

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

OCTAGAM, 50 mg/ml infusioonilahus

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Inimese normaalimmunoglobuliin (IVIg)

Üks ml sisaldab:

inimese normaalimmunoglobuliin 50 mg  
(puhtusaste: vähemalt 95% IgG)

Üks 20 ml vial sisaldab 1 g inimese normaalimmunoglobuliini.

Üks 50 ml pudel sisaldab 2,5 g inimese normaalimmunoglobuliini.

Üks 100 ml pudel sisaldab 5 g inimese normaalimmunoglobuliini.

Üks 200 ml pudel sisaldab 10 g inimese normaalimmunoglobuliini.

Üks 500 ml pudel sisaldab 25 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 on 200 mikrogrammi/ml.

Valmistatud inimdoonorite vereplasmast.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab 35 mg naatriumi ühes 100 ml vialis, mis on võrdne 1,75% 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 5,1...6,0; 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 kelle 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.

#### **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 määratlusele lõigus 4.1)*

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

IgG minimaalseid kontsentratsioone tuleb mõõta ning hinnata koos 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*

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

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

Raviefekti peab hindama iga ravitsükli järel. Kui 6-kuulise ravi järel ravitoimet ei ole, tuleb ravi katkestada.

Kui ravi on efektiivne, otsustab arst pikaajalise ravi kasutamise lähtuvalt patsiendi ravitulemusest ja säilitusravi efektiivsusest. Annust ja manustamisintervalli peab kohandama konkreetse patsiendi haiguskulust lähtuvalt.

### *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.

Raviefekti peab hindama iga ravitsükli järel. Kui 6-kuulise ravi järel ravitoimet ei ole, tuleb ravi katkestada.

Kui ravi on efektiivne, otsustab arst pikaajalise ravi kasutamise lähtuvalt patsiendi ravitulemusest ja säilitusravi efektiivsusest. Annust ja manustamisintervalli peab kohandama konkreetse patsiendi haiguskulust lähtuvalt.

Kokkuvõtte annustamissoovitustest on alljärgnevas tabelis:

<b>Näidustus</b>	<b>Annus</b>	<b>Süstete sagedus</b>
<b>Asendusravi</b>		
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
<b>Immunomodulatsioon</b>		
Primaarne immuuntrombotsütopeenia	0,8...1 g/kg  või  0,4 g/kg/ööpäev	esimesel päeval, võib korrata üks kord 3 ööpäeva jooksul  2...5 ööpäeva
Guillani-Barré sündroom	0,4 g/kg/ööpäev	5 ööpäeva
Kawasaki tõbi	2,0 g/kg	ühe annusena koos atsetüülsalitsüülhappega
Krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüradikuloneuropaatia	Algannus 2 g/kg  Säilitusannus: 1 g/kg	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

### *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 tuleb manustada intravenoosse infusioonina algiirusega 1 ml/kg kehakaalu kohta tunnis 30 minuti jooksul. Vt lõik 4.4. Kõrvaltoime tekkel peab kas vähendama manustamiskiirust või infusiooni lõpetama. Sõltuvalt patsiendi taluvusest, võib manustamiskiirust järk-järgult suurendada kuni maksimaalse manustamiskiiruseni 5 ml/kg kehakaalu kohta tunnis.

Enne ja pärast OCTAGAM'i manustamist võib infusioonisüsteemi voolutada kas 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 abiainaena maltoosi 100 mg/ml. Maltoosi mõju vere glükoosisisalduse mõõtmisele võib anda kõrge valenäidu ja tuua kaasa insuliini ebaõige manustamise, mis võib viia eluohtliku hüpoglükeemia ja surmani. Samuti võivad tegelikud hüpoglükeemia juhud jääda ravimata, kui kõrged valenäidud varjavad hüpoglükeemilist seisundit (vt lõik 4.5). Ägeda neerupuudulikkuse kohta vt allpool.

### *Jälgitavus*

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parendamiseks peab selgelt üles märkima iga manustatud ravimpreparaadi nime ja partii numbr.

### *Ettevaatusabinõud kasutamisel*

Võimalikke tüsistusi saab sageli vältida, kui:

- veenduda, et patsient ei ole tundlik inimese normaalimmunoglobuliini suhtes, süstides ravimit esialgu aeglaselt (1 ml/kg tunnis);
- 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 möödas 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 möödas 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.

#### Trombemboolia

Kliiniliselt on tõestatud seos inimese normaalimmunoglobuliini intravenoosse manustamise ja trombemboolsete tüsistuste vahel, nt müokardiinfarkt, tserebrovaskulaarne episood (k.a insult), kopsuarteri emboolia ja süvaveenitromboos, 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, suhkruhaigus ja anamneesis veresoonte haigused või trombootilised episoodid, omandatud või päriliku trombofiiliaga patsiendid, pikaajaliselt liikumatud patsiendid, raskelt hüpovoleemilised patsiendid, vere viskoossust suurendavate haigustega patsiendid).

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

#### Äge neerupuudulikkus

Inimese normaalimmunoglobuliiniga ravitaval 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 patsientidele tuleb inimese normaalimmunoglobuliini preparaate manustada minimaalse 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 ebaproportsionaalselt suure osa. Riskirühma patsientidel tuleb kaaluda selliseid abiaineid mittedisaldavate inimese normaalimmunoglobuliini preparaatide kasutamist. OCTAGAM 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 granulotsütaarsest 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 mittekardeogeense 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, tahhüspnoe, 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 analüüsides.

Erütrotsütaarse antigeenide, nt A-, B- või D-vastaste antikehade passiivne ülekandmine võib mõjutada erütrotsütaarse antikehade määramise seroloogilisi analüüse, nt otsene antiglobuliini test (DAT, otsene Coombs'i test).

### Ülekantavad haigusetkitajad

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 haigusetkitajate ülekandumise võimalust. See kehtib ka seni tundmatute või uute viiruste ning teiste haigusetkitajate kohta.

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 teatud koostisosade kohta

Ravim sisaldab 35 mg naatriumi ühes 100 ml viaalis, mis on võrdne 1,75% WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

#### Erütrotsüütide settekiiruse (eksitav) kiirenemine

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

#### Tsirkulatoorne (mahu) ülekoormus

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

#### Süstekoha paiksed reaktsioonid

Täheldatud on paikseid reaktsioone süstekohal, k.a ekstravasatsioon, 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 vaktsineeritavatel kontrollida vastavaid antikehi.

#### Lingudiureetikumid

Vältida lingudiureetikumide samaaegset manustamist.

#### Vere glükoosisisalduse määramine

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

Veendumaks selles, et süsteem sobib kasutamiseks maltoosi sisaldavate parenteraalsete preparaatide kasutamise korral, tuleb tooteinfoga, sealhulgas testribade kohta käivaga, hoolikalt tutvuda. Vähimagi kahtluse korral toote sobilikkuses kasutamiseks koos maltoosi sisaldavate parenteraalsete 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 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 normaalimmunoglobuliinide põhjustatud kõrvaltoimed (esinemissageduse vähenemise järjekorras) on muuhulgas (vt ka lõik 4.4):

- külmavärinad, peavalu, pööritustunne, palavik, oksendamine, allergilised reaktsioonid, iiveldus, liigesevalu, madal vererõhk ja mõõdukas alaseljavalu;
- pöörduvad 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 naha erütematoosluupus – esinemissagedus teadmata);
- (väga harva) trombemboolsed reaktsioonid, nt müokardiinfarkt, insult, kopsuarteri trombemboolia, süvaveenitromboos;
- pöörduva 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'iga:

<b>MedDRA organsüsteemi klass vastavalt järjestusele:</b>	<b>Kõrvaltoime</b>	<b>Esinemissagedus patsiendi kohta</b>	<b>Esinemissagedus infusiooni kohta</b>
Vere ja lümfisüsteemi häired	leukopeenia	aeg-ajalt	aeg-ajalt



Immuunsüsteemi häired (vt lõik 4.4)	ülitundlikkus	väga sage	sage
Närvisüsteemi häired	peavalu	väga sage	sage
Südame häired	tahhükardia	aeg-ajalt	aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	hüpertensioon	sage	aeg-ajalt
Seedetrakti häired	iiiveldus; oksendamine	sage sage	aeg-ajalt aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	seljavalu	sage	aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	palavik; väsimus; süstekoha reaktsioon; külmavärinad; valu rindkeres	sage sage sage sage aeg-ajalt	aeg-ajalt aeg-ajalt aeg-ajalt aeg-ajalt aeg-ajalt
Uuringud	maksaensüümide suurenenud aktiivsus	sage	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 (eelisttermini 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	tserebrovaskulaarne haigusjuht (vt lõik 4.4); aseptiline meningiit; teadvusekadu; kõnehäired; migreen; pööratustunne; hüpesteesia; paresteesia valguskartus; värisemine	teadmata teadmata teadmata teadmata 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	tromboos (vt 4.4); tsirkulatoorne kollaps; perifeerse vereringe puudulikkus; veenipõletik; hüpotensioon; kahvatus	teadmata teadmata teadmata teadmata teadmata teadmata

<b>MedDRA organsüsteemi klass vastavalt järjestusele:</b>	<b>Kõrvaltoime (eelitermini tasemel)</b>	<b>Sagedus</b>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	hingamispuudulikkus; kopsuarteri emboolia (vt lõik 4.4); kopsuturse; bronhospasm; hüpkopsia; düspnoe; köha	teadmata 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
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	artralgia; müalgia valu jäsemetes kaelavalu; lihasspasmid; lihasnõrkus; luu- ja lihaskonna jäikus	teadmata teadmata teadmata 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; nahaõhetus; külmatunne; kuumatunne; hüperhidroos; halb enesetunne; ebamugavustunne rindkeres; jõuetus; väsimus; põletustunne	teadmata teadmata teadmata teadmata teadmata teadmata teadmata teadmata teadmata teadmata
Uuringud	valepositiivne vere glükoosisisalduse väärtus (vt lõik 4.4)	teadmata

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Valitud kõrvaltoimete, näiteks ülitundlikkureaktsioonide, trombemboolia nähtude, 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 müügiloa 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 immunoglobuliin 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% (100 mg/ml) efektiivsust ja ohutust idiopaatilise immuutrombotsütopeeniaga (ITP) patsientidel. OCTAGAM 10% (100 mg/ml) 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 kõigi analüüsitud peale kokku 80% (95% usaldusvahemik 73...87%). Kahes kohordis olid kliinilise ravivastuse määrad sarnased: 82% kroonilise ITP-ga patsientide kohordis ja 78% esmaselt diagnoositud ITP-ga patsientide kohordis. Ravivastuse saanutel oli trombotsüütide ravile reagerimise mediaanne aeg 2 päeva (vahemik 1...6 päeva).

Üldine maksimaalne infusioonikiirus oli 0,12 ml/kg/min. Nende uuritavate rühmas, kus oli lubatud kasutada maksimaalset infusioonikiirust 0,12 ml/kg/min (n = 90), saavutati infusiooni maksimaalne mediaanne kiirus 0,12 ml/kg/min (keskmine 0,10 ml/kg/min). Ravimiga seotud kõrvaltoimeid esines kokku 55% uuritavatest, esinemissagedused oli nii kroonilise ITP-ga kui ka esmaselt diagnoositud ITP-ga patsientide kohordides sarnased. Kõik ravimiga seotud kõrvaltoimed olid kerged või mõõdukad ja kõik need taandusid. Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid peavalu, südame löögisageduse suurenemine (teatada tuli kõigist südame löögisageduse muutustest, ka väikestest, mis olid > 10 lööki/min) ja pürektsia. Infusiooni ajal või 1 tunni jooksul pärast infusiooni kiirusega ≤ 0,08 ml/kg/min esines ravimiga ja infusiooniga seotud kõrvaltoimeid 32 uuritaval 116-st (28%), samas kui ainult 6 uuritaval 54-st (11%) esinesid need kõrvaltoimed infusioonikiiruse 0,12 ml/kg/min puhul (kui kõrvaltoime tekkis pärast infusiooni lõppu, seostati see kõrvaltoime viimati kasutatud infusioonikiirusega). Seoses uuringuravimi manustamisega ei ilmnunud 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 (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP) raviti OCTAGAM 50 mg/ml 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 50 mg/ml infusioonilahusega (2. rühm). 3. rühmas olid 13 muud patsienti, keda oli eelnevalt ravitud immunoglobuliinidega (immunoglobuliine manustati 12 nädala jooksul enne OCTAGAM 50 mg/ml 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 CIPD uuringutes. Patsientidel vanuses üle 65 aasta oli ravivastuse määr väiksem kui noorematel patsientidel. See on kooskõlas avaldatud andmetega.

### Lapsed

OCTAGAM'i uuriti prospektiivses avatud III faasi uuringus 17 lapsel ja noorukil (mediaanne vanus 14,0 aastat; vahemik 10,5...16,8), kellel olid erinevad primaarse immuunpuudulikkuse vormid. Eelnevalt ravi saanud patsientidele manustati 0,2 g/kg iga 3 nädala järel 6-kuulise uuringuperioodi jooksul. Eelnevalt ravimata patsientidele manustati esimese 3 kuu jooksul 0,4 g/kg iga 3 nädala järel ja seejärel 0,2 g/kg ülejäänud uuringuperioodil. Annust kohandati, et saavutada IgG sisaldus vähemalt 4 g/l.

- Koolist puudunud päevade arv oli 11,2 päeva patsiendi kohta aastas.
- Palavikuga päevade arv oli 4,1 päeva patsiendi kohta aastas.
- Antibiootikumide tarbimise päevade arv oli 19,3 päeva patsiendi kohta aastas.
- Infektsioonidega päevade arv oli 29,1 päeva patsiendi kohta aastas.

Infektsioonide tõsidust hinnati kergeks. Ei täheldatud ühtki hospitaliseerimist põhjustanud rasket infektsiooni.

## **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 poolväärtusaeg on immuunpuudulikkusega patsientidel vahemikus 26...41 ööpäeva. Poolväärtusaeg võib patsienditi erineda, seda eriti primaarse immuunpuudulikkuse korral.

IgG ja IgG-komplekside lõhustamine toimub retikuloendoteliaalsüsteemi rakkudes.

### Lapsed

OCTAGAM'i uuriti prospektiivses avatud III faasi uuringus 17 lapsel ja noorukil (mediaanne vanus 14,0 aastat; vahemik 10,5...16,8), kellel olid erinevad primaarse immuunpuudulikkuse vormid.

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 keskmine lõplik poolväärtusaeg oli  $35,9 \pm 10,8$  päeva, mediaaniga 34 päeva. Kogu IgG keskmine 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. Korduvmanustamise toksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse uuringud loomadel ei oma mõtet võõrvalgu 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           100 mg/ml  
Süstevesi        1 ml

### **6.2 Sobimatus**

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

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.

Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

Mitte kasutada pärast kõlblikkusaja lõppu.

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

<i>Pakendi suurus</i>	<i>Sisu</i>	<i>Pakend</i>
OCTAGAM 1 g	20 ml	30 ml süsteviaal
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
OCTAGAM 2 x 10 g	2 x 200 ml	2 x 250 ml infusioonipudel
OCTAGAM 3 x 10 g	3 x 200 ml	3 x 250 ml infusioonipudel
OCTAGAM 25 g	500 ml	500 ml infusioonipudel

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Viaalid/pudelikud on valmistatud II tüüpi klaasist ning on suletud bromobutüülkummist punnkorgiga.

OCTAGAM'i pakendi komponendid on lateksivabad.

### **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.

Bakteriaalse saastumise ohu tõttu tuleb kogu allesjäänud ravim hävitada.

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**

414603

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.10.2018

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

august 2020