

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

OCTAGAM 10%, 100 mg/ml infusioonilahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Inimese normaalimmunoglobuliin (IVIg)

Üks ml sisaldab:

inimese normaalimmunoglobuliin (IVIg) 100 mg  
(puhtusaste: vähemalt 95% IgG)

Üks 20 ml viaal sisaldab 2 g inimese normaalimmunoglobuliini.  
Üks 50 ml pudel sisaldab 5 g inimese normaalimmunoglobuliini.  
Üks 60 ml pudel sisaldab 6 g inimese normaalimmunoglobuliini.  
Üks 100 ml pudel sisaldab 10 g inimese normaalimmunoglobuliini.  
Üks 200 ml pudel sisaldab 20 g inimese normaalimmunoglobuliini.  
Üks 300 ml pudel sisaldab 30 g inimese normaalimmunoglobuliini.

IgG alamklasside jaotumus (ligikaudsed väärtused):

IgG<sub>1</sub> ligikaudu 60%  
IgG<sub>2</sub> ligikaudu 32%  
IgG<sub>3</sub> ligikaudu 7%  
IgG<sub>4</sub> ligikaudu 1%

IgA maksimaalne sisaldus: 400 mikrogrammi/ml.

Valmistatud inimdoonorite vereplasmast.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab 69 mg naatriumi ühes 100 ml viaalis, mis on võrdne 3,45% WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

Lahus on selge või kergelt helkiv ja värvitu või nõrgalt kollakas. Lahuse pH on 4,5...5,0; osmolaalsus  $\geq 240$  mosmol/kg.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Asendusravi täiskasvanutel, lastel ja noorukitel (vanuses 0...18 aastat) järgnevate seisundite korral:

- antikehade tootmise häirega primaarse immuunpuudulikkuse sündroomid;
- sekundaarne immuunpuudulikkus patsientidel, kellel on rasked või korduvad infektsioonid, antimikroobne ravi ei ole efektiivne ja on tõestatud spetsiifiliste antikehade puudulikkus\* või IgG sisaldus seerumis on  $< 4$  g/l.

\* Spetsiifiliste antikehade puudulikkus = puudub vähemalt 2-kordne IgG-antikehade tiitri suurenemine pneumoki polüsahhariid- või polüpeptiidantigeeni sisaldavatele vaktsiinidele.

#### Immunomodulatsioon täiskasvanutel, lastel ja noorukitel (vanuses 0...18 aastat) järgnevate seisundite korral:

- primaarne immuuntrombotsütopeenia (ITP) suure veritsusriskiga patsientidel või trombotsüütide arvu korrigeerimiseks enne operatsioone;
- Guillaini-Barré sündroom;
- Kawasaki tõbi (koos atsetüülsalitsüülhappega; vt lõik 4.2);
- krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüradikuloneuropaatia;
- multifokaalne motoorne neuropaatia.

#### Immunomodulatsioon täiskasvanutel järgnevate seisundite korral:

- aktiivne dermatomüosiit, mida ravitakse immunosupressantide, sh kortikosteroididega, või kui neid ravimeid ei taluta või need on vastunäidustatud.

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

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

### Annustamine

Annus ja annustamisskeem sõltuvad näidustusest.

Vajalik võib olla annuse individuaalne korrigeerimine iga patsiendi jaoks sõltuvalt kliinilisest ravivastusest. Üle- ja alakaalulistel patsientidel võib vajalik olla kehakaalul põhineva annuse kohandamine. Ülekaalulistel patsientidel peab annus põhinema füsioloogilisel standardsel kehakaalul.

Järgnevad annustamisskeemid on esitatud suunistena.

#### *Asendusravi primaarse immuunpuudulikkuse sündroomide korral*

Annustamisskeem peab tagama IgG taseme vähemalt 6 g/l või antud vanuserühma normaalse referentsvahemiku (enne järgmist infusiooni mõõdetav madalaim väärtus). Püsikontsentratsioon (stabiilse faasi IgG kontsentratsioon) saavutatakse 3...6 kuud pärast ravi alustamist. Soovitav algannus on 0,4...0,8 g/kg ühekordse annusena ning seejärel vähemalt 0,2 g/kg, manustatuna iga kolme kuni nelja nädala järel.

Saavutamaks madalaimat kontsentratsiooni 6 g/l on vajalik annus 0,2...0,8 g/kg/kuus.

Püsikontsentratsiooni saavutamise järgselt on manustamise intervall 3...4 nädalat.

IgG madalaimat sisaldust tuleb mõõta ja hinnata koos infektsioonide esinemissagedusega.

Bakteriaalsete infektsioonide esinemissageduse vähendamiseks võib olla vajalik annuse suurendamine eesmärgiga saavutada suurem minimaalne kontsentratsioon.

#### *Sekundaarne immuunpuudulikkus (vastavalt määratusele lõigus 4.1)*

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

IgG minimaalseid kontsentratsioone tuleb mõõta ning hinnata kooskõlas infektsioonide esinemissagedusega. Optimaalse infektsioonivastase kaitse tagamiseks peab annust vajadusel kohandama: püsiva infektsiooniga patsientidel võib vajalik olla annuse suurendamine; infektsioonivabadel patsientidel võib kaaluda annuse vähendamist.

#### *Primaarne immuuntrombotsütopeenia*

Võib kasutada kahte alternatiivset raviskeemi:

- 0,8...1 g/kg esimesel päeval; sama annuse võib manustada veel ühe korra 3 päeva jooksul;
- 0,4 g/kg igapäevaselt kahe kuni viie päeva jooksul.

Retsidiivi tekkel võib ravi korrata.

### *Guillaini-Barré sündroom*

0,4 g/kg ööpäevas 5 päeva jooksul (retsidiivi korral võib manustamist korrata).

### *Kawasaki tõbi*

2,0 g/kg manustada ühekordse annusena. Patsiendid peavad samaaegselt saama ravi atsetüülsalitsüülhappega.

### *Krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)*

Algannus: 2 g/kg jagatud annustena 2...5 järjestikuse ööpäeva jooksul.

Säilitusannus: 1 g/kg ühe kuni kahe järjestikuse ööpäeva jooksul iga kolme nädala järel.

Ravitoimet tuleb hinnata pärast iga tsüklit; kui pärast 6 kuu möödumist ravitoimet ei täheldata, tuleb ravi lõpetada.

Kui ravi on efektiivne, peab pikaajalise ravi vajaduse otsustama arst patsiendi ravivastuse ja säilitusravi tulemuse põhjal. Annuseid ja manustamisintervalle võib olla vaja kohandada haiguse individuaalse kulu järgi.

### *Multifokaalne motoorne neuropaatia*

Algannus: 2 g/kg kahe kuni viie järjestikuse ööpäeva jooksul.

Säilitusannus: 1 g/kg iga kahe kuni nelja nädala järel või 2 g/kg iga nelja kuni kaheksa nädala järel.

Ravitoimet tuleb hinnata pärast iga tsüklit; kui pärast 6 kuu möödumist ravitoimet ei täheldata, tuleb ravi lõpetada.

Kui ravi on efektiivne, peab pikaajalise ravi vajaduse otsustama arst patsiendi ravivastuse ja säilitusravi tulemuse põhjal. Annuseid ja manustamisintervalle võib olla vaja kohandada haiguse individuaalse kulu järgi.

### *Dermatomüosiit*

2 g/kg manustatakse võrdseteks annusteks jagatuna 2...5 järjestikuse ööpäeva jooksul iga 4 nädala järel.

Ravitoimet tuleb hinnata pärast iga tsüklit; kui pärast 6 kuu möödumist ravitoimet ei täheldata, tuleb ravi lõpetada.

Kui ravi on efektiivne, peab pikaajalise ravi vajaduse otsustama arst patsiendi ravivastuse ja säilitusravi tulemuse põhjal (vt lõik 5.1). Annuseid ja manustamisintervalle võib olla vaja kohandada haiguse individuaalse kulu järgi.

Kokkuvõtte annustamissoovitustest on alljärgnevas tabelis:

<b>Näidustus</b>	<b>Annus</b>	<b>Süstete sagedus</b>
<i><u>Asendusravi</u></i>		
Primaarse immuunpuudulikkuse sündroomid	Algannus: 0,4...0,8 g/kg  Säilitusannus: 0,2...0,8 g/kg	iga 3...4 nädala järel
Sekundaarne immuunpuudulikkus (vastavalt määratlusele lõigus 4.1)	0,2...0,4 g/kg	iga 3...4 nädala järel
<i><u>Immunomodulatsioon</u></i>		
Primaarne immuuntrombotsütopeenia	0,8...1 g/kg  või  0,4 g/kg ööpäevas	esimesel päeval, võib korrata üks kord 3 ööpäeva jooksul  2...5 ööpäeva
Guillani-Barré sündroom	0,4 g/kg ööpäevas	5 ööpäeva

Näidustus	Annus	Süstete sagedus
Kawasaki tõbi	2,0 g/kg	ühe annusena koos atsetüülsalitsüülhappega
Krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüradikuloneuropaatia (CIDP)	Algannus 2 g/kg  Säilitusannus	jagatud annustena 2...5 ööpäeva jooksul  iga 3 nädala järel 1...2 ööpäeva jooksul
Multifokaalne motoorne neuropaatia	Algannus: 2 g/kg  Säilitusannus: 1 g/kg  või  2 g/kg	2...5 järjestikuse ööpäeva jooksul  iga 2...4 nädala järel  või  iga 4...8 nädala järel 2...5 ööpäeva jooksul
Dermatomüosiit täiskasvanutel	2 g/kg	iga 4 nädala järel, jagatuna võrdseteks annusteks, mida manustatakse 2..5 järjestikuse ööpäeva jooksul

#### *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.

#### *Maksakahjustus*

Puudub teave annuse kohandamise vajalikkuse kohta.

#### *Neerukahjustus*

Ilma kliinilise vajaduseta ei ole annuse kohandamine vajalik, vt lõik 4.4.

#### *Eakad*

Ilma kliinilise vajaduseta ei ole annuse kohandamine vajalik, vt lõik 4.4.

#### Manustamisviis

Intravenoosne.

OCTAGAM 10 % tuleb manustada intravenoosse infusioonina, algkiirusega 0,01 ml/kg kehakaalu kohta minutis 30 minuti jooksul. Vt lõik 4.4. Kõrvaltoime tekkel peab vähendama manustamiskiirust või infusiooni lõpetama. Sõltuvalt patsiendi taluvusest võib manustamiskiirust järk-järgult suurendada kuni maksimaalse manustamiskiiruseni 0,12 ml/kg kehakaalu kohta minutis.

Trombemboolsete kõrvaltoimete tekkeriskiga patsientidele tuleb IVIg preparaate manustada võimalikult väikese infusioonikiirusega ja väikeses annuses.

Dermatomüosiidiga patsientidel on trombemboolsete kõrvaltoimete risk suurem (vt lõik 4.4) ja seetõttu tuleb neid hoolikalt jälgida ning infusioonikiirus ei tohi ületada 0,04 ml/kg/min.

Enne ja pärast OCTAGAM'i manustamist võib infusioonisüsteemi voolutada kas 0,9% füsioloogilise lahusega või 5% dekstroosi lahusega.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine (inimese immunoglobuliinid) või ükskõik millise abiaine suhtes (vt lõigud 4.4 ja 6.1).

IgA selektiivse puudulikkusega patsiendid, kellel on tekkinud IgA-vastased antikehad, sest IgA-d sisaldava ravimi manustamine võib põhjustada anafülaksiat.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

See ravim sisaldab abiainena maltoosi 90 mg/ml. Maltoosi mõju vere glükoosisisalduse 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.

##### *Jälgitavus*

Biooloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

##### *Ettevaatusabinõud kasutamisel*

Võimalikke tüsistusi saab sageli vältida, kui:

- veenduda, et patsient ei ole tundlik inimese normaalimmunoglobuliini suhtes, süstides ravimit esialgu aeglaselt (0,01...0,02 ml/kg minutis);
- patsienti hoolikalt ja tähelepanelikult jälgida kogu infusiooni jooksul mis tahes haigusnähtude tekke suhtes. Potentsiaalsete kõrvaltoimete tunnuste tuvastamiseks tuleb esimese infusiooni ajal ja ühe tunni jooksul pärast esimest infusiooni eriti jälgida patsiente, kellele ei ole varem inimese normaalimmunoglobuliini manustatud; patsiente, kellel on vahetatud inimese normaalimmunoglobuliini preparaati, või kui eelmisest infusioonist on möödunud kaua aega. Kõiki teisi patsiente peab jälgima vähemalt 20 minuti jooksul pärast manustamist.

Kõikidel patsientidel on inimese normaalimmunoglobuliini manustamise eelduseks:

- küllaldane hüdratsioon enne inimese normaalimmunoglobuliini infusiooni algust;
- uriinierituse jälgimine;
- seerumi kreatiniinisalduse jälgimine;
- lingudiureetikumide samaaegse kasutamise vältimine (vt lõik 4.5).

Kõrvaltoimete tekkel tuleb kas manustamiskiirust vähendada või infusioon peatada. Vajalik ravi sõltub kõrvaltoime olemusest ja raskusastmest.

##### Infusiooniga seotud reaktsioonid

Teatud kõrvaltoimed (nt peavalu, nahapunetus, külmavärinad, müalgia, vilistav hingamine, tahhükardia, alaseljavalu, iiveldus ja hüpotensioon) võivad olla seotud infusioonikiirusega. Lõigus 4.2 kirjeldatud soovitatavaid infusioonikiirusi tuleb täpselt järgida. Patsiente tuleb hoolikalt ja tähelepanelikult jälgida kogu infusiooni vältel mis tahes sümptomite suhtes.

Kõrvaltoimed võivad tekkida sagedamini:

- patsientidel, kellele manustatakse inimese normaalimmunoglobuliini esmakordselt, harvadel juhtudel ka siis, kui vahetatakse inimese normaalimmunoglobuliini preparaati või kui eelmisest infusioonist on möödunud kaua aega;
- patsientidel, kellel on ravimata infektsioon või kaasub krooniline põletik.

##### Ülitundlikkus

Ülitundlikkusreaktsioonid on harvad.

Anafülaksia võib tekkida patsientidel,

- kellel on IgA-vastased antikehad ja mittemääratav IgA kontsentratsioon;
- kes on varem talunud ravi inimese normaalimmunoglobuliiniga.

Šoki korral tuleb rakendada standardset šokiravi.

### Trombembolia

Kliiniliselt on tõestatud seos inimese normaalimmunoglobuliini intravenoosse manustamise ja trombemboolsete tüsistuste vahel, nt müokardiinfarkt, tserebrovaskulaarne episood (k.a insult), kopsuarteri embolia ja sülvaveenitromboos, mis on eeldatavasti seotud vere suhtelise viskoossuse suurenemisega immunoglobuliini manustamise järgselt riskirühma patsientidel. Ettevaatlik peab olema intravenoosselt manustatava inimese normaalimmunoglobuliini määramisel ja manustamisel ülekaalulistele patsientidele ning patsientidele, kellel on eelnevalt teada tromboosi riskifaktorid (nt kõrge vanus, kõrgvererõhutõbi, diabeet, dermatomüosiit ja anamneesis veresoonte haigused või trombootilised episoodid, omandatud või päriliku trombofiiliaga patsiendid, pikaajaliselt liikumatud patsiendid, raskelt hüpovoleemilised patsiendid, vere viskoossust suurendavate haigustega patsiendid).

Tromboemboolsete kõrvaltoimete ohuga patsientidele tuleb inimese normaalimmunoglobuliini preparaate manustada minimaalse infusioonikiirusega ja võimalikult väikses annuses.

### Äge neerupuudulikkus

Inimese normaalimmunoglobuliiniga ravitavatel patsientidel on teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest. Enamikel juhtudel tuvastati riskitegurite olemasolu, nt eelnev neerupuudulikkus, diabeet, hüpovoleemia, ülekaalulisus, samaaegselt manustatavad nefrotoksilised ravimid või vanus üle 65 aasta.

Enne inimese normaalimmunoglobuliini infusiooni ja seejärel asjakohaste ajavahemike järel peab hindama neerutalitluse näitajaid, eriti patsientidel, kellel on hinnanguliselt suurem risk ägeda neerupuudulikkuse tekkeks. Ägeda neerupuudulikkuse riskiga patsientidel tuleb inimese normaalimmunoglobuliini preparaate manustada minimaalse võimaliku infusioonikiirusega ja võimalikult väikses annuses. Neerukahjustuse korral peab kaaluma ravi lõpetamist inimese normaalimmunoglobuliiniga.

Kuigi neerutalitluse häiret ja ägedat neerupuudulikkust on seostatud paljude registreeritud inimese normaalimmunoglobuliini preparaatidega, mis sisaldavad erinevaid abiaineid, nt sahharoosi, glükoosi ja maltoosi, moodustavad stabilisaatorina sahharoosi sisaldavad preparaadid registreeritud juhtudest ebaoproportsionaalselt suure osa. Riskirühma patsientidel tuleb kaaluda selliseid abiaineid mittedisaldavate inimese normaalimmunoglobuliini preparaatide kasutamist. OCTAGAM 10% sisaldab maltoosi (vt abiaineid eespool).

### Aseptilise meningiidi sündroom

Inimese normaalimmunoglobuliini manustamisega seoses on teatatud aseptilise meningiidi sündroomi juhtudest. Sündroom algab tavaliselt mõni tund kuni 2 päeva pärast inimese normaalimmunoglobuliini manustamist. Tserebrospinaalvedeliku uuringud on sageli positiivsed, pleotsütoosiga kuni mõni tuhat rakku mm<sup>3</sup> kohta (peamiselt granülotsütaarsest reast) ja kõrgeenenud proteiinitasemega kuni mõnisada mg/dl.

Aseptilise meningiidi sündroom võib tekkida sagedamini seoses inimese normaalimmunoglobuliini manustamisega suures annuses (2 g/kg).

Nende nähtudega ja sümptomitega patsientidele peab tegema põhjaliku neuroloogilise uuringu, sealhulgas liikvori analüüsi, et välistada meningiidi muud põhjused.

Aseptilise meningiidi sündroomi remissioon ilma järelnähtudeta on saavutatud mõne päeva jooksul pärast ravi katkestamist inimese normaalimmunoglobuliiniga.

### Hemolüütiline aneemia

Inimese normaalimmunoglobuliini intravenoosseks manustamiseks mõeldud preparaadid 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 inimese normaalimmunoglobuliiniga võib tekkida hemolüütiline aneemia erütrotsüütide suurenenud sekvestratsiooni tõttu. Inimese normaalimmunoglobuliiniga ravitavaid patsiente tuleb jälgida hemolüüsi kliiniliste tunnuste ja sümptomite suhtes (vt lõik 4.8).

### Neutropeenia/leukopeenia

Pärast ravi inimese normaalimmunoglobuliiniga on teatatud neutrofiilide arvu ajutisest vähenemisest ja/või neutropeenia episoodidest, mis mõnikord olid rasked. Tüüpiliselt tekib see inimese normaalimmunoglobuliini manustamisele järgnevate tundide või päevade jooksul ja taandub spontaanselt 7...14 päeva pärast.

### Transfusiooniga seotud äge kopsukahjustus

Inimese normaalimmunoglobuliiniga ravitud patsientidel on teatatud mõnest ägedast mittekardiogeense kopsuturse juhust (transfusiooniga seotud äge kopsukahjustus; TRALI, *transfusion related acute lung injury*), mistõttu seda kõrvaltoimet ei saa OCTAGAM'i puhul täielikult välistada, kuigi siiani ei ole ühtki juhtu OCTAGAM'iga täheldatud. TRALI't iseloomustab raske hüpoksia, düspnoe, tahhüpnöe, tsüanoos, palavik ja hüpotensioon. TRALI sümptomid tekivad tüüpiliselt transfusiooni ajal või 6 tunni jooksul pärast transfusiooni, sageli 1...2 tunni jooksul. Seega peab patsiente inimese normaalimmunoglobuliini manustamise ajal jälgima ja pulmonaalsete kõrvaltoimete tekkel infusiooni kohe lõpetama. TRALI võib olla eluohtlik ja vajada kohest intensiivravi.

### 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, Coombsi test).

### Ülekantavad haigusetekiitajad

Inimverest või -plasmast valmistatud preparaatide kaudu nakatumise vältimiseks on kasutusel standardsed meetmed, sealhulgas doonorite valimine, üksikannetuste ja plasmakogumi sõeltestimine spetsiifiliste infektsioonimarkerite suhtes ning efektiivne viiruste inaktiveerimine/eemaldamine tootmise käigus. Sellele vaatamata ei saa inimverest või -plasmast valmistatud preparaatide manustamisel täielikult välistada haigusetekiitajate ülekandmise võimalust. See kehtib ka seni tundmatute või uute viiruste ning teiste haigusetekiitajate suhtes.

Kasutatavaid meetmeid peetakse efektiivseks ümbrisega viiruste, nt inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), B-hepatiidi viiruse (HBV) ja C-hepatiidi viiruse (HCV) suhtes.

Ümbriseta viirustele, nt A-hepatiidi viirus (HAV) ja parvoviirus B19, võib nende mõju olla piiratud.

Olemasolev kliiniline kogemus kinnitab, et A-hepatiidi viirust ja parvoviirust B19 ei kanta üle immunoglobuliinidega. Samuti arvatakse, et preparaadi antikehade sisaldus aitab oluliselt kaasa viirusohutusele.

### Oluline teave OCTAGAM 10% (100 mg/ml) teatud koostisosade kohta

Ravim sisaldab 69 mg naatriumi ühes 100 ml viaalis, mis on võrdne 3,45% WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

### Erütrotsüütide settekiiruse (eksitav) kiirenemine

Inimese normaalimmunoglobuliiniga ravitavatel patsientidel võib settereaktsioon kiirenedada (mittepõletikuline tõus).

### Tsirkulatoorne (mahu) ülekoormus

Tsirkulatoorne (mahu) ülekoormus võib tekkida, kui veeni manustatava inimese normaalimmunoglobuliini (või mõne teise inimverest või vereplasmast valmistatud ravimi) maht ja muud kaasuvad infusioonid põhjustavad ägeda hüpervoleemia ja ägeda kopsuturse.

### Süstekoha paiksed reaktsioonid

Täheldatud on paikseid reaktsioone süstekohal, k.a extravasatsioon, süstekoha punetus, süstekoha sügelus ja muud sarnased sümptomid.

## Lapsed

Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanute kui laste kohta.

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

#### Nõrgestatud elusvaktsiinid

Vähemalt 6 nädalat kuni 3 kuud pärast immunoglobuliini manustamist on nõrgestatud elusvaktsiinide, nt leetrite, punetiste, mumpsi ja tuulerõugete vaktsiini 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 vaksineeritavatel kontrollida vastavaid antikehi.

#### Lingudiureetikumid

Vältida lingudiureetikumide samaaegset manustamist.

#### Vere glükoosisisalduse määramine

Mõned vere glükoosisisalduse määramise süsteemide tüübid (näiteks need, mis põhinevad glükoosi dehüdrogenaas-pürrolokvinoliinkvinooni (GDH-PQQ) või glükoos-värv-oksüdoreduktaasi meetodil) tõlgendavad OCTAGAM 10% sisalduvat maltoosi (90 mg/ml) väärtelt glükoosina. Selle tulemuseks võib olla kõrgeenenud vere glükoosisisalduse valenäit infusiooni ajal ja infusioonijärgselt 15 tunni jooksul koos insuliini mitteasjakohase manustamisega, mis võib põhjustada eluohtliku või isegi surmaga lõppeva hüpoglükeemia. Samas võib kõrgeenenud vere glükoosisisalduse valenäidu tõttu jääda tõeline hüpoglükeemia ravimata. Seega tuleb OCTAGAM 10% või teiste maltoosi sisaldavate parenteraalsete preparaatide manustamisel määrata vere glükoosisisaldust glükoosipetsiifilise meetodiga.

Veendumaks selles, et süsteem sobib kasutamiseks parenteraalsete maltoosi sisaldavate preparaatide 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

Loetletud koostoimed kehtivad nii täiskasvanute kui laste kohta.

### **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. On tõendatud, et inimese normaalimmunoglobuliini preparaadid läbivad platsentat, kasvaval määral raseduse kolmandas trimestris. Kliiniline kogemus immunoglobuliinidega näitab, et kahjulik mõju raseduse kulule või lootele ja vastsündinule ei ole tõenäoline.

#### Imetamine

Immunoglobuliinid erituvad rinnapiima. Kahjulikud toimed rinnapiimaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele ei ole tõenäolised.

#### Fertiilsus

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

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

OCTAGAM 10% ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Sellegipoolest peavad patsiendid, kellel tekivad ravi ajal kõrvaltoimed, ootama enne autojuhtimist või masinate käsitsemist nende möödumist.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Inimese normaalmunoglobuliinide põhjustatud kõrvaltoimed (esinemissageduse vähenemise järjekorras) on muuhulgas (vt ka lõik 4.4):

- külmavärinad, peavalu, pööratustunne, palavik, oksendamine, allergilised reaktsioonid, iiveldus, liigesevalu, madal vererõhk ja mõõdukas alaseljavalu;
- mööduvad hemolüütilised reaktsioonid; eriti A-, B- ja AB-veregruppidega patsientidel ja (harva) transfusiooni vajavatel hemolüütilise aneemiaga patsientidel;
- (harva) vererõhu järsk langus ja üksikjuhtudel anafülaktiline šokk ka siis, kui patsiendil ei ole eelneva manustamise ajal ülitundlikkust olnud;
- (harva) mööduvad nahareaktsioonid (sh erütematoosluupuse nahavorm – esinemissagedus teadmata);
- (väga harva) trombemboolsed reaktsioonid, nt müokardiinfarkt, insult, kopsuarteri trombemboolia, süvaveenitromboos;
- mööduvad aseptilise meningiidi juhud;
- seerumi kreatiniinisalduse suurenemine ja/või äge neerupuudulikkus;
- transfusiooniga seotud ägeda kopsukahjustuse (TRALI) juhud.

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

Sagedusmääratlused on kokkuleppeliselt järgmised: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimete esinemissagedus kliinilistes uuringutes OCTAGAM<sup>®</sup>iga:

MedDRA organsüsteemi klass vastavalt järjestusele:	Kõrvaltoime	Esinemissagedus patsiendi kohta	Esinemissagedus infusiooni kohta
Vere ja lümfisüsteemi häired	aneemia, leukopeenia, lümfopeenia	aeg-ajalt	aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired (vt lõik 4.4)	ülitundlikkus	sage	sage
Silma kahjustused	hägune nägemine	aeg-ajalt	aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	peavalu	väga sage	sage
	pööratustunne	sage	aeg-ajalt
	paresteesia, treemor	aeg-ajalt	aeg-ajalt
	tserebrovaskulaarne haigusjuht (vt lõik 4.4), hüpesteesia, ajuinfarkt	aeg-ajalt	harv
Südame häired	tahhükardia	sage	aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	hüpertensioon	sage	sage
	tromboos (vt lõik 4.4)	aeg-ajalt	harv
Seedetrakti häired	iiveldus	sage	sage
	oksendamine	sage	aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	müalgia, valu jäsemetes	sage	aeg-ajalt
	seljavalu, artralgia, lihasespasmid	aeg-ajalt	aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	düpnöe	aeg-ajalt	aeg-ajalt
	kopsuarteri emboolia (vt lõik 4.4.)	aeg-ajalt	harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	palavik	sage	sage
	väsimus, süstekoha reaktsioon, külmavärinad	sage	aeg-ajalt
	valu rindkeres, asteenia, perifeerne turse, halb enesetunne	aeg-ajalt	aeg-ajalt
Uuringud	maksaensüümide suurenenud aktiivsus, positiivne Coombsi test	sage	aeg-ajalt

MedDRA organsüsteemi klass vastavalt järjestusele:	Kõrvaltoime	Esinemissagedus patsiendi kohta	Esinemissagedus infusiooni kohta
	hemoglobiinisisalduse vähenemine	aeg-ajalt	aeg-ajalt

Alljärgnevatest reaktsioonidest on teatatud OCTAGAM'i turuletulekujärgse kogemuse käigus. Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimete esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

MedDRA organsüsteemi klass vastavalt järjestusele:	Kõrvaltoime (eelistermini tasemel)	Sagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	hemolüütiline aneemia	teadmata
Immuunsüsteemi häired (vt lõik 4.4)	anafülaktiline šokk; anafülaktiline reaktsioon; anafülaktoidne reaktsioon; angioödeem; näoturse	teadmata teadmata teadmata teadmata teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired	vedeliku ülekoormus; (pseudo-)hüponatreemia	teadmata teadmata
Psühhiaatrilised häired	segasusseisund; agiteeritus; ärevus; närvilisus	teadmata teadmata teadmata teadmata
Närvisüsteemi häired	aseptiline meningiit; teadvusekadu; kõnehäired; migreen; valguskartus	teadmata teadmata teadmata teadmata teadmata
Silma kahjustused	nägemise halvenemine	teadmata
Südame häired	müokardiinfarkt (vt lõik 4.4); stenokardia; bradükardia; südamepekslemine; tsüanoos	teadmata teadmata teadmata teadmata teadmata
Vaskulaarsed häired	tsirkulatoorne kollaps; perifeerse vereringe puudulikkus; veenipõletik; hüpotensioon; kahvatus	teadmata teadmata teadmata teadmata teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	hingamispuudulikkus; kopsuturse; bronhospasm; hüpoksia; köha	teadmata teadmata teadmata teadmata teadmata
Seedetrakti häired	kõhulahtisus; kõhuvalu	teadmata teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	naha eksfoliatsioon; urtikaaria; lööve; erütematoosne lööve; dermatiit; sügelus; alopeetsia; erüteem	teadmata teadmata teadmata teadmata teadmata teadmata teadmata teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	kaelavalu; lihasnõrkus; luu- ja lihaskonna jäikus	teadmata teadmata teadmata
Neerude ja kuseteede häired	äge neerupuudulikkus (vt lõik 4.4); neeruvälu	teadmata teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	turse; gripitaoline haigestumine; kuumahood;	teadmata teadmata teadmata

MedDRA organsüsteemi klass vastavalt järjestusele:	Kõrvaltoime (eelitermini tasemel)	Sagedus
	nahaõhetus; külmatunne; kuumatus; hüperhidroos; ebamugavustunne rindkeres; väsimus; põletustunne	teadmata teadmata teadmata teadmata teadmata teadmata teadmata
Uuringud	valepositiivne vere glükoosisisalduse väärtus (vt lõik 4.4)	teadmata

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Valitud kõrvaltoimete, nt ülitundlikkusreaktsioonide, tromboemboolia, ägeda neerupuudulikkuse, aseptilise meningiidi sündroomi ja hemolüütilise aneemia kirjeldusi vt lõik 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 inimese normaalimmunoglobuliini preparaate kõrvaltoimed. Sagedaseim lastel täheldatud kõrvaltoime oli peavalu.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

### **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamine võib põhjustada vedeliku ülekoormust ja hüperviskoossust, eriti riskirühma patsientidel, sh eakatel või südame- või neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: immuunseerumid ja immunoglobuliinid; inimese normaalimmunoglobuliinid intravaskulaarseks kasutamiseks, ATC-kood: J06BA02.

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

Inimese normaalimmunoglobuliin sisaldab tavapopulatsioonis esinevaid IgG antikehi. Tavaliselt valmistatakse see vähemalt 1000 doonorilt kogutud vereplasmakogumist. Immunoglobuliin G alamklasside jaotus on sarnane inimese natiivvereplasmale. Selle ravimpreparaadi küllaldane annus taastab vere ebanormaalselt madala immunoglobuliini G sisalduse normaalses vahemikus.

Toimemehhanism teistel, asendusravist erinevatel näidustustel ei ole täielikult selge.

#### Kliinilised uuringud

Prospektiivses avatud mitmekeskses III faasi uuringus uuriti OCTAGAM 10% efektiivsust ja ohutust idiopaatilise immuuntrombotsütopeeniaga (ITP) patsientidel. OCTAGAM 10% manustati infusioonina annuses 1 g/kg/ööpäev 2 järjestikusel päeval ning patsiente jälgiti 21-päevase perioodi vältel ja järelkontrolli visiidi 63. päeval pärast infusiooni. Hematoloogilisi näitajaid hinnati 2., 7. 14. ja 21. päeval.

Analüüsi kaasati kokku 116 uuritavat, neist 66 kroonilise ITP-ga ja 49 esmaselt diagnoositud ITP-ga. 1 uuritav kaasati eksikombel (ei olnud tegemist ITP-ga) ning jäeti analüüsist välja.

Üldine ravivastuse määr oli analüüsitud kogurühmas 80% (95% usaldusvahemik 73%...87%). Kahes kohordis olid kliinilise ravivastuse määrad sarnased: kroonilise ITP-ga patsientide kohordis 82% ja esmaselt diagnoositud ITP-ga patsientide kohordis 78%. Ravivastuse saanutel oli trombotsüütide ravile reageerimise aja mediaan 2 ööpäeva, vahemikus 1...6 ööpäeva.

Üldine maksimaalne infusioonikiirus oli 0,12 ml/kg/min. Nende uuritavate rühmas, kus maksimaalne infusioonikiirus 0,12 ml/kg/min oli lubatud (n = 90), saavutati maksimaalse infusioonikiiruse mediaan 0,12 ml/kg/min (keskmine 0,10 ml/kg/min). Kokku 55% uuritavatest täheldati ravimiga seotud kõrvaltoimeid, esinemissagedused oli nii kroonilise ITP-ga kui ka esmaselt diagnoositud ITP-ga patsientide kohortides sarnased. Kõik ravimiga seotud kõrvaltoimed olid kerged või mõõdukad ja kõik need taandusid. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid peavalu, südame löögisageduse suurenemine (teatada tuli südame löögisageduse muutustest, mis olid > 10 lööki/min) ja püreeksia. Infusiooni ajal või 1 tunni jooksul pärast infusiooni kiirusega ≤ 0,08 ml/kg/min tekkisid ravimiga ja infusiooniga seotud kõrvaltoimed 32 uuritaval 116-st (28%), samas kui ainult 6 uuritaval 54-st (11%) olid need kõrvaltoimed infusioonikiirusega 0,12 ml/kg/min (kui kõrvaltoime tekkis pärast infusiooni lõppu, seostati see kõrvaltoime viimati kasutatud infusioonikiirusega). Seoses uuringuravimi manustamisega ei ilmnenud ühtki hemolüüsi juhtu. Premedikatsiooni infusiooniga seotud kõrvaltoimete leevendamiseks ei rakendatud, v.a. 1 uuritava puhul.

#### Krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia

Retrospektiivne uuring hõlmas andmeid 46 patsiendi kohta, kelle kroonilist põletikulist demüeliniseerivat polüneuropaatiat (CIDP) raviti OCTAGAM'i 5% infusioonilahusega. Efektiivsusanalüüs hõlmas 24 patsienti, kellest 11 patsienti ei olnud eelnevalt ravitud (1. rühm) ja 13 patsiendile ei olnud manustatud immunoglobuliini 12 nädala jooksul enne ravi alustamist OCTAGAM 5% infusioonilahusega (2. rühm). 3. rühmas olid 13 muud patsienti, keda oli eelnevalt ravitud immunoglobuliinidega (immunoglobuliine manustati 12 nädala jooksul enne OCTAGAM 5% manustamise algust). Ravi loeti tõhusaks, kui neuropaatiast tulenevate piirangute koondküsimumstiku (*Overall Neuropathy Limitations Scale*, ONLS) punktisumma langes vähemalt ühe punkti võrra 4 kuu jooksul pärast ravi algust. 1. ja 2. rühmas vähenes skoor oluliselt 41,7% patsientidest (p = 0,02). 3. rühmas (eelnevalt ravitud inimese normaalimmunoglobuliiniga) paranes ONLS skoor ainult 3 patsiendil 13 patsiendist (23,08%); 10 patsiendi väärtused jäid muutumatuks. Inimese normaalimmunoglobuliiniga eelnevalt ravitud patsientide ONLS skoori märgatavat paranemist ei eeldatud.

Uuritud patsientide keskmine vanus oli 65 aastat, mis on suurem kui teistes CIDP uuringutes. Patsientidel vanuses üle 65 aasta oli ravivastuse määr väiksem kui noorematel patsientidel. See on kooskõlas avaldatud andmetega.

#### Dermatomüosiit

Prospektiivsesse, juhulikustatud, topeltblindmeetodil platseebokontrolliga, mitmekeskuselisse uuringusse kaasati kokku 95 dermatomüosiidiga täiskasvanud patsienti (keskmine vanus 53 aastat, vanusevahemik 22...79 aastat; 75% naissoost).

Esimesel perioodil (16 nädalat) manustati uuritavatele kas 2 g/kg OCTAGAM 10% või platseebot iga 4 nädala järel 4 infusioonitsükli.

Osalejad võisid jätkata varasemat dermatomüosiidi ravi (maksimaalne annus, nt kortikosteroidide puhul: 20 mg prednisooniga võrdväärset ravimit ööpäevas), kui nad said enne uuringusse kaasamist stabiilset ravi. Esimesel perioodil pidi samaaegselt kasutatava, dermatomüosiidi ravimi annus jääma stabiilseks ja ligikaudu 93% osalejatest manustati kortikosteroide (neist ligikaudu 50% prednisooni annusega ≤ 10 mg võrdväärset ravimit ööpäevas).

Ravivastuse (TIS (paranemise koguskoor, *total improvement score*) paranemine ≥ 20 punkti) saavutanud patsientide osakaal oli 16. nädalal OCTAGAM 10% rühmas oluliselt suurem kui platseeborühmas (78,72% vs. 43,75%; erinevus 34,97% (95% CI (usaldusvahemik, *confidence interval*): 16,70; 53,24; p = 0,0008; vt tabel 1).

**Tabel 1.** Paranemise koguskoori (TIS) ravivastuse saavutanud patsientide osakaal 16. nädalal

Analüüs	TIS ravivastus	OCTAGAM 10% N = 47	Platseebo N = 48	Erinevus OCTAGAM 10% – platseebo
Esmane (vähemalt minimaalne paranemine)	Ravivastusega patsientide arv (%)	37 (78,72%)	21 (43,75%)	
	Ravivastuse määrade erinevus [95% CI] p-väärtus <sup>a</sup>			34,97 [16,70; 53,24] 0,0008
Teisene (vähemalt mõõdukas paranemine)	Ravivastusega patsientide arv (%)	32 (68,09%)	11 (22,92%)	
	Ravivastuse määrade erinevus [95% CI] p-väärtus <sup>a</sup>			45,17 [27,31; 63,03] < 0,0001
Teisene (vähemalt oluline paranemine)	Ravivastusega patsientide arv (%)	15 (31,91%)	4 (8,33%)	
	Ravivastuse määrade erinevus [95% CI] p-väärtus <sup>a</sup>			23,58 [8,13; 39,03] 0,0062

<sup>a</sup> Cochrani-Manteli-Haenszeli test

„Vähemalt mõõduka paranemisena“ määratleti TIS suurenemine  $\geq 40$  punkti ja „Vähemalt olulise paranemisena“ määratleti TIS suurenemine  $\geq 60$  punkti. TIS põhineb kuuel põhimõdikul: manuaalne lihasjõudluse hindamine (*Manual Muscle Testing*, MMT-8), haiguse üldise aktiivsuse (*Global Disease Activity*, GDA) arstlik hindamine, ekstrapankulaarne aktiivsus, patsiendi GDA, tervise hindamise küsimustik (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ), lihassensüümide aktiivsus. CI = usaldusvahemik; N = patsientide arv

24-nädalasel avatud jätkuperioodil jätkati 91 osalejale OCTAGAM 10% manustamist iga 4 nädala järel 6 infusioonitsükli. Sellel perioodil oli lubatud samaaegset immunosupressiivset ravi vähendada ja 15% osalejatest oli võimalik kortekosteroidide annuseid järk-järgult vähendada.

Kõigi efektiivsuse tulemusnäitajate puhul (kuni 40. nädalani) säilis OCTAGAM 10% rühmas esimese perioodi ravivastus. Platseeborühmas osalejad saavutasid sarnase ravivastuse pärast jätkuperioodil üleminekut OCTAGAM 10%-le (vt tabel 2).

**Tabel 2.** Paranemise koguskoor – 40. nädalaks ravivastuse saavutanud patsientide osakaal

TIS-i ravivastus 40 nädalal	OCTAGAM 10%	Platseebo/ OCTAGAM 10%	Kokku
Ravivastuse saavutanute arv (%)			
Vähemalt minimaalne paranemine	32/45 (71,11%)	32/46 (69,57%)	64/91 (70,33%)
95% CI	57,87; 84,35	56,27; 82,86	60,94; 79,72

Kogu uuringu jooksul manustati OCTAGAM 10% kokku 664 infusioonitsükli. Kokku tekkis 62 osalejal (65,3%) 282 raviga seotud kõrvaltoimet, mida peeti uuringuravimiga seotuks. Enamik kõrvaltoimetest olid kerged (207/282). Uuringu jooksul ei tekkinud ühelgi patsiendil seisundit, mis oleks vastanud intravaskulaarse hemolüüsi kriteeriumitele.

Uuringu ajal vähendati maksimaalset lubatud infusioonikiirust 0,12 ml/kg/min kiirusele 0,04 ml/kg/min. Nii platseebokontrolliga perioodil kui ka kogu uuringu kestel olid trombemboolsete kõrvaltoimete ravimiga kokkupuute suhtes kohandatud esinemissagedused pidevalt väiksemad analüüsides, mis tehti pärast infusioonikiiruse vähendamist (1,54 100 patsientkuu kohta enne ja 0,54 pärast kiiruse vähendamist kogu uuringu kestel). Seetõttu on kaasuvate ohuteguritega dermatomüosiidiga patsientidel soovitatav kasutada väikseimat võimalikku infusioonikiirust (vt ka lõik 4.4).

### Lapsed

Ravimiga OCTAGAM 10% ei ole spetsiifilisi uuringuid lastel läbi viidud, kuid OCTAGAM'i 5% infusioonilahusega viidi läbi prospektiivne avatud III faasi uuring 17 primaarse immuunpuudulikkusega lapsel/noorukil (keskmine vanus 14,0 aastat, 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 hospitaliseerimist põhjustanud rasket infektsiooni. Samuti väärrib märkimist, et IgG sisalduse säilitamisel vereplasmas ligikaudu 6 g/l oli infektsiooniepisoodide arv väiksem kui IgG sisaldusega vereplasmas ligikaudu 4 g/l.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Intravenoosse manustamise järgselt on inimese normaalimmunoglobuliin koheselt ja täielikult retsiptiendi vereringes biosaadav. Vereplasma ja ekstravaskulaarse vedeliku vahel toimub jaotumine suhteliselt kiiresti, intra- ja ekstravaskulaarse ruumi vahel saavutatakse tasakaal ligikaudu 3...5 ööpäevaga.

Inimese normaalimmunoglobuliini keskmine poolväärtusaeg on immuunpuudulikkusega patsientidel vahemikus 26...41 ööpäeva. Poolväärtusaeg võib patsienditi erineda, seda eriti primaarse immuunpuudulikkuse korral. Formaalsed andmed ravimi OCTAGAM 10% farmakokineetika kohta immuunpuudulikkusega patsientidel puuduvad.

IgG ja IgG-komplekside lõhustamine toimub retikuloendoteliaalsüsteemi rakkudes.

### Lapsed

Ravimiga OCTAGAM 10% ei ole spetsiifilisi uuringuid lastel läbi viidud, kuid OCTAGAM'i 5% infusioonilahusega viidi läbi prospektiivne avatud III faasi uuring 17 primaarse immuunpuudulikkusega lapsel/noorukil (keskmine vanus 14,0 aastat, 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. Kogu IgG jaotusruumala oli  $3,7 \pm 1,4$  l ja kogu organismi kliirens oli  $0,07 \pm 0,02$  l ööpäevas.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Immunoglobuliinid on inimorganismi normaalsed koostisosad. Korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse uuringud loomadel ei oma mõtet võrvalgu suhtes tekkivate antikehade ja nende mõju tõttu. Kliiniline tõendusmaterjal ei viita immunoglobuliinide võimalikule kartsinogeensele või mutageensele toimele, mistõttu eksperimentaalseid uuringuid võõrliikidel ei ole tehtud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Maltoos  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimit segada teiste ravimitega ega ühegi teise inimese normaalimmunoglobuliini preparaadiga.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ambulatoorse kasutamise korral võib ravimi külmkapist välja võtta hoidmiseks temperatuuril  $\leq 25^{\circ}\text{C}$  ühekordseks perioodiks kestusega kuni 9 kuud, ületamata kõlblikkusaega. Pärast selle perioodi lõppu ei tohi ravimit tagasi külmkappi panna vaid see tuleb hävitada. Ravimi külmkapist välja võtmise kuupäev tuleb märkida pakendile.

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

Pakendi suurused:

2 g/20 ml  
5 g/50 ml  
6 g/60 ml  
10 g/100 ml  
20 g/200 ml  
3 x 10 g/3 x 100 ml  
3 x 20 g/3 x 200 ml  
30 g/300 ml

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

20 ml lahust 30 ml viaalis.  
50 ml lahust 70 ml pudelis.  
60 ml lahust 70 ml pudelis.  
100 ml lahust 100 ml pudelis.  
200 ml lahust 250 ml pudelis.  
300 ml lahust 300 ml pudelis.

Viaalid/pudelid on valmistatud II tüüpi klaasist ning on suletud bromobutüülkummist korgiga.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Enne kasutamist tuleb ravim soojendada toa- või kehatemperatuurini.

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

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 (IP) SPRL  
Allée de la Recherche 65  
1070 Anderlecht  
Belgia

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

588008

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.06.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.03.2018

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Veebruar 2022