

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OCTAGAM 10 g / 200 mL IV infüzyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

1 mL çözelti içinde:

İnsan normal immünglobulini (IVIg) 50 mg*

* En az %95'i insan normal Ig G içeren protein içeriğine karşılık gelir.

IgG alt gruplarının dağılımı (yaklaşık):

IgG₁ % 60

IgG₂ % 32

IgG₃ % 7

IgG₄ % 1

İmmünglobulin A (Ig A) içeriği: $\leq 0,2$ mg/mL'dir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti.

Çözelti berrak ya da hafif opalesan, renksiz veya hafif sarı renktedir. Sıvı preparatın pH'ı 5,1-6 osmolalitesi ≥ 240 mosmol/kg'dır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- İmmün yetmezlik durumlarında replasman tedavisi için;
 - Antikor üretiminin bozulduğu primer (Konjenital) immün yetmezliklerde
 - Kronik Lenfositik Lösemi tanısı olup, hipogammaglobulinemisi bulunan ve profilaktik antibiyotiklerin yetersiz kaldığı, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda
 - Multipl Miyelom tanısı olup hipogammaglobulinemisi bulunan ve pnömokok immünizasyonun yetersiz kaldığı tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda
 - Konjenital AIDS ve tekrarlayan enfeksiyonların görüldüğü çocuklar ve adolesanlarda
 - Allogenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrasında hipogammaglobulinemi gelişen olgularda
- İmmünmodülatuar etki için;
 - Kanama riski yüksek olan veya cerrahi müdahale öncesi trombosit sayısının yükseltilmesi gereken immün trombositopeni (ITP) olgularında
 - Guillain-Barré sendromunda
 - Kawasaki hastalığında

- d. Multifokal Motor Nöropati (MMN) hastalığında
- e. Kronik Enflamatuvar Demiyelinizan Polinöropatinin akut tedavisinde (KIDP)
- f. Bulber tutulumu olan Myastenia Gravis tedavisinde uygulanır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Replasman tedavisi immün yetmezlikler konusunda deneyimli bir uzman hekimin denetiminde başlatılmalı ve izlenmelidir.

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji ve uygulama sıklığı endikasyona göre değişir.

Replasman tedavisinde, hastadaki farmakokinetik ve klinik yanıtı bağlı olarak dozun bireysel olarak ayarlanması gerekebilir.

Bir rehber olarak aşağıdaki doz şemaları verilmektedir.

Primer immün yetmezliklerde replasman tedavisi

Doz, bir sonraki infüzyondan önce ölçülen serum IgG düzeyinin en az 500-600 mg/dL düzeyinde kararlı olarak sürdürülmesini sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. Bu dengenin sağlanabilmesi için tedavinin başlangıcından itibaren 3-6 ay gereklidir.

Önerilen başlangıç dozu, bir seferde verilen 0,4-0,8 g/kg infüzyonu takiben her 3-4 haftada bir uygulanan en az 0,2 g/kg'dır.

Serum immünglobulin düzeyinin 500-600 mg/dL olacak şekilde sabit tutulabilmesi için gereken doz ortalama 0,2-0,8 g/kg/ay düzeyindedir.

Kararlı serum düzeyi sağlandıktan sonra doz aralığı 3 ile 4 hafta arasında değişir.

Hastanın klinik yanıtı ile birlikte kararlı serum düzeyleri ölçülmeli ve değerlendirilmelidir. Klinik yanıtı bağlı olarak (örneğin, enfeksiyon sıklığı) daha yüksek kararlı serum düzeylerinin sağlanması amacıyla doz ve/veya doz aralığının ayarlanması düşünülebilir.

Kronik Lenfositik Lösemi tanısı olup, hipogammaglobulinemisi bulunan ve profilaktik antibiyotiklerin yetersiz kaldığı, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda,

Multipl Miyelom tanısı olup hipogammaglobulinemisi (IgG<500 mg/dL) bulunan ve pnömokok immünizasyonun yetersiz kaldığı tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda,

Konjenital AIDS ve tekrarlayan enfeksiyonların görüldüğü çocuklar ve adolesanlarda;

Tavsiye edilen doz 3-4 haftada bir uygulanan 0,2-0,4 g/kg'dır.

Allojenik kök hücre nakli sonrası bakteriyemi ve tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonu olup, IgG düzeyi <400 mg/dL olan hastalarda;

Tavsiye edilen doz 3-4 haftada bir uygulanan 0,2-0,4 g/kg'dır. Kararlı serum düzeyleri 500 mg/dL üzerinde tutulmalıdır.

Primer immün trombositopeni

İki alternatif doz şeması vardır:

- Birinci gün 0,8-1 g/kg dozunda uygulanır; doz, 3 gün içinde bir kez tekrarlanabilir.
- 2-5 gün süreyle 0,4 g/kg/gün dozunda uygulanır.

Relaps olduğunda tedavi tekrarlanabilir.

Guillain Barré Sendromu

5 gün süreyle 0,4 g/kg/gün dozunda uygulanır.

Kawasaki Hastalığı

8-12 saat süreyle tek doz olarak uygulanan 2 g/kg'dır ve asetil salisilik asit ile kombine olarak verilir.

Multifokal Motor Nöropati (MMN) Hastalığında

Başlangıç dozu: 2-5 gün süreyle bölünmüş dozlarda toplam 2 g/kg

İdame dozu: 2-6 haftada bir 1-2 g/kg

Kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KIDP)

Önerilen başlangıç dozu: 2-5 ardışık günde bölünmüş dozlarda toplam 2 g/kg'dır. Yanıt alınamaması durumunda 3 haftada bir 1 g/kg total doz 1-2 günde verilir ve 2 ay sonunda yanıt alınamazsa tedavi kesilir.

İdame dozu: Başlangıç tedavisine yanıt alınmışsa 3 haftada bir 0,4-1 g/kg total doz 1-2 günde uygulanır. Maksimum yarar elde edilen doz önerilir ve doz doktor tarafından belirlenir. En düşük etkin idame dozu belirlenene kadar doz azaltılır ve uygulama sıklığı ayarlanır.

Myastenia Gravis

Diğer özel tedavilere cevap vermeyen kritik fazda 5 gün süreyle 0,4 g/kg/gün dozunda uygulanır.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda ve adolesanlardaki (0-18 yaş) pozoloji her bir endikasyon için erişkinlerden farklı değildir ve yukarıda belirtilen durumlardaki klinik sonuçlanımlara göre ayarlanır.

Uygulama şekli:

İntravenöz yoldan uygulanır.

İnsan normal immünglobulini ilk 30 dakikada 0,3 mL/kg/saat hızıyla intravenöz olarak uygulanmalıdır. Hasta tarafından iyi tolere edilirse uygulama hızı kademeli olarak maksimum saatte 4,8 mL/kg'a kadar arttırılabilir. (Bkz. Bölüm 4.4). Sınırlı sayıda hastadan elde edilen klinik veriler, yetişkinlerdeki 4,8 mL/kg/saat'lik bir infüzyon hızını iyi tolere edebilen primer immün yetmezlik (PID) hastalarının, 7,2 mL/kg/saat infüzyon hızını tolere edebildiklerini göstermiştir. Kullanımla ilgili daha ayrıntılı bilgi için lütfen Bölüm 4.4'e bakınız.

Eğer infüzyon öncesi seyreltme gerekli olursa IVIG, 50 mg/mL'lik son konsantrasyona ulaşana kadar (%5 immünglobulin) %5 glikoz çözeltisi ile seyreltilebilir. Seyreltme konusunda ayrıntılı bilgi için Bölüm 6.6'ya bakınız.

İnfüzyonla ilişkili yan etki görülmesi durumunda infüzyon hızı azaltılmalı ya da infüzyon durdurulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

IVIG tedavisi uygulanan hastalarda akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Böbrek yetmezliği riski bulunan hastalarda, IVIG preparatları uygulanabilir en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır (Bkz.Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin ek bir bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Yukarıda bahsedilen her durumda pozoloji vücut ağırlığına göre ve klinikte alınan yanıtı göre verildiğinden, çocuklarda ve adolesanlarda (0-18 yaş) pozoloji değişmez.

Geriatrik popülasyon:

IVIG tedavisi uygulanan hastalarda akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların çoğunda kişinin 65 yaşın üzerinde olması dahil belirli risk faktörlerinin olduğu bildirilmiştir. Ayrıca IVIG uygulaması ile yüksek riskli hastalarda tromboembolik olaylar arasında bağlantıyı gösteren klinik kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle ileri yaş dahil trombotik olay açısından risk faktörlerini taşıyan hastalarda IVIG reçetelenip infüzyon uygulanırken dikkatli hareket edilmeli, uygulanabilir en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.4)

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya OCTAGAM'ın Bölüm 6.1'de listelenen bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 4.4).
- İnsan immünglobulinlerine karşı aşırı duyarlılık; özellikle, IgA'ya karşı antikorların geliştiği hastalarda.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliği

OCTAGAM, insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak Varyant Creutzfeldt-Jacob (v-CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. OCTAGAM'da Varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, plazma verenlerin belirli virüslere önceden maruz kalıp kalmadığının izlenmesi, belirli virüs enfeksiyonlarının halihazırda varlığının test edilmesi ve belirli virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu ile azaltılmıştır. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içersinde bulunma ihtimali mevcuttur.

HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüsler için etkili önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan virüslere

karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi).

Doktor, bu ilacı hastaya reçete etmeden veya uygulamadan önce hastası ile risk ve yararlarını tartışmalıdır.

Bu ilaç, yardımcı madde olarak 100 mg/mL maltoz içerir. Maltoz, kan glikoz testleri ile etkileşebilir ve hatalı yüksek glikoz sonuçları okunabilir. Bunun sonucunda, hatalı insülin uygulaması ve takiben hayati tehlike oluşturan hipoglisemi ve ölüm görülebilir. Aynı zamanda, gerçek hipoglisemi vakaları, hatalı olarak yüksek okunan glikoz düzeyleri nedeniyle maskelenirse, tedavisiz kalabilir (Bkz. Bölüm 4.5). Akut renal yetmezlik için aşağıya bakınız.

OCTAGAM bir disakkarid şeker olan ve mısırdan elde edilen maltoz içerir. Diğer maltoz/mısır nişastası ile ilişkili ürünlerin infüzyonu ile anafilaktoid/anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Mısır alerjisi olduğu bilinen hastalar ya OCTAGAM kullanımından kaçınmalı ya da akut hipersensitivite reaksiyonu belirti ve bulguları açısından yakından izlenmelidir.

Ayrıca, hastalar açısından OCTAGAM her uygulandığında, hastayla ürünün seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için, ürünün adı ve seri numarası kaydedilmelidir.

Bazı şiddetli advers ilaç reaksiyonları infüzyon hızı ile bağlantılı olabilir. “4.2. Pozoloji ve uygulama şekli” başlığı altında tavsiye edilen infüzyon hızı yakından takip edilmelidir. Hastalar infüzyon süresince yakından izlenmeli ve semptomlar açısından dikkatle gözlenmelidir.

Şu durumlarda bazı advers reaksiyonlar sıklıkla oluşabilir:

- Yüksek infüzyon hızı
- İnsan normal immünglobulinini ilk kez alan hastalarda veya seyrek vakalarda insan normal immünglobulin ürünü değiştirildiğinde ya da bir önceki infüzyondan sonra uzun bir süre geçmişse.

Potansiyel komplikasyonlar genellikle şu şekilde önlenabilir:

- İnsan normal immünglobulinini ilk 30 dakikada 0,3 mL/kg/saat hızıyla intravenöz olarak uygulanmalıdır.
- Hastalar infüzyon süresince herhangi bir semptoma karşı dikkatle takip edilmelidir. Özellikle, insan normal immünglobulinini ile hiç tedavi görmemiş hastalar, başka bir IVIg ürününden OCTAGAM tedavisine geçiş yapmış hastalar ya da önceki infüzyondan sonra uzun bir ara vermiş olan hastalar, potansiyel istenmeyen etkilerin belirtilerini tespit etmek için ilk infüzyon süresince ve ilk infüzyondan sonraki ilk saat izlenmelidir. Diğer tüm hastalar, infüzyondan sonra en az 20 dakika gözlemlenmelidir.

Advers reaksiyon durumunda, uygulama hızı düşürülmeli veya infüzyon durdurulmalıdır. Gerekli tedavi, advers reaksiyonun tipine ve şiddetine bağlıdır.

Şok ortaya çıkarsa, şok tedavisi için standart tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

Tüm hastalarda, IVIg kullanımı şunları gerektirir:

- IVIg infüzyonuna başlamadan önce yeterli hidrasyon
- İdrar çıkışının izlenmesi
- Serum kreatin düzeylerinin izlenmesi

- Loop diüretiklerin birlikte kullanımından kaçınılması.

Hipersensitivite

Gerçek aşırı duyarlılık reaksiyonları seyrekler. Bunlar, anti-IgA antikoru olan hastalarda ortaya çıkabilir.

IVIg, IgA eksikliğinin endişe edilen tek anormallik olduğu selektif IgA eksikliği bulunan hastalarda endike değildir.

Seyrek olarak, insan normal immünglobulini, hasta daha önceki tedavide insan normal immünglobulinini tolere etmiş bile olsa, anafaktik reaksiyon ile kan basıncında düşüşe neden olabilir.

Tromboembolizm

IVIg uygulaması ile miyokard enfarktüsü, serebral vasküler olay (inme dahil), pulmoner emboli ve derin ven trombozu gibi tromboembolik vakalar arasında ilişki olduğunu gösteren klinik kanıtlar mevcuttur. Bu durumun, risk altındaki hastalarda immünglobulinin yüksek influksu nedeniyle kan viskozitesinde görülen göreceli artışa bağlı olduğu düşünülmektedir. Obez hastalarda ve trombotik olaylar açısından risk faktörleri bulunan hastalarda (ileri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus ve vaküler hastalık öyküsü veya trombotik atak öyküsü, kazanılmış veya kalıtsal trombofilik bozuklukları olan hastalar, uzun süredir hareketsiz olan hastalar, ağır hipovolemik hastalar, kan viskozitesini artıran hastalıkları olan hastalar gibi) IVIg reçetelenmesi ve infüzyonu dikkatle yapılmalıdır.

Tromboembolik advers reaksiyon riski bulunan hastalarda IVIg ürünleri mümkün olan en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır.

Akut renal yetmezlik

IVIg tedavisi gören hastalarda akut renal yetmezlik vakaları rapor edilmiştir. Vakaların çoğunda, daha önce var olan renal yetmezlik, diabetes mellitus, hipovolemi, aşırı kilo, birlikte nefrotoksik ilaç kullanımı veya kişinin 65 yaş üzeri olması gibi risk faktörleri tanımlanmıştır.

Renal bozukluk durumunda IVIg kullanımının durdurulması düşünülmelidir. Sukroz, glikoz, maltoz gibi çeşitli yardımcı maddeler içeren ruhsatlı IVIg ürünlerinin birçoğunun kullanımı ile akut böbrek yetmezliği ve böbrek disfonksiyonu raporları ilişkilendirilmekle birlikte, stabilizan olarak sukroz içerenlerin bu tür vakalara ait toplam sayı içindeki oranları diğerlerine göre daha yüksektir. Risk altındaki hastalarda, bu yardımcı maddeleri içermeyen IVIg ürünlerinin kullanımı düşünülebilir. OCTAGAM maltoz içermektedir (aşağıda yardımcı maddelere bakınız).

Akut renal yetmezlik riski bulunan hastalarda, IVIg ürünleri, mümkün olan en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır.

Aseptik Menenjit Sendromu (AMS)

IVIg tedavisi ile ilişkili olarak aseptik menenjit sendromunun ortaya çıktığı bildirilmiştir. IVIg tedavisinin kesilmesi birkaç gün içerisinde AMS'de sekelsiz bir iyileşme ile sonuçlanmıştır. Sendrom genellikle, IVIg tedavisini izleyen birkaç saat ile iki gün içinde başlar. Beyin omurilik sıvısı (BOS) çalışmaları sıklıkla pozitif ve çoğunlukla granülositik serilerden olmak üzere, mm³ başına birkaç bin hücreye kadar pleositoz ve birkaç yüz mg/dL'ye kadar artan protein düzeyleri mevcuttur.

AMS, yüksek doz IVIg tedavisi (2g/kg) ile ilişkili olarak daha sık ortaya çıkabilir.

Hemolitik anemi

IVIg ürünleri, hemolizinler gibi davranabilen ve pozitif direkt antiglobülin reaksiyonuna (Coomb's testi) ve nadiren hemolize neden olan, *in vivo* olarak kırmızı kan hücrelerinin immünglobülinle kaplanmasına yol açan kan grubu antikorları içerebilir. Hemolitik anemi, kırmızı kan hücrelerinin sıralanmasındaki artışa bağlı olarak, IVIg tedavisinden hemen sonra gelişebilir. Hemoliz gelişimi şu risk faktörleri ile ilişkilendirilmiştir: tek doz veya birkaç günde bölünmüş dozlar halinde verilen yüksek IVIg dozları, 0 grubu dışındaki kan grupları, altta yatan enflamatuvar hastalık. Hemoliz, sadece, primer immün yetmezlik için ikame tedavisi alan hastalarda seyrek olarak görülür. IVIg alan hastalar hemolizin klinik belirtileri ve semptomları açısından takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Serolojik testlerle etkileşim

Immünglobulin enjeksiyonundan sonra, hastanın kanında, pasif olarak geçen çeşitli antikorlar geçici olarak yükselir. Bu antikorlar, serolojik testlerde yanıltıcı pozitif sonuçlara yol açabilir.

A, B, D gibi eritrosit antijenlerine karşı antikorların pasif geçişi, kırmızı hücrelerinin antikorları için yapılan direkt antiglobulin testi (DAT, direkt Coombs testi) gibi bazı serolojik testlerle etkileşebilir.

Bulaşıcı ajanlar

İnsan kanından veya plazmasından hazırlanan ilaçların kullanımından kaynaklanan enfeksiyonların önlenmesi için standart önlemler, donörlerin seçimi, her bir bağışın ve plazma havuzlarının spesifik enfeksiyon markırları açısından taranması ve virüslerin inaktivasyonu/uzaklaştırılması için etkili üretim basamaklarının dahil edilmesini içerir. Buna rağmen, insan kanı veya plazmasından hazırlanan ürünlerin kullanılması halinde, enfekte edici ajanların bulaşma olasılığı tamamen ekarte edilemez. Bu, aynı zamanda bilinmeyen veya yeni ortaya çıkan virüsleri ve diğer patojenleri de kapsar.

Alınan önlemlerin HIV, HBV ve HCV gibi zarflı virüsler için etkili olduğu kabul edilir.

Alınan önlemler, HAV ve parvovirüs B19 gibi zarfsız virüsler için sınırlı etkiye sahip olabilir.

Immünglobulinlerle hepatit A veya parvovirüs B19 bulaşımının olmadığı ile ilgili güven verici klinik deneyimler mevcuttur ve antikor içeriğinin de viral güvenliliğe önemli bir katkı sağladığı öngörülmektedir.

Bir hastaya her OCTAGAM uygulandığında, hasta ve ilacın serisi arasında ilişki kurulabilmesi için ilacın isminin ve seri numarasının kaydedilmesi önemle önerilir.

Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI)

IVIg ürünleri ile tedavi edilen hastalarda nonkardiyojenik pulmoner ödem (transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı -TRALI-) olduğunu bildiren raporlar mevcuttur. Bu nedenle, bugüne kadar OCTAGAM tedavisi ile gözlenmemiş olsa da, OCTAGAM için bu yan etki olasılığı tamamen gözardı edilemez. TRALI; şiddetli solunum sıkıntısı, pulmoner ödem, hipoksemi, normal sol ventrikül fonksiyonu ve ateş ile karakterizedir. Semptomlar tipik olarak, tedaviden sonraki 1-6 saat içinde ortaya çıkar.

Eritrosit sedimentasyon hızında (hatalı) yükselme

Tedavide IVIg kullanan hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı hatalı olarak yüksek çıkabilir (enflamatuvar olmayan yükselme).

Dolaşım (hacim) yüklenmesi

İnfüze edilen IVİg hacmi (veya herhangi bir başka kan veya plazma kaynaklı ürün) ve diğer eşzamanlı infüzyonlar akut hipervolemiye ve akut pulmoner ödeme yol açtığı zaman, dolaşım (hacim) yüklenmesi ortaya çıkabilir.

Lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları

Enjeksiyon yerinde lokal reaksiyonlar tanımlanmıştır. Bu reaksiyonlar arasında ekstremitasyon, infüzyon yerinde eritem, infüzyon yerinde prurit ve benzer semptomlar bulunabilir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona spesifik veya ek bir uyarı yoktur.

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her “mL’de 0,015 mmol (ya da 0,35 mg) sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İnfüzyon hattı, OCTAGAM’ın uygulanmasından önce ve sonra, %0,9 izotonik sodyum klorür çözeltisi ile ya da sudaki % 5 dekstroz ile yıkanabilir.

Zayıflatılmış canlı virüs aşılı ile etkileşim:

İmmünglobulin kullanımı, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği gibi zayıflatılmış canlı virüs aşılarının etkinliğini en az 6 haftadan 3 aya kadar azaltabilir. Bu ürünün uygulanmasından sonra zayıflatılmış canlı virüs aşılı ile aşılama için 3 ay süre geçmelidir. Kızamıkta bu süre 1 yıla kadar uzayabilir. Bu nedenle kızamık aşısı uygulanan hastanın antikor durumu kontrol edilmelidir.

Kan glikoz testleri:

Bazı tip kan glikozu test sistemleri (örneğin, glucose dehydrogenase pyrroloquinolinequinone (GDH-PQQ) veya glucose-dye-oxidoreductase yöntemlerine dayalı olanlar) OCTAGAM’daki maltozu (100 mg/mL) hatalı olarak glikoz olarak algılamaktadır. Bu durum infüzyon sırasında ve infüzyonun bitiminden sonra yaklaşık 15 saat süreyle, hatalı yüksek glikoz ölçümlerine ve dolayısı ile hayati tehlike taşıyan hipoglisemi ile sonuçlanacak yanlış insülin uygulamasına sebep olabilmektedir. Ayrıca, hipoglisemik durumun, hatalı yüksek glikoz yorumu ile maskelenmesi durumunda da, gerçek hipoglisemi vakalarında tedavi uygulanmamasına sebep olabilir. Buna bağlı olarak, OCTAGAM veya maltoz içeren diğer parenteral ürünler uygulandığında, kan glikozu ölçümü glikoza özgün bir yöntemle yapılmalıdır.

Kan glikozu test sisteminin, test stripleri de dahil olmak üzere, ürün bilgisi maltoz içeren parenteral ürünlerle kullanım için uygun olup olmadığının belirlenmesi açısından dikkatle incelenmelidir. Herhangi bir şüphe olduğunda, test sisteminin üreticisi ile temasa geçilerek maltoz içeren parenteral ürünlerle kullanımının uygun olup olmadığı tespit edilmelidir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona özel veya ek bir etkileşim gözlenmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Olumsuz etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Bu tıbbi ürünün hamilelikte kullanımının güvenliliği kontrollü klinik çalışmalarla saptanmamıştır. Bu nedenle gebe kadınlarda dikkatle kullanılmalıdır. IVIg ürünlerinin plasentaya geçtiği ve bu geçişin 3. trimesterde arttığı gösterilmiştir. İmmünglobulinlerle klinik deneyimler, gebelik süreci, fetüs veya yeni doğanda zararlı bir etki beklenmediğini düşündürmektedir.

Laktasyon dönemi

OCTAGAM'ın hamilelerde güvenli kullanımı kontrollü klinik çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Bu nedenle emziren annelerde dikkatle kullanılmalıdır. İmmünglobulinler anne sütüne geçmektedir ve yeni doğanın mukozal giriş yolu olan patojenlerden korunmasına katkıda bulunabilirler.

Üreme yeteneği/Fertilite

İmmünoglobulinlerle klinik deneyim, fertilite üzerinde zararlı bir etki beklenmediğini düşündürmektedir.

4.7 Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

OCTAGAM ile ilişkili bazı advers reaksiyonlar nedeniyle araç ve makine kullanma yeteneği bozulabilir. Tedavi sırasında advers reaksiyon yaşayan hastalar, araç ve makine kullanmadan önce bu belirtilerin düzelmesini beklemelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Zaman zaman, ürperme, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, kusma alerjik reaksiyonlar, bulantı, artralji, kan basıncında düşme ve orta alt sırt ağrısı ortaya çıkabilir. İntravenöz immünglobulinlere karşı reaksiyonlar, dozla ve infüzyon hızı ile ilişkili olma eğilimindedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Seyrek olarak, insan normal immünglobulinleri, kan basıncı ani düşmeye neden olabilir ve izole vakalarda, önceki uygulamalarda hipersensitivite göstermemiş olsa bile, anafilaktik şok gözlenebilir.

İnsan normal immünglobulini ile geri dönüşlü aseptik menenjit ve seyrek geçici kütanöz reaksiyon vakaları gözlenmiştir. Hastalarda, özellikle A, B ve AB kan gruplarına sahip olanlarda, geri dönüşlü hemolitik reaksiyonlar gözlenmiştir. Seyrek olarak, yüksek doz IVIg uygulamasından sonra, transfüzyon gerektiren hemolitik anemi gelişebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Serum kreatinin düzeyinde yükselme ve/veya akut renal yetmezlik gözlenebilir.

Çok seyrek: miyokard enfarktüsü, inme, pulmoner emboli, derin ven trombozu gibi tromboembolik reaksiyonlar.

İnsan kanından veya plazmasından hazırlanmış bir ilaç uygulandığında, enfeksiyon yapıcı ajanların bulaşma olasılığı tamamen gözardı edilemez. Bu durum, aynı zamanda, bilinmeyen veya yeni ortaya çıkan virüsler ve diğer patojenler için de geçerlidir. Bulaşıcı ajanlara karşı güvenlik için Bölüm 4.4'e bakınız.

Advers reaksiyonların çizelgeli listesi

Aşağıdaki tablo MedDRA sistem organ sınıflamasına göre (sistem organ sınıfı ve tercih edilen terim düzeyinde) sunulmuştur.

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıdaki tabloda verilen sıklıklar, OCTAGAM ile yürütülmüş klinik çalışmalar ("yaygın" ve "yaygın olmayan" sıklıklar) ve OCTAGAM ile pazarlama sonrası dönemde elde edilen deneyimlerle ("çok seyrek" sıklıkta) sağlanmıştır.

MedDRA sistem organ sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyon (Tercih edilen terim düzeyi)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok seyrek Çok seyrek	Hemolitik anemi Lökopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları (Bkz. Bölüm 4.4)	Yaygın Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek	Hipersensitivite Anafilaktik şok Anafilaktik reaksiyon Anafilaktoid reaksiyon Anjiyoödem Yüzde ödem
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok seyrek Çok seyrek	Sıvı yüklenmesi (pseudo) hiponatremi
Psikiyatrik hastalıklar	Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek	Konfüzyon durumu Ajitasyon Anksiyete Sinirlilik
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek	Baş ağrısı Serebrovasküler olay (bkz. Bölüm 4.4) Aseptik menenjit Bilinç kaybı Konuşma bozuklukları Migren Baş dönmesi Hipoestezi Parestezi Fotofobi Tremor
Göz hastalıkları	Çok seyrek	Görmede bozukluk
Kardiyak hastalıklar	Çok seyrek Çok seyrek	Miyokard enfarktüsü (bkz. Bölüm 4.4) Anjina pectoris

	Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek	Bradikardi Taşikardi Palpitasyonlar Siyanoz
Vasküler hastalıklar	Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek	Tromboz (bkz. Bölüm 4.4) Dolaşım kollapsı Periferel dolaşım bozuklukları Flebit Hipotansiyon Hipertansiyon Solukluk
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek	Solunum yetmezliği Pulmoner emboli (bkz. Bölüm 4.4) Pulmoner ödem Bronkospazm Hipoksi Dispne Öksürük
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek	Bulantı Kusma Diyare Abdominal ağrı
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek	Egzema Ciltte eksfoliyasyon Ürtiker Döküntü Eritematöz döküntü Dermatit Kaşıntı Alopesi Eritem
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın olmayan Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek	Sırt ağrısı Artralji Miyalji Ekstremitelerde ağrı Boyun ağrısı Kas spazmları Kaslarda zayıflık Kas iskelet sertliği
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Çok seyrek Çok seyrek	Akut renal yetmezlik (bkz. Bölüm 4.4) Renal ağrı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın Yaygın Yaygın Yaygın olmayan Yaygın olmayan Çok seyrek	Ateş Enjeksiyon yerinde reaksiyon Yorgunluk Göğüs ağrısı Ürperme Göğüste rahatsızlık hissi

	Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek Çok seyrek	Ödem İnfluenza benzeri hastalık Sıcak basması Flushing Soğukluk hissetme Sıcaklık hissetme Hiperhidroz Asteni Letarji Yanma hissi Kırıklık
Araştırmalar	Çok seyrek Çok seyrek	Hepatik enzimlerde yükselme Kan glikozunda hatalı pozitif sonuç (Bkz. Bölüm 4.4)

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklanması

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması için Bkz. Bölüm 4.4.

Pediyatrik popülasyon

OCTAGAM ile yürütülen klinik çalışmalarda çocuklarda gözlenen advers reaksiyonların çoğu hafif olarak değerlendirilmiştir. Bu reaksiyonların çoğu, infüzyon hızının düşürülmesi veya infüzyona bir süre ara verilmesi gibi basit önlemlere yanıt vermiştir. Gözlenen tüm advers reaksiyonlar, IVIg preparatları için tanımlanmış bulunmaktadır. Pediyatrik popülasyonda en sık gözlenen advers reaksiyon baş ağrısıdır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı, yaşlı hastalar veya kardiyak veya renal yetmezliği olan hastalar da dahil özellikle risk altındaki hastalarda aşırı sıvı yüklemesine ve hipervizkoziteye neden olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmün serum ve immünglobulinler: immünglobulinler, normal insan, intravenöz uygulama için.

ATC Kodu: J06B A02

Etki mekanizması:

İnsan normal immünglobulini esas olarak, enfeksiyon ajanlarına karşı geniş antikor dağılımına sahip immünglobulin G (IgG) içerir.

İnsan normal immünglobulini normal popülasyonda bulunan IgG antikorları içerir.

En az 1000 bağıştan oluşan plazma havuzundan elde edilir. IgG alt sınıflarının dağılımı doğal insan plazmasına benzer oranlardadır. Bu tıbbi ürünün yeterli dozu anormal derecede düşük IgG seviyesini normal değerlere çıkarır.

Yerine koyma tedavisi dışındaki endikasyonlarda etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak immünmodülatör etkiler söz konusudur.

Kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropati:

Retrospektif bir çalışma, OCTAGAM %5 ile tedavi edilen kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropatisi olan 46 hastadan elde edilen verileri değerlendirmiştir. Etkililik analizine 24 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 11'i tedavi edilmemiş hastadır (grup 1), 13'ü ise OCTAGAM %5 tedavisine başlamadan önceki 12 hafta boyunca immünglobulin tedavisi almamıştır (grup 2). Grup 3, önceden immünglobulinlerle tedavi edilmiş (immünglobulinler, OCTAGAM %5 tedavisine başlamadan önceki 12 hafta içinde verilmiştir) 13 hastayı kapsar. Tedavi, tedavinin başlamasından sonra 4 ay içinde ONLS değerinde (Overall Neuropathy Limitation Scale - Genel Nöropati Sınırlama Ölçeği) en az 1 puan düşme olması halinde etkili olarak kabul edilmiştir. Grup 1 ve Grup 2'de skor, hastaların %41,7'de anlamlı olarak düşmüştür (p=0,02). Grup 3'te (önceden IVIg ile tedavi edilmiş hastalar) 13 hastanın sadece 3'ü (%23,08) ONLS değerinde bir iyileşme göstermiş, 10 hasta ise stabil kalmıştır. Önceden IVIg tedavisi almış hastalarda ONLS değerinde belirgin daha fazla bir iyileşme beklenmemiştir.

İncelenen hastaların ortalama yaşı 65'tir, diğer CIDP çalışmalarına göre ileri bir yaştır. 65 yaşın üstündeki hastalarda yanıt oranı, daha genç hastalara göre daha düşüktür. Bu durum yayınlanmış verilerle uyumludur.

Pediyatrik popülasyon

Primer immün yetmezliği olan 17 çocuk/adolesan (medyan yaş 14 yıldır, aralık: 10,5-16,8) hastada, OCTAGAM ile, prospektif, açık etiketli, bir Faz III çalışma yapılmıştır. Önceden tedavi edilmiş hastalara, 6 aylık çalışma dönemi boyunca 3 haftada bir 0,2 g/kg uygulanmıştır. Daha önce tedavi almamış hastalar ilk 3 ay boyunca 3 haftada bir 0,4 g/kg almış, çalışma döneminin kalan süresinde ise 0,2 g/kg verilmiştir. Dozlar, çukur düzeyi en az 4 g/L olacak şekilde ayarlanmıştır.

- Okula gidilemeyen gün sayısı: 11,2 gün/hasta/yıl
- Ateşli geçen gün sayısı: 4,1 gün/hasta/yıl
- Antibiyotik kullanılan gün sayısı: 19,3 gün/hasta/yıl
- Enfeksiyon yaşanan gün sayısı: 29,1 gün/hasta/yıl

Enfeksiyonların şiddeti hafif olarak değerlendirilmiştir. Hastaneye yatmayı gerektirecek şiddetli bir enfeksiyon gözlenmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

İntravenöz uygulama sonrası absorbsiyon tam ve hızlıdır. İntravenöz uygulama sonrası alıcının kan dolaşımında bulunur.

Dağılım:

Plazma ve ekstrasvasküler sıvı arasında nispeten hızlı dağılır. Ekstrasvasküler ve intravasküler kompartmanlar arasında dengeye yaklaşık olarak 3 - 5 gün sonra ulaşılır.

Biyotransformasyon:

IgG ve IgG-kompleksleri retiküloendotelial sistem hücrelerinde yıkıma uğrarlar.

Eliminasyon:

İnsan normal immünglobulini için ortalama yarılanma ömrü, immün sistemi zayıf hastalarda yaklaşık 26-41 gün aralığında bulunmuştur. Bu yarılanma ömrü, özellikle primer immün yetmezlikte, hastadan hastaya değişebilmektedir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durumlar:

Eliminasyonu dozla orantılı olarak lineerdir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

17 çocuk/adolesan (medyan yaş 14, aralık 10,5-16,8) primer immün yetmezlik hastasında OCTAGAM ile prospektif, açık etiketli bir Faz III çalışma yapılmıştır. Hastalar, 6 ay boyunca tedavi görmüştür.

Tedavi döneminde, kararlı durumda ortalama C_{maks} . $11,1 \pm 1,9$ g/L, ortalama çukur düzey $6,2 \pm 1,8$ g/L'dir. Total IgG'nin ortalama terminal yarılanma ömrü medyan 34 gündür ($35,9 \pm 10,8$ gün). Total IgG için ortalama dağılım hacmi $3,7 \pm 1,4$ L ve total vücut klerensi $0,07 \pm 0,02$ L/gündür.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İmmünglobulinler insan vücudunun normal bileşenleridir. Hayvanlardaki tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme toksisitesi çalışmaları, heterolog proteinlere karşı gelişen antikorların indüksiyonu ve etkileşimi nedeniyle pratik değildir.

Klinik deneyimler immünglobulinlerin karsinojenik ve mutajenik potansiyeli açısından bir kanıt ortaya koymadığından, heterolog türlerde deneysel çalışmalar yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Maltoz	100 mg/mL
Octoxynol	≤ 5 mcg/mL
TNBP (Tri-n-bütil fosfat)	≤ 1 mcg/mL
Enjeksiyonluk su	1 mL'ye kadar

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları bulunmadığından, bu ilaç diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altında saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için flakonu dış karton kutusunun içinde saklayınız.

Son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bromobütil lastik tıpa ile kapatılan Avr. Farm. tip II camdan yapılmıştır. OCTAGAM ambalajında kullanılan bileşenler lateks içermez.

OCTAGAM 10 g/200 mL'lik flakon içinde bulunan 200 mL çözeltidir. Kutu içinde 1 flakon bulunur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Ürün kullanım öncesi oda veya vücut sıcaklığına getirilmelidir.

Çözelti, berrak ya da hafif opalesan ve renksiz ya da hafif sarı renkli olmalıdır. Bulanık olan veya tortu bulunan ürünleri kullanmayınız.

İlaç, açıldıktan sonra derhal kullanılmalıdır. Bakteriyel kontaminasyon riski nedeniyle, kullanılmayan kısım atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Atık Yönetimi Yönetmeliği”, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” hükümlerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Berk İlaç İthalat ve Pazarlama A.Ş.
Poligon Mah. Sarıyer Cad. ABC Plaza
No: 117/B Kat: 2
İstinye-Sarıyer / İstanbul

Telefon: 0 212 277 33 03
Faks: 0 212 277 30 36

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

57

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.08.2009
Ruhsat yenileme tarihi: 04.03.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ