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 IgG içeren saflıktadır)

Her bir 200 mL'lik flakon 10 g insan normal immünglobulini içerir.

IgG alt gruplarının dağılımı (yaklaşık):

IgG_1	% 60
IgG_2	% 32
IgG_3	% 7
IgG_4	% 1

Maksimum immünglobulin A (Ig A) içeriği: 200 mikrogram/mL'dir.

İnsan donörlerin plazmasından üretilmiştir.

Yardımcı maddeler:
Bu ilaç, her 100 mL'de 35 mg sodyum içerir. Bu miktar, Dünya Sağlık Örgütünün erişkin bir kişide günlük maksimum sodyum alımı için önerdiği 2 g'ın %1,75'ine eşdeğerdir.

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 değeri 5,1-6, osmolalitesi ≥240 mosmol/kg'dır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

1. İmmün yetmezlik durumlarında replasman tedavisi için;
    a. Antikor üretiminin bozulduğu primer (konjenital) immün yetmezliklerde,
    b. Kanıtlanmış spesifik antikor yetmezliği (SAE)* ya da serum IgG düzeyi <4 g/L olup antimikrobiyal tedavinin yetersiz kaldığı şiddetli veya tekrarlayan enfeksiyonlar gelişen sekonder immün yetmezliklerde (SİY) kullanılır.

    * Kanıtlanmış SAE: IgG antikor titresinde pnömokokal polisakkarit ve polipeptit antijen aşılarına en az 2 kat artış sağlanamaması
2. İmmünmodülatuar etki için;
    a. Kanama riski yüksek olan veya cerrahi müdahale öncesi trombosit sayısının hızla yükseltilmesi gereken immün trombositopeni (İTP) olgularında,

b. Guillain-Barre sendromunda,
c. Kawasaki hastalığında,
d. Multifokal motor nöropati hastalığında,
e. Kronik Enflamatuvar Demiyelinizan Poliradikulonöröpatinin tedavisinde (KIDP),
f. Miyastenik kriz tedavisinde

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 endikasyonlara göre değişir.

Replasman tedavisinde, hastanın farmakokinetik ve klinik yanıtına bağlı olarak dozun bireysel şekilde ayarlanması gerekebilir. Vücut ağırlığı normalin altında ve üstünde olan hastalarda, vücut ağırlığına dayalı dozun ayarlanması gerekebilir. Aşırı kilolu hastalarda doz, fizyolojik standart vücut ağırlığına dayanmalıdır.

Bir rehber olarak aşağıdaki doz şemaları verilmektedir.

Primer immün yetmezliklerde replasman tedavisi:

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

Önerilen başlangıç dozu, ilk seferde verilen 0,4-0,8 g/kg infüzyonu takiben her 3-4 haftada bir en az 0,2 g/kg olacak şekilde uygulanmalıdır.

Serum immünglobulin düzeyinin 600 mg/dL olacak şekilde sabit tutulabilmesi için gereken doz ortalama 0,2-0,8 g /kg 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 yanıta bağlı olarak (ör. enfeksiyon sıklığı) daha yüksek kararlı serum düzeylerinin sağlanması amacıyla doz ve/veya doz aralığının ayarlanması düşünülebilir.

Sekonder immün yetmezlikte replasman tedavisi:
Önerilen edilen doz 3-4 haftada bir uygulanan 0,2-0,4 g/kg'dır.

Primer immün trombositopenide:

İki alternatif doz şeması vardır:
- Birinci gün 0,8-1 g/kg dozunda uygulanır, 3 gün içerisinde aynı doz bir kez daha tekrarlanabilir veya
- 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):

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:

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

Pediyatrik popülasyon
Çocuklar ve adölesanlardaki (0-18 yaş) pozoloji her bir endikasyon için erişkinlerden farklı değildir ve vücut ağırlığına göre ayarlanır.

Uygulama şekli:
İntravenöz yoldan uygulanır.

OCTAGAM ilk 30 dakikada 1 mL/kg/saat hızıyla intravenöz olarak uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Yan etki görülmesi durumunda, infüzyon hızı azaltılmalı ya da infüzyon durdurulmalıdır. İyi tolere edilirse uygulama hızı kademeli olarak maksimum saatte 5 mL/kg'a kadar arttırılabilir.

OCTAGAM infüzyonundan önce ve sonra infüzyon hattı normal salin çözeltisi veya %5 dekstroz çözeltisi ile yıkanabilir.

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 bildirilen endikasyonlarda pozoloji vücut ağırlığına ve klinikte alınan yanıta göre verildiğinden, çocuklarda ve adölesanlarda (0-18 yaş) pozoloji erişkinlerden farklı değildir.

Geriyatrik 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 infüzyonu uygulanırken dikkatli hareket edilmeli, uygulanabilir en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 6.1).

- IgA'ya karşı antikorların geliştiği selektif IgA eksikliği bulunan hastalar. Bu hastalarda IgA içeren bir ürün kullanılması anaflaksiye yol açabilir.

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 ürünlerde 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 tedbirlerin etkisi sınırlı olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal infeksiyon) 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 bu uygulamaya bağlı 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.

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

Kullanım sırasında alınacak önlemler
Potansiyel komplikasyonlar, hastalar için aşağıda belirtilen önlemlerin alınması halinde genellikle önlenebilir:

- Ürün uygulamasına yavaş infüzyon hızı ile başlanmalıdır (1 mL/kg/saat). Böylece hastanın insan normal immünglobulinine duyarlılık durumu anlaşılabilir.
- Hastalar, infüzyon boyunca herhangi bir semptom açısından dikkatle izlenmelidir. Advers belirtileri saptayabilmek için, özellikle insan normal imünglobulinini ilk kez kullananlar, alternatif bir IVIg ürününden başka bir IVIg ürününe geçiş yapanlar veya bir önceki infüzyondan sonra aradan uzun bir zaman geçmiş olan hastalar, ilk infüzyon süresince ve ilk infüzyonu izleyen bir saat boyunca dikkatle gözlenmelidir. Diğer tüm hastalar, uygulamadan sonra en az 20 dakika süresince gözlem altında tutulmalıdır.

Tüm hastalarda, IVIg kullanımı şunları gerektirir:

- IVIg infüzyonuna başlamadan önce yeterli hidrasyon
- İdrar çıkışının izlenmesi
- Serum kreatin düzeylerinin izlenmesi
- Loop diüretiklerin birlikte kullanımından kaçınılması (Bkz. Bölüm 4.5).

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

İnfüzyon reaksiyonu
Bazı advers reaksiyonlar (örneğin, baş ağrısı, flushing, titremeler, miyalji, hırıltılı nefes alma, taşikardi, alt sırt bölgesinde ağrı, bulantı ve hipotansiyon) infüzyon hızı ile bağlantılı olabilir. "Bölüm 4.2" başlığı altında önerilen infüzyon hızı sıkı bir şekilde takip edilmelidir. Hastalar, semptomlar açısından infüzyon süresince yakından izlenmeli ve dikkatle gözlenmelidir.

Şu durumlarda advers reaksiyonlar daha sık ortaya çıkabilir:

- İnsan normal immünglobulinini ilk kez alan hastalarda veya seyrek vakalarda, insan normal immünglobulini ürünü değiştirildiğinde ya da bir önceki infüzyondan sonra uzun bir süre geçmişse
- Tedavi edilmemiş bir enfeksiyonu veya altta yatan kronik enflamasyonu bulunan hastalarda

Hipersensitivite
Hipersensitivite reaksiyonları seyrektir.

Anafilaksi şu durumlarda gelişebilir:

- Anti-IgA antikorları bulunan ve IgA saptanamayan hastalarda
- İnsan normal immünglobulini ile önceki tedavileri tolere etmiş olan hastalarda

Şok ortaya çıkarsa, standart tıbbi şok tedavisi uygulanmalıdır.

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 altıdaki 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 vasküler hastalık öyküsü veya trombotik atak öyküsü, kazanılmış veya kalıtımsal 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.

IVIg infüzyonundan önce, özellikle de akut renal yetmezlik riskinin yüksek olduğu düşünülen hastalarda, renal parametreler değerlendirilmeli ve sonrasında da uygun aralıklarla tekrarlanmalıdır. Akut renal yetmezlik riski bulunan hastalarda IVIg ürünleri, mümkün olan en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır. 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).

Aseptik Menenjit Sendromu (AMS)
IVIg tedavisi ile ilişkili olarak aseptik menenjit sendromunun ortaya çıktığı bildirilmiştir. Sendrom genellikle, IVIg tedavisini izleyen birkaç saat ile iki gün içinde başlar. Beyin omurilik sıvısı (BOS) çalışmaları sıklıkla pozitiftir ve çoğunlukla granülositik serilerden olmak üzere, mm^3 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.

Bu tür belirti ve semptomları gösteren hastalar, menenjitin diğer nedenlerini elemek üzere, BOS tetkikleri de dahil, tam bir nörolojk muayeneye tabi tutulmalıdır.

IVIg tedavisinin kesilmesiyle AMS, birkaç gün içinde sekelsiz bir remisyonla sonuçlanmıştır.

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 antikorlarını içerebilir. Hemolitik anemi, kırmızı kan hücrelerinin sekestrasyonundaki artışa bağlı olarak, IVIg tedavisinden hemen sonra gelişebilir. IVIg alan hastalar hemolizin klinik belirtileri ve semptomları açısından takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Nötropeni/Lökopeni

IVIg tedavisinden sonra, bazen şiddetli olabilen nötrofil sayısında geçici bir azalma ve/veya nötropeni atakları bildirilmiştir. Bu durum tipik olarak IVIg uygulamasından saatler veya günler içinde ortaya çıkar ve 7-14 günde kendiliğinden düzelir.

Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI)
IVIg ürünleri ile tedavi edilen hastalarda akut kardiyojenik olmayan pulmoner ödem (transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı -TRALI-) bildiren bazı raporlar mevcuttur. Bu nedenle bu yan etki OCTAGAM için tamamen gözardı edilemez. TRALI, şiddetli hipoksi, dispne, takipne, siyanoz, ateş ve hipotansiyon ile karakterizedir. TRALI semptomları, tipik olarak, tedavi sırasında veya tedaviden sonra 6 saat içinde, sıklıkla da 1-2 saat içinde ortaya çıkar. Bu nedenle, IVIg tedavisi alan hastalar pulmoner advers reaksiyonlar açısından izlenmeli ve pulmoner advers reaksiyonların ortaya çıkması halinde IVIg infüzyonu derhal durdurulmalıdır. TRALI, acil yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmesi gereken ve potansiyel olarak hayatı tehdit edici bir durumdur.

Serolojik testlerle etkileşim
Immünglobulin uygulamasından 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.

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

Dolaşım (hacim) yüklenmesi
Infüze edilen IVIg 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 ekstravazasyon, infüzyon yerinde eritem, infüzyon yerinde prurit ve benzer semptomlar bulunabilir.

Pediyatrik popülasyon
Bu bölümde belirtilen uyarı ve önlemler, yetişkinler ve çocuklar için geçerlidir.

Bu tıbbi ürün, her "100 mL'de 35 mg sodyum içerir. Bu miktar, Dünya Sağlık Örgütünce bir yetişkin için önerilen maksimum günlük alım miktarı olan 2 g sodyumun %1,75'ine karşılık gelir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Loop diüretikler
Loop diüretiklerin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

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
Bu bölümde belirtilen etkileşimler, yetişkinler ve çocuklar için geçerlidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
IVIg uygulaması ile tromboembolik olaylar arasında ilişki olduğunu gösteren klinik kanıtlar bulunmaktadır. Oral kontraseptif kullanımı trombotik olaylar açısından bir risk faktörü olduğundan, bu tür ilaçları kullanan kadınlara IVIg reçetelenmesi ve infüzyonu dikkatle yapılmalıdır. IVIg ürünleri, bu hastalarda, mümkün olan en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi
Bu tıbbi ürünün gebelikte 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
İmmünglobulinler anne sütüne geçmektedir. Anne sütü alan yeni doğanlarda/bebeklerde negatif bir etki beklenmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite
İmmünglobulinlerle klinik deneyim, fertilite üzerinde zararlı bir etki beklenmediğini düşündürmektedir.

4.7 Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

OCTAGAM'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde ya hiç etkisi yoktur ya da etkisi ihmal edilebilir düzeydedir. Bununla birlikte, tedavi sırasında advers reaksiyon yaşayan hastalar, araç ve makine kullanmadan önce bu belirtilerin düzelmesini beklemelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti
İnsan normal immünglobulinlerinin neden olduğu advers reaksiyonlar (azalan sıklıklara göre sıralanmıştır) arasında şunlar bulunur (Bkz. Bölüm 4.4):

- Ürperme, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, kusma, alerjik reaksiyonlar, bulantı, artralji, kan basıncında düşme ve orta derecede alt sırt ağrısı
- Geri dönüşlü hemolitik reaksiyonlar; özellikle kan grubu A, B ve AB olanlarda ve (seyrek olarak) transfüzyon gerektiren hemolitik anemi durumunda(Seyrek olarak) kan basıncında ani düşmeve izole vakalarda, önceki uygulamalarda hipersensitivite göstermemiş olsa bile, anafilaktik şok.
- (Seyrek olarak) geçici kütanöz reaksiyonlar (kütanöz lupus eritematozus dahil-sıklığı bilinmiyor)
- (Çok seyrek) miyokard enfarktüsü, inme, pulmoner emboli, derin ven trombozu gibi tromboembolik reaksiyonlar
- Geri dönüşlü aseptik menenjit vakaları
- Serum kreatinin düzeylerinde artış ve/veya akut renal yetmezlik vakaları
- Transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) vakaları

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 (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Advers reaksiyonlar, her bir advers reaksiyon içinde azalan ciddiyete göre sıralanmıştır.

OCTAGAM ile yürütülen klinik araştırmalarda gözlenen advers reaksiyonların sıklığı:

MedDRA sistem organ sınıfı	**Advers reaksiyon**	**Sıklık/hasta**	**Sıklık/infüzyon**
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Lökopeni	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Bağışıklık sistemi hastalıkları (Bkz. Bölüm 4.4)	Hipersensitivite	Çok yaygın	Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Çok yaygın	Yaygın
Kardiyak hastalıklar	Taşikardi	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon	Yaygın	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı Kusma	Yaygın Yaygın	Yaygın olmayan Yaygın olmayan
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Sırt ağrısı	Yaygın	Yaygın olmayan

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ateş Kırıklık Enjeksiyon yerinde reaksiyon Ürperme Göğüs ağrısı	Yaygın Yaygın Yaygın Yaygın Yaygın olmayan	Yaygın olmayan Yaygın olmayan Yaygın olmayan Yaygın olmayan Yaygın olmayan
Araştırmalar	Hepatik enzimlerde yükselme	Yaygın	Yaygın olmayan

Aşağıda verilen reaksiyonlar, OCTAGAM'ın pazarlama sonrası deneyimlerinde bildirilmiştir. Pazarlama sonrası dönemde bildirilen reaksiyonların sıklıkları mevcut verilerden hareketle tahmin edilememektedir.

MedDRA sistem organ sınıfı	**Advers reaksiyon (Tercih edilen terim düzeyi)**	**Sıklık**
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Hemolitik anemi	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları (Bkz. Bölüm 4.4)	Anafilaktik şok Anafilaktik reaksiyon Anafilaktoid reaksiyon Anjiyoödem Yüzde ödem	Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Sıvı yüklenmesi (pseudo) hiponatremi	Bilinmiyor Bilinmiyor
Psikiyatrik hastalıklar	Konfüzyon durumu Ajitasyon Anksiyete Sinirlilik	Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Serebrovasküler olay (Bkz. Bölüm 4.4) Aseptik menenjit Bilinç kaybı Konuşma bozuklukları Migren Baş dönmesi Hipoestezi Parestezi Fotofobi Tremor	Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor
Göz hastalıkları	Görmede bozukluk	Bilinmiyor
Kardiyak hastalıklar	Miyokard enfarktüsü (Bkz. Bölüm 4.4) Anjina pektoris Bradikardi Palpitasyonlar Siyanoz	Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor
Vasküler hastalıklar	Tromboz (Bkz. Bölüm 4.4) Dolaşım kollapsı Periferal dolaşım yetmezliği Flebit	Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor

	Hipotansiyon Solukluk	Bilinmiyor Bilinmiyor
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Solunum yetmezliği Pulmoner emboli (Bkz. Bölüm 4.4) Pulmoner ödem Bronkospazm Hipoksi Dispne Öksürük	Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare Abdominal ağrı	Bilinmiyor Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Ciltte eksfoliyasyon Ürtiker Döküntü Eritematöz döküntü Dermatit Prurit Alopesi Eritem	Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji Miyalji Ekstremitelerde ağrı Boyun ağrısı Kas spazmları Kaslarda zayıflık Kas- iskelet sertliği	Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Akut renal yetmezlik (bkz. Bölüm 4.4) Renal ağrı	Bilinmiyor Bilinmiyor
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ödem İnfluenza benzeri hastalık Sıcak basması Flushing Soğukluk hissetme Sıcaklık hissetme Hiperhidroz Halsizlik Göğüste rahatsızlık hissi Asteni Letarji Yanma hissi	Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor
Araştırmalar	Kan glikozunda hatalı pozitif sonuç (Bkz. Bölüm 4.4)	Bilinmiyor

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklanması

Hipersensitivite reaksiyonları, tromboembolizm, akut renal yetmezlik, aseptik menenjit sendromu ve hemolitik anemi gibi 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 hiperviskoziteye neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

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 spektrumlu 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.

Klinik çalışmalar
Prospektif, açık etiketli, çok merkezli Faz III çalışmasında, idiyopatik (immün) trombositopenik purpura (ITP) hastalarında, OCTAGAM %10'un (100 mg/mL) etkililiği ve güvenliliği çalışılmıştır. OCTAGAM %10, ardışık 2 gün, 1 gram/kg/gün dozunda verilmiş ve hastalar 21 gün süreyle izlenmiştir. Hastalar infüzyon sonrası 63. gün takip vizitine çağrılmıştır. Hematoloji parametreleri 2-7, 14 ve 21. günlerde değerlendirilmiştir.

Toplam 116 hasta analize dahil edilmiştir; 66 gönüllü kronik ITP, 49 gönüllü ise yeni tanı almış ITP hastasıdır. 1 gönüllü ise çalışmaya yanlışlıkla dahil edilmiştir (ITP hastası değildir) ve bu nedenle etkililik analizlerinden çıkarılmıştır.

Tam analiz setinde genel yanıt oranı %80'dir (%95 güven aralığı: %73-%87). Klinik yanıt oranları iki kohortta da benzerdir: kronik ITP kohortunda %82 ve yeni tanı almış kohortta %78. Yanıt veren gönüllülerde medyan platelet yanıt süresi 2 gündür, yanıt süresi aralığı 1-6 gündür.

Genel maksimum infüzyon hızı 0,12 mLkg/dk'dır. Maksimum 0,12 mL/kg/dk infüzyon hızına izin verilen gönüllü grubunda (n=90), medyan maksimum infüzyon hızı olan 0,12 mL/kg/dk (ortalama 0,10 mL/kg/dk) hızına ulaşılmıştır. Genel olarak gönüllülerin %55'i ilaçla ilişkili advers olay yaşamıştır, insidans kronik ITP ve yeni tanı almış ITP kohortlarında benzerdir. İlaçla ilişkili advers olayların tümü hafif veya orta şiddettedir ve hepsi düzelmiştir. En yaygın advers olaylar, baş ağrısı, kalp hızında artış (nabız hızında >10 atış/dk gibi küçük değişiklikler bildirilmiştir) ve ateştir. ≤0,08 mL/kg/dk hızındaki infüzyon sırasında veya 1 saat içinde ortaya çıkan ilaçla ilişkili infüzyonel advers olaylar, 116 gönüllünün 32'sinde (%28) ortaya çıkmıştır, buna karşılık 0,12 mL/kg/dk hız uygulanan 54 gönüllünün sadece 6'sında (%11) bu tip advers olaylar gözlenmiştir (eğer advers olay infüzyon bittikten sonra başlarsa, advers olay için en son uygulanan hız dikkate alınmıştır). Çalışma ilacına bağlı hemoliz vakası yoktur. 1 gönüllü haricinde hiç kimseye infüzyona bağlı intolerabiliteyi gidermek için infüzyon öncesi tedavi verilmemiştir.

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

Dağılım:
Plazma ve ekstravasküler sıvı arasında nispeten hızlı dağılır. Ekstravasküler 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 ± 1,9 g/L, ortalama çukur düzey 6,2± 1,8 g/L'dir. Total IgG'nin ortalama terminal yarılanma ömrü medyan 34 gündür (35,9 ± 10,8 gün). Total IgG için ortalama dağılım hacmi 3,7±1,4 L ve total vücut klerensi 0,07±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
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları bulunmadığından, bu ilaç diğer ilaçlarla veya diğer IVIg ürünleriyle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü
24 ay
İlk açıldıktan sonra ürün derhal kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25 ºC'nin altında saklayınız.
Dondurmayınız.

Işıktan korumak için flakonu dış karton kutusunun içinde saklayınız.

Son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız.
Ürünün ilk açıldıktan sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

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, 200 mL'lik infüzyon flakonu 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, "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