

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm "4.8 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması".

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OCTAGAM 10 g/100 mL IV infüzyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

İnsan normal immünglobulini (IVIg)

1 mL çözelti içeriği:

İnsan normal immünglobulini (IVIg) 100 mg
(En az %95 IgG içeren saflıktadır)

Her 100 mL'lik şişe 10 g insan normal immünglobulini içerir.

IgG alt gruplarının dağılımı (yaklaşık değerler)

IgG ₁	yaklaşık %60
IgG ₂	yaklaşık %32
IgG ₃	yaklaşık %7
IgG ₄	yaklaşık %1

Maksimum IgA içeriği 400 mikrogram/mL'dir.

İnsan donörlerin plazmasından üretilmiştir.

Yardımcı maddeler:

Bu tıbbi ürün her 100 mL'de 69 mg sodyum içerir. Bu miktar, Dünya Sağlık Örgütü'nün erişkin bir kişi için önerdiği günlük maksimum sodyum alım miktarı olan 2 g'ın %3,45'ine eşdeğerdir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti

Sıvı preparat berrak ya da hafif opalesan ve renksiz veya hafif sarı renklidir. Sıvı preparatın pH değeri 4,5- 5 ozmolalitesi ≥ 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 aşılara en az 2 kat artış sağlanamaması

2. İmmünomodülatuar 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 hastadaki farmakokinetik ve klinik yanıtı bağli olarak dozun bireysel olarak 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 bir 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 yanıtı bağli olarak (ör. enfeksiyon sıklığı) daha yüksek kararlı serum düzeylerinin sağlanması amacıyla doz ve/veya doz aralığının ayarlanması düşünülebilir.

Sekonder immün yetmezlikte replasman tedavisi:

Önerilen 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 adolesanlardaki (0-18 yaş) pozoloji her bir endikasyon için erişkinlerden farklı değildir ve vücut ağırlığına göre ayarlanır.

Uygulama Şekli

İntravenöz yoldan uygulanır.

OCTAGAM [100mg/ml] ilk 30 dakika süresince dakikada 0,01 mL/kg başlangıç 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 dakikada 0,12 mL/kg'a kadar arttırılabilir.

İnfüzyondan sonra infüzyon setinde kalan ürünü infüze etmek için set, %0,9 sodyum klorür veya %5 dekstroz steril 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 yanıtı göre verildiğinden, çocuklarda ve adölesanlarda (0-18 yaş) pozoloji erişkinlerden farklı değildir.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

OCTAGAM %10'nun etkin maddesi (insan immünglobulinleri) veya yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 4.4 ve 6.1).

IgA'ya karşı antikor gelişen selektif IgA eksikliği bulunan hastalarda. Bu hastalarda IgA içeren ürünlerin kullanılması anafilaksiye neden olabilir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliliği

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, donör seçimi, donörlerin ve plazma havuzlarının spesifik enfeksiyon markırları açısından izlenmesi ve virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu için etkili üretim basamaklarının eklenmesi ile azaltılmıştır. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içinde bulunma ihtimali mevcuttur.

Bu önlemlerin HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler için etkili olduğu kabul edilir. Bu önlemlerin HAV ve Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan virüslere karşı etkisi sınırlı olabilir.

İmmünoglobulinler ile hepatit A ve parvovirüs B19 bulaşması ile ilgili klinik deneyimlerin olmaması güven vericidir ve ayrıca antikor içeriğinin de viral güvenliliğe önemli katkı sağladığı varsayılmaktadır.

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 90 mg/mL maltoz içerir. Maltoz, kan glikoz testleri ile etkileşebilir ve hatalı yüksek glikoz sonuçları okunabilir. Bunun sonucunda, hatalı insülin uygulanmasına ve takiben hayati tehlike oluşturan hipoglisemiye ve ölüme yol açabilir. Ayrıca, hatalı olarak yüksek okunan glikoz düzeyleri nedeniyle hipoglisemik durum maskelenirse, gerçek hipoglisemi vakaları tedavisiz kalabilir (Bkz. Bölüm 4.5). Akut renal yetmezlik için aşağıya bakınız.

İzlenebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini mümkün kılmak için, uygulanan ilacın ismi ve seri numarası açık bir şekilde kaydedilmelidir.

Kullanım sırasında alınacak önlemler

Potansiyel komplikasyonlar, hastalar için aşağıda belirtilen önlemlerin alınması halinde genellikle önlenabilir:

- Ürün uygulamasına yavaş infüzyon hızı ile başlanması (0,01-0,02 mL/kg/dk). Böylece hastanın insan normal immünglobuline duyarlılık durumu anlaşılabilir.
- İnfüzyon süresince hastanın herhangi bir semptomu karşı dikkatle takip edilmesi. Özellikle, insan normal immünglobulinini ile daha önce tedavi görmemiş hastalar, bir IVIg ürününden başka bir IVIg ürününe geçiş yapmış hastalar ya da bir önceki infüzyondan sonra uzun bir ara vermiş olan hastalar, potansiyel advers belirtilerin tespit edilebilmesi için ilk infüzyon süresince ve ilk infüzyondan sonraki bir saat boyunca izlenmelidir. Diğer tüm hastalar, infüzyondan sonra en az 20 dakika gözlemlenmelidir.

Tüm hastalarda, IVIg kullanımı şunları gerektirir:

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

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

İnfüzyon reaksiyonu

Bazı advers reaksiyonlar (örneğin, baş ağrısı, flushing, ürperme, miyalji, hırıltılı nefes alma, taşikardi, alt sırt ağrısı, bulantı ve hipotansiyon) infüzyon hızı ile bağlantılı olabilir. “4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli” bölümünde tavsiye edilen infüzyon hızı yakından takip edilmelidir. Hastalar infüzyon süresince yakından izlenmeli ve herhangi bir semptomu karşı dikkatle gözlenmelidir.

Bazı advers reaksiyonlar daha sık meydana gelebilir:

- İnsan normal immünglobulinini ilk kez alan hastalarda veya nadir durumlarda insan normal immünglobulin ürününün değiştirilmesi ya da önceki infüzyondan sonra uzun bir süre geçmesi durumunda
- Tedavi edilmemiş bir enfeksiyonu bulunan veya altta yatan kronik inflamasyonu olan hastalarda.

Hipersensitivite

Hipersensitivite reaksiyonları seyrekir.

Anafilaksi aşağıdaki durumlarda gelişebilir:

- Anti-IgA antikorları olan ve IgA saptanamayan hastalar
- İnsan normal immünglobulinleri ile önceki tedaviyi tolere etmiş hastalar

Şok gelişmesi halinde, standart şok tedavisi uygulanmalıdır.

Tromboembolizm

IVIg uygulanması ile miyokardiyal enfarktüs, serebrovasküler olay (inme dahil), pulmoner emboli ve derin ven trombozu gibi tromboembolik olaylar arasında ilişki olduğunu gösteren klinik kanıtlar mevcuttur. Bu durumun, risk altındaki hastalarda immünoglobulinin yüksek influsu nedeniyle kan viskozitesinde göreceli bir artışa bağlı olduğu düşünülmektedir. Obez hastalarda ve trombotik olaylar açısından risk faktörleri bulunan hastalarda (ileri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus ve bir damar hastalığı veya trombotik olay hikayesi, kazanılmış veya kalıtsal trombofilik bozuklukları olan hastalar, uzun süredir hareketsiz olan hastalar, ağır hipovolemik hastalar, kan viskozitesini artıran hastalıkları olan hastalar ve oral kontraseptifler gibi belirli hormonları birlikte kullanan hastalar gibi) IVIg reçetelenmesi ve infüzyonu dikkatle yapılmalıdır.

IVIg ürünleri, tromboembolik advers reaksiyonlar açısından risk altında bulunan hastalarda mümkün olan en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır.

Akut renal yetmezlik

IVIg tedavisi alan hastalarda akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Vakaların çoğunda, önceden var olan böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, hipovolemi, aşırı kilo, birlikte kullanılan nefrotoksik ilaçlar veya 65 üzeri yaş gibi risk faktörleri tanımlanmıştır.

IVIg infüzyonu öncesinde renal parametreler değerlendirilmeli ve sonrasında uygun aralıklarla tekrarlanmalıdır. Bu değerlendirme, potansiyel olarak akut renal yetmezlik gelişmesi riskinin artmış olduğu düşünülen hastalarda özellikle yapılmalıdır. Akut renal yetmezlik riski bulunan hastalarda, IVIg ürünleri, mümkün olan en düşük infüzyon hızında ve dozda uygulanmalıdır.

Böbrek bozukluğu durumlarında, IVIg'nin kesilmesi düşünülmelidir.

Böbrek disfonksiyonu ve akut böbrek yetmezliği raporları, sukroz, glikoz ve maltoz gibi çeşitli yardımcı maddeler içeren ruhsatlı birçok IVIg ürününün kullanımı ile ilişkili bulunmuş olmasına rağmen, stabilizör olarak sukroz içerenler toplam sayının büyük kısmını oluşturmaktadır. Risk altındaki hastalarda bu yardımcı maddeleri içermeyen IVIg ürünlerinin kullanılması düşünülebilir. OCTAGAM %10 [100 mg/mL] maltoz içerir (Yukarıdaki, Bölüm 4.4 kısmına 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 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.

Bu belirti ve bulguları gösteren hastalara, diğer menenjit nedenlerini ekarte etmek için BOS çalışmaları dahil olmak üzere, tam kapsamlı bir nörolojik muayene yapılmalıdır.

IVIg tedavisinin kesilmesi, birkaç gün içinde, AMS durumunun sekelsiz olarak iyileşmesi ile sonuçlanmıştır.

Hemolitik anemi

IVIg ürünleri, hemolizinler gibi davranabilen ve kırmızı kan hücrelerinin *in vivo* olarak immünglobülinle kaplanmasına ve bunun sonucunda da pozitif direkt antiglobulin reaksiyonuna (Coomb's testi) ve nadiren hemolize neden olan kan grubu antikorlarını içerebilir. IVIg tedavisinden sonra, kırmızı kan hücrelerinin sekestrasyonundaki artışa bağlı olarak hemolitik anemi 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 sonra ortaya çıkar ve 7-14 günde kendiliğinden düzelir.

Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI)

IVIg ürünleri ile tedavi edilen hastalarda, nonkardiyojenik pulmoner ödem (transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı -TRALI-) görüldüğünü bildiren raporlar mevcuttur. Bu nedenle, her ne kadar bugüne kadar OCTAGAM ile gözlenmemiş olsa da, bu yan etki OCTAGAM için tamamen dışlanamaz. TRALI; şiddetli hipoksi, dispne, takipne, siyanoz, ateş ve hipotansiyon ile karakterizedir. Semptomlar tipik olarak tedavi sırasında veya tedaviden sonra sıklıkla 1-2 saat içinde olmak üzere 6 saat içinde ortaya çıkar. Bu nedenle, IVIg tedavisi alan hastalar izlenmeli ve pulmoner advers reaksiyonların ortaya çıkması halinde IVIg infüzyonu derhal durdurulmalıdır. TRALI, potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir durumdur ve derhal yoğun bakım ünitesinde tedavi gerektirir.

Serolojik testlerle etkileşim

İmmünglobulin enjeksiyonundan sonra, pasif olarak geçen çeşitli antikorların hastanın kanında geçici olarak yükselmesi, serolojik testlerde yanıltıcı pozitif sonuçlara yol açabilir.

Antikorların, A, B, D gibi eritrosit antijenlerine pasif geçişi, kırmızı hücre 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

İnfüze 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 ektravazasyon, infüzyon yerinde eritem, infüzyon yerinde prurit ve benzer semptomlar bulunabilir.

Pediyatrik popülasyon

Belirtilen uyarı ve önlemler hem erişkinler hem de çocuklar için geçerlidir.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün, her 100 mL’de 69 mg sodyum içerir. Bu miktar, DSÖ’nün erişkin bir kişide günlük maksimum sodyum alımı için önerdiği 2 g’ın %3,45’ine eşdeğerdir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı atenüe aşılar

İmmünglobulin kullanımı kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği gibi canlı atenüe virüs aşılarının etkinliğini en az 6 haftadan 3 aya kadar bir süre için azaltabilir. Bu ürünün uygulanmasından sonra canlı atenüe virüs aşıları ile aşılardan önce 3 aylık bir süre geçmelidir. Kızamık durumunda bu süre 1 yıla kadar uzayabilir. Bu nedenle kızamık aşısı uygulanan hastalar antikor durumlarını kontrol ettirmelidirler.

Loop diüretikler

Loop diüretiklerin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Kan glikoz testi

Bazı glikoz test sistemleri (örneğin, glikoz dehidrogenaz pirolokinolinkinon (GDH-PQQ) veya glikoz–boya-oksidoreduktaz yöntemlerine dayananlar gibi) OCTAGAM %10’daki maltozu (90 mg/mL) yanlışlıkla glikoz olarak algılamaktadır. Bu durum, infüzyon sırasında veya infüzyon sonlandıktan yaklaşık 15 saatlik bir süre için hatalı yüksek glikoz okumalarının alınmasına ve dolayısı ile hayati tehlike taşıyan ve hatta ölümcül hipoglisemi ile sonuçlanacak yanlış insülin uygulamasına sebep olabilmektedir. Ayrıca, hipoglisemik durumun, hatalı yüksek glikoz okuması ile maskelenmesi durumunda gerçek hipoglisemi vakalarında tedavi uygulanmamasına sebep olabilir. Buna bağlı olarak, OCTAGAM %10 veya maltoz içeren parenteral diğer ürünler uygulandığında, kan glikoz ölçümü glikoza özgün bir yöntemle yapılmalıdır.

Kan glikozu test sisteminin, test çubukları da dahil ürün bilgisi, sistemin maltoz içeren parenteral ürünlerle kullanım için uygun olup olmadığının belirlenmesi açısından dikkatle incelenmelidir. Herhangi bir şüphe olduğunda, maltoz içeren parenteral ürünlerle kullanımının uygun olup olmadığını tayin etmek için test sistemi üreticisi ile temasa geçilmelidir.

Pediyatrik popülasyon

Listelenen etkileşimler hem erişkinler hem de 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 ve bu nedenle gebe kadınlarda dikkatle kullanılmalıdır. IVIg ürünlerinin plasentaya geçtiği ve bu geçişin 3. trimesterde arttığı gösterilmiştir. İmmünglobulinlerle klinik deneyimler gebelik süreci, fötüs ve yeni doğanda zararlı bir etki beklenmediğini düşündürmektedir.

Laktasyon Dönemi

İmmünglobulinler anne sütüne salgılanmaktadır. Anne sütü alan yeni doğanlar/infantlarda negatif bir etkisi beklenmemektedir.

Üreme yeteneği /Fertilite

İmmünglobulinlerle klinik deneyimler, 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 şunları kapsar (Bkz. Bölüm 4.4) (sıklıktaki azalmaya göre):

- 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
- Seyrek olarak, kan basıncında ani düşme ve izole vakalarda, önceki uygulamalarda hipersensitivite görülmemiş olsa bile, anafilaktik şok
- Seyrek olarak, geçici kütanöz reaksiyonlar (kütanöz lupus eritematozus dahil-sıklığı bilinmiyor)
- Çok seyrek sıklıkta, miyokard enfarktüsü, inme, pulmoner emboli, derin ven trombozu gibi tromboembolik reaksiyonlar
- Geri dönüşlü aseptik menenjit vakaları
- Serum kreatinin düzeyinde artma 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.

Kullanılan terimler ve sıklık dereceleri şöyle tanımlanmıştır: 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).

Her bir organ gruplamasında istenmeyen etkiler azalan ciddiye sıralamasına göre sunulmuştur.

Klinik çalışmalarda OCTAGAM ile advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı:

MedDRA Sistem organ sınıflaması	Advers reaksiyon	Sıklık/hasta	Sıklık/infüzyon
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Lökopeni	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Bağıışıklık sistemi hastalıkları (Bkz. Bölüm 4.4)	Aşırı duyarlılık	Çok yaygın	Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Çok yaygın	Yaygın
Kalp hastalıkları	Taşikardi	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Damar hastalıkları	Hipertansiyon	Yaygın	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Yaygın	Yaygın olmayan
	Kusma	Yaygın	Yaygın olmayan
Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları	Sırt ağrısı	Yaygın	Yaygın olmayan
Genel rahatsızlıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ateş, yorgunluk, enjeksiyon yeri reaksiyonu, ürperme	Yaygın	Yaygın olmayan
	Göğüs ağrısı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Araştırmalar	Hepatik enzimlerde yükselme	Yaygın	Yaygın olmayan

Aşağıda verilen reaksiyonlar OCTAGAM ile pazarlama sonrası deneyimlerine dayanmaktadır. Pazarlama sonrası dönemde bildirilen reaksiyonların sıklıkları mevcut verilerden hareketle tahmin edilememektedir.

MedDRA sistem organ sınıfı	Advers reaksiyon (PT)	Sıklık
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Hemolitik anemi	Bilinmiyor
Bağıışıklık sistemi hastalıkları (Bkz. Bölüm 4.4)	Anafilaktik şok	Bilinmiyor
	Anafilaktik reaksiyon	Bilinmiyor
	Anafilaktoid reaksiyon	Bilinmiyor
	Anjiyoödem	Bilinmiyor
	Yüzde ödem	Bilinmiyor
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Sıvı yüklenmesi (pseudo) hiponatremi	Bilinmiyor
Psikiyatrik hastalıklar	Konfüzyon durumu	Bilinmiyor
	Ajitasyon	Bilinmiyor
	Anksiyete	Bilinmiyor
	Sinirlilik	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Serebrovasküler olay (Bkz. Bölüm 4.4)	Bilinmiyor
	Aseptik menenjit	Bilinmiyor
	Bilinç kaybı	Bilinmiyor
	Konuşma bozuklukları	Bilinmiyor
	Migren	Bilinmiyor
	Baş dönmesi	Bilinmiyor
	Hipoestezi	Bilinmiyor

	Parestezi Fotofobi Tremor	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
Vasküler hastalıklar	Tromboz (Bkz. Bölüm 4.4) Dolaşım kollapsı Periferik dolaşım yetmezliği Flebit Hipotansiyon Solukluk	Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor 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
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
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
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	Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor

	Hiperhidroz Halsizlik Göğüste rahatsızlık hissi Asteni Letarji Yanma hissi	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 bilinen reaksiyonlardır. 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, özellikle yaşlı hastalar veya kardiyak ya da renal yetmezliği olan hastalar da dahil risk altındaki hastalarda aşırı sıvı yüklemesine ve hiperviskositeye neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: immün serum ve immünglobulinler: immünglobulinler, normal insan, intravasküler kullanım için,

ATC kodu: J06BA02.

İnsan normal immünglobulini esas olarak, enfeksiyöz ajanlara karşı geniş spektrumlu antikorlar dağılımına sahip immünglobulin G (IgG) içerir.

İnsan normal immünglobulinleri, normal popülasyonda bulunan IgG antikorlarını içerir. Genellikle 1000'den daha az olmayan bağıştan oluşan plazma havuzundan hazırlanır. Doğal insan plazmasına benzer oranlarda immünoglobulin G alt sınıfı dağılımına sahiptir. Bu tıbbi ürünün yeterli dozları, anormal derecede düşük IgG seviyesini normal değerlere çıkarabilir.

Replasman tedavisi dışındaki endikasyonlardaki etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır.

Klinik çalışmalar

Prospektif, açık etiketli çok merkezli faz III çalışmasında OCTAGAM %10'nun (100 mg/mL) etkililiği ve güvenliliği idiyopatik (immün) trombositopenik purpura (ITP) hastalarında çalışılmıştır. OCTAGAM %10, 1gram/kg/gün dozunda ardışık 2 gün infüze edilmiştir. Hastalar 21 gün boyunca gözlenmiş ve infüzyon sonrasında 63. günde takip ziyareti yapılmıştır. Hematoloji parametreleri 2-7,14 ve 21. günlerde değerlendirilmiştir.

Analize toplam 116 gönüllü dahil edilmiştir; bunlardan 66'sı kronik ITP hastasıdır, 49'unun tanısı yeni konmuş ve biri de yanlışlıkla çalışmaya dahil edilmiştir (ITP'si yoktur) ve bu nedenle etkililik analizinden çıkarılmıştır.

Toplamda gönüllülerin %80'i klinik bir yanıt göstermiştir (%95 güven aralığı: %73-%87). Klinik yanıt oranı 2 kohorta da benzerdir: kronik ITP kohortunda %82 ve yeni tanı konmuş kohortta %78'dir. Yanıt veren hastalarda medyan platelet yanıtının süresi 2 gün olup 1-6 gün arasında değişir.

Genel maksimum infüzyon hızı 0,12 mL/kg/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 (KEDP)

Bir retrospektif çalışma, OCTAGAM %5 ile tedavi edilen 46 kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropati hastasından elde edilen verileri dahil etmiştir. 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 (Overall Neuropathy Limitation Scale - Genel Nöropati Sınırlama Ölçeği) değerinde en az 1 puan düşme olması halinde etkili olarak kabul edilmiştir. Grup 1 ve Grup 2'de skor, hastaların %41,7'sinde anlamlı olarak düşmüştür (p=0,02). Grup 3'teki (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 daha başka belirgin bir iyileşme beklenmemiştir.

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

Pediyatrik popülasyon

OCTAGAM %10 ile özel pediyatrik bir çalışma yürütülmemiştir.

Bununla birlikte, primer immün yetmezliği olan 17 çocuk/adolesan (medyan yaş 14 yıldır, aralık: 10,5-16,8) hastada, OCTAGAM %5 ile, prospektif, açık etiketli, bir Faz III çalışma yürütülmüştür. Hastalar 6 aylık bir süreyle tedavi edilmiştir. Enfeksiyonlu ve ateşli geçirilen ve okula gidilemeyen günlerin sayısı düşük olduğu ve enfeksiyonların tipi ve şiddeti normal popülasyonda görülenlerle karşılaştırılabilir bulunduğu için, klinik etkililik tatmin edici bulunmuştur. Hastaneye yatmaya yol açan şiddetli enfeksiyonlar gözlenmemiştir. IgG plazma düzeyleri yaklaşık 6 g/L düzeyinde tutulduğunda, plazma IgG düzeyleri yaklaşık 4 g/L olması durumuna göre, enfeksiyon ataklarının sayısının daha düşük olması da kayda değer bulunmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İnsan normal immünglobulini, intravenöz olarak verildikten sonra, alıcının dolaşımındaki biyoyararlanımı hızlı ve tamdır.

Dağılım:

Plazma ve ekstravasküler sıvı arasında nispeten hızla dağılır, intra- ve ekstravasküler kompartmanlar arasındaki dengeye yaklaşık 3- 5 gün sonra ulaşılır.

Biyotransformasyon:

IgG ve IgG-kompleksleri retiküloendotelial sistem hücrelerinde yıkıma uğrarlar.

Eliminasyon:

İnsan normal immünglobulinin ortalama yarılanma ömrü immün yetmezliği olan hastalarda 26–41 gün olarak ölçülmüştür. Bu yarılanma ömrü, özellikle primer immün yetmezlikte, hastadan hastaya değişebilmektedir.

OCTAGAM %10 için, immün yetmezlik hastalarında formal farmakokinetik veriler mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda OCTAGAM %10 ile özel bir çalışma yapılmamıştır.

Bununla birlikte, primer immün yetmezliği olan 17 çocuk/adolesan (medyan yaş 14 yıldır, aralık: 10,5-16,8) hastada, OCTAGAM %5 ile, prospektif, açık etiketli, bir Faz III çalışma yapılmıştır. Hastalar 6 ay süreyle tedavi edilmiştir.

Tedavi dönemi sırasında, kararlı durumda C_{maks} $11,1 \pm 1,9$ g/L, ortalama çukur düzeyi $6,2 \pm 1,8$ g/L bulunmuştur. Toplam IgG'nin terminal yarılanma ömrü 36 ± 11 gündür (medyan 34 gün). Toplam IgG'nin dağılım hacmi $3,7 \pm 1,4$ L ve toplam vücut klerensi $0,07 \pm 0,02$ L/gündür.

5.3. Klinik öncesi güvenlik 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 veya mutajenik potansiyeli açısından bir kanıt ortaya koymadığından, deneysel çalışmalar, heterolog türlerde gerekli görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Maltoz
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları bulunmadığından, bu ürün, diğer ilaçlarla veya diğer herhangi bir IVIg ürünü ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 aydır.
Açıldıktan sonra ürün hemen kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C - 8°C). Dondurmayınız

Işıktan korumak için flakonu dış kartonu içinde saklayınız.

Son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız.

Raf ömrü içinde olmak koşuluyla, buzdolabından çıkarılan açılmamış ürün, tekrar buzdolabına konmamak üzere, 25°C'nin altındaki sıcaklıkta 9 aya kadar saklanabilir. Ürün, bu süre sonunda tekrar buzdolabına konmamalı ve atılmalıdır. Ürünün buzdolabından çıkarıldığı günün tarihi dış ambalaj üzerine yazılmalıdır. Açıldıktan sonraki saklama koşulları için 6.3 bölümüne bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

100 mL içinde 10 g
100 mL çözelti 100 mL infüzyon şişesi içindedir.

Primer ambalaj bromobutil lastik tıpa ile kapatılan tip II camdan yapılmıştır.

Ayrıca, OCTAGAM %10 5g/50 mL içeren 70 mL ambalaj büyüklüğündeki formu da bulunmaktadır.

Tüm ambalaj büyüklükleri piyasada bulunmayabilir.

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

Ürün kullanım öncesi oda veya vücut sıcaklığına getirilmelidir.

Çözelti berrak veya hafif opalesan ve renksiz veya açık sarı renkte olmalıdır.
Bulanık veya tortulu çözeltileri kullanmayınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyal, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Bakteriyel kontaminasyon olasılığından dolayı kalan kısımlar atılmalıdır.

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

2022/688

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.11.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ