

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

*vastaa kokonaisproteiinimäärää, josta vähintään 95 % on immunoglobuliini G:tä

IgG-alaluokkien jakauma:

IgG₁ noin 60 %

IgG₂ noin 32 %

IgG₃ noin 7 %

IgG₄ noin 1 %.

Maksimi IgA-pitoisuus: 200 mikrogrammaa/ml.

Kukin 20 ml injektiopullo sisältää 1 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

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

Kukin 100 ml pullo sisältää 5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Kukin 200 ml pullo sisältää 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Kukin 500 ml pullo sisältää 25 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Valmistettu ihmisluovuttajien plasmasta.

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 ≥ 240 mosmol/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

- Primaarit immuunipuutosoireyhtymät, joihin liittyy heikentynyt vasta-ainemuodostus (ks. kohta 4.4)
- Hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteeri-infektiot potilailla, joilla on krooninen lymfaattinen leukemia ja joilla antibioottiprofylaksi on epäonnistunut.
- Hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteeri-infektiot tasannevaiheen multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, joilla ei ole saatu vastetta pneumokokkirokotukseen.
- Hypogammaglobulinemia potilailla allogeenisen hematopoieettisen kantasolujen siirron jälkeen.
- Synnynnäinen AIDS, johon liittyy toistuvia bakteeri-infektioita.

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.
- Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia. Kokemusta laskimoon annettavien immunoglobuliinien käytöstä lapsille tämän sairauden hoidossa on rajoitetusti.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Annos ja annostus riippuvat käyttöaiheesta.

Korvaushoidossa annosta voidaan joutua säätämään kullekin potilaalle yksilöllisesti farmakokineettisen ja kliinisen vasteen mukaan.

Seuraavat annossuositukset ovat ohjeellisia.

Korvaushoito primääreissä immuunipuutosoireyhtymissä:

Annostus toteutetaan siten, että pienimmät IgG-arvot (ennen seuraavaa infuusiota) olisivat vähintään 5–6 g/l. Tasapaino 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 5–6 g/l saavuttamiseen vaadittava annos on 0,2–0,8 g/kg/kuukausi.
- Kun vakaa tila on saavutettu, annosväli on 3–4 viikkoa.
- Minimipitoisuudet on mitattava ja arvioitava infektioiden esiintymisen yhteydessä. Infektioiden määrän pienentämiseksi voi olla tarpeen suurentaa annostusta ja pyrkiä korkeampiin minimipitoisuuksiin.

Hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteeri-infektiot potilailla, joilla on krooninen lymfaattinen leukemia ja joilla antibioottiprofylaksi on epäonnistunut; hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteeri-infektiot tasannevaiheen multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, joilla ei ole saatu vastetta pneumokokkrokotukseen; synnynnäinen AIDS, johon liittyy toistuvia bakteeri-infektioita:

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

Hypogammaglobulinemia potilailla allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirron jälkeen:

- Suositeltu annos on 0,2–0,4 g/kg joka 3.–4. viikko. Minimipitoisuudet on pidettävä yli 5 g/l.

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.

Kawasakin tauti:

- Potilaille annetaan 1,6–2,0 g/kg jaettuina annoksina 2–5 päivän aikana tai kerta-annoksena 2,0 g/kg. Potilaiden tulee saada samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa.

Seuraavassa taulukossa on tiivistelmä suositellusta annostuksesta:

Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia:

- Aloitusannos 2 g (40 ml)/kg jaettuina annoksina enintään 5 peräkkäisen päivän ajan 4 viikon välein.
- Ylläpitoannos (annos ja annosteluväli) pitää sovittaa yksilöllisen kliinisen vasteen mukaan. Mikäli ensimmäisen 3 kuukauden aikana ei tapahdu parantumista, kokeiltu hoito on lopetettava.

Käyttöaihe	Annos	Annostelutiheys
Korvaushoito - primääri immuunipuutos	- Aloitusannos: 0,4–0,8 g/kg - Sen jälkeen: 0,2–0,8 g/kg	3–4 viikon välein IgG- minimipitoisuuden 5–6 g/l saavuttamiseksi
Korvaushoito - sekundaarinen immuunipuutos	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein IgG- minimipitoisuuden 5–6 g/l saavuttamiseksi
- synnynnäinen AIDS	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein
Hypogammaglobulinemia (< 4 g/l) allogeenisen hematopieettisen kantasolusiirron jälkeen	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein kunnes IgG- minimipitoisuus on yli 5 g/l
Immunomodulaatio: -primaari immuunitrombosytopenia (ITP)	0,8–1,0 g/kg tai 0,4 g/kg/vrk	1. päivänä ja mahdollisesti uudestaan 3 vuorokauden kuluessa 2–5 vuorokauden ajan
Guillain-Barrén oireyhtymä	0,4 g/kg/vrk	5 vuorokauden ajan
Kawasakin tauti	1,6–2 g/kg tai 2,0 g/kg	jaettuina annoksina 2–5 vuorokauden ajan yhdistettynä asetyylisalisyylihappoon yhtenä annoksena yhdistettynä asetyylisalisyylihappoon
Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia	Aloitusannos 2 g/kg Ylläpitoannos	jaettuina annoksina enintään 5 peräkkäisen päivän ajan 4 viikon välein. Annos ja annosteluväli pitää sovittaa yksilöllisen kliinisen vasteen mukaan.

Pediatriset potilaat

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

Kokemusta laskimoon annosteltavien immunoglobuliinien käytöstä kroonista tulehduksellista demyelinoivaa polyneuropatiaa sairastavien lasten hoidossa on rajoitetusti. Julkaistut tiedot osoittavat, että laskimoon annettavat immunoglobuliinit ovat yhtä tehokkaita kroonista tulehduksellista demyelinoivaa polyneuropatiaa sairastavien lasten ja aikuisten hoidossa.

Antotapa

Laskimoon.

OCTAGAM annetaan infuusiona laskimoon aloitusnopeudella 1 ml/kg/tunti 30 minuutin ajan. Jos lääkettä siedetään hyvin, voidaan annostusnopeutta asteittain nostaa maksimiin 5 ml/kg/tunti. OCTAGAM-valmistetta ei tarvitse filtroida.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys OCTAGAM-valmisteen vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle lueteltu kohdassa 6.1 (ks. myös kohta 4.4).

Yliherkkyys ihmisen immunoglobuliineille, erityisesti potilailla, joilla on IgA-vasta-aineita.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää maltoosia 100 mg/ml (apuaine). 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.

OCTAGAM sisältää maltoosia, disakkaridia, joka on peräisin maissista. Muiden maltoosi-/maissitärkkelystuotteiden infuusioon liittyviä anafylaktoidisia/anafylaktisia reaktioita on raportoitu. Maissille allergisten potilaiden pitää välttää OCTAGAM-valmisteen käyttöä, tai heitä on seurattava huolellisesti akuuttien yliherkkyysreaktioiden merkkien ja oireiden varalta.

Jotkin harvinaiset lääkeainehaittavaikutukset voivat liittyä infuusionopeuteen. Kohdassa 4.2 suositeltua infuusionopeutta tulee noudattaa tarkoin. Potilaita tulee seurata huolellisesti infuusion antamisen aikana, jotta mahdolliset oireet havaitaan.

Tiettyjä haittavaikutuksia voi esiintyä enemmän, kun

- infuusionopeus on suuri
- potilas saa ihmisen normaalia immunoglobuliinia ensimmäistä kertaa tai harvoissa tapauksissa kun ihmisen normaalia immunoglobuliinivalmistetta on vaihdettu tai edellisestä infuusiosta on kulunut pitkä aika.

Mahdolliset komplikaatiot voidaan usein välttää varmistamalla, että potilaat:

- eivät ole yliherkkiä ihmisen normaalille immunoglobuliinille, infusoimalla valmiste aluksi hitaasti (1 ml/kg/tunti)
- ovat tiiviin valvonnan alaisina, jotta mahdolliset oireet havaitaan infuusion aikana. Haittavaikutusten havaitsemiseksi tulee ensimmäisen infuusion aikana ja tunti infuusion antamisen jälkeen seurata erityisesti sellaisia potilaita, jotka saavat ihmisen normaalia immunoglobuliinia ensimmäistä kertaa, joiden laskimonsisäinen immunoglobuliinivalmiste on vaihdettu OCTAGAM-valmisteseen tai joiden edellisestä infuusiosta on pitkä aika. Kaikkia muita potilaita tulee tarkkailla vähintään 20 minuutin ajan annostelun jälkeen.

Jos haittavaikutuksia esiintyy, infuusionopeutta vähennetään tai infuusio lopetetaan. Tarvittava hoito riippuu haittavaikutuksen luonteesta ja vaikeusasteesta.

Sokin ilmetessä toimitaan tavanomaisten sokin hoito-ohjeiden mukaan.

Immunoglobuliiniannostelu laskimoon edellyttää kaikkien potilaiden kohdalla, että

- potilasta on riittävästi nesteytetty ennen IVIg-infuusion aloittamista
- virtsaneritystä seurataan
- seerumin kreatiniinipitoisuutta seurataan
- samanaikaista loop-diureettien käyttöä vältetään.

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 0,015 mmol (tai 0,35 mg) natriumia millilitraa kohden. Tämä tulee huomioida potilailla, joiden ruokavaliossa tarkkaillaan natriumin saantia.

Yliherkkyys

Todelliset yliherkkyysreaktiot ovat harvinaisia. Niitä voi esiintyä potilailla, joilla on IgA vasta-aineita. IVIg ei ole tarkoitettu potilaille, joilla on selektiivinen IgA-puutos, ja kyseinen puutos on ainoa huolta aiheuttava poikkeama.

Ihmisen normaali immunoglobuliini voi aiheuttaa joissakin harvoissa tapauksissa verenpaineen laskua, josta seuraa anafylaktinen reaktio, vaikka potilaat olisivat aikaisemmin sietäneet hoitoja ihmisen normaalilla immunoglobuliinilla.

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 hättävaiikutusten riski, IVIg-valmisteita pitää infusoida mahdollisimman pienellä nopeudella ja annoksella.

Akuutti munuaisten vajaatoiminta

Akutteja munuaisten vajaatoimintatapauksia on raportoitu laskimonsisäistä 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.

Jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee, tulee harkita laskimonsisäisen immunoglobuliinin annon lopettamista. Vaikka nämä 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).

Jos potilaalla on äkillisen munuaisten vajaatoiminnan riski, immunoglobuliini on syytä annostella laskimoon mahdollisimman hitaasti ja käyttää mahdollisimman pientä annosta.

Aseptinen aivokalvontulehdusoireyhtymä

Aseptista aivokalvontulehdusoireyhtymää on raportoitu esiintyvän IVIg-hoidon yhteydessä. Keskeyttämällä IVIg-hoito oireyhtymä on saatu pysähtymään muutaman päivän kuluessa ilman jälkiseurauksia. Oireyhtymä alkaa yleensä useita tunteja tai enintään kaksi vuorokautta IVIg-hoidon jälkeen. Aivo-selkäydinnesteen tutkimuksissa havaitaan usein pleosytoosi, jopa useita tuhansia soluja/mm³, pääasiassa granulositytteja, sekä kohonneet proteiinitasot, jopa useita satoja mg/dl. Aseptinen meningiittioireyhtymä saattaa esiintyä useammin suuriannoksisen (2 g/kg) IVIg-hoidon yhteydessä.

Hemolyyttinen anemia

IVIg-valmisteet voivat sisältää veriryhmävasta-aineita, jotka voivat kiinnittyä *in vivo* punasolujen pintaan ja aiheuttaa harvoin hemolyysin. 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. Hemolyysin kehittyminen liittyy seuraaviin riskitekijöihin: suuret IVIg-annokset annettuna kerta-annoksena tai jaettuina annoksina usean päivän ajan; muut veriryhmät kuin ryhmä O; taustalla oleva tulehduksellinen sairaus. Hemolyysia on havaittu vain harvoin potilailla, jotka saavat korvaushoitoa primääreihin immuunipuutosoireyhtymiin. IVIg-hoitoa saavia potilaita on tarkkailtava kliinisten oireiden ja hemolyysioireiden varalta. (Ks. kohta 4.8)

Vaikutukset serologisten testien tuloksiin

Potilaan vereen passiivisesti siirtyneiden vasta-aineiden ohimenevä lisäys immunoglobuliini-injektion jälkeen saattaa aiheuttaa harhaanjohtavia positiivisia tuloksia serologisessa diagnostiikassa.

Punasoluantigeenien, kuten A, B, ja D, vasta-aineiden passiivinen siirtyminen saattaa häiritä joitakin serologisia punasolujen allovasta-ainemäärittäyksiä, esim. suoraa antiglobuliinimäärittystä (suora antiglobuliinikoe, suora Coombsin koe).

Taudinaiheuttajien siirtyminen

Ihmisen verestä tai plasmasta tehtyjen lääkevalmisteiden välityksellä tapahtuvien tartuntojen torjuntaan käytetään yleensä seuraavia keinoja: luovuttajien valinta, spesifisten infektiomerkkiaineiden 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 vaippallisiin 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 valmisteen sisältämät vasta-aineet vaikuttanevat myös merkittävästi sen turvallisuuteen virustartuntojen suhteen.

Aina kun OCTAGAM-valmistetta annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero on syytä kirjata, jotta käytetyt valmiste-erät ja potilaat pystyttäisiin jälkikäteen jäljittämään.

Verensiirtoon liittyvä akuutti keuhkovaurio (TRALI)

IVIG:llä hoidetuilla 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. TRALille ovat ominaisia vakava hengitysvaikeus, keuhkoödeema, hypoksemia, normaali vasemman kammion toiminta ja kuume, ja se ilmenee tyypillisesti 1–6 tunnin kuluttua verensiirrosta.

(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.

Pediatriset potilaat

Pediatrisia potilaita varten ei ole erityisiä tai ylimääräisiä varoituksia tai varotoimenpiteitä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Infuusiolinja voidaan huuhdella ennen OCTAGAM-valmisteen antoa ja sen jälkeen normaalilla suolaliuoksella tai 5-prosenttisellä dekstroosi-vesiliuoksella.

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 OCTAGAM-valmisteen antamisesta on kulunut kolme

kuukautta. Tuhkarokkorokotuksen teho voi heikentyä vuoden ajaksi. Edellä mainitun takia tulee potilailta, joille annetaan tuhkarokkorokotus, tarkistaa heidän vasta-ainetasonsa.

Verensokerin mittaus

Jotkin verensokerin mittausjärjestelmät (kuten glukosidehydrogenaasi pyrrolokinoliinikiniiniin [GDH-PQQ] ja glukosioksidoreduktaasiväriaineeseen perustuvat menetelmät) erehtyvät pitämään OCTAGAM-valmisteen sisältämää maltoosia (100 mg/ml) glukosina. Tämä voi aiheuttaa virheellisen suuria glukosipitoisuuksia 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 glukosipitoisuuksien takia lainkaan havaita. Käytettäessä OCTAGAM-valmistetta tai muita maltoosia sisältäviä parenteraalisia valmisteita verensokeri on siksi mitattava glukosille 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

Pediatrisilla potilailla ei havaittu mitään erityisiä tai ylimääräisiä yhteisvaikutuksia.

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 äidinmaitoon ja saattavat välittää suojaavia vasta-aineita vastasyntyneeseen.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajokyky ja koneiden käyttökyky voivat heikentyä joidenkin OCTAGAM -valmisteeseen liittyvien mahdollisten haittavaikutusten takia. Hoidon aikana haittavaikutuksia kokevien potilaiden on odotettava haittavaikutusten häviämistä ennen ajamista tai koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutuksia, kuten vilunväristyksiä, päänsärkyä, huimausta, kuumetta, oksentelua, allergisia reaktioita, pahoinvointia, nivelkipua, alhaista verenpainetta ja kohtalaista alaselkääkipua, esiintyy satunnaisesti. Suonensisäisten immunoglobuliinien aiheuttamat reaktiot liittyvät yleensä annokseen ja infuusionopeuteen.

Ihmisen normaalit immunoglobuliinit voivat aiheuttaa äkillistä verenpaineen alenemista ja yksittäisissä tapauksissa anafylaktisen sokin, silloinkin kun potilas ei ole osoittanut yliherkkyyttä aiempien annostelujen yhteydessä.

Ihmisen normaalin immunoglobuliinin käytön yhteydessä on havaittu ohimenevää aseptista aivokalvontulehdusoireyhtymää ja joitakin harvoja ohimeneviä ihoreaktiotapauksia. Ohimeneviä hemolyyttisiä reaktioita on havaittu erityisesti veriryhmien A, B ja AB potilailla. Verensiirtoa vaativa hemolyyttinen anemia voi harvoin kehittyä suuriannoksisen IVIg-hoidon jälkeen (ks. myös kohta 4.4). Seerumin kreatiinipitoisuuden nousua ja/tai akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on havaittu.

Hyvin harvinaisia: tromboemboliset reaktiot, kuten sydäninfarkti, aivohalvaus, keuhkoembolia ja syvät laskimotromboosit.

Kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkevalmisteita, tartunnan vaaraa ei voida sulkea kokonaan pois. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia ja muita taudinaiheuttajia. Lue lisää taudinaiheuttajien siirtymisestä kohdasta 4.4.

Taulukkomuotoinen luettelo hättäväreaktioista

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

Yleisyyden arvioinnissa on käytetty seuraavia kriteereitä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/100$); 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). Taulukossa esitetyt hättäväreaktioiden esiintymistiheydet perustuvat Octagam-infuusionesteellä tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin (Esiintymistiheys ”Yleinen” ja ”Harvinainen”) sekä Octagam -infuusionesteen kauppaantulon jälkeen saatuihin kokemuksiin (Esiintymistiheys ”Hyvin harvinainen”). Hättäväreaktioiden esiintymistiheys on esitetty kussakin yleisyysluokassa hättäväreaktioiden vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA elinjärjestelmäluokka	Hättäväreaktio (suositeltu termi)	Esiintymistiheys
Veri ja imukudos	hemolyyttinen anemia; leukopenia;	hyvin harvinainen hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä (ks. kohta 4.4)	anafylaktinen sokki; yliherkkyys; anafylaktinen reaktio; anafylaktoidinen reaktio; angioedeema; kasvojen turvotus	hyvin harvinainen yleinen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	nesteen kertyminen (pseudo)hyponatremia	hyvin harvinainen hyvin harvinainen
Psyykkiset häiriöt	sekavuustila agitaatio ahdistuneisuus hermostuneisuus	hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen
Hermosto	aivoverisuonitapahtuma (ks. kohta 4.4); aseptinen meningiitti; tajunnan menetys; puhehäiriöt; migreeni; päänsärky, huimaus; tuntoaistin heikentyminen; parestesia valonarkuus; vapina	hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen yleinen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen
Silmät	näön heikkeneminen	hyvin harvinainen
Sydän	sydäninfarkti (ks. kohta 4.4); angina pectoris;	hyvin harvinainen hyvin harvinainen

	bradykardia; takykardia; palpitaatiot; syanoosi	hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen
Verisuonisto	tromboosi (ks. kohta 4.4); verekierron romahtaminen; perifeerinen verenkiertohäiriö; laskimotulehdus; hypotensio; hypertensio kalpeus	hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hengityshäiriö; keuhkoembolia (ks. kohta 4.4); keuhkoödeema; bronkospasmi; hypoksia; dyspnea; yskä	hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	oksentelu; ripuli; vatsakipu; pahoinvointi	hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen yleinen
Iho ja ihonalainen kudus	ihon hilseily; urtikaria; ihottuma; erytematoottinen ihottuma; dermatiitti; ekseema; pruritus; alopecia eryteema	hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	artralgia; myalgia raajojen kipu selkäkipu; niskakipu; lihaskouristukset; lihasheikkous; tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys	hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	akuutti munuaishäiriö (ks. kohta 4.4) munuaiskipu	hyvin harvinainen hyvin harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	rintakipu; rintavaivat; ödeema; influenssan kaltainen sairaus kuume; vilunväristykset; kuumat aallot; punastelu; palelu; kuumuuden tunne; hyperhidroosi; voimattomuus; letargia; polttava tunne; pistokohdan reaktio;	harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen yleinen harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen hyvin harvinainen yleinen

	väsymys; pahanolontunne	yleinen hyvin harvinainen
Tutkimukset	maksan entsyymien lisääntyminen; verensokerimittaus virheellisesti positiivinen (ks. kohta 4.4);	hyvin harvinainen hyvin harvinainen

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Katso lisätietoa valikoiduista haittavaikutuksista 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 pediatriassa 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

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.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunoseerumit ja immunoglobuliinit: ihmisen normaali immunoglobuliini, iv

ATC-koodi: J06B A02

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 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, mutta valmisteella on mm. immuunivastetta muuntava vaikutus.

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 käsittävissä tutkimuksissa. Yli 65-vuotiailla potilailla vasteosuus 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 Farmakokinetiikka

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 noin 40 vuorokautta. Erityisesti primäärin immuunipuutostilan hoidossa puoliintumisaikat vaihtelevat potilaskohtaisesti.

Immunoglobuliini ja IgG-kompleksit hajoavat retikuloendoteelialijärjestelmän 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 C_{max} 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 lisääntymistoksisuuskoeket 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.

6.3 Kestoaika

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 pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakkauskoko	Sisältö	Pakkaus
OCTAGAM 1 g	20 ml	30 ml:n injektio­pullo
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 pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Sisäpakkaus on valmistettu tyy­pin II lasista (Ph. Eur.) ja suljettu bromobuty­lylikumitul­palla.

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 hieman kellertävää.

Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai siinä on sakkaa.

Bakteerikontaminaation riskin vuoksi jäljelle jäävä liuos on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Octapharma AB
112 75 Stockholm
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

14940

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.5.2000

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.5.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.5.2017