

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Näidustused subkutaaneks manustamiseks.

Asendusravi täiskasvanutel, lastel ja noorukitel (0...18-aastased) järgnevate seisundite korral:

- primaarsed immuunpuudulikkuse sündroomid, nt antikehade häiritud tootmine (vt lõik 4.4);
- hüpogammaglobulineemia ja korduvad bakteriaalsed infektsioonid kroonilise lümfoitse leukeemiaga patsientidel, kellel profülaktiline antibiootikumravi ei olnud tõhus või on vastunäidustatud;
- hüpogammaglobulineemia ja korduvad bakteriaalsed infektsioonid hulgimüeloomiga patsientidel;
- hüpogammaglobulineemia enne ja pärast hematopoeetiliste tüvirakkude allogeenset siirdamist.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Asendusravi peab alustama ja jälgima immuunpuudulikkuse ravis kogenud arst.

Annustamine

Annus ja annustamisskeem sõltuvad näidustusest.

Asendusravi

Seda ravimpreparaati peab manustama subkutaanselt.

Asendusravi annus tuleb kohandada individuaalselt igale patsiendile, sõltuvalt farmakokineetilisest ja kliinilisest vastusest. Alltoodud annustamisskeemid on toodud suunisena.

Annustamisega peab saavutama IgG taseme (mõõdetuna enne järgmist infusiooni) vähemalt 5...6 g/l, kuid eelistatavalt IgG ealise referentsvahemiku seerumis. Vajalik võib olla küllastusannus vähemalt 0,2...0,5 g/kg. Selle annuse manustamise võib jagada mitmele päevale, et ööpäevane maksimaalne annus ei ületaks 0,1...0,15 g/kg.

Pärast IgG püsiva kontsentratsiooni saavutamist manustatakse säilitusannuseid korduvate intervallidega (ligikaudu üks kord nädalas), et saavutada kumulatiivset kuuannust 0,4...0,8 g/kg. Üksikannuseid võib olla vajalik süstida erinevatesse anatoomilistesse süstekohtadesse.

Peab mõõtma madalaimat manustamiseelset kontsentratsiooni seerumis ja hindama seda koos infektsioonide esinemissagedusega. Infektsioonide esinemissageduse vähendamiseks võib olla vaja annust suurendada ja seada sihiks kõrgemate kontsentratsiooni miinimumväärtuste saavutamine.

Lapsed

Annustamine lastel ja noorukitel (0...18-aastased) ei erine täiskasvanute kohta antud annustamissoovitustest, sest ravimit annustatakse kõikidel näidustustel kehakaalu kilogrammi kohta ja annust kohandatakse lähtuvalt kliinilisest tulemusest antud asendusravi näidustusel.

Manustamisviis

Subkutaanne

Kodust ravi subkutaanse infusioonina peab alustama ja jälgima patsientide koduse ravi juhendamises kogenud arst. Patsienti peab juhendama infusioonipumba kasutamise, infusioonitehnika, ravipäeviku täitmise ning raskete kõrvaltoimete tekkimisel nende tuvastamise ja rakendatavate abinõude osas.

Subkutaanne infusioon pumbaga

Gammanorm'i võib süstida kõhtu, reide, õlavarre ülaossa ja puusa lateraalküljele. Esialgu on soovitatav kasutada annustamiskiirust 15 ml/h ühte manustamiskoha kohta. Hea talutavuse korral (vt lõik 4.4) võib vastavalt talutavusele järgmiste infusioonide voolukiirust järk-järgult suurendada 1...2 ml/h kaupa kuni kiiruseni 25 ml/h manustamiskoha kohta. Kõigi manustamiskohtade jaoks kokku võib maksimaalne voolukiirus talutavuse korral olla 100 ml/h. Samaaegselt võib kasutada rohkem kui ühte infusiooniseadet. Üle 30 ml täiskasvanute annused võib jagada vastavalt patsiendi eelistusele. Ühte süstekohta infundeeritav maksimaalne kogus ei tohi enne kümnendat infusiooni ületada 25 ml. Pärast kümnendat infusiooni võib ühte süstekohta manustatavat maksimaalset kogust talutavuse korral järk-järgult suurendada kuni 35 ml-ni. Konkreetsesse manustamiskohta infundeeritav ravimpreparaadi kogus varieerub. Imikutel ja lastel võib infusioonikohta vahetada iga 5...15 ml manustamise järel. Infusioonikohtade arv ei ole piiratud.

Subkutaanne infusioon süstlaga

Gammanorm'i võib ühte infusioonikohta manustada ka süstlaga.

Soovitatav maksimaalne infusioonikiirus on ligikaudu 1...2 ml/minutis.

Nädala annuse võib jagada kolmeks manustamiskorraks, mis manustatakse üle päeva. Täiskasvanutel ei tohi ühte süstekohta infundeeritav maksimaalne kogus ületada 25 ml Gammanorm'i. Lastel ei tohi ühte manustamiskohta infundeeritav kogus ületada 5...15 ml Gammanorm'i.

Vajalik võib olla ööpäevase annuse manustamine rohkem kui ühte süstekohta.

Maksimaalne voolukiirus võib talutavuse korral olla kõigi manustamiskohtade kohta kokku 120 ml/h.

Intramuskulaarne

Intramuskulaarse süsti peab tegema arst või meditsiiniõde.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes (vt lõik 4.4).

Gammanorm'i ei tohi manustada veresoonde.

Ravimpreparaati ei tohi manustada intramuskulaarselt ka raskekujulise trombotsütopeenias ja teiste hemostaasi häirete korral.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

Gammanorm'i juhuslikul manustamisel veresoonde võib tekkida šokk.

Soovitatud infusioonikiirust lõigus 4.2, „Manustamisviis” peab täpselt järgima. Patsiente peab infusiooni kestel hoolikalt jälgima mis tahes sümptomite tekke suhtes.

Teatud kõrvaltoimed võivad ilmneda sagedamini patsientidel, kellele manustatakse inimese normaalimmunoglobuliini esimest korda või harvadel juhtudel, kui vahetatakse normaalimmunoglobuliini preparaati või kui eelmisest infusioonist on möödunud kaua aega.

Võimalikke komplikatsioone saab vältida

- ravimpreparaadi aeglase esmase manustamisega (vt lõik 4.2);
- tagades, et patsiente jälgitakse hoolikalt kogu infusiooni kestel võimalike sümptomite tekke suhtes. Patsiente, kellele manustatakse inimese immunoglobuliini esmakordselt, kellele vahetatakse immunoglobuliini preparaati või kellele manustatakse ravimit pika intervalliga,

tuleb esimese infusiooni ajal ja esimese tunni jooksul pärast esimest infusiooni hoolega jälgida, märkamaks võimalikke kõrvalnähte.

Kõiki teisi patsiente peab manustamise järel jälgima vähemalt 20 minutit.

Kõrvaltoime korral peab vähendama manustamiskiirust või infusiooni peatama. Ravi sõltub kõrvaltoime olemusest ja raskusest.

Šoki korral tuleb rakendada standardset meditsiinilist šoki ravi.

Ülitundlikkus

Tõelised allergilised reaktsioonid on harvad. Eelkõige võivad need tekkida anti-IgA antikehadega patsientidel, kelle ravimisel peab olema eriti ettevaatlik. Selliseid anti-IgA antikehadega patsiente, kellel ravi subkutaansete IgG ravimpreparaatidega on ainus ravivõimalus, peab Gammanorm'iga ravima hoolika meditsiinilise järelevalve all.

Inimese normaalimmunoglobuliin võib harva põhjustada vererõhu langust koos anafülaktilise reaktsiooniga, seda ka patsientidel, kes on varem talunud ravi inimese normaalimmunoglobuliiniga.

Trombemboolia

Immunoglobuliinide manustamisel on olnud arteriaalse ja venoosse trombemboolia juhte, sh müokardiinfarkt, insult, süvaveenitromboos ja kopsuarteri trombemboolia. Enne immunoglobuliinide manustamist peavad patsiendid olema piisavalt hüdreeritud. Trombemboolia ohuteguritega (nt kõrge iga, hüpertensioon, suhkurtõbi, varasem veresoonte haigus või tromboosiepisood, omandatud või pärilik tromboosisoodumus, pikaajaline immobilisatsioon, raske hüpovoleemia, vere viskoossust suurendavad haigused) patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik.

Patsiente tuleb teavitada trombembooliajuhtude varajastest sümptomitest, sh hingeldus, jäseme valu ja turse, paiksed neuroloogilised ärajäämanähud ja valu rindkeres ning neile tuleb soovitada sümptomite ilmnemisel viivitamatult ühendust võtta oma arstiga.

Aseptilise meningiidi sündroom (AMS)

Subkutaanse immunoglobuliinraviga seoses on teatatud aseptilise meningiidi sündroomist. Sümptomid algavad tavaliselt mitu tundi kuni 2 päeva pärast ravi. Immunoglobuliinravi katkestamisel võib mitme päeva jooksul ilma jääknähtudeta saavutada AMS-i remissiooni.

Patsiente peab informeerima AMS-i esimestest sümptomitest, mille hulka kuuluvad tugev peavalu, kaela kangus, uimasus, palavik, fotofoobia, iiveldus ja oksendamine.

Oluline teave Gammanorm'i mõne koostisaine kohta

6 ml viaal

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

10 ml, 12 ml, 20 ml, 24 ml ja 48 ml viaalid

Ravim sisaldab

25 mg (1,1 mmol) naatriumi 10 ml viaalis,

30 mg (1,30 mmol) naatriumi 12 ml viaalis,

50 mg (2,17 mmol) naatriumi 20 ml viaalis,

60 mg (2,61 mmol) naatriumi 24 ml viaalis,

120 mg (5,22 mmol) naatriumi 48 ml viaalis,

mis on võrdne vastavalt 1,25%, 1,5%, 2,5%, 3,0% ja 6,0% WHO soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Mõju seroloogilistele analüüsidele

Immunoglobuliinide süstimisele järgnev ajutine passiivselt üle kantud erinevate antikehade sisalduse suurenemine patsiendi veres võib seroloogilistes analüüsides anda valepositiivseid tulemusi.

Erütrotsütaarsete antigeenide – nt A-, B-, D–vastaste antikehade passiivne ülekanne võib mõjutada erütrotsütaarsete antikehade seroloogilisi määramismeetodeid, nt antiglobuliini otsest määramist (DAT ehk otsene Coombsi test).

Ülekantavad patogeenid

Inimverest või vereplasmast valmistatud ravimite manustamisest tulenevate infektsioonide ärahoidmiseks rakendatavate standardmeetmete hulka kuuluvad doonorite selektsioon, individuaalsete vereannetuste ja ühendatud plasmakoguste skriining spetsiifiliste infektsioonimarkerite suhtes ja efektiivsete meetodite rakendamine tootmisprotsessis viiruste inaktivatsiooniks/eemaldamiseks. Meetmete vaatamata ei saa inimverest või -plasmast valmistatud ravimite manustamisel infektsioonitekitajate ülekannet täielikult välistada. See kehtib muuhulgas mistahes tundmatute või tekkivate viiruste ja teiste patogeenide kohta.

Rakendatavaid meetmeid loetakse efektiivseteks ümbrisega viiruste, nagu inimese immuunpuudulikkuse viirus (HIV), B-hepatiidi viirus (HBV) ja C-hepatiidi viirus (HCV) suhtes.

Meetmete efektiivsus võib olla piiratud kestata viiruste, nt HAV ja parvoviirus B19 suhtes.

Kliiniline kogemus kinnitab, et A-hepatiit ja parvoviirus B19 ei kandu üle immunoglobuliinidega; samuti eeldatakse, et antikehade sisaldus aitab kaasa viirusohutusele.

On tungivalt soovituslik, et iga kord, kui patsiendile manustatakse Gammanorm'i, dokumenteeritakse patsiendi nimi ja ravimi partii number, võimaldamaks hiljem tuvastada nende vahelist seost.

Gammanorm ei kaitse A-hepatiidi eest.

Lapsed

Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui lastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nõrgestatud elusvaktsiinid

Immunoglobuliini manustamine võib vähemalt kuue nädala kuni kolme kuu vältel mõjutada elusviiruseid sisaldavate vaktsiinide, nt leetri-, punetiste, mumps- ja tuulerõugete vaktsiini efektiivsust. Nõrgestatud elusviiruseid sisaldava vaktsiiniga vaktsineerimisel peab immunoglobuliini manustamisest olema möödunud vähemalt 3 kuud. Leetrite korral võib mõju kesta kuni ühe aastani. Seepärast peab leetrite vastu immuniseeritavate patsientide antikehade taset kontrollima.

Lapsed

Lastel ei ole täheldatud eri- või täiendavaid koostoimeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ravimi kasutamise ohutust raseduse ajal ei ole kinnitatud kontrollitud kliiniliste uuringutega ja seetõttu võib Gammanorm'i rasedatele ja imetavatele emadele manustada vaid ettevaatusega. Immunoglobuliinide ravimpreparaadid läbivat platsentat, kusjuures see võime suureneb kolmanda trimestri jooksul. Immunoglobuliinide kliinilise kasutamise kogemuse põhjal ei ole oodata kahjulikke toimeid raseduse kulule, lootele või vastsündinule.

Imetamine

Immunoglobuliinid erituvad rinnapiima ja võivad vastsündinut kaitsta limaskestade kaudu sisenevate patogeenide eest.

Fertiilsus

Kliiniline kogemus immunoglobuliinidega näitab, et kahjulik toime viljakusele eeldatavasti puudub.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõned Gammanorm'iga seostatavad kõrvaltoimed võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiendid, kellel ravi ajal tekivad kõrvaltoimed, peavad enne autojuhtimist või masinate käsitlemist ootama kõrvaltoimete möödumist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Aeg-ajalt võivad kõrvaltoimetena tekkida külmavärinad, peavalu, pööratustunne, palavik, oksendamine, allergilised reaktsioonid, iiveldus, aralgia, madal vererõhk ja mõõdukas alaseljavalu. Inimese normaalimmunoglobuliinid võivad harva põhjustada vererõhu äkilist langust ja üksikjuhtudel anafülaktilist šokki; seda ka siis, kui patsiendil ei ole eelneva manustamise ajal ülitundlikkust esinenud.

Sageli võivad tekkida paiksed reaktsioonid infusioonikohas: turse, valu, punetus, induratsioon, paikne temperatuuri tõus, sügelus, nahaalused verevalumid ja lööve.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Alljärgnevas tabelis on esitatud kliinilistes uuringutes, turuletulekujärgsetes ohutusuuringutes ja teistes turuletulekule järgnevas allikates täheldatud kõrvaltoimete loetelu. Kõrvaltoimed on rühmitatud MedDRA organsüsteemi klassi, eelstermini ja esinemissageduse alusel.

Kõrvaltoimete 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 ($<1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Turuletulekujärgsel perioodil spontaanselt teatatud kõrvaltoimete sagedusmääratlus on „teadmata“.

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	ülitundlikkus	aeg-ajalt
	anafülaktiline šokk	väga harv
<i>Närvisüsteemi häired</i>	aseptiline meningiit [#]	teadmata
	pööratustunne	sage
	treemor	aeg-ajalt
	peavalu	sage
<i>Vaskulaarsed häired</i>	trombembooliline tüsistus* [#]	väga harv
	nahakahvatus	aeg-ajalt
	hüpotensioon	harv
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	bronhospasm	aeg-ajalt
	düspnoe	aeg-ajalt
	kõha	teadmata
<i>Seedetrakti häired</i>	kõhuvalu	aeg-ajalt
	kõhulahtisus	aeg-ajalt
	iiveldus	sage
	oksendamine	sage
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	urtikaaria	teadmata
	lööve	teadmata
	kihelus	teadmata
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	seljavalu	teadmata
	müalgia	sage

	artralgia	väga harv
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	palavik	väga harv
	külmavärinad	väga harv
	väsimus	sage
	süstekoha reaktsioon	väga sage
	halb enesetunne	aeg-ajalt
	nahapunetus	teadmata
	asteenia	aeg-ajalt
	kuumatus	aeg-ajalt
	külmatus	aeg-ajalt
	gripisarnane haigus	teadmata
	näoturse	teadmata

Vt ka lõik 4.4

* MedDRA madalama taseme termin

Ohtutusteavet ülekantavate patogeenide kohta vt lõik 4.4.

Lapsed

Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on lastel sama nagu täiskasvanutel.

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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise tagajärjed ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immuunseerumid ja immunoglobuliinid; inimese normaalimmunoglobuliinid; immunoglobuliin ekstravaskulaarseks manustamiseks, ATC-kood: J06BA01

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

Inimese normaalimmunoglobuliin sisaldab normaalses populatsioonis esinevaid IgG antikehasid. Tavaliselt valmistatakse preparaati vähemalt 1000 doonorilt kogutud plasmast. Immunoglobuliin G alamklasside jaotus on proportsionaalselt lähedane inimplasma omaga. Selle ravimpreparaadi annuse manustamine võib ebanormaalselt madala immunoglobuliin G taseme normaliseerida.

Kliinilised uuringud

Uuringuprogrammis raviti Gammanorm'iga 43 primaarse immuunpuudulikkuse sündroomiga uuritavat vanuses 22...79 aastat. Kõiki uuritavaid raviti kahel järjestikusel kolmekuulisel perioodil vastavalt uuringuplaanis määratud ristvahetusega raviskeemile (manustamine süstlaga ja seejärel pumbaga või manustamine pumbaga ja seejärel süstlaga) ilma vahepealse ravivaba perioodita. Uuringuravi kogukestus oli seega kõikidel uuritavatel 6 kuud.

Keskmine ühes kuus manustatud annus oli pumba kasutamisel 502,1 mg/kg kehakaalu kohta ja süstla kasutamisel 475,0 mg/kg kehakaalu kohta. Pumbaga manustamise perioodil saavutati IgG püsiv keskmine miinimumkontsentratsioon 9,7 g/l ja süstlaga manustamise perioodil oli IgG keskmine miinimumkontsentratsioon 9,4 g/l. Uuritavatele manustati 3-kuulise raviperioodi jooksul pumbaga keskmiselt kokku 12,4 Gammanorm'i infusiooni ja 3-kuulisel süstlaga manustamise perioodil keskmiselt kokku 34,8 Gammanorm'i infusiooni.

Lapsed

Gammanorm'i ei ole lastel eraldi uuritud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Pärast Gammanorm'i subkutaanset manustamist saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon seerumis 4...6 päeva pärast.

Kliiniliste uuringute andmed näitavad, et Gammanorm'i säilitusannus on 0,1 g/kg nädalas.

Inimese normaalimmunoglobuliini intramuskulaarsel manustamisel saavutatakse biosaadavus veres 2...3 päeva pärast.

Eritumine

IgG ja IgG-kompleks lõhustatakse retikuloendoteliaalsüsteemi rakkudes.

Lapsed

Gammanorm'iga ei ole lastel eraldi uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Puuduvad asjakohased andmed.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glütsiin, naatriumkloriid, naatriumatsetaat, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast esmast avamist tuleb lahus kasutada kohe.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Kõlblikkusaja piires võib ravimit kuni 1 kuu vältel hoida temperatuuril kuni 25°C (sellel ajal ei tohi ravimit hoida külmkapis) ja hävitada pärast, kui ravimit ei ole kasutatud.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Viaalis (I tüüpi klaas) koos korgiga (bromobutüülkummi) 6 ml, 10 ml, 12 ml, 20 ml, 24 ml või 48 ml lahust, pakendi suurused 1, 10 või 20 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist peab ravimpreparaadil laskma soojeneda toa- või kehatemperatuurini.

Lahus peab olema selge või kergelt opalestseeruv ja värvitu või kahvatukollane kuni helepruun. Hägust või osakestega lahust ei tohi kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

501705

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.11.2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16.03.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2020