

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gammaplex 100 mg/ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Inimese normaalimmunoglobuliin (IVIg).

1 ml sisaldab 100 mg inimese normaalimmunoglobuliini (puhtusaste: vähemalt 98% IgG).

Üks 50 ml viaal sisaldab 5 g inimese normaalimmunoglobuliini.

Üks 100 ml viaal sisaldab 10 g inimese normaalimmunoglobuliini.

Üks 200 ml viaal sisaldab 20 g inimese normaalimmunoglobuliini.

Jaotumine IgG alaliikide järgi (ligikaudsed väärtused):

IgG₁ 63%

IgG₂ 31%

IgG₃ 5%

IgG₄ 1%

IgA maksimaalne sisaldus on < 20 mikrogrammi/ml.

Valmistatud inimdoonorite vereplasmast.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

Lahus on selge või veidi veiklev ning värvitu või helekollane (vt lõik 6.6).

Lahuse pH on 4,9...5,2; osmolaalsus mitte vähem kui 240 mosmol/kg ja üldjuhul 280 mosmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

- antikehade tootmise häirega primaarsed immuunpuudulikkuse sündroomid (vt lõik 4.4);
- hüpogammaglobulineemia ja korduvad bakteriaalsed infektsioonid kroonilise lümfotsütaarse leukeemiaga patsientidel, kellele profülaktiline antibiootikumravi ei olnud tõhus;
- hüpogammaglobulineemia ja korduvad bakteriaalsed infektsioonid platoofaasis hulgimüeloomiaga patsientidel, kui pneumokokkidevastane vaksineerimine ei olnud tõhus;
- hüpogammaglobulineemia pärast hematopoeetiliste tüvirakkude allogeenset siirdamist;

- korduvate bakteriaalsete infektsioonide esinemine kaasasündinud AIDS-iga patsientidel.

Immunomodulatsioon täiskasvanutel, lastel ja noorukitel (0...18 aastat) järgmiste seisundite korral:

- primaarne immuuntrombotsütopeenia suure veritsusriskiga patsientidel või trombotsüütide arvu korrigeerimiseks enne kirurgilisi operatsioone;
- Guillaini-Barré sündroom;
- Kawasaki tõbi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Asendusravi tuleb alustada ja jälgida immuunpuudulikkuse ravis kogenud arsti järelevalve all.

Annustamine

Annus ja annustamisskeem sõltuvad näidustusest.

Asendusravis võib tekkida vajadus määrata igale patsiendile individuaalne annus sõltuvalt farmakokineetilisest ja kliinilisest ravivastusest. Järgmised annustamisskeemid on esitatud suunistena.

Asendusravi primaarse immuunpuudulikkuse sündroomide korral

Annustamisskeemiga tuleb saavutada IgG madalaimaks tasemeks (mõõdetuna enne järgmist infusiooni) vähemalt 5...6 g/l. Stabiilse taseme saavutamiseks kulub kolm kuni kuus kuud alates ravi alustamisest. Soovitav algannus on 0,4...0,8 g/kg ühekordne manustamine, millele järgneb vähemalt 0,2 g/kg iga kolme kuni nelja nädala järel.

Madalaima taseme 5...6 g/l saavutamiseks vajalik annus on ligikaudu 0,2...0,8 g/kg kuus. Pärast stabiilse taseme saavutamist on annustevaheline intervall 3 kuni 4 nädalat.

Madalaimat taset tuleb mõõta ja hinnata koos infektsiooni esinemisega. Infektsioonide esinemissageduse vähendamiseks võib olla vajalik annust suurendada ja võtta eesmärgiks madalaima taseme tõstmine.

Hüpogammaglobulineemia ja korduvate bakteriaalsete infektsioonide korral kroonilise lümfotsüütaarse leukeemiaga (KLL) patsientidel, kellele profülaktiline antibiootikumravi ei olnud tõhus; hüpopogammaglobulineemia ja korduvate bakteriaalsete infektsioonidega hulgemüeloomi platoofaasis patsientidel, kui pneumokokkidevastane vaksineerimine ei olnud tõhus; korduvate bakteriaalsete infektsioonide esinemine kaasasündinud AIDS-iga patsientidel.

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

Hüpogammaglobulineemia pärast hematopoeetiliste tüvirakkude allogeenset siirdamist

Soovitav annus on 0,2...0,4 g/kg iga kolme kuni nelja nädala järel. Madalaim tase tuleb hoida kõrgemal kui 5 g/l.

Primaarne immuuntrombotsütopeenia

On kaks alternatiivset ravikeemi:

- 0,8...1 g/kg annus esimesel päeval; annust võib korrata ühe korra 3 päeva jooksul;
- 0,4 g/kg ööpäevas 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 tuleb manustada annusteks jagatuna kahe kuni viie päeva jooksul või 2,0 g/kg üksikannusena. Patsiendid peavad saama samaaegset ravi atsetüülsalitsüülhappega.

Näidustus	Annus	Süstete sagedus
Asendusravi primaarse immuunpuudulikkuse korral	- algannus: 0,4...0,8 g/kg - seejärel: 0,2...0,8 g/kg	iga 3...4 nädala järel, et saavutada IgG madalaim tase vähemalt 5...6 g/l
Asendusravi teisese immuunpuudulikkuse korral	0,2...0,4 g/kg	iga 3...4 nädala järel, et saavutada IgG madalaim tase vähemalt 5...6 g/l
Kaasasündinud AIDS	0,2...0,4 g/kg	iga 3...4 nädala järel
Hüpogammaglobulineemia (< 4 g/l) pärast hematopoeetiliste tüvirakkude allogeenset siirdamist	0,2...0,4 g/kg	iga 3...4 nädala järel, et saavutada IgG madalaim tase üle 5 g/l
Immunomodulatsioon:		
Primaarne immuuntrombotsütopeenia	0,8...1 g/kg või 0,4 g/kg ööpäevas	1. päeval, võib korrata üks kord 3 päeva jooksul 2...5 päeva
Guillaini-Barré sündroom	0,4 g/kg ööpäevas	5 päeva
Kawasaki tõbi	1,6...2 g/kg või 2 g/kg	osadeks jagatud annustena 2...5 päeva jooksul koos atsetüülsalitsüülhappega ühe annusena koos atsetüülsalitsüülhappega

Eakad

Mitte ületada soovitatavaid annuseid ning Gammaplex 100 mg/ml tuleb manustada võimalikult väikese infusioonikiirusega.

Neerufunktsiooni kahjustus

Patsientidele, kellel on neerukahjustuse tekkimise risk, tuleb Gammaplex 100 mg/ml manustada võimalikult väikese infusioonikiirusega. Neerufunktsiooni tuleb hinnata enne Gammaplex 100 mg/ml esmakordset infundeerimist ja seejärel sobivate intervallide järel. Neerufunktsiooni halvenes tuleb kaaluda Gammaplex 100 mg/ml kasutamise lõpetamist (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni kahjustus

Annuse kohandamine maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vajalik.

Lapsed

Annustamine lastele ja noorukitele (0...18 aastat) ei erine täiskasvanutele annustamisest, kuna iga näidustuse puhul annustatakse vastavalt kehakaalule ja annust reguleeritakse vastavalt ülaltoodud haiguste ravitulemustele.

Manustamisviis

Intravenoosseks manustamiseks.

Inimese normaalimmunoglobuliini tuleb manustada intravenoosselt algse kiirusega 0,3 ml/kg tunnis 15 minuti vältel. Kui seda talutakse hästi (vt lõik 4.4), võib manustamiskiirust järk-järgult suurendada (iga 15 minuti järel järgmiselt: 0,6; 1,2; 2,4; 3,6 ml/kg/h) kuni maksimaalselt 4,8 ml/kg/h; edasisi infusioone võib alustada kiirusega 0,6 ml/kg/h ja kiirust suurendada, nagu eespool kirjeldatud.

4.3 Vastunäidustused

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

Ülitundlikkus inimese immunoglobuliinide suhtes, eriti IgA-vastaste antikehadega patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Infusioonikiirusest võivad oleneda mõningad rasked kõrvaltoimed. Tuleb hoolikalt järgida lõigus 4.2 soovitatud infusioonikiirust. Patsiendid peavad olema kogu infusiooni jooksul hoolika järelevalve all ja neid tuleb hoolikalt jälgida võimalike sümptomite suhtes.

Mõningaid kõrvaltoimeid võib tekkida sagedamini

- suure infusioonikiiruse korral;
- patsientidel, kellele manustatakse inimese normaalimmunoglobuliini esmakordselt, või, harvadel juhtudel, kui inimese normaalimmunoglobuliini preparaati vahetatakse või kui viimasest infusioonist on möödunud pikk aeg.

Võimalikke tüsistusi saab sageli vältida, kui tagada, et:

- patsient ei ole tundlik inimese normaalimmunoglobuliini suhtes, manustades esialgu ravimit aeglaselt (0,3 ml/kg kehakaalu kohta tunnis);
- patsienti jälgitakse kogu infusiooni ajal tähelepanelikult võimalike sümptomite suhtes. Eelkõige tuleb potentsiaalsete kõrvaltoimete avastamiseks esimese infusiooni ajal ja esimese tunni jooksul pärast infusiooni jälgida patsiente, keda ei ole inimese normaalimmunoglobuliiniga varem ravitud või kellele on varem manustatud alternatiivset IVIg ravimit või kui viimasest infusioonist on möödunud pikk aeg. Kõiki teisi patsiente tuleb jälgida vähemalt 20 minutit pärast manustamist.

Kõrvaltoime tekkimisel tuleb aeglustada infusioonikiirust või infusioon lõpetada. Vajalik ravi sõltub kõrvaltoime olemusest ja raskusastmest.

Šoki korral tuleb rakendada standardset šokiravi.

Kõigil patsientidel on IVIg manustamise puhul nõutav:

- piisav hüdreerimine enne IVIg infusiooni alustamist;
- jälgida uriini eritumist;
- jälgida seerumi kreatiniinisaldusi;
- vältida lingudiureetikumide samaaegset kasutamist.

Ülitundlikkus

Tõelisi ülitundlikkusreaktsioone esineb harva. Neid võib esineda IgA-vastaste antikehadega patsientidel.

IVIg ei ole näidustatud selektiivse IgA puudulikkusega patsientidel, kui IgA puudulikkus on ainus oluline kõrvalekalle.

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

Trombemboolia

On olemas kliinilised tõendid seose kohta IVIg manustamise ja trombemboolsete sündmuste vahel, nagu müokardiinfarkt, aju veresoonekonna nähud (sh insult), kopsuarteri trombemboolia ja süvaveenitromboos, mida seostatakse riskiga patsientidel vere viskoossuse suhtelise suurenemisega immunoglobuliini kiirel manustamisel. Ettevaatlik tuleb olla IVIg infusiooni määramisel ja manustamisel ülekaalulistele patsientidele ja patsientidele, kellel esinevad eelnevad trombootiliste sündmuste riskitegureid (nt kõrge vanus, hüpertensioon, diabeet ja anamneesis veresoonte haigused või tromboosinähud; omandatud või pärilike trombofiilsete häiretega patsiendid; pikaajalise liikumatusena patsiendid; vere viskoossust suurendavate haigustega tugevalt hüpovoleemilised patsiendid).

Trombemboolsete kõrvaltoimete riskiga patsientidele tuleb IVIg preparaate manustada võimalikult väikese infusioonikiiruse ja annusega.

Äge neerupuudulikkus

IVIg-ravi saavate patsientide puhul on teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest. Enamikul juhtudel on tuvastatud riskitegurid, nagu olemasolev neerupuudulikkus, diabeet, hüpovoleemia, ülekaal, samaaegne nefrotoksiliste ravimite tarvitamine või vanus üle 65 aasta.

Neerukahjustuse korral tuleb kaaluda IVIg kasutamise lõpetamist. Kuigi neeru funktsioonihäirete ja ägeda neerupuudulikkuse teateid on seostatud paljude müügiloaga IVIg preparaatide kasutamisega, mis sisaldavad erinevaid abiaineid, nagu sahharoos, glükoos ja maltoos, oli üldarvust ebaoproportsionaalselt suurem osakaal preparaatidel, mis sisaldasid stabilisaatorina sahharoosi. Riskirühma patsientidel tuleb kaaluda nende IVIg preparaatide kasutamist, mis ei sisalda neid abiaineid. Gammplex 100 mg/ml ei sisalda sahharoosi, glükoosi ega maltoosi.

Trombemboolsete kõrvaltoimete riskiga patsientidele tuleb IVIg preparaate manustada võimalikult väikese infusioonikiiruse ja annusega.

Transfusiooniga seotud äge kopsukahjustus

Patsientidel, kellele on manustatud IVIg preparaate, on esinenud ülekanedega seotud ägeda kopsukahjustuse, s.t mittekardiogeense kopsuturse juhtumeid.

Aseptilise meningiidi sündroom (AMS)

IVIg-raviga seoses on teatatud aseptilise meningiidi sündroomi tekkimisest. IVIg-ravi lõpetamisel leevendusid aseptilise meningiidi sündroomi nähud mõne päeva jooksul ilma järelnähtudeta. IVIg-ravi järgselt tekkis sündroom tavaliselt mitme tunni kuni 2 päeva jooksul. Pea-seljaaju vedeliku uuringud on sageli positiivsed, pleotsütoos võib olla mitu tuhat raku mm³ kohta, valdavalt granulotsüütide seeriast, ja valgutased võivad suurenedada kuni mitmesaja milligrammini/dl.

Aseptilise meningiidi sündroom võib tekkida sagedamini suurte annustega (2 g/kg) IVIg-ravi korral.

Hemolüütiline aneemia

IVIg preparaadid võivad sisaldada veregrupi antikehasid, mis võivad toimida hemolüsiinidena ja kutsuda esile vere punaliblede *in vivo* kattumist immunoglobuliiniga, põhjustades otsest positiivset

antiglobuliini reaktsiooni (Coombsi test) ja harvadel juhtudel hemolüüsi. IVIg-ravi järgselt võib tekkida hemolüütiline aneemia vere punaliblede suurenenud sekvestratsiooni tõttu. IVIg-ravi saajaid tuleb jälgida hemolüüsi kliiniliste tunnuste ja sümptomite suhtes (vt lõik 4.8).

Mõju seroloogilistele analüüsidele

Mitmesuguste passiivselt üle kantud antikehade sisalduse mööduv suurenemine patsiendi veres pärast immunoglobuliini süstimist võib anda seroloogiliste analüüside ekslikult positiivseid tulemusi.

Erütrotsütaarsete antigeenide, nt A, B, D vastaste antikehade passiivne ülekandmine võib mõjutada teatavaid erütrotsütaarsete antikehade seroloogilisi analüüse, näiteks otsene antiglobuliini testi (DAT, otsene Coombsi test).

Ülekantavad haigustekitajad

Standardsed meetmed inimverest või -plasmast valmistatud ravimite kasutamisest põhjustatud infektsioonide ennetamiseks hõlmavad doonorite valikut, iga doonorvere ja plasmakogumite skriinimist konkreetsete infektsioonimarkerite suhtes ning tootmisprotsessi efektiivsete etappide lisamist viiruste inaktiveerimiseks/eemaldamiseks. Samas ei saa nakkusetekitajate ülekandumise võimalust inimverest või -plasmast valmistatud ravimite manustamisel täielikult välistada. See kehtib ka tundmatute või uute viiruste ja teiste patogeenide kohta.

Kasutusele võetud meetmeid loetakse efektiivseteks kestaga viiruste, nt inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), B-hepatiidi viiruse (HBV) ja C-hepatiidi viiruse (HCV) ning kestata A-hepatiidi viiruse ja parvoviirus B19 suhtes.

A-hepatiidi või parvoviirus B19 mitteülekandumise kohta immunoglobuliinidega on kindlustunnet võimaldavaid kliinilisi kogemusi ning eeldatakse, et ka antikehade sisaldus aitab oluliselt suurendada viirusohutust.

Gammplex 100 mg/ml manustamisel patsiendile on tungivalt soovitatav iga kord märkida üles ravimi nimetus ja partii number, et ravimi partiid oleks võimalik patsiendiga seostada.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksakahjustusega patsientidele ei ole erilisi hoiatusi ega ettevaatusabinõusid ette nähtud.

Lapsed

Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud on kohaldatavad nii täiskasvanute kui ka laste suhtes.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nõrgestatud elusviiruseid sisaldavad vaktsiinid

Immunoglobuliinide manustamine võib vähendada nõrgestatud elusviiruse vaktsiinide, nagu leetrite, punetiste, mumpsu ja tuulerõugete vaktsiinide efektiivsust vähemalt 6 nädala ja kuni 3 kuu vältel. Pärast selle ravimi manustamist peab jääma nõrgestatud elusviiruse vaktsiiniga vaktsineerimiseni vähemalt 3-kuuline intervall. Leetrite puhul võib see vähenemine püsida kuni 1 aasta. Seetõttu tuleb leetrivaktsiini saajaid kontrollida antikehade suhtes.

Lapsed

Koostoimeid ei ole uuritud. Täiskasvanute kohta teatatud koostoimed on kohaldatavad ka laste suhtes.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Selle ravimi kasutamise ohutust raseduse ajal ei ole kontrollitud kliinilistes uuringutes kindlaks määratud ja seepärast tuleb seda rasedatele ja imetavatele emadele manustada ettevaatusega. IVIg preparaadid läbivad platsenta, läbiva aine kogus suureneb kolmandas trimestris. Immunoglobuliinidega omandatud kliinilised kogemused näitavad, et kahjulikku toimet raseduse kulule ega lootele või vastsündinule ei ole ette näha.

Imetamine

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

Fertiilsus

Kliinilised kogemused immunoglobuliinidega ei näita kahjulikku mõju fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Gammplex 100 mg/ml mõningad kõrvaltoimed võivad kahjustada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiendid, kellel tekib ravi ajal kõrvaltoimeid, peavad enne autojuhtimist või masinate käsitlemist ootama kõrvaltoimete möödumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Vahel võib esineda selliseid kõrvaltoimeid nagu külmavärinad, peavalu, pearinglus, palavik, oksendamine, allergilised reaktsioonid, iiveldus, artralgia, madal vererõhk ja mõõdukas alaseljavalu.

Inimese normaalimmunoglobuliinid võivad harva põhjustada vererõhu järsku langust ja üksikjuhtudel anafülaktilist šokki, isegi kui patsiendil ei ole varem selle manustamisel ülitundlikkust tekkinud.

Seoses inimese normaalimmunoglobuliini kasutamisega on teatatud pöörduva aseptilise meningiidi juhtudest ja harvadel juhtudel mööduvatest nahareaktsioonidest (sealhulgas naha erütematoosluupus – esinemissagedus teadmata). Patsientidel on täheldatud pöörduvaid hemolüütilisi reaktsioone, eelkõige A-, B- ja AB-veregrupiga patsientidel. Pärast suures annuses IVIg-ravi saamist võib harva tekkida ülekannet vajav hemolüütiline aneemia (vt lõik 4.4).

Täheldatud on seerumi kreatiniinisalduse suurenemist ja/või ägedat neerupuudulikkust.

Väga harva: trombemboolilised reaktsioonid, nagu müokardiinfarkt, insult, kopsuarteri trombemboolia ja süvaveenitromboosid.

Ohutusteavet ülekantavate haigustekitajate kohta vt lõik 4.4.

Kõrvaltoimete tabel

Allpool esitatud tabel on koostatud MedDRA organsüsteemide klassifikatsiooni alusel (organsüsteemide ja eelistatava termini tasandil).

Esinemissagedust on hinnatud järgmiste rühmadena: 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).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimete esinemissagedus Gammaplexi kliinilistes uuringutes.

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Vedelikupeetus, dehüdratsioon	Sage
	Söögiisu halvenemine, rauapuudus	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage
	Pearinglus	Sage
	Migreen, hüpesteesia, paresteesia, letargia	Aeg-ajalt
Kõrva ja labürindi kahjustused	Vertiigo	Sage
	Tinnitus	Aeg-ajalt
Südame häired	Südamepekslemine, tahhükardia	Sage
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon, hüpotensioon	Sage
	Tromboos, kuumahood	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninakinnisus	Sage
	Bronhospasm, ninaverejooks, kõri-neeluvalu	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus, kõhuvalu	Sage
	Kõhupuhitus, kõhukinnisus, stomatiit	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Multiformne erüteem, nõgestõbi, sügelus	Aeg-ajalt
	Naha erütematoosluupus	Teadmata
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Artralgia, müalgia, lihasspasmid, seljavalu, kaelavalu	Sage
	Lihaskoe jäikus, jäsemevalu	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Väga sage
	Külmavärinad, ebamugavustunne/valu rinnus, väsimus, asteenia, reaktsioon infusioonikohal, valu	Sage
Uuringud	Otsene Coombsi test positiivne, aneemia / hemoglobiinitaseme langus	Sage
	Erütrotsüütidevastaste antikehade test positiivne, vere valgeliblede arvu vähenemine, uriini hemosideriini test positiivne, mao pH-taseme langus	Aeg-ajalt

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Mitte ükski Gammaplexi kasutamisel esinenud kõrvaltoime ei vaja eraldi kirjeldamist.

Lapsed

Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on lastel eeldatavalt sarnane täiskasvanutega. Gammaplexi kliinilistes uuringutes ei ole osalenud lapsed vanuses 0 kuni < 2 aastat.

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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine võib põhjustada vedeliku ülekoormust ja hüperviskoossust, eriti riskirühma kuuluvatel patsientidel, sealhulgas eakatel või südame- või neerukahjustusega patsientidel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Inimese normaalimmunoglobuliin sisaldab peamiselt immunoglobuliin G-d (IgG), millel on lai haigustekitajatevastaste antikehade spekter.

Inimese normaalimmunoglobuliin sisaldab normaalpopulatsioonis esinevaid IgG antikehi. Tavaliselt valmistatakse preparaat mitte vähem kui 1000 annetuse ühendatud plasmast. Selle immunoglobuliin G alaklasside jaotus on proportsionaalselt lähedane inimplasma omale. Selle ravimi adekvaatsed annused võivad tõsta ebanormaalselt madalad immunoglobuliin G tasemed normaalvahemikku.

Toimemehhanism teiste näidustuste korral peale asendusravi ei ole täielikult välja selgitatud, kuid on seotud immunomoduleeriva toimega.

GMX01

III faasi mitmekeskuselises, randomiseerimiseta avatud uuringus 50 valdavalt täiskasvanud osalejaga, kellel olid primaarse immuunpuudulikkusega seotud haigused, manustati Gammplex 5% infusiooni annuses 300...800 mg/kg iga 21 või 28 päeva järel ning järeldati, et Gammplex 5% taluti hästi ja see oli efektiivne ning seega sobis primaarse immuunpuudulikkusega seotud haigustega uuringus osalejate raviks. 12-kuulise ravi jooksul ei esinenud tõsiseid ägedaid bakteriaalseid infektsioone ning kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid peavalu (18 patsiendil), iiveldus (6 patsiendil), palavik (6 patsiendil) ja väsimus (6 patsiendil).

GMX02

Hilisemas III faasi avatud, mitmekeskuselises kliinilises uuringus, milles uuriti Gammplex 5% ohutust ja efektiivsust infundeerimisel annuses 1 g/kg ööpäevas kahel järjestikusel päeval 35 osalejale, kellel oli krooniline immuuntrombotsütopeeniline purpur (ITP), oli ravi Gammplex 5%-ga efektiivne ja seega oli sellel efektiivne immuunsust moduleeriv toime. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid peavalu (10 patsiendil), oksendamine (6 patsiendil) ja palavik (5 patsiendil).

GMX07

Mitmekeskuseline III faasi uuring kahel primaarse immuunpuudulikkusega seotud haigustega populatsioonil: täiskasvanud ja lapsed. Uuringu ülesehitus täiskasvanute kohordi puhul (> 16 aastat), mis oli randomiseeritud, kahe perioodiga ristuvuuring, erines laste uuringu ülesehitusest (ühe ravirühmaga mittevõrdlev uuring). Kõik uuringus osalejad said vähemalt viis Gammplex 100 mg/ml infusiooni ja kõigile patsientidele vanuses > 16 aastat manustati lisaks vähemalt viis Gammplex 5% infusiooni. Uuringus osalejatele manustati annused 21- või 28-päevaste intervallidega; farmakokineetiliste infusioonide annused olid Gammplex 100 mg/ml puhul 254... 794 mg/kg ja Gammplex 5% puhul 269...786 mg/kg. Kokkuvõttes oli nende patsientide osakaal, kellel tekkis kõrvaltoimeid, kahe koostise puhul sarnane; Gammplex 100 mg/ml kasutamisel kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid peavalu (14,9% patsientidest), migreen ja palavik (kumbagi 6,4%-l patsientidest).

Lapsed

Eelnimetatud uuringus GMX01 osalesid primaarse immuunpuudulikkusega seotud haigustega valdavalt täiskasvanud ja seitse patsienti vanuses alla 18 aasta (9...17 aastat, kaasa arvatud). Mitte ühelgi uuringus osalenud lapsel tõsiseid kõrvaltoimeid ei esinenud.

Eelnimetatud uuringus GMX02 immuuntrombotsütopeenilise purpuri näidustusel osales kolm isikut vanuses alla 18 aasta (6...17 aastat, kaasa arvatud). Ühel uuringus osalenud (kuueaastasel) lapsel tekkis tõsine kõrvaltoime (peavalu koos oksendamise ja dehüdratsiooniga).

GMX04

III faasi mitmekeskeselises, randomiseerimiseta avatud uuringus 25 lapse ja noorukiga (vanuses 3...16 aastat, kaasa arvatud), kellel olid primaarse immuunpuudulikkusega seotud haigused, manustati Gammplex 5% infusiooni annuses 300 kuni 800 mg/kg iga 21 või 28 päeva järel ning järeldati, et Gammplex 5% taluti hästi ja see oli efektiivne primaarse immuunpuudulikkusega seotud haigustega laste raviks. 12-kuulise ravi jooksul esines kaks tõsist ägedat bakteriaalset infektsiooni ning kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid peavalu (8 patsiendil), hüpotensioon (4 patsiendil), palavik (3 patsiendil) ja tahhükardia (3 patsiendil).

GMX07

Lapsed liigitati analüüsis patsientideks vanuses < 18 aastat. Laste osakaal, kellel tekkis Gammplex 100 mg/ml kasutamisel kõrvaltoimeid (7/17; 41,2%), oli veidi suurem kui täiskasvanute puhul (9/30; 30,0%), kuid mõlemas vanuserühmas oli kõige sagedamini esinenud kõrvaltoime peavalu. Palavikku esines 2 lapsel (11,8%). Kõiki muid lastel esinenud kõrvaltoimeid ei esinenud rohkem kui ühel patsiendil.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Inimese normaalimmunoglobuliin on pärast intravenooset manustamist kohe ja täielikult biosaadav ravimi saaja vereringes. See jaotub suhteliselt kiiresti plasma ja ekstravaskulaarse vedeliku vahel, pärast ligikaudu 3...5 päeva möödumist saavutatakse intra- ja ekstravaskulaarsete ruumide vahel tasakaal. Inimese normaalimmunoglobuliini poolväärtusaeg on täiskasvanutel (> 18 aastat) ligikaudu 31,4 päeva (vahemikus 19,7...53,8 päeva). See poolväärtusaeg võib patsienditi erineda, eelkõige primaarse immuunpuudulikkuse korral.

IgG ja IgG-kompleksid lagunevad retikuloendoteliaalsüsteemi rakkudes.

Lapsed

Gammplex 100 mg/ml poolväärtusaeg lastel (vanuses < 18 aastat) on sarnaselt täiskasvanutega (vt eespool) ligikaudu 31,0 päeva (vahemikus 17,0...50,4 päeva).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Immunoglobuliinid on inimkeha normaalsed koostisained, mistõttu toksilisuse testimine heteroloogsetel liikidel ei ole asjakohane. Gammplex sisaldab kõrgpuhastatud immunoglobuliine ja seda on testitud mittekliinilistes hemodünaamilise jälgimise uuringutes. Kliiniliselt kasutatavate infusioonikiirustega sarnaste kiiruste kasutamisel toimeid vererõhule ega südame löögisagedusele ei esinenud. Suuremate infusioonikiiruste või kliiniliselt kasutatavatest ligikaudu 2...7 korda suuremate infusioonikiiruste korral täheldati hüpertensiivset toimet. Muid mittekliinilisi uuringuid ei ole läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glütsiin
Polüsorbaat 80
Süstevesi

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Gammplex 100 mg/ml tuleb kasutada kohe pärast avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

50 ml, 100 ml või 200 ml lahust II tüüpi klaasviaalis, halobutüülist punnkorgiga.

Pakendi suurused

1 viaal (50 ml või 100 ml või 200 ml)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist tuleb ravim soojendada toa- või kehatemperatuurini.

Hägust või sademega lahust ei tohi kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BPL Bioproducts Laboratory GmbH
Dornhofstraße
63263 Neu-Isenburg
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

970118

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.09.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

jaanur 2021

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Ravimiameti kodulehel: www.ravimiamet.ee