

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Privigen 100 mg/ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Inimese normaalne immunoglobuliin (IVIg)

Üks ml sisaldab:

inimese normaalset immunoglobuliini 100 mg
(puhtusaste vähemalt 98% IgG)

Iga 25 ml viaal lahust sisaldab: 2,5 g inimese normaalset immunoglobuliini

Iga 50 ml viaal lahust sisaldab: 5 g inimese normaalset immunoglobuliini

Iga 100 ml viaal lahust sisaldab: 10 g inimese normaalset immunoglobuliini

Iga 200 ml viaal lahust sisaldab: 20 g inimese normaalset immunoglobuliini

Jaotumine IgG alaklasside kaupa (ligikaudsed väärtused):

IgG₁ 67,8%

IgG₂ 28,7%

IgG₃ 2,3%

IgG₄ 1,2%

IgA maksimaalne sisaldus on 25 mikrogrammi/ml.

Valmistatud inimdoonorite plasmast.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Privigen sisaldab umbes 250 mmol/l (vahemik: 210–290) L-proliini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

Lahus on selge või veidi opalestseeruv ja värvitu kuni kahvatukollane.

Privigen on isotooniline ja selle ligikaudne osmolaalsus on 320 mOsmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Asendusravi täiskasvanutel, lastel ja noorukitel (0-18 aastat) järgmistel näidustustel:

- primaarse immuunpuudulikkuse (PID, *primary immunodeficiency*) sündroomid antikehasünteesi häirega (vt lõik 4.4).
- hüpogammaglobulineemia ja korduvad bakteriaalsed infektsioonid kroonilise lümfotsütaarse leukeemiaga patsientidel, kellel ei ole saadud efekti profülaktilise antibakteriaalse raviga.
- hüpogammaglobulineemia ja korduvad bakteriaalsed infektsioonid platoofaasis hulgimüeloomiga patsientidel, kellel ei ole saadud efekti pneumokokivastase vaktsineerimisega.
- hüpogammaglobulineemia pärast hematopoeetiliste tüvirakkude allogeenset siirdamist (HSCT, haematopoietic stem cell transplantation).

- kaasasündinud AIDS korduvate bakteriaalsete infektsioonidega.

Immunomodulatsioon täiskasvanutel, lastel ja noorukitel (0-18 aastat) järgmistel näidustustel:

- primaarne immuuntrombotsütopeenia (ITP, *immune thrombocytopenia*) suure verejooksuriskiga patsientidel või enne operatsiooni trombotsüütide hulga korrigeerimiseks.
- Guillaini-Barré sündroom.
- Kawasaki tõbi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Asendusravi alustamine ja jälgimine peab toimuma immuunpuudulikkuse ravi kogemusega arsti järelevalvel.

Annustamine

Annus ja manustamisskeem sõltuvad näidustusest.

Asendusravi korral võib olla vajalik annuse individuaalne kohandamine vastavalt farmakokineetikale ja kliinilisele ravivastusele. Järgmised manustamisskeemid on mõeldud suunistena.

Asendusravi primaarsete immuunpuudulikkuse (PID) sündroomide korral

Manustamisskeemiga peab saavutama vähemalt madalaima IgG taseme (mõõdetuna enne järgmist infusiooni) 5 kuni 6 g/l. Ravi alustamise järel kulub tasakaalu saavutamiseks kolm kuni kuus kuud. Soovitav algannus on 0,4 kuni 0,8 g kehakaalu kilogrammi kohta ühekordselt, mille järel manustatakse vähemalt 0,2 g kehakaalu kilogrammi kohta iga 3 kuni 4 nädala järel.

Madalaima taseme 5 kuni 6 g/l saavutamiseks vajalik annus on vahemikus 0,2 kuni 0,8 g kehakaalu kilogrammi kohta kuus. Annustamisintervall pärast stabiilse staadiumi saavutamist varieerub 3 kuni 4 nädalani.

Madalaimaid tasemeid tuleb mõõta ja hinnata koos patsiendi kliinilise ravivastusega. Sõltuvalt kliinilisest ravivastusest (nt infektsioonide sagedus) võib kaaluda annuse ja/või annustamisintervalli kohandamist eesmärgiga saavutada kõrgemad madalaimad tasemed.

Hüpagammaglobulineemia ja korduvad bakteriaalsed kroonilise lümfotsütaarse leukeemiaga patsientidel, kellel ei ole saadud efekti profülaktilise antibakteriaalse raviga; hüpagammaglobulineemia ja korduvad bakteriaalsed infektsiooni platoofaasis hulgimüeloomiga patsientidel, kellel ei ole saadud efekti pneumokokivastase vaksineerimisega; kaasasündinud AIDS koos korduvate bakteriaalsete infektsioonidega

Soovitav annus on 0,2 kuni 0,4 g kehakaalu kilogrammi kohta iga 3 kuni 4 nädala järel.

Hüpagammaglobulineemia pärast hematopoeetiliste tüvirakkude allogeenset siirdamist

Soovitav annus on 0,2 kuni 0,4 g kehakaalu kilogrammi kohta iga 3 kuni 4 nädala järel. Madalaim tase tuleb hoida üle 5 g/l.

Primaarne immuuntrombotsütopeenia (ITP)

Kasutada võib kahte alternatiivset raviskeemi:

- 0,8 kuni 1 g kehakaalu kilogrammi kohta 1. päeval; seda annust võib korrata üks kord 3 päeva jooksul
- 0,4 g kehakaalu kilogrammi kohta igapäevaselt 2 kuni 5 päeva jooksul.

Retsidiivi tekkel võib ravi korrata.

Guillaini-Barré sündroom

0,4 g kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas 5 päeva.

Kawasaki tõbi

1,6 kuni 2,0 g kehakaalu kilogrammi kohta tuleb manustada jagatud annustena 2 kuni 5 päeva jooksul või 2,0 g kehakaalu kilogrammi kohta üksikannusena.

Patsiendid peavad saama samaaegset ravi atsetüülsalitsüülhappega.

Annustamissoovitused on kokkuvõtlikult esitatud järgmises tabelis:

Näidustus	Annus	Süstesagedus
Asendusravi primaarse immuunpuudulikkuse (PID) korral	Algannus: 0,4-0,8 g kehakaalu kilogrammi kohta, seejärel: 0,2-0,8 g kehakaalu kilogrammi kohta	iga 3 kuni 4 nädala järel, et saavutada IgG madalaim tase vähemalt 5-6 g/l
Asendusravi sekundaarse immuunpuudulikkuse korral	0,2-0,4 g kehakaalu kilogrammi kohta	iga 3 kuni 4 nädala järel, et saavutada IgG madalaim tase vähemalt 5-6 g/l
Kaasasündinud AIDS	0,2-0,4 g kehakaalu kilogrammi kohta	iga 3 kuni 4 nädala järel
Hüopogammaglobulineemia (< 4 g/l) pärast hematopoeetiliste tüvirakkude allogeenset siirdamist	0,2-0,4 g kehakaalu kilogrammi kohta	iga 3 kuni 4 nädala järel IgG madalaima taseme üle 5 g/l saamiseks
Immunomodulatsioon:		
Primaarne immuuntrombotsütopeenia (ITP)	0,8-1 g kehakaalu kilogrammi kohta või 0,4 g kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas	1. päeval, mida võib korrata ühe korra 3 päeva jooksul 2 kuni 5 päeva
Guillaini-Barré sündroom	0,4 g kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas	5 päeva
Kawasaki tõbi	1,6-2 g kehakaalu kilogrammi kohta või 2 g kehakaalu kilogrammi kohta	jagatud annustes 2 kuni 5 päeva jooksul koos atsetüülsalitsüülhappega üksikannusena koos atsetüülsalitsüülhappega

Lapsed

Annustamine lastel ja noorukitel (0-18 aastat) ei erine annustamisest täiskasvanutel, sest annustamine iga näidustuse korral on antud kehakaalu kilogrammi kohta ja seda kohandatakse ülalnimetatud tingimuste kliinilise tulemuse järgi.

Manustamisviis

Intravenoosseks kasutamiseks.

Inimese normaalset immunoglobuliini tuleb manustada veenisisesse infusioonina esialgse kiirusega 0,3 ml kehakaalu kilogrammi kohta tunnis ligikaudu 30 minuti jooksul. Hea taluvuse korral (vt lõik 4.4) võib manustamiskiirust järk-järgult suurendada maksimaalselt 4,8 milliliitrit kehakaalu kilogrammi kohta tunnis.

Primaarse immuunpuudulikkuse sündroomidega patsientidel, kes talusid infusiooni kiirusel 4,8 ml kehakaalu kilogrammi kohta tunnis hästi, võib infusiooni kiirust järk-järgult edasi suurendada maksimaalselt 7,2 ml-ni kehakaalu kilogrammi kohta tunnis.

Kui soovitakse kasutada lahjendatud infusioonilahust, võib kasutada 5% glükoosilahust ning lahjendada Privigeni lõppkontsentratsioonini 50 mg/ml (5%). Edasise informatsiooni saamiseks vaadake lõiku 6.6.

4.3 Vastunäidustused

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

Ülitundlikkus inimese immunoglobuliinide suhtes, eriti patsientidel, kellel esinevad IgA-vastased antikehad.

Hüperprolineemiaga patsiendid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Teatud rasked kõrvaltoimed võivad olla seotud infusioonikiirusega. Hoolikalt tuleb järgida lõigus 4.2 antud soovitatavaid infusioonikiiruseid. Patsiente tuleb kogu infusiooni vältel hoolikalt jälgida ja tähelepanelikult uurida sümptomite tekke suhtes.

Teatud kõrvalnähtud esinevad sagedamini:

- suure infusioonikiiruse korral,
- patsientidel, kes saavad inimese normaalset immunoglobuliini esimest korda, harva ka inimese normaalse immunoglobuliini preparaadi vahetamisel või juhul, kui eelmisest infusioonist on möödunud kaua aega.

Sageli on võimalik võimalikke tüsistusi vältida, veendudes, et:

- patsient ei ole tundlik inimese normaalse immunoglobuliini suhtes, rakendades manustamise alguses väikest infusioonikiirust (0,3 ml kehakaalu kilogrammi kohta tunnis),
- patsienti jälgitakse kogu infusiooni vältel hoolikalt sümptomite tekke suhtes. Esimese infusiooni jooksul ja ühe tunni jooksul pärast esimest infusiooni tuleb võimalike kõrvalnähtude tuvastamiseks jälgida eriti patsiente, kellele ei ole varem inimese normaalset immunoglobuliini manustatud, kellel vahetatakse ravim teise IVIg preparaadi vastu või kellel eelmine infusioon toimus kaua aega tagasi. Kõiki teisi patsiente tuleb jälgida vähemalt 20 minutit pärast manustamist.

Kõrvaltoimete korral tuleb vähendada kas manustamiskiirust või infusioon katkestada. Vajaminev ravi sõltub kõrvaltoime olemusest ja raskusastmest.

Šoki korral tuleb rakendada šoki standardset ravi.

Kõigil patsientidel eeldab IVIg manustamine järgmist:

- küllaldane hüdratsioon enne IVIg infusiooni algust
- uriinierituse jälgimine
- seerumi kreatiniinisalduse jälgimine
- lingudiureetikumide samaaegse kasutamise vältimine.

Suhkurtõvega patsientidel ja neil, kellel on vajalik Privigeni lahjendamine väiksema kontsentratsioonini, on vajalik arvestada glükoosi olemasolu soovitatavas lahjendis.

Ülitundlikkus

Tõelisi ülitundlikkusreaktsioone esineb harva. Need võivad esineda IgA-vastaste antikehadega patsientidel.

IVIg ei ole näidustatud selektiivse IgA puudulikkusega patsientidele, kui IgA puudulikkus on ainus probleeme tekitav patoloogia.

Harva võib inimese normaalne immunoglobuliin tekitada vererõhu langust koos anafülaktoidse reaktsiooniga ning seda isegi siis, kui patsiendid on varem talunud ravi inimese normaalse immunoglobuliiniga.

Hemolüütiline aneemia

IVIg ravimid võivad sisaldada veregrupi antikehi, mis võivad toimida hemolüsiinina ja kutsuda esile immunoglobuliinide seondumise erütrotsüütide (RBC) membraanidega *in vivo*, mille tulemuseks on positiivne antiglobuliini reaktsioon (direktne Coombsi test) ning harva hemolüüs. IVIg ravi järel võib RBC suurenenud sekvestreerimise tõttu tekkida hemolüütiline aneemia.

Esinenud on üksikuid hemolüüsiga seotud neerude düsfunktsiooni / neerupuudulikkuse või dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni ja surma juhte.

Hemolüüsi tekkega on seotud järgmised riskitegurid: suured annused, manustatuna kas ühe manustamiskorrana või jagatuna mitme päeva peale; muu kui 0-grupi veri; ja kaasuv põletik. Kuna seda probleemi kirjeldati sageli muu kui 0-grupi verega patsientidel, kes saavad mitte-PID näidustustel suuri annuseid, on soovitatav suurendatud tähelepanu. PID korral asendusravi saavatel patsientidel on hemolüüsi kirjeldatud harva.

IVIg saajaid tuleb jälgida kliiniliste hemolüüsi sümptomite osas (vt ka lõik 4.8).

Aseptilise meningiidi sündroom (AMS)

IVIg raviga seoses on kirjeldatud aseptilise meningiidi sündroomi. IVIg ravi katkestamine viib AMS-i remissiooni saavutamiseni mõne päeva jooksul ilma tagajärgede kujunemiseta. Sündroom tekib tavaliselt paari tunni kuni 2 päeva jooksul pärast IVIg ravi. Liikvori uuringutes esineb sageli positiivne pleotsütoos kuni mitme tuhande rakuga milliliitris, kusjuures tegemist on valdavalt granulotsütaarse rea rakkudega, ja suurenenud valgusisaldus kuni mitusada mg/dl.

AMS võib esineda sagedamini seoses IVIg ravi suurte annustega (2 g kehakaalu kilogrammi kohta).

Trombemboolia

Kliiniline tõestusmaterjal näitab, et esineb seos IVIg manustamise ja trombembooliliste tüsistuste, näiteks müokardiinfarkti, ajuveresoonkonna tüsistuste (sh insuldi), kopsuarterite emboolia ja süvaveenitromboosi vahel, mille põhjus arvatakse olevat vere viskoossuse suhteline suurenemine immunoglobuliinide intensiivse juurdevoolu tõttu suure riskiga patsientidel. Ettevaatlik peab olema IVIg määramisel ja manustamisel ülekaalulistele patsientidele ja trombembooliliste tüsistuste riskiteguritega patsientidele (näiteks eakatele patsientidele, neile, kellel anamneesis on olnud hüpertensioon, suhkurtõbi ja veresoonte haigused või tromboosi episoodidega patsientidele, omandatud või pärilike trombofiilsete haigustega patsientidele, pikaajaliselt immobiliseeritud patsientidele, raske hüpovoleemiaga patsientidele ja patsientidele, kellel on vere viskoossust suurendavad haigused).

Trombembooliliste kõrvaltoimete riskiga patsientidel tuleb IVIg tooteid manustada minimaalse praktilise infusioonikiirusega ja annuses.

Segavad toimed seroloogiliste analüüsides tegemisel

Pärast immunoglobuliinide süstimist esinev mitmesuguste passiivselt ülekantavate antikehade sisalduse ajutine suurenemine patsiendi veres võib seroloogiliste analüüsides tegemisel anda eksitavaid positiivseid tulemusi.

Erütrotsütaarsete antigeenide antikehade, näiteks A, B, D, passiivne ülekanne võib segada mõnda erütrotsüütide alloantikehade seroloogilist analüüsi, näiteks otsesest antiglobuliini analüüsi (DAT, direct antiglobulin test; otsene Coombsi test).

Ülekantavad agensid

Inimverest või -plasmast valmistatud ravimite kasutamisega seotud infektsioonide ennetamise standardsete abinõude hulka kuuluvad doonorite valik, doonorivere individuaalne skriinimine ja kogutud doonoriplasma skriinimine spetsiifiliste infektsioonimarkerite suhtes, samuti viiruseid tõhusalt inaktiveerivate/eemaldavate tootmisetappide rakendamine. Sellest hoolimata ei ole inimverest või -plasmast valmistatud ravimpreparaatide manustamisel võimalik täielikult välistada infektsioonitekitajate ülekannet. See kehtib ka seni teadmata või edaspidi esile kerkivate viiruste ja teiste patogeenide suhtes.

Rakendatavaid abinõusid peetakse tõhusaks ümbrisega viiruste, näiteks inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), B-hepatiidi viiruse (HBV) ja C-hepatiidi viiruse (HCV), ja ümbriseta viiruste, näiteks A-hepatiidi viiruse (HAV) ja parvoviiruse B19, suhtes.

Kliiniline kogemus on seni näidanud hepatiit A ja parvoviirus B19 ülekande puudumist immunoglobuliinidega. Samuti on oletatud, et antikehade esinemine muudab ravimi viiruste ülekande suhtes ohutumaks.

Privigeni iga manustamise korral soovitatakse tungivalt üles kirjutada ravimpreparaadi nimi ja partii number, et säiliks seos patsiendi ja toote partii vahel.

Äge neerupuudulikkus

IVIg ravi saanud patsientide puhul on teatatud ägeda neerupuudulikkuse tekkest. Enamikel juhtudel on tuvastatud riskitegurid, näiteks eelnev neerupuudulikkus, suhkurtõbi, hüpovoleemia, ülekaal, nefrotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine või vanus üle 65 aasta.

Neerupuudulikkuse korral tuleb kaaluda IVIg ravi katkestamist. Kuigi teated neerufunktsiooni häirest ja ägedast neerupuudulikkusest on olnud seotud paljude litsentseeritud ja mitmesuguseid abiaineid, näiteks sahharoosi, glükoosi ja maltoosi sisaldavate IVIg preparaate kasutamisega, moodustasid sahharoosi stabilisaatorina sisaldavad tooted nende juhtude arvust ebaproportsionaalselt suure osa. Suure riskiga patsientide puhul võib kaaluda sahharoosi mittesisaldavate IVIg preparaate kasutamist. Privigen ei sisalda sahharoosi, maltoosi ega glükoosi.

Ägeda neerupuudulikkusega patsientidel tuleb IVIg preparaadi manustamisel kasutada minimaalset praktilist infusioonikiirust ja annust.

Naatriumisisaldus

Privigen on praktiliselt naatriumivaba.

Lapsed

Kuigi kasutada on piiratud andmed, eeldatakse, et samad hoiatused kehtivad ka laste kohta. Turuletulekujärgetes aruannetes on täheldatud, et IVIG kõrge annuse näidustused lastel, eriti Kawasaki haiguse korral, seonduvad hemolüütiliste reaktsioonide suurenenud teatamise määraga võrreldes teiste IVIG näidustustega lastel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nõrgestatud elusvaktsiinid

Immunoglobuliinide manustamine võib vähemalt 6 nädala kuni 3 kuu jooksul pärssida viiruste, näiteks leetrite, punetiste, mumpsi ja tuulerõugete nõrgestatud elusvaktsiinide tõhusust. Ravimpreparaadi manustamise ja viiruste nõrgestatud elusvaktsiinidega vaktsineerimise vahel peab olema vähemalt 3 kuud. Leetrivaktsiini korral võib pärssiv toime püsida kuni 1 aasta. Seetõttu tuleb kontrollida leetrivaktsiini saanud patsientide antikehade taset.

Lapsed

Kuigi kasutada on piiratud andmed, eeldatakse, et lastel võivad esineda samad koostoimed.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ravimi kasutamise ohutust raseduse ajal ei ole kontrollitud kliinilistes uuringutes kinnitatud ja seetõttu tuleb ravimi manustamisel rasedatele ning imetavatele emadele olla ettevaatlik. IVIg preparaatidel on näidatud platsenta läbimise võime, mis suureneb järk-järgult kolmanda trimestri ajal. Kliiniline kogemus immunoglobuliinidega näitab, et ravimil puuduvad kahjulikud toimed raseduse kulule ning lootele ja vastsündinule.

Imetamine

Immunoglobuliinid eritatakse rinnapiima ja see võib aidata kaasa vastsündinu kaitsmisel limaskesta kaudu sisenevate patogeenide eest.

Fertiilsus

Kliiniline kogemus immunoglobuliinidega näitab, et kahjulikke toimeid fertiilsusele ei ole oodata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Autojuhtimise ja masinate käsitlemise võime võib olla häiritud Privigeniga seotud mõne kõrvaltoime tõttu. Patsiendid, kellel esinevad ravi ajal kõrvaltoimed, peaksid enne autojuhtimist või masinate käsitlemist ootama nende kõrvaltoimete möödumist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Aeg-ajalt võib esineda selliseid kõrvalnähte nagu külmavärinad, peapööritus, peavalu, palavik, oksendamine, allergilised reaktsioonid, iiveldus, artralgia, madal vererõhk ja mööduka tugevusega alaseljavalu.

Harva võib inimese normaalne immunoglobuliin põhjustada vererõhu järsku langust ja üksikjuhtudel ka anafülaktilist šokki, seda isegi siis, kui patsiendil ei ole eelmistel manustamiskordadel ülitundlikkust esinenud.

Inimese normaalse immunoglobuliini manustamisel on täheldatud pöörduva aseptilise meningiidi juhte ja harvadel juhtudel ka mööduvaid nahareaktsioone.

Eriti muude kui 0-grupi veregruppidega immunomoduleerivat ravi saavatel patsientidel on esinenud pöörduvaid hemolüütilisi reaktsioone. Harva võib suure IVIg annuse järel tekkida hemolüütiline aneemia, mis nõuab vereülekannet (vt lõik 4.4).

Täheldatud on seerumi kreatiniinitaseme tõusu ja/või ägedat neerupuudulikkust.

Väga harva: tromboemboolilised tüsistused, näiteks müokardiinfarkt, insult, kopsuarterite emboolia ja süvaveenitromboos.

Ülekantavate agensitega seotud ohustusteavet vt lõik 4.4.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Privigeniga on tehtud 3 kliinilist uuringut, millest 2 viidi läbi PID-ga patsientidel ja 1 ITP-ga patsientidel. Pöördelisse primaarse immuunpuudulikkuse sündroomide uuringusse oli kaasatud 80 patsienti, keda raviti Privigeniga. Neist 72 läbis 12 kuu pikkuse ravi. PID jätku-uuringusse registreeriti ja raviti Privigeniga 55 osalejat. ITP uuringus osales 57 patsienti.

Enamik neis 3 kliinilises uuringus täheldatud kõrvalnähtudest olid kerge kuni keskmise raskusastmega. Kolmes uuringus kirjeldatud ravimi kõrvaltoimed on kokkuvõtlikult ja MedDRA

organsüsteemi klassifikatsiooni järgi (organsüsteemi klass ja eelistatav mõiste) kategoriseerituna esitatud alltoodud tabelis.

Esinemissagedusi on hinnatud järgmise kokkuleppe alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$), Väga harv ($< 1/10\ 000$).

Kõrvaltoimete esinemissagedus Privigeni kliinilistes uuringutes

Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia, anisotsütoos	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage
	Pearinglus, ebamugavustunne peas, somnolentsus, treemor, siinustest tingitud peavalu	Aeg-ajalt
Südame häired	Südamepekslemine	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Nahapunetus, Hüpertensioon, Hüpotensioon	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe, orofarüingealsed villid, valulik hingamine, pitsitustunne kurgus	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Oksendamine, iiveldus	Sage
	Diarröa, ülakõhuvalu	Aeg-ajalt
Maksa ja sapiteede häired	Hüperbilirubineemia	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Kihelus, nahakahjustus, õine higistamine, urtikaaria, u	Aeg-ajalt
Lihase-skeleti ja sidekoe kahjustused	Seljavalu	Sage
	Kaelavalu, jäsmevalu, lihase-skeleti kangus, lihasspasmid, lihase-skeleti valu, müalgia	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Külmavärinad, väsimus, palavik	Sage
	Rindkere valu, üldised sümptomid, asteenia, gripisarnane haigus, hüpertermia, valu, valu süstekohal	Aeg-ajalt

Lisateavet riskifaktorite kohta palun vt lõik 4.4.

Lapsed

Privigeni lastega läbiviidud kliiniliste uuringute põhjal ei erinenud kõrvaltoimed lastel ja täiskasvanutel sageduselt, olemuselt ega raskusastmelt. Turuletulekujärgsetes aruannetes on täheldatud, et kõigis teatatud kõrvaltoimetes, kus on tegemist hemolüütiliste juhtudega, on laste osa pisut suurem kui täiskasvanutel. Lisateavet riskifaktorite ja seire soovitude kohta palun vt lõik 4.4.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine võib põhjustada vedeliku ülekoormust ja hüperviskoossust, eriti riskirühma patsientidel, sealhulgas eakatel või neerupuudulikkusega patsientidel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: immuunseerumid ja immunoglobuliinid: immunoglobuliinid, inimese normaalsed immunoglobuliinid, veresoonesiseseks manustamiseks, ATC-kood: J06BA02. Inimese normaalne immunoglobuliin sisaldab peamiselt immunoglobuliin G-d (IgG) koos infektsioonitekitajate vastu suunatud laia antikehade spektriga.

Inimese normaalne immunoglobuliin sisaldab tavapopulatsioonis olemasolevaid antikehi. Enamasti valmistatakse ravim mitte vähem kui 1000 doonorilt kogutud plasmast. Ravimi immunoglobuliin G alaklasside jaotuvus on ligikaudu proportsionaalne natiivses inimplasmas oleva jaotuvusega. Selle ravimi küllaldased annused võivad normaliseerida ebanormaalselt madalaid immunoglobuliin G tasemeid.

Toimemehhanism teistel näidustustel kui asendusravi kasutamisel ei ole täielikult välja selgitatud, kuid sisaldab immunomoduleerivaid toimeid.

Privigeni ohutust ja tõhusust hinnati 3 prospektiivses, avatud ülesehituse ja ühe uuringurühmaga mitmekeskuselises uuringus Euroopas (ITP uuring, PID uuring) ning Ameerika Ühendriikides (PID uuring).

Otsustava tähtsusega PID uuringus osales kokku 80 patsienti vanuses 3 kuni 69 aastat. 19 last (3 kuni 11 aastat), 12 noorukit (12 kuni 16 aastat) ja 49 täiskasvanut raviti Privigeniga 12 kuu jooksul. Manustati 1038 infusiooni, neist 272 (16 patsiendil) 3-nädalase raviskeemina ja 766 (64 patsiendil) 4-nädalase raviskeemina. 3- ja 4-nädalase raviskeemi jooksul manustatud mediaanne annus oli peaaegu sarnane (428,3 vs 440,6 mg IgG kehamassi 1 kg kohta).

PID jätku-uuringus osales kokku 55 patsienti vanuses 4 kuni 81 aastat. 13 last (3 kuni 11 aastat), 8 noorukit (12 kuni 15 aastat) ja 34 täiskasvanut raviti Privigeniga 29 kuu jooksul. Manustati 771 infusiooni ja mediaanne manustatud annus oli 492,3 mg IgG kehamassi 1 kg kohta.

Otsustava tähtsusega ITP uuringus osales kokku 57 patsienti vanuses 15 kuni 69 aastat, keda raviti Privigeni 2 infusiooniga, kokku 114 infusiooni. Kõikidel patsientidel järgiti täpselt ettenähtud annust 1 g kehamassi 1 kg kohta ühel infusioonil (mediaan 2 g IgG kehamassi 1 kg kohta).

Lapsed

Uuringus ei täheldatud erinevusi täiskasvanud patsientide ja laste farmakodünaamiliste omaduste vahel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Inimese normaalne immunoglobuliin on retsiipiendi vereringes pärast veenisisest manustamist kohe ja täielikult biosaadav.

Jaotumine

Ravim jaotub suhteliselt kiiresti plasma ja ekstravaskulaarse vedeliku vahel; tasakaal intra- ja ekstravaskulaarsetes ruumides saavutatakse ligikaudu 3-5 päevaga.

Eritumine

Privigeni farmakokineetilised parameetrid määrati primaarse immuunpuudulikkuse sündroomidega patsientide uuringus (vt lõiku 5.1). Farmakokineetika hindamisel osales 25 patsienti (vanuses 13-69 eluaastat). Selles uuringus oli Privigeni poolväärtusaja mediaan PID sündroomidega patsientidel 36,6 ööpäeva. Uues kliinilises uuringus osales 13 primaarsete immuunpuudulikkuse sündroomidega

patsienti (vanuses 3-65 eluaastat). Selles uuringus oli Privigeni poolväärtusaja mediaan 31,1 ööpäeva (vt alltoodud tabelit). Poolväärtusaeg võib patsienditi olla erinev, eriti PID sündroomidega patsientidel.

Privigeni farmakokineetilised näitajad primaarse immuunpuudulikkuse sündroomiga patsientidel

Parameeter	Pöördeline uuring (N = 25) ZLB03_002CR Mediaan (vahemik)	Jätku-uuring (N =13) ZLB05_006CR Mediaan (vahemik)
C_{max} (tipp, g/l)	23,4 (10,4-34,6)	26,3 (20,9-32,9)
C_{min} (madalaim, g/l)	10,2 (5,8-14,7)	12,3 (10,4-18,8) (3-nädalane raviskeem) 9,4 (7,3-13,2) (4-nädalane raviskeem)
$t_{1/2}$ (ööpäevad)	36,6 (20,6-96,6)	31,1 (14,6-43,6)

C_{max} – seerumi maksimaalne kontsentratsioon; C_{min} – seerumi madalaim (minimaalne) kontsentratsioon; $t_{1/2}$ – eliminatsiooni poolväärtusaeg

IgG ja IgG-kompleksid lagundatakse retikuloendoteliaalsüsteemi rakkudes.

Lapsed

Uuringus ei täheldatud erinevusi PID-ga täiskasvanud patsientide ja laste farmakokineetiliste omaduste vahel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Immunoglobuliinid on inimkeha normaalne koostisosa. *L*-proliin on füsioloogiline mitteessentsiaalne aminohape.

Privigeni ohutust on hinnatud mitmes prekliinilises uuringus, eelkõige seoses abiaine *L*-proliiniga. Mõned hüperprolineemiaga seotud uuringud on näidanud, et pikaajaline *L*-proliini kõrgete annuste kasutamine mõjutab aju arengut väga noortel rottidel. Uuringutes, mis disainiti Privigeni kliinilisi näidustusi silmas pidades, toimeid aju arengule ei täheldatud. Farmakoloogilise ohutuse ja toksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

L-proliin
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast viaali avamist tuleb selle sisu kohe ära kasutada. Lahus ei sisalda säilitusaineid, mistõttu tuleb Privigen infundeerida viivitamata.

Lahjendatud ravimi puhul (vt lõik 6.6) on soovitatav kasutada lahus vahetult peale valmistamist. 5% glükoosis lõppkontsentratsioonini 50 mg/ml (5%) lahjendatud Privigeni stabiilsus 30 °C juures on demonstreeritud 10 päeva vältel. Mikrobioloogilist kontaminatsiooni ei ole hinnatud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist ja pärast lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

25 ml lahus ühes viaalis (I tüüpi klaas), millel on (elastomeerne) kork, kate (alumiiniumfooliumist krooked), eemaldatav (plastist) ketas ja riputussüsteemiga etikett.

50 ml või 100 ml lahust ühes viaalis (I või II tüüpi klaas), millel on (elastomeerne) kork, kate (alumiiniumfooliumist krooked), eemaldatav (plastist) ketas ja riputussüsteemiga etikett.

200 ml lahus ühes viaalis (II tüüpi klaas), millel on (elastomeerne) kork, kate (alumiiniumfooliumist krooked), eemaldatav (plastist) ketas ja riputussüsteemiga etikett.

Pakendi suurused:

1 viaal (2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml või 20 g/200 ml),

3 viaali (10 g/100 ml või 20 g/200 ml).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Privigen on pakendatud valmislahusena ühekordsetesse viaalidesse. Ravim tuleb enne kasutamist viia toatemperatuurini (25 °C). Privigeni manustamiseks tuleb kasutada ventileeritavat infusioonisüsteemi. Torgake alati kork läbi selle keskosas märgitud piirkonnas.

Lahus peab olema selge või veidi opalestseeruv ja värvitu või kahvatukollane. Häguseid või tahkete osakestega lahuseid ei tohi kasutada.

Lahuse valmistamiseks tuleb kasutada 5% glükoosi lahust. 50 mg/ml (5%) immunoglobuliini lahuse saamiseks tuleb 100 mg/ml (10%) Privigeni lahjendada võrdses mahus 5% glükoosi lahusega. Privigeni lahjendamise käigus tuleb väga hoolsalt järgida aseptilist tehnikat.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/446/001
EU/1/08/446/002
EU/1/08/446/003
EU/1/08/446/004
EU/1/08/446/005
EU/1/08/446/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. aprill 2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi ja aadress

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10, 3000 Bern 22
Šveits

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

- **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 114 toimub ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine riikliku laboratooriumi või selleks eesmärgiks määratud laboratooriumi poolt.

C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi järgmise perioodilise ohutusaruande 12 kuu jooksul pärast müügiloa uuendamise otsust. Seejärel peab müügiloa hoidja esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada kord aastas.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamine jäävad samasse ajavahemikku, tuleb need esitada samal ajal.

Lisaks tuleb ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

-
- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Privigen 100 mg/ml infusioonilahus
Inimese normaalne immunoglobuliin (IVIg)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab:
inimese normaalne immunoglobuliin.. 100 mg
IgG puhtusaste..... $\geq 98\%$
IgA..... ≤ 25 mikrogrammi

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

Paigutatakse karbi põhikülje ülemisse parempoolsesse nurka, et näidata mahuti kogu sisu ja mahtu.

3. ABIAINED

Abiained: L-proliin, süstevesi.
Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus (10%)

Sisaldab 1 viaali.

Sisaldab 3 viaali.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult intravenoosseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Müügiloa hoidja:
CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/446/001 5 g/50 ml
EU/1/08/446/002 10 g/100 ml
EU/1/08/446/003 20 g/200 ml
EU/1/08/446/004 2,5 g/25 ml
EU/1/08/446/005 10 g/100 ml (3 viaaliga pakend)
EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (3 viaaliga pakend)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mittelisamiseks vastu võetud.

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL PAKENDIL

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Privigen 100 mg/ml infusioonilahus
Inimese normaalne immunoglobuliin (IVIg)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab:
inimese normaalne immunoglobuliin 100 mg. IgG puhtusaste $\geq 98\%$. IgA ≤ 25 mikrogrammi.

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

Paigutatakse etiketi ülemisse parempoolsesse nurka, et näidata mahuti kogu sisu ja mahtu.

3. ABIAINED

L-proliin, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus (10%)

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ainult intravenoosseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.
Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

CSL Behring GmbH, D-35041 Marburg, Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/446/001 5 g/50 ml
EU/1/08/446/002 10 g/100 ml
EU/1/08/446/003 20 g/200 ml
EU/1/08/446/004 2,5 g/25 ml
EU/1/08/446/005 10 g/100 ml (3 viaaliga pakend)
EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (3 viaaliga pakend)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Privigen 100 mg/ml (10%) infusioonilahus

Inimese normaalne immunoglobuliin (IVIg)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või tervishoiutöötajaga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või tervishoiutöötajaga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Privigen ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse Privigeni
3. Kuidas Privigeni kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Privigeni säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Privigen ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Privigen

Privigen kuulub inimese normaalsete immunoglobuliinide ravimiklassi. Immunoglobuliine nimetatakse ka antikehadeks ja need on verevalgud, mis aitavad teie kehal võidelda nakkustega.

Kuidas Privigen toimib

Privigen sisaldab immunoglobuliine, mis on valmistatud tervete inimeste verest. Ravim toimib täpselt samal viisil nagu inimveres loomulikult esinevad immunoglobuliinid.

Milleks Privigeni kasutatakse

Privigeni kasutatakse täiskasvanute ja laste (vanuses 0–18 aastat) raviks järgmistes situatsioonides.

- A) Vere ebanormaalselt madala immunoglobuliinide taseme suurendamine normaalsele tasemele (asendusravi). Selliseid patsiente on viit liiki.
1. Patsiendid, kellel esineb kaasasündinud vähenenud võime või võimetus toota immunoglobuliine (primaarsed immuunpuudulikkused (PID)).
 2. Patsiendid, kellel esineb vere teatud tüüpi pahaloomuline kasvaja (krooniline lümfotsütaarne leukeemia) ja kellel on veres liiga vähe immunoglobuliine (hüpogammaglobulineemia) ja kellel esinevad korduvad infektsioonid ja kellel ennetav antibiootikumravi ei ole andnud tulemust.
 3. Luuüdi pahaloomulise kasvajaga (hulgimüeloomiga) patsiendid, kellel on väike vere immunoglobuliinide sisaldus ja kellel esinevad korduvad infektsioonid, kui teatud bakterite (pneumokokkide) vastasel vaksineerimisel ei ole saadud immuunvastust.
 4. Patsiendid, kellel on veres madal immunoglobuliinide sisaldus, mis on tekkinud pärast teiselt inimeselt pärit vereloome tüvirakkude siirdamist.
 5. Kaasasündinud AIDSiga (omandatud immuunpuudulikkuse sündroom) ja korduvate infektsioonidega patsiendid.
- B) Teatud põletikuliste haiguste ravi (immunomodulatsioon). Selliseid patsiente on kolme liiki.

1. Patsiendid, kellel ei ole piisaval hulgal vereliistakuid (primaarne immuuntrombotsütopeenia (ITP)) ja kellel esineb suur verejooksu risk või kellel planeeritakse lähitulevikus operatsiooni.
2. Guillaini-Barré sündroomiga patsiendid. See on äge haigus, mida iseloomustab perifeersetes närvides põletik, mis põhjustab rasket lihaskõrvaldust eelkõige jalgades ja kätes.
3. Kawasaki tõvega patsiendid. See on eelkõige lastel esinev äge haigus. Haigust iseloomustab kogu keha veresoonte põletik.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse Privigeni

- ➔ Lugege see lõik tähelepanelikult läbi. Teie ja teie arst peate siin esitatud infot enne Privigeni teile manustamist arvesse võtma.

ÄRGE kasutage Privigeni

- Kui olete inimese immunoglobuliinide või proliini suhtes allergiline.
- Kui teil on veres tekkinud antikehad IgA tüüpi immunoglobuliinide vastu. Kui teil on hüperprolineemia (geneetiline häire, mis põhjustab veres aminohappe proliini kõrget sisaldust). See on äärmiselt harvaesinev haigus. Kogu maailmas on teada vaid mõned selle haiguse all kannatavad perekonnad.

➔

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

➔

Mis asjaolud suurendavad kõrvaltoimete riski?

- ➔ Rääkige enne ravi oma arstile või tervishoiutöötajale, kui mõni allnimetatud asjaoludest kehtib ka teie kohta.
- Te saate seda ravimit suures annuses kas ühel päeval või mitme päeva jooksul ja teil on veregrupp A, B või AB ja/või teil on kaasuv põletikuline haigus. Nende asjaolude esinemisel on sageli kirjeldatud seda, et immunoglobuliinid suurendavad punaste vereliblede lagunemise (hemolüüsi) riski. Te olete ülekaaluline, eakas, teil on suhkurtõbi, olete olnud kaua aega voodihaige, teil on kõrge vererõhk, teie veremaht on väike (hüповoleemia), teil on probleeme veresoontega (veresoontehaigused), teil on suurem kalduvus vere hüübimiseks (trombofiilia või tromboosiepisoodid), teil on vere paksenemist (hüperviskoosne veri) põhjustav haigus või seisund. Neis situatsioonides võivad immunoglobuliinid suurendada südameataki (südamelihase infarkti) riski, ajufunktsioonide äkilise kakopsudes kopsufunktsiooni kiire vähenemise riski, veretrombidehüübed kopsudes (esoonte süvaveenide ummistuse risk).
- Teil on suhkurtõbi. Kuigi Privigen ei sisalda suhkrut, võib seda lahjendada spetsiaalses suhkrulahuses (5% glükoos), mis võib mõjutada teie veresuhkru taset. Teil on või on varem olnud probleeme neerudega või kasutate ravimeid, mis võivad teie neere kahjustada (nefrotoksilised ravimid). Nende asjaolude korral võivad immunoglobuliinid suurendada tõsise neerufunktsiooni kiire vähenemise (ägeda neerupuudulikkuse) riski, kuigi ainult väga harva. Esinenud on üksikuid hemolüüsiga seotud fataalse tagajärjega neerufunktsiooni vähenemisi.

Missugune monitooring on infusiooni ajal vajalik?

Teie ohutuse tagamiseks toimub ravi Privigeniga arsti või tervishoiutöötaja järelevalve all. Tavaliselt jälgitakse teid kogu infusiooni ajal ja vähemalt 20 minutit pärast infusiooni. Teatud olukordades võib osutada vajalikuks eriliste ettevaatusabinõude rakendamise. Sellised olukorrad on järgmised:

- teile manustatakse Privigeni suure infusioonikiirusega või
- saate Privigeni esimest korda või pika ravipausi (nt mitu kuud) järel.

Sellisel juhul jälgitakse teid tähelepanelikult kogu infusiooni ajal ja vähemalt 1 tund pärast infusiooni.

Millal võib olla vajalik infusiooni kiiruse vähendamine või infusiooni katkestamine?

- Te võite olla immunoglobuliinide vastu allergiline (ülitundlik) ilma seda teadmata. Tõelised allergilised reaktsioonid esinevad siiski harva. Need võivad esineda ka siis, kui te olete varem immunoglobuliini saanud ja olete neid hästi talunud. Eelkõige võib see tekkida siis, kui teil on tekkinud antikehad IgA tüüpi immunoglobuliini vastu. Nendel harvadel juhtudel võivad tekkida allergilised reaktsioonid, näiteks vererõhu järsk langus või šokk (vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”).
 - ➔ Rääkige oma arstile või tervishoiutöötajale kohe, kui märkate Privigeni infusiooni ajal selliseid reaktsioone. Arst otsustab, kas vähendada infusioonikiirust või infusioon katkestada.

Vereanalüüsid

- ➔ Palun informeerige oma arsti Privigen-ravist enne ükskõik missuguse vereanalüüsi tegemist.

Pärast Privigeni manustamist võivad mõne aja jooksul olla häiritud ka teatud vereanalüüside (seroloogiliste uuringute) tulemused.

Ohutusteave infektsioonide seisukohast

Privigen on valmistatud inimese vereplasmast (vere vedelikulisest osast).

Ravimpreparaatide valmistamisel inimese verest või plasmast rakendatakse teatud ettevaatusabinõusid, et vältida infektsioonitekitajate ülekannet patsientidele. Nende abinõude hulka kuuluvad:

- vere ja plasma doonorite hoolikas valik, kindlustamiseks, et doonoritena ei kasutata infektsiooni riskirühma kuuluvaid inimesi,
- iga doonorvere ja kõigi kogutud plasmade testimine viiruste/infektsiooni tunnuste suhtes, vere ja plasma töötlemise selliste etappide kaasamine, mis suudavad inaktiveerida ja eemaldada viiruseid.

Neist abinõudest hoolimata ei ole inimverest või -plasmast valmistatud ravimpreparaatide manustamisel võimalik täielikult välistada infektsioonitekitajate ülekannet. See kehtib ka kõigi seni teadmata või edaspidi esile kerkivate viiruste ja muude infektsioonitekitajate suhtes.

Rakendatavaid abinõusid peetakse tõhusaks ümbrisega viiruste, näiteks inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), B-hepatiidi viiruse ja C-hepatiidi viiruse ja ümbriseta viiruste, näiteks A-hepatiidi viiruse ja parvoviiruse B19 suhtes.

- Immunoglobuliin ei ole seostatud A-hepatiidi ega parvoviiruse B19 infektsioonidega tõenäoliselt seetõttu, et tootes sisalduvad nende infektsioonide vastased kaitsvad antikehad. Privigeni iga annuse teile manustamise ajal on tungivalt soovitatav üles kirjutada ravimpreparaadi nimi ja partii number, et oleks teada, missugust partiid kasutati.

Muud ravimid ja Privigen

Teatage oma arstile või tervishoiutöötajale, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Vaktsineerimine

- ➔ Palun informeerige teid vaktsineerivat arsti Privigen-ravist enne vaktsineerimist.

Pärast Privigeni manustamist võib olla pärsitud teatud vaktsiinide tõhusus. Häiritud on vaktsineerimine viiruste nõrgestatud elusvaktsiinidega, näiteks leetrite, mumps, punetiste ja tuulerõugete vaktsiinidega. Need vaktsinatsioonid tuleb edasi lükata vähemalt 3 kuuks pärast Privigeni viimast infusiooni. Leetrite puhul võib vaktsineerimise toime pärssimine püsida kuni 1 aasta. Seetõttu peab teid vaktsineerinud arst kontrollima leetrite vaktsinatsiooni tõhusust.

Rasedus ja imetamine

- ➔ Informeerige oma arsti või tervishoiutöötajat, kui olete rase, kavatsete rasestuda või imetate last. Teie arst otsustab Privigeni manustamise raseduse või imetamise ajal.

Antikehi sisaldavaid ravimeid on rasedatel ja imetavatel emadel siiski kasutatud. Pikaajaline kogemus on näidanud, et kahjulikke toimeid raseduse ajal ega vastsündinule ei ole ilmnunud.

Kui saate Privigeni imetamise ajal, siis selles ravimpreparaadis olevad antikehad satuvad ka rinnapiima. Seega saab ka teie laps neid kaitsvaid antikehi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Patsientidel võivad esineda Privigeniga ravi ajal nähud, nagu pearinglus või iiveldus, mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui nii juhtub, ei tohie autt juhtida või masinaid käsitseda enne, teil oimednähudõrvaltoimete möödunud.

Privigen sisaldab proliini

Kui teil esineb hüperprolineemia, ei tohi te seda ravimit kasutada (vt ka lõik 2 „Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse Privigeni”).

- ➔ Rääkige sellest enne ravi oma arstile.

3. Kuidas Privigeni kasutada

Privigen on ette nähtud manustamiseks ainult infusioonina veeni (veenisisese infusioonina). Ravimit manustab teile tavaliselt arst või tervishoiutöötaja.

Teie arst arvutab välja õige annuse, võttes arvesse teie kehamassi, lõigus 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud” nimetatud spetsiifilisi asjaolusid ja ravile reageerimist. Annuse arvutus lastele ja noortele ei erine täiskasvanute arvutusest.

Infusiooni alguses manustatakse Privigeni aeglase infusioonikiirusega. Kui talute seda hästi, võib arst infusioonikiirust järk-järgult suurendada.

Kui te kasutate Privigeni rohkem kui ette nähtud

Üleannustamine on väga vähetõenäoline, sest Privigeni manustatakse tavaliselt meditsiinilise järelevalve all. Sellest hoolimata võib juhul, kui teile manustatakse rohkem Privigeni kui ette nähtud, teie veri muutuda liiga paksuks (hüperviskoosseks). Eriti võib nii juhtuda, kui olete riskirühma patsient, näiteks kui olete eakas või kui teil on neeruhaigus.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimeid on võimalik vähendada või ka vältida, kui Privigeni manustada aeglase infusioonikiirusega. Need kõrvaltoimed võivad tekkida ka siis, kui te olete varem saanud inimese immunoglobuliine ja neid hästi talunud.

Harvadel ja üksikutel juhtudel on immunoglobuliinide preparaatidega täheldatud järgmisi kõrvalnähte:

- rasked ülitundlikkusreaktsioonid, näiteks vererõhu äkiline langus või šokk (nt võib teil esineda pööratud tunnet, pearinglustunnet, kätes või jalgades külmatunnet, ebanormaalseid südamelööke või rindkerevalu või hägust nägemist) isegi kui eelmiste infusioonide ajal ei ole ülitundlikkust esinenud,
 - ➔ Rääkige oma arstile või tervishoiutöötajale kohe, kui märkate Privigeni infusiooni ajal neid tunnuseid. Ta otsustab, kas vähendada infusiooni kiirust või infusioon katkestada.
- verehüüvete moodustumine, mis võivad kanduda vereringesse (trombemboolilised tüsistused), mis võivad põhjustada näiteks müokardiinfarkti (nt kui teil on äkki tekkinud rindkerevalu või õhupuudus), insulti (nt kui teil tekib äkki lihaskõrge, tundlikkuse ja/või tasakaalu kadumine, uimasus või kõneraskused), verehüüvete esinemist kopsuarterites (nt kui teil esineb rindkerevalu, hingamisraskus või verikõha), süvaveenitromboosi (nt kui teil tekib ühe või mõlema jala punetus, soojatunne, valu, hellus või turse).
 - ➔ Rääkige oma arsti või tervishoiutöötajaga kohe, kui teil esineb mõni ülalnimetatud sümptom. Kõik, kellel esinevad need sümptomid, tuleb kohe transportida haigla erakorralise meditsiini osakonda seisundi hindamiseks ja raviks.
- ajutine mitteinfektsioosne meningiit (pöörduv aseptiline meningiit)
 - ➔ Rääkige oma arstile või tervishoiutöötajale kohe, kui teil esineb kaela kangus koos ühe või mitme alljärgneva sümptomiga: palavik, iiveldus, oksendamine, peavalu, ebanormaalne tundlikkus valgusele, vaimsed häired.
- mööduvad nahareaktsioonid
- vere kreatiniinisalduse suurenemine
- äge neerupuudulikkus
- ajutine vere punaliblede arvu vähenemine (pöörduv hemolüütiline aneemia / hemolüüs).

Muud kõrvaltoimed sageduse vähenemise järjekorras(Priv

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 infusioonil 10-st):
peavalu

Sage (võib esineda kuni 1 infusioonil 10-st):
maoärritus (iiveldus), oksendamine, seljavalu, palavik, külmavärinad, väsimus.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 infusioonil 100-st):
punaste vereliblede arvu ajutine vähenemine, punaste vereliblede kuju ebaregulaarsus (mikroskoopia leid), peeringlus, ebamugavustunne peas, unisus, värinad (treemor), ebanormaalne südamelöökiide tajumine, madal või kõrge vererõhk, nõrkus, gripisarnane haigus, nahapunetus, õhupuudus, villid suus ja kurgus, valulik hingamine, pigistustunne kurgus, kõhulahtisus, ülakõhuvalu, kerge nahakollasus, nahasügelemine, naha häired, öised higistamised, nõgestõbi/lööve, valu (sealhulgas kaelavalu, valu jäsemetes, rindkerevalu, lihasevalu, lihaste ja luude valu ja jäikus), lihaspasmid, valk uriinis (analüüsimisel), süstekoha valu.

Rutiinsed laboratoorsed testid võivad aeg-ajalt näidata muutusi maksa- ja neerufunktsioonis ning vererakkude arvus.

- ➔ Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või tervishoiutöötajaga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Lisateavet kõrvaltoimete riski suurendavate asjaolude kohta lugege palun lõigust 2 „Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse Privigeni”.

5. Kuidas Privigeni säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud väliskarbil ja viaali etiketil pärast EXP-i. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.
- Kuna lahus ei sisalda säilitusainet, peab tervishoiutöötaja ravimi infusiooni teel manustama võimalikult kiiresti pärast viaali avamist. Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
- Mitte lasta külmuda.
- Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate, et lahus on hägune või sisaldab lahustumata osakesi.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Privigen sisaldab

- **Toimeaine** on inimese normaalne immunoglobuliin (IgG tüüpi antikehad). Privigen sisaldab 100 mg/ml (10%) inimese valke, millest vähemalt 98% moodustab IgG. IgG alaklasside ligikaudne protsentuaalne osakaal on järgmine:
IgG₁67,8%
IgG₂28,7%
IgG₃2,3%
IgG₄1,2%
See ravim sisaldab jääkkogustes IgA-d (mitte rohkem kui 25 mikrogrammi/ml). Privigen on praktiliselt naatriumivaba.
- **Teised koostisosad** (abiained) on aminohape proliin ja süstevesi.

Kuidas Privigen välja näeb ja pakendi sisu

Privigen tarnitakse infusioonilahusena.

Lahus on selge või veidi opalestseeruv ja värvitu kuni kahvatukollane.

Pakendi suurused:

1 viaal (2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml või 20 g/200 ml),

3 viaali (10 g/100 ml või 20 g/200 ml).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg

Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

CSL Behring NV

Tél/Tel: +32 16 38 80 80

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV

Tél/Tel: +32 16 38 80 80

България

Magyarország

Новимед ООД
Тел: +359 2 958 84 68

Česká republika
CSL Behring s.r.o.
Tel: + 420 241 416 442

Danmark
CSL Behring ApS
Tlf: +45 4520 1420

Deutschland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti
CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Ελλάδα
CSL Behring ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

España
CSL Behring S.A.
Tel: +34 933 67 1870

France
CSL Behring SA
Tél: + 33 1 53 58 54 00

Ireland
CSL Behring UK Ltd.
Tel: +44 1444 447405

Ísland
CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia
CSL Behring S.p.A.
Tel: +39 02 34964 200

Κύπρος
ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ ΑΤΑ
Τηλ: +357 22677038

Latvija
CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Lietuva
CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Plazmed Kft.
Tel.: +36 28 59 10 00

Malta
AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland
CSL Behring B.V.
Tel: + 31 85 111 96 00

Norge
CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich
CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Polska
Imed Poland sp. z.o.o.
Tel.: +48 22 663 43 10

Portugal
CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România
Nicofarma Distribution Group
Tel: +40 21 327 2614

Slovenija
MediSanus d.o.o.
Tel: +386 1 25 71 496

Slovenská republika
TIMED, s.r.o.
Tel: +421 2 4820 95 11

Suomi/Finland
CSL Behring AB
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Sverige
CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom
CSL Behring UK Ltd.
Tel: +44 1444 447405

Infoleht on viimati uuendatud KK/AAAA.

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult tervishoiutöötajale:

Annustamine ja manustamisviis

Annustamissoovitused on kokkuvõtlikult esitatud järgmises tabelis.

Näidustus	Annus	Süstesagedus
Asendusravi primaarse immuunpuudulikkuse (PID) korral	Algannus: 0,4-0,8 g kehakaalu kilogrammi kohta, seejärel: 0,2- ,8 g kehakaalu kilogrammi kohta	iga 3 kuni 4 nädala järel, et saavutada IgG madalaim tase vähemalt 5 kuni 6 g/l
Asendusravi sekundaarse immuunpuudulikkuse korral	0,2- 04 g kehakaalu kilogrammi kohta 0,2-0,4 g kehakaalu kilogrammi kohta	iga 3 kuni 4 nädala järel, et saavutada IgG madalaim tase vähemalt 5 kuni 6 g/l
Kaasasündinud AIDS	0,2-0,4 g kehakaalu kilogrammi kohta	iga 3 kuni 4 nädala järel
Hüpopogammaglobulineemia (<4 g/l) pärast hematopoeetiliste tüvirakkude allogeenset siirdamist		iga 3 kuni 4 nädala järel IgG madalaima taseme üle 5 g/l saamiseks
Immunomodulatsioon:		
Primaarne immuuntrombotsütopeenia (ITP)	0,8- g kehakaalu kilogrammi kohta või 0,4 g kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas	1. päeval, mida võib korrata ühe korra 3 päeva jooksul 2 kuni 5 päeva
Guillaini-Barré sündroom	0,4 g kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas	5 päeva
Kawasaki tõbi	1,6- g kehakaalu kilogrammi kohta või 2 g kehakaalu kilogrammi kohta	jagatud annustes 2 kuni 5 päeva jooksul koos atsetüülsalitsüülhappega üksikannusena koos atsetüülsalitsüülhappega

Manustamisviis

Intravenoosseks kasutamiseks.

Inimese normaalset immunoglobuliini tuleb manustada veenisisesel infusioonina esialgse kiirusega 0,3 ml kehakaalu kilogrammi kohta tunnis ligikaudu 30 minuti jooksul. Hea taluvuse korral võib manustamiskiirust järk-järgult suurendada maksimaalselt 4,8 milliliitri kehakaalu kilogrammi kohta tunnis.

Primaarse immuunpuudulikkuse sündroomidega patsientidel, kes talusid infusiooni kiirusel 4,8 ml kehakaalu kilogrammi kohta tunnis hästi, võib infusiooni kiirust järk-järgult edasi suurendada maksimaalselt 7,2 ml-ni kehakaalu kilogrammi kohta tunnis.

Kui soovitakse kasutada lahjendatud infusioonilahust, võib kasutada 5% glükoosilahust ning lahjendada Privigeni lõppkontsentratsioonini 50 mg/ml (5%).

Erihoiatused

Kõrvalnähtude tekkel tuleb vähendada kas manustamiskiirust või infusioon katkestada.

Privigeni iga manustamise korral soovitatakse tungivalt üles kirjutada ravimpreparaadi nimi ja partii number, et säiliks seos patsiendi ja toote partii vahel.

Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud käesolevas lõigus allpool mainitutega.

Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravim tuleb enne kasutamist viia toa- või kehatemperatuurini. Privigeni manustamiseks tuleb kasutada ventileeritavat infusioonisüsteemi. Torgake alati kork läbi selle keskosas märgitud piirkonnas.

Lahus peab olema selge või veidi opalestseeruv ja värvitu või kahvatukollane. Häguseid või tahkete osakestega lahuseid ei tohi kasutada.

Ravimi lahjendamiseks on soovitatav kasutada 5% glükoosi lahust. 50 mg/ml (5%) immunoglobuliini lahuse saamiseks tuleb 100 mg/ml (10%) Privigeni lahjendada võrdses mahus glükoosilahusega.

Privigeni lahjendamise käigus tuleb väga hoolsalt järgida aseptilist tehnikat.

Pärast viaali sisenemist aseptilist tehnikat jälgides tuleb selle sisu kohe ära kasutada. Kuna lahus ei sisalda säilitusaineid, tuleb Privigen infundeerida nii kiiresti kui võimalik.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

IV LISA
ÜHEKORDSE LISAPIKENDUSE PÕHJENDUSED

Ühekordse lisapikenduse põhjused

Lähtudes andmetest, mis on saanud teatavaks pärast esmase müügiloa andmist, usub inimravimite komitee, et Privigeni kasu riski suhe on jätkuvalt positiivne, kuid arvab, et selle ohutusprofiili tuleb järgnevate põhjustel hoolikalt jälgida:

Hemolüüs on intravenoosete immuunoglobuliinide puhul hästi teadaolev risk (sisaldub ravimi omaduste kokkuvõttes). Kuna Privigeni puhul on suuremal määral teatatud kergetest ja tõsistest hemolüütilistest reaktsioonidest (tuvastatud on mitmeid riskifaktoreid: suuremad annused (mittesihipärane kasutamine), mitte-O veregrupp, põletikulised seisundid, neerukahjustus ja nefrotoksiline samaaegselt manustatav ravim), on inimravimite komitee otsustanud, et seda riski tuleb täiendavalt uurida. Nii nagu riskijuhtimiskavas täpsustatud, otsib müügiloa hoidja hemolüüsi täiendavaid võimalikke põhjuseid käimasolevas müügiloa saamise järgses uuringus IgPro10_4001. Müügiloa hoidja muudab ka tootmisprotsessi ja korraldab müügiloa saamise järgse mittesekkuva ohutusuuringu, et võrrelda hemolüüsi esinemissagedust enne ja pärast riski vähendamise abinõude kasutuselevõttu.

Seega põhinedes Privigeni ohutusprofiilile, mis nõuab 1 kord aastas hinnatud perioodilise ajakohastatud ohutusuaruande esitamist, otsustas inimravimite komitee, et müügiloa hoidja on kohustatud esitama pikendustaotluse 5 aasta jooksul.