

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

OCTAGAM 50 mg/ml, infuusioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)

1 ml sisältää:

Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg) 50 mg/ml

(puhtaus vähintään 95 % IgG:tä)

Kukin 20 ml:n injektiopullo sisältää 1 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Kukin 50 ml:n pullo sisältää 2,5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Kukin 60 ml:n pullo sisältää 5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Kukin 100 ml:n pullo sisältää 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Kukin 200 ml:n pullo sisältää 25 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

IgG-alaluokkien jakauma (likiarvot):

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

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

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

IgG<sub>4</sub> noin 1 %.

Maksimi IgA-pitoisuus on 200 mikrogrammaa/ml.

Valmistettu ihmisluovuttajien plasmasta.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 35 mg natriumia 100 ml:ssa, mikä on 1,75 % Maailman terveysjärjestön (WHO) suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisilla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Nestemäinen valmiste on kirkasta tai hieman opaaliin vivahtavaa ja väritöntä tai hieman kellertävää.

Nestemäisen valmisteen pH-arvo on 5,1–6,0, osmolaliteetti on  $\geq 240$  mosmol/kg.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

***Korvaushoito aikuisille sekä lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaille):***

- Primaarit immuunipuutosoireyhtymät (PID), joihin liittyy heikentynyt vasta-ainemuodostus.
- Sekundaariset vasta-ainepuutokset (SID) potilailla, jotka kärsivät vaikeista tai toistuvista infektioista, joilla mikrobilääkehoito ei ole tehokas ja joilla on **joko todettu spesifinen vasta-aineiden vajaatoiminta (PSAF)\*** tai seerumin IgG-pitoisuus  $<4$  g/l.

\*PSAF=potilaan IgG-vasta-ainetiitteri ei nouse vähintään kaksinkertaiseksi pneumokokin polysakkaridi- ja polypeptidiantigeeneilla rokottamisen jälkeen.

#### ***Immunomodulaatio aikuisille, lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaille):***

- Primääri immuunitrombosytopenia (ITP) potilailla, joilla on suuri verenvuotoriski, tai trombosyyttimäärän korjaamiseen ennen leikkausta.
- Guillain-Barrén oireyhtymä
- Kawasakin tauti (yhdistettynä asetyylisalisyylihappoon; ks. kohta 4.2)
- Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia.
- Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN).

## **4.2 Annostus ja antotapa**

Korvaushoito on aloitettava ja hoitoa on seurattava immuunipuutostilojen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

### **Annostus**

Annos ja annostusohjelma riippuvat käyttöaiheesta.

Annosta voidaan joutua säätämään kullekin potilaalle yksilöllisesti kliinisen vasteen mukaan. Kehon painoon perustuvaa annosta voidaan joutua säätämään ali- ja ylipainoisilla potilailla. Ylipainoisilla potilailla annoksen perustana on käytettävä fysiologista kehon standardipainoa.

Seuraavat annossuositukset ovat ohjeellisia.

#### Korvaushoito primääreissä immuunipuutosoireyhtymissä:

Annostus toteutetaan siten, että pienimmät IgG-arvot (ennen seuraavaa infuusiota) olisivat vähintään 6 g/l tai ikäryhmän mukaisen viitealueen sisällä. Tasapaino (IgG-pitoisuuden tasapainotila) saavutetaan 3–6 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Suositeltu aloitusannos on 0,4–0,8 g/kg kerta-annoksena, ja sen jälkeen annetaan vähintään 0,2 g/kg joka 3.–4. viikko.

- Minimipitoisuuden 6 g/l saavuttamiseen vaadittava annos on 0,2–0,8 g/kg/kuukausi.
- Kun vakaa tila on saavutettu, annosväli on 3–4 viikkoa.
- IgG-minimipitoisuudet on mitattava ja arvioitava infektioiden esiintymisen yhteydessä. Bakteeri-infektioiden määrän pienentämiseksi voi olla tarpeen suurentaa annostusta ja pyrkiä korkeampiin minimipitoisuuksiin.

#### *Sekundaariset vasta-ainepuutokset (kuten kohdassa 4.1 on määritelty)*

Suosittelun annos on 0,2–0,4 g/kg joka 3.–4. viikko.

IgG-minimipitoisuudet on mitattava ja arvioitava infektioiden esiintymisen yhteydessä. Annosta on säädettävä tarpeen mukaan, jotta saavutetaan optimaalinen suoja infektiolta: jatkuvasta infektiosta kärsivillä potilailla nostaminen voi olla tarpeen tai annoksen pienentämistä voidaan harkita, kun potilas pysyy infektiovapaana.

#### Primääri immuunitrombosytopenia (ITP):

Hoitoaikatauluissa on kaksi vaihtoehtoa:

- 0,8–1g/kg ensimmäisenä päivänä; tämä annos voidaan toistaa kerran kolmen vuorokauden kuluessa.
- 0,4 g/kg annettuna päivittäin 2–5 päivän ajan.  
Hoito voidaan toistaa, jos tauti uusiutuu.

#### Guillain-Barrén oireyhtymä:

- 0,4 g/kg/pv 5 päivän ajan (relapsin tapahtuessa annostelu mahdollisesti toistetaan).

#### Kawasakin tauti:

- Potilaille annetaan kerta-annoksena 2,0 g/kg. Potilaiden tulee saada samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa.

Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia:

Aloitusannos: 2 g/kg jaettuna 2–5 peräkkäiselle päivälle.

Ylläpitoannos:

1 g/kg 1–2 peräkkäisen päivän ajan joka 3. viikko.

Hoidon tehoa on arvioitava jokaisen syklin jälkeen: jos hoidon tehoa ei havaita 6 kuukauden aikana, hoito on lopetettava.

Jos hoito on tehokas, lääkärin on harkittava pitkäaikaista hoitoa potilaan vasteen ja ylläpitoavasteen perusteella. Annostelu ja antoväli on sovittava sairauden yksilöllisen kulun mukaan.

Multifokaalinen motorinen neuropatia

Aloitusannos: 2 g/kg annettuna 2–5 peräkkäisen päivän aikana.

Ylläpitoannos: 1 g/kg joka 2.–4. viikko tai 2 g/kg joka 4.–8. viikko.

Hoidon tehoa on arvioitava jokaisen syklin jälkeen: jos hoidon tehoa ei havaita 6 kuukauden aikana, hoito on lopetettava.

Jos hoito on tehokas, lääkärin on harkittava pitkäaikaista hoitoa potilaan vasteen ja ylläpitoavasteen perusteella. Annostelu ja antoväli on sovittava sairauden yksilöllisen kulun mukaan.

Seuraavassa taulukossa on tiivistelmä suositellusta annostuksesta:

Käyttöaihe	Annos	Annostelutiheys
Korvaushoito:		
Primäärit vasta-ainepuutos-oireyhtymät	Aloitusannos: 0,4–0,8 g/kg  Ylläpitoannos: 0,2–0,8 g/kg	joka 3.–4. viikko
Sekundaariset vasta-ainepuutokset (kuten kohdassa 4.1 on määritelty)	0,2–0,4 g/kg	joka 3.–4. viikko
Immunomodulaatio:		
Primääri immunitrombosytopenia (ITP)	0,8–1,0 g/kg  tai  0,4 g/kg/vrk	1. päivänä ja mahdollisesti uudestaan 3 vuorokauden kuluttua  2–5 vuorokauden ajan
Guillain-Barrén oireyhtymä	0,4 g/kg/vrk	5 vuorokauden ajan
Kawasakin tauti	2 g/kg	yhtenä annoksena yhdistettynä asetyylisalisyylihappoon
Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikulo-neuropatia (CIDP)	Aloitusannos: 2 g/kg  Ylläpitoannos: 1 g/kg	jaettuina annoksina 2–5 peräkkäisen päivän ajan  joka 3. viikko 1–2 päivän aikana

Käyttöaihe	Annos	Annoste lutiheys
Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN)	Aloituseros:	
	2 g/kg	2–5 peräkkäisen päivän ajan
	Ylläpitoannos:	
	1 g/kg	joka 2.–4. viikko
	tai	tai
	2 g/kg	joka 4.–8. viikko 2–5 päivän aikana

#### *Pediatriset potilaat*

Lasten ja nuorten (0–18-vuotiaiden) annos ei eroa aikuisten annoksesta, koska kaikkien käyttöaiheiden annos on annettu kehon painon mukaan ja annosta säädelään edellä mainittujen sairauksien kliinisten tulosten perusteella.

#### Maksan vajaatoiminta

Saatavilla ei ole näyttöä, joka edellyttäisi annoksen muuttamista.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei muuteta, ellei se ole kliinisesti oikeutettua, ks. kohta 4.4.

#### Iäkkäät potilaat

Annosta ei muuteta, ellei se ole kliinisesti oikeutettua, ks. kohta 4.4.

### **Antotapa**

Laskimoon.

Octagam annetaan infuusiona laskimoon aloitusnopeudella 1 ml/kg/tunti 30 minuutin ajan. Ks. kohta 4.4. Jos haittavaikutuksia esiintyy, infuusionopeutta on vähennettävä tai infuusio on lopetettava. Jos lääkettä siedetään hyvin, voidaan annostusnopeutta asteittain nostaa maksimiin 5 ml/kg/tunti.

Infuusiolinja voidaan huuhdella ennen Octagam-infuusiota ja sen jälkeen joko tavanomaisella suolaliuksella tai 5-prosenttisellä dekstroosiliuksella.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys Octagam-valmisteen vaikuttavalle aineelle (ihmisen immunoglobuliineille) tai apuaineelle (ks. kohdat 4.4 ja 6.1).

Potilaat, joilla on selektiivinen IgA-puutos ja jotka kehittävät vasta-aineita IgA:ta vastaan, sillä IgA-vasta-aineita sisältävän valmisteen antaminen voi aiheuttaa anafylaktisen sokin.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Tämä lääkevalmiste sisältää maltoosia 100 mg/ml (apuaaine). Maltoosi vaikuttaa veren glukoosipitoisuuteen, mikä voi aiheuttaa virheellisen suurien glukoosipitoisuuksien ja sen myötä turhaa insuliinin käyttöä, mikä puolestaan voi johtaa hengenvaaralliseen hypoglykemiaan ja kuolemaan. Lisäksi todellinen hypoglykemia voi jäädä hoitamatta, mikäli sitä ei havaita lainkaan suurelta näyttävien glukoosipitoisuuksien takia (ks. kohta 4.5). Katso lisätietoa akuutista munuaisten vajaatoiminnasta jäljempää.

#### *Jäljitettävyys*

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi annetun valmisteiden nimi ja eränumero on kirjattava selkeästi.

### *Varotoimet*

Mahdolliset komplikaatiot voidaan usein välttää varmistamalla, että:

- potilaat eivät ole herkkiä ihmisen normaalille immunoglobuliinille, injektoimalla valmistetta aluksi hitaasti (1 ml/kg/tunti);
- potilaita seurataan huolellisesti oireiden varalta koko infusiojakson ajan. Erityisesti potilaita, jotka saavat ihmisen normaalia immunoglobuliinia ensimmäistä kertaa, potilaita, joilla ihmisen normaalia immunoglobuliinivalmistetta on vaihdettu ja potilaita, joilla edellisestä infusiosta on kulunut pitkä aika, on seurattava ensimmäisen infuusion ajan ja ensimmäisen infuusion jälkeisen ensimmäisen tunnin ajan, jotta mahdolliset haittavaikutusten merkit havaitaan. Kaikkia muita potilaita on tarkkailtava vähintään 20 minuuttia annostelun jälkeen.

Kaikilla potilailla IVIg:n annosteleminen edellyttää:

- riittävää nesteytystä ennen IVIg-infuusion aloittamista
- virtsan erityksen seuraamista
- seerumin kreatiinipitoisuuden seuraamista
- loop-diureettien samanaikaisen käytön välttämistä (ks. kohta 4.5).

Jos haittavaikutuksia esiintyy, infuusionopeutta on vähennettävä tai infuusio on lopetettava. Tarvittava hoito riippuu haittavaikutuksen luonteesta ja vakavuusasteesta.

### Infuusioreaktio

Jotkin haittavaikutukset (esim. päänsärky, punastelu, vilunväristykset, lihaskipu, vinkuva hengitys, takykardia, alaselkäkipu, pahoinvointi ja alhainen verenpaine) voivat liittyä infuusionopeuteen. Kohdassa 4.2 suositeltua infuusionopeutta tulee noudattaa tarkoin. Potilaita tulee seurata huolellisesti infuusion antamisen aikana, jotta mahdolliset oireet havaitaan.

Haittavaikutuksia voi esiintyä enemmän, kun

- potilas saa ihmisen normaalia immunoglobuliinia ensimmäistä kertaa tai harvoissa tapauksissa, kun ihmisen normaalia immunoglobuliinivalmistetta on vaihdettu tai edellisestä infusiosta on kulunut pitkä aika.
- potilaalla on hoitamaton infektio tai taustalla krooninen tulehdus.

### Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktiot ovat harvinaisia.

Anafylaktinen sokki voi kehittyä potilailla,

- joilla IgA ei ole havaittavissa ja joilla on anti-IgA-vasta-aineita
- jotka ovat sietäneet edellisen hoidon ihmisen normaalilla immunoglobuliinilla.

Sokin ilmetessä toimitaan tavanomaisten sokin hoito-ohjeiden mukaan.

### Tromboembolia

Laskimoon annostellun immunoglobuliinin ja tromboembolisten tapahtumien, kuten sydäninfarktin, aivoverenkiertohäiriön (halvaus mukaan lukien), keuhkoembolian ja syvien laskimotromboosien, yhteydestä on kliinisiä todisteita. Yhteyden arvellaan johtuvan veren viskoosiuden suhteellisesta lisäyksestä annostellun immunoglobuliinin suuren määrän vuoksi riskipotilailla. Laskimoon annettavan immunoglobuliinin määräämisessä ja käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas on lihava tai hänellä on ennestään tromboosin riskitekijöitä (kuten iäkkäys, verenpainetauti, diabetes mellitus ja anamneesissa verisuonisairaus tai trombooseja, hankinnainen tai perinnöllinen trombofili, pitkäaikainen immobilisaatio, vaikea hypovolemia tai veren viskoosiutta lisäävä sairaus).

Potilaille, joilla on lisääntynyt tromboembolisten haittavaikutusten riski, IVIg-valmisteita pitää infusoida mahdollisimman pienellä nopeudella ja annoksella.

### Akuutti munuaisten vajaatoiminta

Akuutteja munuaisten vajaatoimintatapauksia on raportoitu laskimoon annettua immunoglobuliinihoitoa saavilla potilailla. Useimmissa tapauksissa on paljastunut riskitekijöitä, kuten jo olemassa oleva munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus, hypovolemia, ylipaino, samanaikainen nefrotoksinen lääkitys tai yli 65 vuoden ikä.

Munuaisparametreja on arvioitava ennen IVIg-infuusiota, erityisesti potilailla, joilla arvellaan mahdollisesti olevan suurentunut akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski, ja uudelleen sopivin väliajoin. Jos potilaalla on akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski, immunoglobuliini on syytä annostella laskimoon mahdollisimman hitaasti ja käyttää mahdollisimman pientä annosta.

Jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee, tulee harkita laskimoon annetun immunoglobuliinin annon lopettamista.

Vaikka munuaisten toimintahäiriöitä ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa koskevat raportit ovat liittyneet monien rekisteröityjen iv-immunoglobuliinivalmisteiden käyttöön, joissa on erilaisia apuaineita, kuten sakkaroosia, glukoosia ja maltoosia, sakkaroosia stabilointiaineena sisältävien tuotteiden osuus on erityisen suuri tästä kokonaismäärästä. Riskipotilailla tulee harkita sellaisen iv-immunoglobuliinivalmisteen käyttöä, joka ei sisällä näitä apuaineita. Octagam sisältää maltoosia (ks. apuaineet edellä).

### Aseptinen aivokalvontulehdusoireyhtymä

Aseptista aivokalvontulehdusoireyhtymää on raportoitu esiintyvän IVIg-hoidon yhteydessä. Oireyhtymä alkaa yleensä useita tunteja tai enintään kaksi vuorokautta IVIg-hoidon jälkeen. Aivo-selkäydinnesteen tutkimuksissa havaitaan usein pleosytoosi, jopa useita tuhansia soluja/mm<sup>3</sup>, pääasiallisesti granulosityyttejä, sekä kohonneet proteiinitasot, jopa useita satoja mg/dl. Aseptinen meningiittioireyhtymä saattaa esiintyä useammin suuriannoksen (2 g/kg) IVIg-hoidon yhteydessä.

Potilaille, joilla tällaisia merkkejä ja oireita ilmenee, on tehtävä neurologinen tutkimus, myös aivo-selkäydinnestetutkimukset, jotta aivokalvotulehduksen muut syyt voidaan sulkea pois.

IVIg-hoidon keskeytys on lievittänyt AMS:n oireet muutaman päivän kuluessa ilman jälkiseurauksia.

### Hemolyyttinen anemia

IVIg-valmisteet voivat sisältää veriryhmävasta-aineita, jotka voivat kiinnittyä *in vivo* punasolujen pintaan ja aiheuttaa harvoin hemolysin. Punasoluihin kiinnittyneet immunoglobuliinit voivat aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa antiglobuliinikokeessa (suora Coombsin koe). Hemolyyttinen anemia voi kehittyä IVIg-hoidon jälkeen johtuen punasolujen nopeammasta hajoamisesta ja poistumisesta verenkierrosta. IVIg-hoitoa saavia potilaita on tarkkailtava kliinisten oireiden ja hemolyytioireiden varalta. (ks. kohta 4.8)

### Neutropenia/leukopenia

Ohimenevää neutrofiilimäärän laskua ja/tai neutropeniakohtauksia, joskus vakavia, on raportoitu IVIg-hoidon jälkeen. Tämä tapahtuu tyypillisesti tunteja tai päiviä IVIg-annostelun jälkeen ja häviää itsestään 7–14 vuorokauden kuluessa.

### Verensiirtoon liittyvä akuutti keuhkovaurio (TRALI)

IVIg:tä saaneilla potilailla on raportoitu ei-sydänperäistä keuhkoödemaa [verensiirtoon liittyvä akuutti keuhkovaurio (TRALI)], ja siten tätä haittavaikutusta ei voida kokonaan sulkea pois Octagam-valmisteen kohdalla, vaikka yhtään tapausta ei toistaiseksi ole havaittu Octagam-valmistetta käytettäessä. TRALI:lle ovat ominaisia vakava hapenpuute, hengenahdistus, tiheä hengitys, syanoosi, kuume ja alentunut verenpaine. TRALI:n oireet kehittyvät tyypillisesti verensiirron aikana tai 6 tunnin kuluessa verensiirrosta, usein 1–2 tunnin kuluttua. Siksi IVIg:tä saavia potilaita on seurattava, ja IVIg-infuusio on välittömästi keskeytettävä, jos keuhkoihin liittyviä haittavaikutuksia ilmenee. TRALI on mahdollisesti henkeä uhkaava tila, joka vaatii välitöntä tehohoitoa.

#### Vaikutukset serologisten testien tuloksiin

Potilaan vereen passiivisesti siirtyneiden vasta-aineiden ohimenevä lisäys immunoglobuliiniannostelun jälkeen saattaa aiheuttaa harhaanjohtavia positiivisia tuloksia serologisessa diagnostiikassa. Punasoluantigeenien, kuten A, B, ja D, vasta-aineiden passiivinen siirtyminen saattaa häiritä joitakin serologisia punasolujen allovasta-ainemäärityksiä, esim. suoraa antiglobuliinimääritystä (suora antiglobuliinikoe, suora Coombsin koe).

#### Taudinaiheuttajien siirtyminen

Ihmisen verestä tai plasmasta tehtyjen lääkevalmisteiden välityksellä tapahtuvien tartuntojen torjuntaan käytetään yleensä seuraavia keinoja: luovuttajien valinta, spesifisten infektiion merkkiaineiden seulonta yksittäisistä luovutuseristä ja plasmapooleista, ja virusten tehokas inaktivointi tai eliminointi valmistusvaiheissa. Silti ihmisen verestä tai plasmasta tehtyjä lääkevalmisteita käytettäessä tartunnan vaaraa ei pystytä sulkemaan kokonaan pois. Tämä koskee myös tuntemattomia ja uusia viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

Käytettyjen toimenpiteiden katsotaan tehoavan vaipallisiin viruksiin, joita ovat esimerkiksi HIV sekä hepatiitti B- ja hepatiitti C -virukset.

Niistä saattaa olla jonkin verran hyötyä myös hepatiitti A -viruksen ja parvovirus B19:n kaltaisia vaipattomia viruksia vastaan.

Kliinisen kokemuksen perusteella näyttää onneksi siltä, etteivät hepatiitti A ja parvovirus B19 siirry immunoglobuliinien välityksellä, ja valmisteiden sisältämät vasta-aineet vaikuttanevat myös merkittävästi sen turvallisuuteen virustartuntojen suhteen.

#### Tärkeää tietoa joistakin Octagam 50 mg/ml -valmisteen ainesosista

Tämä lääkevalmiste sisältää 35 mg natriumia 100 ml:ssa, mikä on 1,75 % Maailman terveysjärjestön (WHO) suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisilla.

#### (Virheellinen) kohonnut lasko

Potilailla, jotka saavat IVIg-hoitoa, lasko (ESR) voi kohota virheellisesti (ei-tulehdusperäinen nousu).

#### Verenkierron (tilavuuden) ylikuormitus

Verenkierron (tilavuuden) ylikuormitus voi tapahtua, kun infusoidun IVIg:n (tai minkä tahansa muun veri- tai plasmaperäisen tuotteen) ja muiden samanaikaisten infusioiden tilavuus aiheuttaa akuutin hypervolemian ja akuutin keuhkoödeeman.

#### Paikalliset pistoskohdan ihoreaktiot:

Pistoskohdassa on havaittu paikallisia reaktioita, joihin voi kuulua ekstravasaatio, infuusiokohdan eryteema, infuusiokohdan kutina ja näiden kaltaiset oireet.

#### Pediatriiset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimenpiteet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Elävät heikennetyt virusrokotteet

Immunoglobuliinin anto saattaa heikentää elävien heikennettyjen virusrokotteiden, kuten tuhkarokko-, vihurirokko-, sikotauti- ja vesirokkorokotteiden, tehoa 6 viikon - 3 kuukauden ajaksi. Elävällä heikennetyllä rokotteella voidaan rokottaa, kun tämän lääkevalmisteen antamisesta on kulunut kolme kuukautta. Tuhkarokkorokotuksen teho voi heikentyä vuoden ajaksi. Edellä mainitun takia tulee potilailta, joille annetaan tuhkarokkorokotus, tarkistaa heidän vasta-ainetasonsa.

#### Loop-diureetit

Loop-diureettien samanaikaisen käytön välttäminen.

### Verensokerin mittaus

Jotkin verensokerin mittausjärjestelmät (kuten glukoosidehydrogenaasi pyrrolokinoliinikiniiniin [GDH-PQQ] ja glukoosioksidoreduktaasiväriaineeseen perustuvat menetelmät) erehtyvät pitämään Octagam-valmisteen sisältämää maltoosia (100 mg/ml) glukoosina. Tämä voi aiheuttaa virheellisen suuria glukoosipitoisuuksia infuusion aikana ja noin 15 tunnin ajan infuusion jälkeen ja sen vuoksi turhaa insuliinin käyttöä, joka voi johtaa hengenvaaralliseen hypoglykemiaan. Toisaalta todellinen hypoglykemia voi jäädä hoitamatta, jos sitä ei suurelta näyttävien glukoosipitoisuuksien takia lainkaan havaita. Käytettäessä Octagam-valmistetta tai muita maltoosia sisältäviä parenteraalisia valmisteita verensokeri on siksi mitattava glukoosille spesifisellä menetelmällä.

Perehdy tarkasti verensokerin mittausjärjestelmän ja myös testiliuskojen tuotetietoihin ja varmista, että järjestelmä sopii käytettäväksi samaan aikaan maltoosia sisältävien parenteraalisten valmisteiden kanssa. Ellet ole varma, ota yhteys mittausjärjestelmän valmistajaan ja selvitä, sopiiko menetelmä käytettäväksi samaan aikaan maltoosia sisältävien parenteraalisten valmisteiden kanssa.

### Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimenpiteet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Koska tämän lääkevalmisteen käyttöä raskaana olevilla ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, sitä tulisi käyttää raskaana olevilla ja imettävillä äideillä vain varovaisuutta noudattaen. IVIg-valmisteiden on osoitettu läpäisevän istukan, erityisesti kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Kliiniset kokemukset immunoglobuliinin käytöstä kuitenkin osoittavat, ettei se todennäköisesti aiheuta haittaa raskauden etenemiselle, sikiölle tai vastasyntyneelle.

### Imetys

Immunoglobuliinit erittyvät ihmisen rintamaitoon. Ei ole odotettavissa negatiivisia vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin.

### Hedelmällisyys

Immunoglobuliineista saadut kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole odotettavissa.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Octagam-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Hoidon aikana haittavaikutuksia saavien potilaiden tulisi kuitenkin odottaa niiden häviämistä ennen ajamista tai koneiden käyttöä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ihmisen normaalien immunoglobuliinien aiheuttamiin haittavaikutuksiin (alenevassa esiintymisjärjestyksessä) lukeutuvat (ks. myös kohta 4.4):

- vilunväristykset, päänsärky, huimaus, kuume, oksentelu, allergiset reaktiot, pahoinvointi, nivelkipu, alhainen verenpaine ja kohtalainen alaselkäkipu
- ohimenevät hemolyttiset reaktiot erityisesti veriryhmiin A, B ja AB kuuluvilla potilailla ja (harvoin) verensiirtoa vaativa hemolyttinen anemia.
- (harvoin) äkillinen verenpaineen aleneminen ja yksittäisissä tapauksissa anafylaktinen sokki, silloinkin kun potilas ei ole osoittanut yliherkkyyttä aiempien annostelujen yhteydessä.
- (harvoin) ohimenevät ihoreaktiot (ml. ihon punahukka – esiintymistiheys tuntematon)



- (hyvin harvoin) tromboemboliset reaktiot, kuten sydäninfarkti, aivoinfarkti, keuhkoembolia, syvät laskimotukokset
- tapauksia, joissa potilaalla on ollut korjaantuva (reversible) aseptinen meningiitti
- tapauksia, joissa seerumin kreatiniinipitoisuus on kohonnut, ja/tai akuutti munuaisten vajaatoiminta
- tapauksia, joissa potilaalla on ollut verensiirtoon liittyvä akuutti keuhkovaurio (TRALI).

#### Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Alla esitetty taulukko on MedDRAn elinjärjestelmäluokituksen mukainen (elinjärjestelmäluokka ja suositeltu termi).

Yleisyyden arvioinnissa on käytetty seuraavia kriteereitä: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten esiintymistiheys Octagam-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa

MedDRA-elinjärjestelmäluokka (SOC) seuraavassa järjestyksessä:	Haittavaikutus	Esiintymistiheys potilasta kohti	Esiintymistiheys infuusiota kohti
Veri ja imukudos	leukopenia	melko harvinainen	melko harvinainen
Immuunijärjestelmä (ks. kohta 4.4)	yliherkkyys	hyvin yleinen	yleinen
Hermosto	päänsärky	hyvin yleinen	yleinen
Sydän	takykardia	melko harvinainen	melko harvinainen
Verisuonisto	hypertensio	yleinen	melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi	yleinen	melko harvinainen
	oksentelu	yleinen	melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	selkäkipu	yleinen	melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume;	yleinen	melko harvinainen
	väsymys;	yleinen	melko harvinainen
	injektiokohdan reaktio	yleinen	melko harvinainen
	vilunväristykset;	yleinen	melko harvinainen
	rintakipu	melko harvinainen	melko harvinainen
Tutkimukset	maksan entsyymien lisääntyminen	yleinen	melko harvinainen

Seuraavia reaktiota on raportoitu Octagam-valmisteella markkinoilletulon jälkeen saaduista kokemuksista.

Saatavilla olevista tiedoista ei voida päätellä markkinoille tulon jälkeen raportoitujen reaktioiden esiintymistiheyttä.

MedDRA-elinjärjestelmäluokka (SOC) seuraavassa järjestyksessä:	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Veri ja imukudos	hemolyyttinen anemia	tuntematon
Immuunijärjestelmä (ks. kohta 4.4)	anafylaktinen sokki	tuntematon
	anafylaktinen reaktio	tuntematon
	anafylaktoidinen reaktio	tuntematon
	angioödeema	tuntematon
	kasvojen turvotus	tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	nesteen kertyminen	tuntematon
	(pseudo)hyponatremia	tuntematon
Psyykkiset häiriöt	sekavuustila	tuntematon
	agitaatio	tuntematon
	ahdistuneisuus	tuntematon
	hermostuneisuus	tuntematon

MedDRA-elinjärjestelmäluokka (SOC) seuraavassa järjestyksessä:	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Hermosto	aivoverisuonitapahtuma (ks. kohta 4.4) aseptinen meningiitti tajunnan menetys puhehäiriöt migreeni huimaus tuntoaistin heikentyminen parestesia valonarkuus vapina	tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon
Silmät	näön heikkeneminen	tuntematon
Sydän	sydäninfarkti (ks. kohta 4.4) angina pectoris bradykardia palpitaatiot syanoosi	tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon
Verisuonisto	tromboosi (ks. kohta 4.4) verenkierron romahtaminen perifeerinen verenkiertohäiriö laskimotulehdus hypotensio kalpeus	tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hengityshäiriö keuhkoembolia (ks. kohta 4.4) keuhkoödeema bronkospasmi hypoksia dyspnea yskä	tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon
Ruoansulatuselimistö	ripuli vatsakipu	tuntematon tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος	ihon hilseily urtikaria ihottuma erytematoottinen ihottuma dermatiitti pruritus alopesia eryteema	tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	artralgia myalgia raajojen kipu niskakipu lihaskouristukset lihasheikkous tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys	tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon
Munuaiset ja virtsatie	akuutti munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4) munuaiskipu	tuntematon tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	ödeema influenssan kaltainen sairaus kuumat aallot punastelu palelu kuumuuden tunne hyperhidroosi pahanolontunne rintavaivat voimattomuus letargia polttava tunne	tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon tuntematon
Tutkimukset	verensokerimittaus virheellisesti positiivinen (ks. kohta 4.4)	tuntematon

### Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Katso lisätietoa valikoiduista haittavaikutuksista, kuten yliherkkyysoireet, tromboembolia, akuutti munuaisten vajaatoiminta, aseptinen meningiitti ja hemolyytinen anemia, kohdasta 4.4.

### Pediatriset potilaat

Octagam-valmisteella suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa useimmat lapsilla havaitut haittavaikutukset luokiteltiin lieviksi, ja useimmat lapset reagoivat yksinkertaisiin toimenpiteisiin, kuten infuusionopeuden vähentämiseen tai infuusion väliaikaiseen keskeyttämiseen. Kaikki haittavaikutukset olivat IVIg-valmisteille tunnettuja. Yleisin pediatrisilla potilailla havaittu haittavaikutus oli päänsärky.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostus voi johtaa liialliseen nestekuormitukseen ja hyperviskositeettiin erityisesti riskipotilailla, joihin kuuluvat iäkkäät potilaat ja sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat (ks. kohta 4.4).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunoserumit ja immunoglobuliinit: ihmisen normaali immunoglobuliini, iv.

ATC-koodi: J06BA02

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää lähinnä immunoglobuliinia G (IgG), jolla on laaja kirjo vasta-aineita erilaisia tartunnanaiheuttajia vastaan.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää saman IgG-vaikutuksen kuin normaaliväestölläkin on. Se on yleensä valmistettu vähintään 1000 luovuttajan plasmapoolista. IgG-alaluokkien jakauma on hyvin lähellä ihmisen normaaliplasman jakaumaa. Riittävät annokset tätä lääkevalmistetta voivat palauttaa epätavallisen alhaiset IgG-arvot normaalitasolle.

Vaikutusmekanismia muissa käyttöaiheissa kuin korvaushoidossa ei ole täysin selvitetty.

### Kliiniset tutkimukset

Octagam 100 mg/ml -valmisteen tehokkuudesta ja turvallisuudesta tehdyssä vaiheen III prospektiivisessä, avoimessa monikeskustutkimuksessa tutkittiin potilaita, jotka kärsivät idiopaattisesta (immuunista) trombosytopeenisestä purppurasta (ITP). Octagam 100 mg/ml -valmistetta annettiin infuusiona kahtena perättäisenä päivänä annoksena 1 g/kg/päivä, ja potilaita tarkkailtiin 21 päivää. Seurantakäynti tapahtui 63. päivänä infuusion jälkeen. Hematologisia parametreja tarkasteltiin päivinä 2–7, 14 ja 21.

Analyysissä oli mukana 116 henkilöä; 66 henkilöllä oli krooninen ITP, 49 henkilöllä juuri diagnosoitu sairaus, ja 1 otettiin mukaan tutkimukseen erehdyksessä (hänellä ei ollut ITP:tä), minkä vuoksi hänet jätettiin pois tehokkuusanalyysistä.

Kokonaisvaste koko analyysijoukossa oli 80 % (95 %:n luottamusväli: 73-87 %). Kliiniset vasteet olivat molemmissa (2) kohortissa samanlaiset: 82 % kroonisen ITP:n kohortissa ja 78 % juuri diagnosoitujen saaneiden kohortissa. Hoitoon vastanneilla verihiutaleiden vasteen mediaaniaika oli 2 päivää, ja se vaihteli 1–6 päivään.

Koko tutkimuksessa suurin sallittu infuusionopeus oli 0,12 ml/kg/min. Siinä potilasryhmässä, jossa suurin infuusionopeus 0,12 ml/kg/min oli sallittu (n=90), saavutettiin suurin sallittu mediaani infuusionopeus 0,12 ml/kg/min (keskiarvo 0,10 ml/kg/min). Kaikkiaan 55 %:lla potilaista ilmeni jokin lääkehoitoon liittyvä haittavaikutus, joka oli ilmaantuvuudeltaan samanlainen kroonisen ITP:n ja juuri diagnosoitujen ITP:n kohorteissa. Kaikki lääkehoitoon liittyvät haittavaikutukset olivat voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia, ja kaikki niistä paranivat. Yleisimmät haittavaikutukset olivat päänsärky, sydämen tiheälyöntisyys (pienetkin sykkeen muutokset, kuten > 10 lyöntiä/min, oli raportoitava) ja kuume. Kun infuusio annettiin nopeudella  $\leq 0,08$  ml/kg/min, lääkehoitoon liittyviä, infuusiosta johtuvia haittavaikutuksia esiintyi 1 tunnin aikana/sisällä 32:lla henkilöllä 116:sta (28 %), kun taas antonopeudella 0,12 ml/kg/min vastaavia haittavaikutuksia oli ainoastaan 6 henkilöllä 54:stä (11 %) (jos haittavaikutus alkoi infuusion lopettamisen jälkeen, haittavaikutukseen liitettiin viimeisin käytetty antonopeus). Tutkimuslääkkeeseen liittyviä hemolyytitapauksia ei ollut. Infuusion liittyvää intoleranssia lievittävää esihoitoa ei annettu, paitsi 1 potilaalle.

#### Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia

Retrospektiivinen tutkimus sisälsi tietoja 46 potilaasta, joilla on krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia ja joita oli hoidettu Octagam 50 mg/ml -valmisteella. Vaikuttavuusanalyysi sisälsi 24 potilasta, joista 11 ei ollut saanut hoitoa (ryhmä 1) ja 13 potilasta, jotka eivät olleet saaneet immunoglobuliineja 12 viikkoon ennen kuin Octagam 50 mg/ml -valmisteella -hoidon aloittamista (ryhmä 2). Ryhmä 3 sisälsi 13 muuta potilasta, joita oli esihoidettu immunoglobuliineilla (immunoglobuliinit annettu 12 viikkoa ennen Octagam 50 mg/ml -valmisteen antamisen aloittamista). Hoito katsottiin tehokkaaksi, mikäli ONLS-arvo (Overall Neuropathy Limitations Scale, neuropaattisten rajoitusten kokonaismittari) pieneni vähintään yhdellä pisteellä 4 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Ryhmissä 1 ja 2 pisteytys pieneni huomattavasti 41,7 prosentilla potilaista (p = 0,02). Vain 3:lla potilaalla 13:sta (23,08 %) ryhmässä 3 (esihoidettu IVIg:llä) ONLS parani; 10 potilaan tila pysyi ennallaan. ONLS:n ei odotettu paranevan merkittävästi potilailla, jotka olivat saaneet IVIg-esihoitoa.

Tutkittujen potilaiden keski-ikä oli 65 vuotta, joka on korkeampi kuin muissa kroonista tulehduksellista demyelinoivaa polyneuropatiaa käsitävissä tutkimuksissa. Yli 65-vuotiailla potilailla vasteisuus oli pienempi kuin nuoremmilla potilailla. Tämä vastaa julkaistuja tietoja.

#### Pediatriset potilaat

Octagam-valmisteella tehtiin prospektiivinen, avoin vaiheen III monikeskustutkimus 17 lapselle/nuorelle (mediaani-ikä 14,0 vuotta, ikäjakauma 10,5–16,8), jotka kärsivät primääreistä immuunipuutoksista. Aiemmin hoidetut potilaat saivat 0,2 g/kg kolmen viikon välein kuuden kuukauden tutkimusjakson ajan. Naiivit potilaat saivat 0,4 g/kg kolmen viikon välein ensimmäisten kolmen kuukauden ajan, ja sen jälkeen 0,2 g/kg tutkimuksen loppuun saakka. Annoksia oli tarkistettava niin, että IgG-taso säilyi vähintään arvossa 4 g/l.

- Koulupoissaolopäivien lukumäärä: 11,2 päivää/potilas/vuosi
- Kuumepäivien lukumäärä: 4,1 päivää/potilas/vuosi
- Antibioottihoitopäivien lukumäärä: 19,3 päivää/potilas/vuosi
- Infektiopäivien lukumäärä: 29,1 päivää/potilas/vuosi

Infektioiden vakavuus arvioitiin lieväksi. Vakavia, sairaalahoitoon johtaneita infektioita ei havaittu. Vakavia, sairaalahoitoa vaativia infektioita ei havaittu.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Laskimoon annetun infuusion jälkeen ihmisen normaali immunoglobuliini on heti biologisesti täysin käytettävissä verenkierrossa. Se jakaantuu suhteellisen nopeasti plasman ja ekstravaskulaaritalan kesken. Tasapaino intra- ja ekstravaskulaaritalan välillä saavutetaan noin 3–5 päivän kuluttua. Ihmisen normaalin immunoglobuliinin puoliintumisaika on 26–41 vuorokautta immuunivajeesta kärsivillä potilailla mitattuna. Erityisesti primäärin immuunipuutostilan hoidossa puoliintumisajat vaihtelevat potilaskohtaisesti.

Immunoglobuliini ja IgG-kompleksit hajoavat retikuloendoteeliaalijärjestelmän soluissa.

#### Pediatriset potilaat

Octagam-valmisteella tehtiin prospektiivinen, avoin vaiheen III monikeskustutkimus 17 lapselle/nuorelle (mediaani-ikä 14,0 vuotta, ikäjakauma 10,5–16,8), jotka kärsivät primaareista immuunipuutoksista. Potilaita hoidettiin 6 kuukauden ajan. Hoidon aikana keskimääräinen Cmax vakaassa tilassa oli  $11,1 \pm 1,9$  g/l; keskimääräinen pohjataso oli  $6,2 \pm 1,8$  g/l. Keskimääräinen kokonais-IgG:n terminaalinen puoliintumisaika oli  $35,9 \pm 10,8$  päivää ja mediaani 34 päivää. Keskimääräinen annetun IgG:n kokonaismäärä oli  $3,7 \pm 1,4$  l ja kokonaispuhdistuma  $0,07 \pm 0,02$  l/päivä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Immunoglobuliinit ovat ihmiskehon normaaleja aineosia. Eläimille tehtävät toistuvan annoksen toksisuus-, genotoksisuus- ja lisääntymistoksisuuskokeet eivät ole mahdollisia heterologisia proteiineja vastaan muodostuvien vasta-aineiden syntymisen ja niiden häiritsevän vaikutuksen takia. Valmisteen kliinisessä käytössä ei ole tullut esiin, että immunoglobuliineilla olisi syöpäkasvaimia tai mutaatioita aiheuttavaa vaikutusta, joten kokeellisia tutkimuksia eläimille ei ole tehty.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Maltoosi 100 mg/ml  
Injektionesteisiin käytettävä vesi ad 1 ml

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, ei myöskään muiden IVIg-valmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Pidä sisäpakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa jäätyä.

Älä käytä viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Pakkausko	Sisältö	Pakkaus
OCTAGAM 1 g	20 ml	30 ml:n injektio-pullo
OCTAGAM 2,5 g	50 ml	70 ml:n infuusiopullo
OCTAGAM 5 g	100 ml	100 ml:n infuusiopullo
OCTAGAM 10 g	200 ml	250 ml:n infuusiopullo

OCTAGAM 2 x 10 g	2 x 200 ml	2 x 250 ml:n infuusiopullo
OCTAGAM 3 x 10 g	3 x 200 ml	3 x 250 ml:n infuusiopullo
OCTAGAM 25 g	500 ml	500 ml:n infuusiopullo

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Sisäpakkaus on valmistettu tyyppin II lasista (Ph. Eur.) ja suljettu bromobutyylikumitulpalla.

Octagam-valmisteen pakkauksessa käytetyt osat eivät sisällä lateksia.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Valmiste on lämmitettävä huoneen- tai kehonlämpöiseksi ennen käyttöä.

Liuksen on oltava kirkasta tai hieman opaaliin vivahtavaa ja väritöntä tai vaaleankeltaista.

Sameita liuoksia tai liuoksia, joissa on sakkaa, ei saa käyttää.

Bakteerikontaminaation riskin vuoksi jäljelle jäävä liuos on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Octapharma AB

112 75 Tukholma

Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

14940

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.5.2000

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.5.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.08.2020