukontsentratsiooni saavutamise järgselt on manustamise intervall 3...4 nädalat.

Madalaimat taset tuleb mõõta ja hinnata koos infektsioonide esinemisega. Infektsioonide esinemissageduse vähendamiseks võib olla vajalik annust ja madalaimaid tasemeid suurendada.

*Hüpagammaglobulineemia ja korduvad bakteriaalsed infektsioonid kroonilise lümfoidse leukeemiaga patsientidel, kellel profülaktiline antibiootikumiravi ebaõnnestus; hüpagammaglobulineemia ja korduvad bakteriaalsed infektsioonid stabiilses seisundis hulgimüeloomiga patsientidel, kellel pneumokoki vastane immuniseerimine ei andnud tulemusi; kaasasündinud AIDS korduvate bakteriaalsete infektsioonidega*

Soovituslik annus on 0,2...0,4 g/kg iga kolme kuni nelja nädala järel.

#### *Hüpagammaglobulineemia patsientidel pärast allogeenset hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamist*

Soovitatav annus on 0,2...0,4 g/kg iga kolme kuni nelja nädala järel. Madalaimad tasemed tuleb hoida üle 5 g/l.

#### *Primaarne immuuntrombotsütopeenia*

On kaks alternatiivset raviskeemi:

- 0,8...1 g/kg esimesel päeval; seda annust võib korrata kolme päeva jooksul ühe korra;
- 0,4 g/kg igapäevaselt kahe kuni viie päeva jooksul.

Ägenemise korral võib ravi korrata.

#### *Guillaini- Barré sündroom*

0,4 g/kg/ööpäevas 5 päeva jooksul.

#### *Kawasaki tõbi*

1,6...2,0 g/kg manustada väiksemateks annusteks jagatuna kahe kuni viie ööpäeva jooksul või 2,0 g/kg ühekordse annusena. Patsiendid peavad samaaegselt saama atsetüülsalitsüülhapet.

*Allogeenne luuüdi transplantatsioon:*

Inimese immunoglobuliini võib kasutada siirdamist ettevalmistava raviskeemi osana ja transplantatsioonijärgselt. Infektsioonide raviks ja transplantaat-peremehe-vastu reaktsiooni profülaktikaks tuleb annuseid individuaalselt kohandada.

Tavaline algannus on 0,5 g/kg/nädalas. Ravi alustatakse 7 päeva enne transplantatsiooni ja jätkatakse kuni 3 kuud pärast transplantatsiooni.

Püsiva antikehade produktsiooni puudulikkuse korral on soovitatav annus 0,5 g/kg/kuus kuni antikehade tase normaliseerub.

Kokkuvõte annustamissoovitustest on alljärgnevas tabelis:

<b>Näidustus</b>	<b>Annus</b>	<b>Süstete sagedus</b>
<i>Asendusravi</i>		
Primaarne immuunpuudulikkus	- Algannus: 0,4...0,8 g/kg - Järgnevalt: 0,2...0,8 g/kg	iga 3...4 nädala järel, saavutamaks minimaalset IgG kontsentratsiooni vähemalt 5...6 g/l.
Sekundaarne immuunpuudulikkus	0,2...0,4 g/kg	iga 3...4 nädala järel, saavutamaks minimaalset IgG kontsentratsiooni vähemalt 5...6 g/l.
Kaasasündinud AIDS	0,2...0,4 g/kg	iga 3...4 nädala järel
Hüpogammaglobulineemia (<4 g/l) patsientidel pärast allogeenset hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamist	0,2...0,4 g/kg	iga 3...4 nädala järel, saavutamaks minimaalset IgG kontsentratsiooni üle 5 g/l.
<i>Immunomodulatsioon</i>		
Primaarne immuuntrombotsütopeenia	0,8...1 g/kg või 0,4 g/kg/ööpäevas	esimesel haiguspäeval, võib korrata 3 ööpäeva pärast 2...5 ööpäeva
Guillani-Barré sündroom	0,4 g/kg/ööpäevas	5 ööpäeva
Kawasaki tõbi	1,6...2,0 g/kg  või 2,0 g/kg	jaotatud annustes 2...5 ööpäeva jooksul koos atsetüülsalitsüülhappega  ühe annusena koos atsetüülsalitsüülhappega
<i>Allogeenne luuüdi transplantatsioon:</i>		
Infektsioonide ravi ja transplantaat-peremehe-vastu haiguse profülaktika	Infektsioonide ravi ja transplantaat-peremehe-vastu haiguse profülaktika	Infektsioonide ravi ja transplantaat-peremehe-vastu haiguse profülaktika
Püsiv antikehaproduktsiooni puudulikkus	Püsiv antikehaproduktsiooni puudulikkus	Püsiv antikehaproduktsiooni puudulikkus

*Lapsed*

Annustamine lastele ja noorukitele (vanuses 0...18 aastat) ei erine täiskasvanutest, sest kõikide näidustuste korral põhineb annustamine kehakaalul ja annust kohandatakse vastavalt ülalmainitud seisundite kliinilisele ravivastusele.

## Manustamisviis

Intravenoosne.

Inimese normaalimmunoglobuliini infusioonikiirus esimese 30 minuti jooksul on 1 ml/kg kehakaalu kohta tunnis. Sõltuvalt patsiendi taluvusest (vt lõik 4.4), võib manustamiskiirust tõsta kuni 5 ml/kg kehakaalu kohta tunnis.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või OCTAGAM ükskõik millise abiaine suhtes (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkus inimese immunoglobuliinide suhtes, eriti patsientidel on antikehad IgA vastu.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

See ravim sisaldab abiainena maltoosi 100 mg/ml. Maltoosi mõju veresuhkru mõõtmisele võib anda liiga kõrge valenäidu ja tuua kaasa ebaõige insuliini manustamise, mis võib viia eluohtliku hüpoglükeemia ja surmani. Samuti võivad tegelikud hüpoglükeemia juhud jääda ravimata, kui liiga kõrged valenäidud varjavad hüpoglükeemilist seisundit (vt lõik 4.5). Ägeda neerupuudulikkuse kohta vt allpool.

Teatud rasked ravimi kõrvaltoimed võivad sõltuda infusioonikiirusest. Lõigus 4.2 toodud soovituslikku infusioonikiirust peab hoolikalt järgima. Kogu infusiooni vältel peab patsiente tähelepanelikult jälgima ja uurima mistahes sümptomite suhtes.

Teatud kõrvaltoimeid võivad esineda sagedamini:

- suure infusioonikiiruse korral;
- kui patsiendile manustatakse inimese normaalimmunoglobuliini esmakordselt, harva ka juhtudel, kui inimese normaalimmunoglobuliini preparaati vahetatakse või eelnevast infusioonist on möödunud palju aega.

Potentsiaalseid komplikatsioone saab vältida:

- veendudes, et patsiendid ei ole tundlikud inimese normaalimmunoglobuliini suhtes, süstides ravimit esialgu aeglaselt (1 ml/kg kehakaalu kohta minutis);
- jälgides hoolikalt mistahes sümptomite teket kogu infusiooniperioodi ajal. Võimalike kõrvalnähtude avastamiseks tuleb esimese infusiooni ajal ja ühe tunni jooksul pärast infusiooni eriti hoolikalt jälgida patsiente, kellele ei ole inimese normaalimmunoglobuliini varem manustatud, kellel vahetatakse alternatiivne IVIg preparaat OCTAGAM'i vastu või kellel on eelmisest infusioonist palju aega möödas. Kõiki teisi patsiente tuleb jälgida vähemalt 20 minuti jooksul pärast manustamist.

Kõrvaltoimete ilmnemisel tuleb manustamiskiirust vähendada või infusioon lõpetada. Ravi sõltub kõrvaltoime iseloomust ja raskusastmest.

Šoki korral tuleb rakendada standardset šoki ravi.

Kõigil patsientidel on IVIg manustamisel nõutav:

- tagada adekvaatne hüdratatsioon enne IVIg infusiooni,
- jälgida diureesi,
- jälgida kreatiini kontsentratsiooni seerumis,
- vältida lingudiureetikumi samaaegset kasutamist.

See ravim sisaldab naatriumit maksimaalselt 0,03 mmol (0,69 mg) ml kohta. Seda peab arvestama piiratud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

### Ülitundlikkus

Tõelisi ülitundlikkusreaktsioone on harva. Neid võib esineda anti-IgA antikehadega patsientidel. IVIg ei ole näidustatud selektiivse IgA puudulikkusega patsientidele, kui IgA puudulikkus on ainuke probleemne kõrvalekalle.

Harva võib inimese normaalimmunoglobuliin esile kutsuda vererõhu langust anafülaktilise reaktsiooniga, seda ka patsientidel, kes varasemalt on ravi inimese normaalimmunoglobuliiniga hästi talunud.

### Trombemboolia

Kliiniliselt on tõestatud seos intravenoosse immunoglobuliini manustamise ja trombemboolsete tüsistuste vahel, nt müokardiinfarkt, tserebrovaskulaarne episood (k.a ajuinfarkt), kopsuarteri emboolia ja süvaveenitromboos, mis on eeldatavasti seotud vere suhtelise viskoossuse suurenemisega immunoglobuliini manustamise järgselt ohustatud patsientidel. Ettevaatusega tuleb suhtuda intravenoosse immunoglobuliini määramisse ja manustamisse ülekaalulistele patsientidele ning patsientidele, kellel on eelnevalt teada tromboosi riskifaktorid (nagu kõrge iga, kõrgvererõhutõbi, diabeet ja anamneesis veresoonte haigused või trombootilised episoodid, omandatud või päriliku trombofiiliaga patsiendid, pikka aega liikumatud patsiendid, raskelt hüповoleemilised patsiendid, vere viskoossust suurendavate haigustega patsiendid).

Tromboemboolsete kõrvaltoimete ohuga patsientidele tuleb IVIg ravimeid manustada minimaalse infusioonikiirusega ja minimaalses vajalikus annuses.

### Äge neerupuudulikkus

Intravenoosse immunoglobuliiniga ravitavatel patsientidel on täheldatud ägedat neerupuudulikkust. Enamikul juhtudest on kindlaks tehtud riskifaktorid nagu eelnev neerupuudulikkus, diabeet, hüповoleemia, ülekaalulisus, samaaegselt manustatavad nefrotoksilised ravimid või vanus üle 65 aasta.

Neerukahjustuse korral peab kaaluma ravi lõpetamist intravenoosse immunoglobuliiniga. Kuigi neerufunktsiooni häire ja ägeda neerupuudulikkusega on seostatud paljusid registreeritud intravenoosse immunoglobuliini preparaate, mis sisaldavad erinevaid abiaineid nagu sahharoos, glükoos ja maltoos, moodustavad stabilisaatorina sahharoosi sisaldavad preparaadid registreeritud juhtudest ebaproportsionaalselt suure osa. Riskirühma patsientidel tuleb kaaluda selliseid abiaineid mittedisaldavate intravenoosse immunoglobuliini preparaatide kasutamist.

Ägeda neerupuudulikkuse ohuga patsientidele tuleb IVIg ravimeid manustada minimaalse infusioonikiirusega ja minimaalses vajalikus annuses.

### Aseptilise meningiidi sündroom (AMS)

IVIg raviga seoses on teatatud aseptilise meningiidi sündroomi esinemisest. Ravi lõpetamine IVIg-ga on viinud AMS-i tüsistusteta remissioonini mõne päeva jooksul. Sündroom algab tavaliselt mõni tund kuni 2 päeva pärast ravi IVIg-ga. Tserebrospinaalvedeliku uuringud on sageli positiivsed pleotsütoosiga kuni mõni tuhat rakku mm<sup>3</sup> kohta (peamiselt granülotsütaarsest reast) ja kõrgenenud proteiinitasemega kuni mõnisada mg/dl.

AMS võib esineda sagedamini seoses IVIg manustamisega suures annuses (2 g/kg).

### Hemolüütiline aneemia

IVIg ravimid võivad sisaldada veregrupi antikehi, mis võivad käituda hemolüsiinidena ja kutsuda *in vivo* esile erütrotsüütide katmise immunoglobuliinidega, viies positiivse otsese antiglobuliinreaktsioonini (Coombs'i test) ja harva ka hemolüüsini. Pärast ravi IVIg-ga võib tekkida hemolüütiline aneemia erütrotsüütide suurenenud sekvestratsiooni tõttu. IVIg-ga ravitavaid patsiente tuleb jälgida hemolüüsi kliiniliste tunnuste ja sümptomite suhtes (vt lõik 4.8.).

### Mõju seroloogiliste testide tulemustele

Passiivselt üle kantud antikehade taseme ajutine tõus patsiendi veres pärast immunoglobuliini manustamist võib põhjustada valepositiivseid tulemusi seroloogilistes testides.

Passiivne erütrotsüütide antigeenide, nt A, B või D -vastaste antikehade ülekandmine võib mõjutada erütrotsüütide antikehade määramise seroloogilisi teste, nt antiglobuliini test (DAT, Coombs'i testi).

### Ülekantavad haigusetekiitajad

Inimverest või -plasmast valmistatud preparaate kaudu nakatumise vältimiseks on kasutusel standardsed meetmed, sealhulgas doonorite valimine, individuaalse doonorplasma ja kogutud doonorplasma sõeltestimine spetsiifiliste infektsioonimarkerite suhtes ning efektiivne viiruste inaktiveerimine/eemaldamine tootmise käigus. Vaatamata sellele, ei saa inimverest või -plasmast valmistatud preparaate manustamisel täielikult välistada haigusetekiitajate ülekandumist. See kehtib ka seni tundmata või uute viiruste ning teiste haigusetekiitajate suhtes.

Kasutatavaid meetmeid peetakse efektiivseks kestaga viiruste, nagu HIV, HBV ja HCV suhtes.

Kestata viirustele, nagu HAV ja parvoviirus B19, võib nende mõju olla piiratud.

Kliiniline kogemus on näidanud, et immunoglobuliinide manustamisel esineb hepatiit A ja parvoviirus B19 ülekannet harva. Samuti arvatakse, et preparaadi antikehade sisaldus aitab oluliselt kaasa viirusohutusele.

Igakordsel OCTAGAM'i manustamisel on tungivalt soovitatav märkida üles preparaadi nimi ja partii number, säilitamiseks seost patsiendi ja preparaadi partii numbri vahel.

### Lapsed

Täiendavad või erihoiatused või ettevaatusabinõud laste kohta puuduvad.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Enne OCTAGAM'i manustamist võib veeniteed voolutada füsioloogilise lahuse või 5% glükoosilahusega.

### Nõrgestatud elusvaktsiinid

Vähemalt 6 nädalat kuni 3 kuud pärast immunoglobuliini manustamist on leetrite, punetiste, mumpsu ja tuulerõugete nõrgestatud elusvaktsiini toime nõrgem. Nõrgestatud elusvaktsiine võib kasutada 3 kuu möödumisel immunoglobuliini manustamisest. Leetrite puhul võib vaktsiini toime olla nõrgem kuni 1 aasta. Seetõttu tuleb leetrite vastu vaktsineeritaval kontrollida vastavaid antikehi.

### Vere glükoosisisalduse määramine

Mõned veresuhkru määramise süsteemide tüübid (näiteks need, mis põhinevad glükoosi dehüdrogenaas-pürrolokvinoliinkvinooni (GDH-PQQ) või glükoos-värv-oksüdoreduktaasi meetodil) tõlgendavad OCTAGAM'is sisalduvat maltoosi (100 mg/ml) väärtelt glükoosina. Selle tulemuseks võib olla kõrgeenenud veresuhkru valenäit infusiooni ajal ja infusioonijärgselt 15 tunni jooksul koos insuliini mitteasjakohase manustamisega, mis võib põhjustada eluohtliku või isegi surmaga lõppeva hüpoglükeemia. Samas võib kõrgeenenud veresuhkru valenäidu tõttu jääda tõeline hüpoglükeemia ravimata. Seega tuleb OCTAGAM'i või teiste maltoosi sisaldavate parenteraalsete preparaate manustamisel määrata vere glükoosisisaldust glükoosispetsiifilise meetodiga.

Veendumaks selles, et süsteem sobib kasutamiseks parenteraalsete maltoosi sisaldavate preparaate kasutamise korral, tuleb tooteinfoga, sealhulgas testribade kohta käivaga, hoolikalt tutvuda. Vähimagi kahtluse korral preparaadi sobilikkuses kasutamiseks koos parenteraalsete maltoosi sisaldavate ravimitega võtke ühendust testsüsteemi tootjaga.

### Lapsed

Spetsiifilisi või täiendavaid koostoimeid lastel ei ole täheldatud.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Ravimi ohutus raseduse korral on kontrollitud kliiniliste uuringutega tuvastamata, mistõttu tohib seda rasedatele naistele ja imetavatele emadele manustada vaid ettevaatusega. IVIg läbib platsentat, läbiva

aine kogus suureneb kolmandas trimestris. Kliiniline kogemus immunoglobuliinidega annab siiski alust arvata, et kahjulikud mõjud raseduse kulule või lootele ja vastsündinule on vähetõenäolised.

#### Imetamine

Immunoglobuliinid erituvad rinnapiima ja võivad aidata kaitsta vastsündinut läbi limaskesta sisenevate patogeenide eest.

#### Fertiilsus

Kliiniline kogemus immunoglobuliinidega viitab, et kahjulikud toimed fertiilsusele ei ole ootuspärased.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Auto juhtimise ja masinate käsitlemise võime võib mõne OCTAGAM-iga seotud kõrvaltoime tõttu häiruda. Patsiendid, kellel tekivad ravi ajal kõrvaltoimed, peavad enne autojuhtimist või masinate käsitlemist kõrvaltoimete lahenemist ootama.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofili kokkuvõte

Mõnikord võivad tekkida mitmesugused kerged allergilised ja ülitundlikkusreaktsioonid, peavalu, külmavärinad, seljavalu, rindkerevalu, palavik, nahareaktsioonid, nõrkus, kuumahood ja iiveldus. Reaktsioonid veenisisesele immunoglobuliinile on üldjuhul seotud manustatava annuse ja infusioonikiirusega.

Inimese normaalimmunoglobuliinid võivad harva põhjustada järsku vererõhulangust ja üksikjuhtudel anafülaktilist šokki, isegi kui patsiendil ei ole ilmnenud ülitundlikkust eelneval manustamisel.

Inimese normaalimmunoglobuliiniga seoses on täheldatud pöörduvaid aseptilise meningiidi juhte ja väga harva mööduva nahareaktsiooni juhte. Patsientidel on täheldatud pöörduvaid hemolüütilisi reaktsioone, eriti veregruppide A, B ja AB puhul. Pärast ravi IVIg-ga suures annuses võib harva tekkida hemolüütiline aneemia, mille korral osutub vajalikuks vereülekanne (vt ka lõik 4.4).

On täheldatud vereseerumi kreatiniinisalduse tõusu ja/või ägedat neerupuudulikkust.

Väga harva: trombemboolsed reaktsioonid, nagu müokardiinfarkt, insult, kopsuarteri emboolia, süvaveenide tromboos.

Inimverest või -plasmast valmistatud ravimite manustamisel ei saa nakkustekitajate ülekannet täielikult välistada. See kehtib ka tundmatute või uute viiruste ja muude haigusetkitajate suhtes. Ülekantavate haigusetkitajatega seotud ohutuse kohta vt lõik 4.4.

#### Kõrvaltoimete tabel

Allolev tabel vastab MedDRA organsüsteemide klassifikatsioonile (organsüsteemi klass ja eelistermin).

Esinemissagedust hinnati järgneva kokkuleppe põhjal: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras.

<b>MeDRA organsüsteemi klass</b>	<b>Sage</b> $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$	<b>Aeg-ajalt</b> $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$	<b>Väga harv</b> $< 1/10000$
Vere ja lümfisüsteemi häired			leukopeenia; hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi	ülitundlikkus		anafülaktiline šokk;

<b>MeDRA organsüsteemi klass</b>	<b>Sage ≥1/100 kuni &lt;1/10</b>	<b>Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni &lt;1/100</b>	<b>Väga harv &lt;1/10000</b>
häired			anafülaktiline reaktsioon; anafülaktoidne reaktsioon; angioneurootiline turse; näo turse
Psüühiaatilised häired			agiteeritus
Närvisüsteemi häired	peavalu		tserebrovaskulaarne episood; aseptiline meningiit; migreen; pöörítustunne; paresteesia
Südame häired			müokardiinfarkt; tahhükardia; südamepekslemine; tsüanoos
Vaskulaarsed häired			tromboos; perifeerse vereringe puudulikkus; hüpotensioon; hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			hingamispuudulikkus; kopsuarteri emboolia; kopsuturse; bronhospasm; düspnoe; köha
Seedetrakti häired	iiveldus		oksendamine; kõhulahtisus; kõhuvalu
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		ekseem	urtikaaria; lööve; erütematoosne lööve; dermatiit; sügelus; alopeetsia
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		seljavalu	liigesevalu; lihasvalu
Neeru- ja kuseteede häired			äge neerupuudulikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	palavik; väsimus; süstekoha reaktsioon	külmavärinad; rindkerevalu	kuumahood; nahaõhetus; ülemäärane higistamine; haiglane enesetunne
Uuringud			Maksaensüümide aktiivsuse tõus; valepositiivne veresuhkruväärtus

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldust vt lõigust 4.4.



## Lapsed

Enamik lastel täheldatud kõrvaltoimetest OCTAGAM'i kliinilistes uuringutes hinnati kergeks ja paljud neist allusid lihtsatele meetmetele, nt infusioonikiiruse vähendamine või infusiooni ajutine peatamine. Kõik kõrvaltoimed olid oma tüübilt teadaolevad IVIg ravimite kõrvaltoimed. Sagedasem lastel täheldatud kõrvaltoime oli peavalu.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamine võib viia vedeliku ülekoormuse ja hüperviskoossuse tekkele, eriti riskipatsientidel, sh eakad või südame- või neerukahjustusega patsiendid.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: immuunseerumid ja immuunglobuliinid: inimese normaalimmunoglobuliinid intravaskulaarseks kasutamiseks, ATC-kood: J06B A02

Inimese normaalimmunoglobuliin sisaldab peamiselt immunoglobuliini G (IgG), millel on lai haigusetkitajatevastaste antikehade spekter.

Inimese normaalimmunoglobuliin sisaldab normaalses populatsioonis esinevaid IgG antikehi.

Selle valmistamiseks kasutatakse plasmakogumit, mis sisaldab vähemalt 1000 doonorilt kogutud plasmat. Immunoglobuliin G alamklasside jaotus on sarnane inimese natiivplasmale. Ravimi kasutamisel võib ebanormaalselt madal immunoglobuliin G tase tõusta normaalsete väärtusteni.

Toimemehhanism muudel juhtudel peale asendusravi ei ole lõpuni selge, kuid osaliselt on tegu immunomoduleeriva efektiga.

## Lapsed

OCTAGAM-iga viidi läbi prospektiivne avatud III faasi uuring 17 esmase immuunpuudulikkuse vormidega lapsel/noorukil (keskmine vanus 14,0 a, vahemik 10,5...16,8). Patsiente raviti 6 kuu vältel. Kliiniline tõhusus oli rahuldav, sest infektsiooni või palavikuga päevade ja koolist puudumise päevade arv oli väike ning infektsioonide tüüp ja raskus oli võrreldav tavapopulatsioonis esinevatega. Ei täheldatud ühtki hospitaliseerimiseni viivat rasket infektsiooni. Samuti väärrib märkimist, et IgG hoidmisel vereplasmas tasemel ligikaudu 6 g/l oli infektsiooniepisoodide arv väiksem kui IgG taseme korral vereplasmas ligikaudu 4 g/l.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Intravenoosse manustamise järgselt on inimese normaalimmunoglobuliin koheselt ja täielikult retsiptiendi vereringes biosaadav. Plasma ja ekstravaskulaarse vedeliku vahel toimub jaotumine suhteliselt kiiresti. Umbes 3...5 ööpäeva möödudes saavutatakse tasakaal intra- ja ekstravaskulaarse ruumi vahel.

Inimese normaalimmunoglobuliini poolväärtusaeg on umbes 40 ööpäeva. Poolväärtusaeg võib patsienditi erineda, seda eriti primaarse immuunpuudulikkuse korral.

IgG ja IgG-komplekside lõhustamine toimub retikuloendoteliaalsüsteemi rakkudes.

## Lapsed

OCTAGAM-iga viidi läbi prospektiivne avatud III faasi uuring 17 esmase immuunpuudulikkuse vormidega lapsel/noorukil (keskmine vanus 14,0 a, vahemik 10,5...16,8). Patsiente raviti 6 kuu vältel.

Raviperioodi vältel oli keskmine  $C_{max}$  tasakaaluseisundis  $11,1 \pm 1,9$  g/l; keskmine madalaim tase oli  $6,2 \pm 1,8$  g/l. Kogu IgG lõplik poolväärtusaeg oli  $36 \pm 11$  päeva mediaaniga 34 päeva. IgG jaotusruumala oli  $3,7 \pm 1,4$  l ja kogu organismi kliirens oli  $0,07 \pm 0,02$  l/päevas.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Immunoglobuliinid on inimorganismi normaalne koostisosa. Ägeda toksilisuse uuringud loomadel ei ole asjakohased, kuna selleks on vaja ülemääraseid annuseid. Korduval manustamisel esineva toksilisuse ja embrüo-fetaalse toksilisuse uuringud on teostamatud. Preparaadi toimet vastsündinu immuunsüsteemile ei ole uuritud.

Viiruste inaktiveerimine viiakse läbi SD meetodil, kasutades TNBP-d ja Octoxynol'i (Triton X-100). Lõpp-produktis on TNBP maksimaalne lubatav sisaldus  $\leq 1$  µg/ml ja Octoxynol'i maksimaalne lubatav sisaldus  $\leq 5$  µg/ml. Manustatavate OCTAGAM-i annuste korral ei ole loomkatsetes leitud ei ägedat ega kroonilist toksilisust, teratogeensust ega embrüotoksilisust.

Kliinilisel kasutamisel ei ole ilmnenud viiteid immunoglobuliini tumorogeensele või mutageensele toimele, ei peeta eksperimentaalseid uuringuid, iseäranis heteroloogsetel liikidel, vajalikeks.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Maltoos	100 mg/ml
Süstevesi	ad 1 ml

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimit segada teiste ravimitega.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25° C.

Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

Mitte hoida sügavkülmas.

Mitte kasutada pärast kõlblikkusaja lõppu.

Bakteriaalse saastumise ohu tõttu tuleb kogu kasutamata jäänud lahus hävitada.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

<b>Pakendi suurus</b>	<b>Sisu</b>	<b>Pakend</b>
Octagam 2,5 g	50 ml	70 ml infusioonipudel
Octagam 5 g	100 ml	100 ml infusioonipudel

Octagam 10 g	200 ml	250 ml infusioonipudel
--------------	--------	------------------------

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Esmane pakend on valmistatud Ph. Eur. II tüüpi klaasist, suletud bromobutüülkummikorgiga.

Octagam'i pakendi komponendid on lateksivabad.

#### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Enne kasutamist tuleb ravim soojendada toa- või kehatemperatuurini.

Lahus peab olema selge või kergelt helkiv ja värvitu või kergelt kollakas.

Hägust või sademega lahust kasutada ei tohi.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Bakteriaalse saastumise ohu tõttu tuleb kogu allesjäänud ravim hävitada.

#### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Octapharma AB,  
SE-112 75 Stockholm,  
Rootsi

#### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

414603

#### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

06.06.2003/07.06.2013

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud septembris 2013