

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Ig VENA 10 g/200 mL IV infüzyon için çözelti
Steril, apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İnsan normal immünoglobulini (IVIg)

1 mL çözelti içeriği:

İnsan normal immünoglobulini 50 mg (minimum % 95'i IgG olan)
Her 200 mL'lik flakon 10 g insan normal immünoglobulini içerir.

Ig G alt sınıfları dağılımı (yaklaşık değerler):

IgG ₁	% 62,1
IgG ₂	% 34,8
IgG ₃	% 2,5
IgG ₄	% 0,6

Maksimum Ig A içeriği 50 mikrogram/mL'dir.

İnsan donörlerin plazmasından üretilmiştir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti

Cam flakon içerisinde berrak veya hafif opalesan çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

1. İmmün yetmezlik durumlarında replasman tedavisi için;

- Antikor üretiminin bozulduğu primer (Konjenital) immün yetmezliklerde,
- Şiddetli veya tekrarlayan enfeksiyonlar gelişen, antimikrobiyal tedavinin yetersiz kaldığı ve kanıtlanmış spesifik antikor yetmezliği (SAE)* olan ya da serum IgG düzeyi <4g/L olan hastalarda 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;

- Kanama riski yüksek olan veya cerrahi müdahale öncesi trombosit sayısının hızla yükseltilmesi gereken immün trombositopeni (ITP) olgularında,
- Guillain-Barre sendromunda,

- c) Kawasaki hastalığında,
- d) Multifokal motor nöropati hastalığında,
- e) Kronik Enflamatuvar Demiyenilizan Polinöropatinin 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 ve uygulama sıklığı endikasyonlara göre değişir.

Replasman tedavisinde hastanın farmakokinetik ve klinik yanıtına bağlı olarak dozun bireysel şekilde ayarlanması gerekebilir.

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 immünoglobulin düzeyinin 500-600 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 bağlı olarak (ör: enfeksiyon sıklığı) daha yüksek kararlı serum düzeylerinin sağlanması amacıyla doz ve/veya doz aralığının ayarlanması düşünülebilir.

Sekonder immün yetmezlikte replasman tedavisi:

Sekonder immün yetmezlikte replasman tedavisinde tavsiye 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; doz 3 gün içerisinde bir kez 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 inflamatuvar 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

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

Uygulama şekli:

İntravenöz yoldan uygulanır.

Azami infüzyon hızı her bir ürün için klinik çalışma protokollerine göre belirlenmelidir.

İnsan normal immünoglobulini 0,46 – 0,92 mL/kg/saatlik bir başlangıç hızında (dakikada 10-20 damla) 20-30 dakika süresince intravenöz olarak infüze edilmelidir. Advers reaksiyon durumunda, infüzyon hızı düşürülmeli ya da infüzyon durdurulmalıdır. Eğer iyi tolere edilirse, infüzyonun kalan kısmı için uygulama hızı kademeli olarak 1,85 mL/kg/saatlik bir maksimum hıza (dakikada 40 damla) yükseltilebilir.

0,92 mL/kg/saatlik infüzyon hızını tolere edebilen primer immün yetmezlik (PID) hastalarında, her 20-30 dakikada ve sadece infüzyon hasta tarafından iyi tolere edilirse, uygulama hızı kademeli olarak 2 mL/kg/saat, 4 mL/kg/saat, 6 mL/kg/saatlik bir maksimuma kadar arttırılabilir.

Genel olarak, dozaj ve infüzyon hızları, hastanın ihtiyaçlarına göre ayarlanmalıdır. Vücut ağırlığına, dozajına ve advers reaksiyonların meydana gelmesine bağlı olarak, hasta maksimum infüzyon hızına ulaşamayabilir. Advers reaksiyon durumunda, infüzyon derhal durdurulmalı ve hasta için uygun infüzyon hızında devam edilmelidir.

Daha ayrıntılı bilgi için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlar

Pediyatrik hastalarda (0-18 yaş) ve yaşlılarda (> 64 yaş), ilk uygulama hızı, 20-30 dakika süresince 0,46 – 0,92 mL/kg/saat (dakikada 10 - 20 damla) olmalıdır. Hasta tarafından iyi tolere edilirse ve hastanın klinik koşulları dikkate alınarak, hız kademeli olarak maksimum 1,85 mL/kg/saate (40 damla/dakika) yükseltilebilir.

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 adölesanlarda (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 infüzyonu uygulanırken dikkatli hareket edilmeli, uygulanabilir en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye (insan immünoglobulini) veya bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 4.4 ve 6.1).

IgA içeren ürünlerin uygulanması anafilaksiye yol açabileceğinden, selektif IgA yetmezliği olan ve IgA'ya karşı antikor geliştiren hastalarda.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliği

Ig VENA 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. Ig VENA'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 içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur.

HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüslerin etkisi için 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.

Hepatit A veya Parvovirüs B19'un immünoglobulinlerle bulaşmadığı ile ilgili güven verici klinik çalışma bulunmaktadır ve aynı zamanda antikor içeriğinin viral güvenliğe önemli bir katkısı olduğu düşünülmektedir.

Ayrıca; Ig VENA kullanılması gerekiyorsa hekim tarafından, hastalık yapıcı etkenlerin hastaya bulaşmasını önlemek için uygun aşılardan (Hepatit A, Hepatit B vb.) yaptırılması önerilebilir.

Hasta ve ürün serisi arasındaki bağlantının devam etmesi için hastaya uygulanan Ig VENA'nın adı ve seri numarasının her zaman kaydedilmesi şiddetle tavsiye edilmektedir.

Bu tıbbi ürün, yardımcı madde olarak 100 mg/mL maltoz içerir. Kan glukozu analizlerine maltozun etki etmesi yanlış yüksek glukoz okunması ile sonuçlanabilir ve yetersiz insülin uygulaması sebebiyle hayati tehlikeye neden olan, hipoglisemi ve ölüme neden olur. Ayrıca gerçek hipoglisemi, hipoglisemik durum yanlış yüksek glukoz okunması ile maskelendiği için tedavi edilmeyebilir.

Bu ürün her “doz”unda 3 mmol/L (ya da 69 mg/L) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

İzlenebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliklerini arttırmak için, uygulanan ürünün isim ve seri numarası açıkça kaydedilmelidir.

Kullanım için önlemler

Aşağıdakiler sağlanarak potansiyel komplikasyonların genellikle önüne geçilebilir:

- Ürünün yavaş olarak yapılan ilk enjeksiyonu ile hastaların normal insan immünoglobuline karşı duyarlılığı gelişmez (uygulama hızı 0,46-0,92 mL/kg/saat).
- Hastalar infüzyon süresince semptomlar açısından dikkatlice izlenmelidir. Özellikle, ilk defa normal insan immünoglobulini kullanan hastalar, alternatif bir IVIg ürününü değiştiren ya da bir önceki infüzyon üzerinden uzun zaman geçen hastalar ilk infüzyon süresince ve ilk infüzyondan sonraki ilk birkaç saat süreyle potansiyel advers belirtileri bulmak için hastanede gözlem altında tutulmalıdır. Diğer bütün hastalar, uygulamadan sonra en az 20 dakika süreyle gözlem altında tutulmalıdır.

Bütün hastalarda, IVIg kullanımı aşağıdakileri gerektirmektedir:

- IVIg uygulamasına başlanmadan önce yeterli hidrasyon
- İdrar çıkışının izlenmesi
- Serum kreatinin düzeyinin izlenmesi
- Kıvrım diüretikleri ile eş zamanlı kullanımın engellenmesi (bkz. Bölüm 4.5)

Advers reaksiyon vakalarında, uygulama hızı azaltılmalı veya infüzyon durdurulmalıdır.

Tedavi gereksinimi advers reaksiyonun şiddetine ve niteliğine bağlıdır.

İnfüzyon reaksiyonu

Bazı ciddi advers ilaç reaksiyonları (örn. baş ağrısı, sıcak basması, titreme, miyalji, hırıltılı solunum, taşikardi, bel ağrısı, bulantı ve hipotansiyon) infüzyon hızı ile ilişkili olabilir. “4.2 Pozoloji ve uygulama şekli” bölümünde önerilen infüzyon hızı yakından takip edilmelidir. Hastalar infüzyon periyodu süresince gelişebilecek semptomlar açısından monitorize edilmeli ve dikkatle gözlenmelidir.

Bazı advers reaksiyonlar aşağıdaki durumlarda daha sık meydana gelebilir:

- Normal insan immünoglobulin ürününü ilk defa alan hastalarda, ya da nadir vakalarda, kullanılan normal insan immünoglobulin ürünü değiştiği ya da bir önceki infüzyon üzerinden çok zaman geçtiği durumlarda
- Tedavi edilmemiş bir enfeksiyonu ya da altta yatan kronik inflamasyonu olan hastalarda

Hipersensitivite

Hipersensitivite reaksiyonları nadirdir.

Aşağıdaki hastalarda anafilaksi gelişebilir:

- Anti-IgA antikoru olan, IgA yetmezlikli hastalarda
- Daha önce insan normal immünoglobulin tedavisi uygulanmış ve tedaviyi tolere edebilmiş hastalarda

Şok vakasında, şok için standart medikal tedavi uygulanmalıdır.

Tromboembolizm

IVIg uygulaması ile riskli hastalarda immünoglobulinin yüksek akış hızı nedeniyle kan viskozitesinde görülen göreceli artışa bağlı olduğu düşünülen tromboembolik olaylar (miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay (inme dahil), pulmoner emboli ve derin ven trombozu gibi) arasındaki ilişkiyi gösteren klinik çalışma mevcuttur. Obez ve daha önceden trombotik olay risk faktörü taşıyan (ileri yaş, hipertansiyon, diyabet, vasküler hastalık veya trombotik vaka öyküsü, edinilmiş veya kalıtsal trombofili hastalığı olan hastalar, uzun süreli hareketsiz kalma, ciddi hipovolemisi olan hastalar, kan viskozite artışı olan hastalar) hastalarda IVIg reçetelenip, infüzyonu uygulanırken dikkatli hareket edilmelidir.

Tromboembolik advers reaksiyon riski olan hastalara IVIg ürünleri minimum infüzyon hızında ve uygun dozda uygulanmalıdır.

Akut böbrek yetmezliği

IVIg tedavisi alan hastalarda, akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Birçok vakada, mevcut böbrek yetmezliği, diyabet, hipovolemi, aşırı kilo, nefrotoksik tıbbi ilaçların birlikte kullanımı ya da 65 yaşını aşmış olmak gibi risk faktörleri tanımlanmıştır.

IVIg infüzyonu öncesi, özellikle akut böbrek yetmezliği gelişme riskinin yüksek olduğu düşünülen hastalarda, uygun aralıklarla devamlı surette renal parametreler değerlendirilmelidir.

Akut böbrek yetmezliği görülme riski olan hastalara IVIg ürünleri minimum infüzyon hızında ve uygun dozda uygulanmalıdır.

Renal yetmezlik durumunda, IVIg kullanımına devam edilmemesi değerlendirilmelidir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu ya da akut böbrek yetmezliğinin sükröz, glukoz ve maltoz gibi farklı yardımcı maddeler içeren birçok IVIg preparatlarının kullanımıyla ilişkili olabileceği bildirilmiş olmasına rağmen, olguların çoğundan, stabilizasyon amacıyla sükröz içeren preparatlar sorumlu tutulmaktadır. Risk altındaki hastalarda, sükröz içermeyen IVIg ürünlerinin kullanımı düşünülmelidir. Ig VENA maltoz içermektedir (bkz. Bölüm 6.1).

Aseptik menenjit sendromu (AMS)

Aseptik menenjit sendromunun IVIg tedavisi ile ilişkili olarak görüldüğü bildirilmiştir.

Sendrom genellikle IVIg tedavisini takiben birkaç saat ila 2 gün içinde başlar. Serebrospinal sıvı çalışmaları yaygın olarak, genellikle granülositik serilerden her mm³'de birkaç bin hücre pleositoz

ve birkaç yüz mg/dL'ye yükselmiş protein seviyeleri sıklıkla pozitifdir.

Aseptik menenjit sendromu, yüksek dozda (2 g/kg) IVIg tedavisi ile ilişkili olarak daha sık meydana gelebilir.

Bu tür belirti ve semptomları sergileyen hastalar, diğer menenjit nedenlerini bertaraf etmek için serebrospinal sıvı (CSF) çalışmalarını da kapsayan kapsamlı bir nörolojik muayeneden geçmelidir.

IVIg tedavisinin kesilmesi birkaç gün içinde aseptik menenjit sendromunun sekel olmadan remisyonu ile sonuçlanmıştır.

Hemolitik anemi

IVIg ürünleri, hemolizin gibi etki gösterebilen ve kırmızı kan hücrelerinin immünoglobulin ile *in-vivo* kaplanmasını indükleyerek pozitif direkt antiglobulin reaksiyonu (Coombs testi) ve nadiren hemolize veya hemolizin belirti ve bulgularına neden olan kan grubu antikorlarını içerebilir. IVIg tedavisi kırmızı kan hücreleri sekestrasyonunu artırdığından dolayı tedaviden sonra hemolitik anemi gelişebilir. IVIg tedavisi alanlar hemolizin klinik bulgu ve belirtileri açısından izlenmelidirler (bkz. Bölüm 4.8).

Nötropeni/Lökopeni

IVIg'ler ile tedavi edildikten sonra, nötrofil sayısında ciddi bir düşüş ve/veya bazen şiddetli nötropeni atakları bildirilmiştir. Bu, tipik olarak IVIg uygulamasından saatler ya da günler sonra ortaya çıkar ve 7 ila 14 gün içinde kendiliğinden düzelir.

Transfüzyonla İlişkili Akut Akciğer Hasarı (Transfusion Related Acute Lung Injury; TRALI)

IVIg tedavisi uygulanan hastalarda, bazı akut nonkardiyojenik pulmoner ödem (Transfüzyonla İlişkili Akut Akciğer Hasarı; TRALI) olguları bildirilmiştir. TRALI, ciddi hipoksi, dispne, takipne, siyanoz, ateş ve hipotansiyon ile karakterizedir. TRALI semptomları tipik olarak transfüzyon sırasında veya izleyen 6 saat içinde, çoğu zaman 1-2 saat içinde gelişmektedir. Bu nedenle, IVIg alan hastalar izlenmeli ve pulmoner advers reaksiyon durumunda IVIg infüzyonu derhal kesilmelidir. TRALI, acil yoğun bakım ünitesi sevki gerektiren potansiyel olarak hayatı tehdit edici bir durumdur.

Serolojik testler ile etkileşimi

İmmünoglobulin enjeksiyonundan sonra pasif olarak geçen antikorların hasta kanında geçici olarak yükselmesi serolojik testlerin yalancı pozitif sonuç vermesine neden olabilir. Antikorların A, B, D gibi eritrosit antijenlerine pasif geçişi, direkt antiglobulin testi gibi (DAT, direkt Coombs testi) kırmızı hücre antikorları için yapılan bazı serolojik testler üzerine etki edebilir.

Pediyatrik popülasyon

Ig VENA uygulamasından sonra pediyatrik hastalarda, glukozüri vakaları bildirilmiştir. Bu vakalar genellikle hafif ve geçicidir ve klinik belirtileri yoktur.

Ig VENA yardımcı madde olarak 100 mg/mL maltoz içerir. Böbrek tübüllerinde maltoz yeniden emilen ve genellikle çok azı idrarla atılan glukozu hidrolize olur. Glukoz geri emilimi yaşa bağlıdır. Plazmadaki geçici maltoz artışı, şekerin yeniden emiliminin renal kapasitesini aşabilir ve idrarda glukoz testinin pozitif sonuç vermesine neden olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı atenüe virüs aşısı

İmmünoglobulin uygulaması kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği gibi canlı atenüe virüs aşılarının etkililiğini en az 6 haftadan 3 aya kadar azaltabilir. Canlı atenüe virüs aşısı yapılması için, bu ürünün verilmesinin üzerinden 3 aylık bir süre geçmelidir. Kızamık durumunda, bu süre 1 yıla kadar uzayabilir. Bu nedenle, kızamık aşısı olan hastaların antikor düzeylerini kontrol ettirmeleri gerekir.

Kıvrım diüretikleri

Kıvrım diüretiklerinin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Kan testleri

Ig VENA, immünoglobulin enjeksiyonundan sonra hastanın kanına pasif olarak geçen antikorların kanda geçici olarak yükselmesi nedeniyle bazı kan testlerini etkileyebilir. Bu antikorların yükselmesi serolojik testlerin sonuçlarının yanlış olmasına neden olabilir. Antikorların A, B, D gibi eritrosit antijenlerine (kan grubunu belirleyen) pasif geçişi, direkt antiglobulin testi gibi (DAT, direkt Coombs testi) kırmızı hücre antikorları için yapılan bazı serolojik testler üzerine etki edebilir.

Kan glukoz testi

Bazı kan glukoz test sistemleri (örneğin, glukoz dehidrojenaz pirolokinolinekinon (GDH- PQQ) veya glukoz-di-oksiredüktaz metotları temelindeki) Ig VENA içindeki maltozu (100 mg/mL) glukoz olarak yanlış yorumlayabilir. Bu, infüzyon süresince ve infüzyon bittikten sonraki 15 saatlik sürede yanlışlıkla yüksek glukoz okumalarına sebep olabilir ve insülinin yetersiz uygulanmasına neden olarak hayati tehlikeye ve hatta ölümcül hipoglisemiye yol açabilir. Aynı zamanda, gerçek hipoglisemi vakaları hipoglisemik durumları yanlış yüksek glukoz okumalarından dolayı maskelenmişse tedavi edilemeyebilir. Dolayısıyla Ig VENA veya diğer maltoz içeren parenteral ürünler uygulandığında, kanın glukoz ölçümü spesifik-glukoz metotlarıyla yapılmalıdır.

Ölçüm çubuğunu içeren kan glukoz test sistemlerinin ürün bilgisi maltoz içeren parenteral ürünlerin kullanımına uygun olup olmadığını belirlemek için dikkatlice incelenmelidir. Herhangi bir belirsizlik varsa, sistemin maltoz içeren parenteral ürünlerin kullanımına uygunluğunu belirlemek için test sisteminin üreticisiyle irtibata geçilmelidir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamış olmasına rağmen, yetişkinler ile çocuklar arasında farklılık beklenmemektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Ig VENA gerekli olmadıkça (sadece açıkça gereksinim duyulan durumlarda, yarar/risk oranı dikkate alınmak suretiyle) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Ürünün hamile kadınlarda güvenliliği, kontrollü klinik çalışmalar ile tespit edilmemiştir. Bu nedenle Ig VENA hamile kadınlara dikkatle uygulanmalıdır. IVIg ürünlerinin üçüncü trimesterde daha fazla olmak üzere plasentaya geçtiği gösterilmiştir.

İmmünoglobulinler ile gerçekleştirilen klinik deneyimler, hamilelik süresince veya fetüs ve yenidoğanda herhangi bir zararlı etkinin beklenmediğini göstermektedir.

Laktasyon dönemi

Bu ürün süt veren annelerde dikkatli kullanılmalıdır. Ancak immünoglobulinler süte geçer ve yenidoğana koruyucu antikörlerin transferine yardımcı olabilir. Ig VENA emziren kadınlara dikkatle uygulanmalıdır. Anne sütüyle beslenen bebekler/yenidoğanlar üzerinde herhangi bir olumsuz etki beklenmemektedir.

Üreme yeteneği/ Fertilité

İmmünoglobulinler ile yapılan klinik deneyimler sonucu fertilité üzerine zararlı etkiler beklenmez.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı Ig VENA kullanımı ile görülen bazı advers reaksiyonlar ile bozulabilir. Tedavi süresince advers reaksiyonlar deneyimleyen hastalar araç ve makine kullanmadan önce bu advers reaksiyonların düzelmesini beklemelidirler.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlik profili özeti

İnsan normal immünoglobulinlerinin neden olduğu advers reaksiyonlar (azalan sıklıkta) aşağıdakileri kapsamaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

- Titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, kusma, alerjik reaksiyonlar, bulantı, artralji, düşük kan basıncı ve orta dereceli bel ağrısı.
- Geri dönüşümlü hemolitik reaksiyonlar; Özellikle kan grubu A, B ve AB olan hastalarda ve (seyrek) transfüzyon gerektiren hemolitik anemisi olan hastalarda.
- (Seyrek) kan basıncında ani bir düşüş ve, izole vakalarda, hasta daha önceki uygulamalara hipersensitivite göstermese bile, anafilaktik şok.
- (Seyrek) geçici kutanöz reaksiyonlar (kutanöz lupus eritematozus dahil – sıklığı bilinmiyor).
- (Çok seyrek), miyokard enfarktüsü, inme, pulmoner embolizm ve derin ven trombozu gibi tromboembolik reaksiyonlar.
- Geri dönüşümlü aseptik menenjit olguları.
- Serum kreatinin seviyesinde artış ve/veya akut böbrek yetmezlik vakaları.
- Transfüzyonla ilişkili Akut Akciğer Hasarı (TRALI) vakaları.

Ig VENA'nın güvenliliği, toplam 1.189 infüzyonun uygulandığı dört klinik çalışmada değerlendirilmiştir. KIDP çalışmasında, uygulanan toplam 840 infüzyon için, Ig VENA alan Kronik Enflamatuvar Demiyenilizan Polinöropatisi (KIDP) olan 24 hasta kaydedilmiştir. PID çalışmasında, Primer İmmün Yetmezliği (PID) olan 16 hasta kaydedilmiştir ve toplam 145 infüzyon almıştır. ITP çalışmasında, toplam 80 infüzyon uygulanmış İmmün Trombositopenisi

olan (ITP) 15 hasta kaydedilmiştir. ID/ITP çalışmasında, İmmünoyetmezlik (ID) ya da ITP'si olan 43 hasta kaydedilmiş ve toplam 124 infüzyon almıştır.

Advers reaksiyonların tablosu

Tablo MedRA sistem organ sınıflandırmasına (SOC ve tercih edilen terim seviyesi) göre aşağıda sunulmuştur.

Tablo 1, klinik çalışmalardan elde edilen advers reaksiyonları ve Tablo 2, pazarlama sonrası advers reaksiyonları göstermektedir.

Sıklık dereceleri aşağıdaki düzene göre değerlendirilmiştir:

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).

Klinik çalışmalardan elde edilen istenmeyen etkilerin sıklıkları infüzyon başına yüzdeye dayanmaktadır (toplam infüzyon sayısı: 1.189).

Pazarlama sonrası deneyimden elde edilen advers reaksiyonlar bilinmeyen sıklıkta listelenmiştir, çünkü advers reaksiyonların pazarlama sonrası raporlanması isteğe bağlıdır ve boyutu belirsiz bir popülasyondan kaynaklanmaktadır ve bu reaksiyonların sıklığını güvenilir bir şekilde tahmin etmek mümkün değildir.

Güvenlilik veri tabanı kaynağı (klinik çalışmalar, ruhsatlandırma sonrası güvenlik verileri ve/veya spontan raporlama gibi)

Tablo 1 Klinik Çalışmalardan elde edilen Advers Reaksiyonlar			
MedDRA Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Advers Reaksiyonlar	Hasta başına Sıklık	İnfüzyon başına Sıklık
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı, Somnolans	Yaygın	Seyrek
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Yaygın	Seyrek
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Sırt ağrısı	Yaygın	Yaygın olmayan
	Miyalji	Yaygın	Seyrek
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni, Yorgunluk, Ateş	Yaygın	Seyrek

Tablo 2**Pazarlama sonrası Advers Reaksiyonlar**

MedDRA Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Advers Reaksiyonlar	Hasta başına Sıklık	İnfüzyon başına Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Aseptik menenjit	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Hemoliz Hemolitik anemi	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Bağıışıklık sistemi hastalıkları	Anaflaktik şok Hipersensitivite	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Psikiyatrik hastalıklar	Konfüzyonel durum	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Serebrovasküler olay Baş ağrısı, Baş dönmesi Tremor, Parestezi	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Kardiyak hastalıklar	Miyokard infarktüsü, Siyanoz, Taşikardi, Bradikardi, Palpitasyonlar	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Vasküler hastalıklar	Derin ven trombozu, Emboli, Hipotansiyon, Hipertansiyon, Solgunluk	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Pulmoner emboli, Pulmoner ödem, Bronkospazm, Dispne, Öksürük	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	Kusma, Diyare, Bulantı, Karın ağrısı	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Anjiyoödem, Ürtiker, Eritem, Dermatit, Döküntü, Prurit, Egzama, Hiperhidroz	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Kas-iskelet bozuklukları, bağdoku ve kemik hastalıkları	Artralji, Sırt ağrısı, Miyalji, Boyun ağrısı, Kas-iskelet sertliği	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Akut böbrek yetmezliği	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Enjeksiyon bölgesi Flebit, Pireksi, Titreme, Göğüs ağrısı, Yüz ödemi, Halsizlik	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Araştırmalar	Kan basıncında düşüş, Kan kreatinin seviyesinde artış	Bilinmiyor	Bilinmiyor

Bulaşıcı ajanlarla ilgili güvenlik için bölüm 4.4'e bakınız.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda görülen advers reaksiyonların sıklığının, tipinin ve ciddiyetinin yetişkinler ile aynı

olması beklenir.

Pediyatrik hastalarda Ig VENA uygulamasından sonra geçici glukozüri gözlenmiştir. Bu olay, Ig VENA'nın içerdiği maltoz ve böbrek tübüllerinin glukozu yeniden absorbe etme kapasitesindeki farklılık sebebiyle olabilir, bu yaşa bağlı bir mekanizmadır.

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 ya da kalp veya böbrek yetmezliği olan hastaları içeren riskli hasta grubunda, aşırı sıvı yüklemesine ve hiperviskoziteye yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünolojik serum ve immünoglobulinler: intravenöz uygulama için normal insan immünoglobulinleri.

ATC Kodu: J06BA02

İnsan normal immünoglobulini çeşitli enfekte edici ajanlara karşı geniş antikor spektrumuna sahip immünoglobulin G (IgG) içerir. İnsan normal immünoglobulini normal popülasyonda mevcut IgG antikorları içerir. En az 1000 donörden sağlanan plazma havuzundan üretilir. İmmünoglobulin G alt grup dağılımı, normal insan plazmasındaki ile orantılıdır. Ürünün yeterli dozu anormal düşük immünoglobulin G seviyelerini normal oranlara getirebilir. Yerine koyma tedavisi dışındaki endikasyonlar için etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Ig VENA ile dört klinik çalışma yapılmıştır: Primer İmmün Yetmezlik (PID), Primer İmmün Trombositopeni (ITP) ve Kronik Enflamatuvar Demiyenilizan Poliradikülönöropati (KIDP) olan hastalarda etkililik ve güvenlilik üzerine üç çalışma; ve İmmün Yetmezlik (ID) veya ITP'li hastalarda artan infüzyon hızlarında Ig VENA'nın güvenliliği ve toleransı üzerine bir çalışma.

Primer immün yetmezlik sendromu olan hastalarda, Faz III, prospektif, açık-etiketli bir çalışma (KB028) ile, Ig VENA'nın farmakokinetik profili birincil amaç olarak değerlendirilmiştir. İkincil amaçlar ise, enjeksiyon episodlarının profilaksisi açısından terapötik etkililik ve kısa süreli tolerabilite açısından güvenlilikti. 28-60 yaşları arasında 16 kayıtlı hastanın 15'i, Ig VENA ile 24 hafta süresince tedavi edildi (toplam 40 infüzyon) ve etkililik açısından değerlendirildi.

Ig VENA'nın farmakokinetik profili 26,4 olarak literatürde bildirilen verilerle oldukça tutarlı bir terminal yarılanma ömrü göstermiştir. Bir hastada Ig VENA ile 18 haftalık tedavi sonrasında pnömoni gelişmiştir, ancak bu hasta, önceki 10 yılda da ciddi pulmoner enfeksiyonlar yaşamıştır. Kayıtlı diğer hastalar için hiçbir ciddi enfeksiyon bildirilmemiştir.

KB028 çalışmasında elde edilen veriler, Ig VENA'nın primer immün yetmezlik sendromu tedavisi

için etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir.

ITP çalışması (KB027), kronik idiyopatik trombositopenik purpuralı yetişkin hastalarda, Ig VENA'nın etkililiği ve tolerabilitesinin değerlendirilmesi için, Faz III, açık-etiketli, prospektif bir çalışmadır. Birincil amaç, trombosit sayısındaki artışın değerlendirilmesidir. İkincil amaçlar ise: hemorajik olaylarda azalma, trombosit yanıtının süresi ve advers olayların insidansıdır. 15 hasta, ardışık 5 gün süresince bölünmüş 400 mg/kg infüzyonlar olarak, her biri toplam 2 g/kg doz almıştır. İlk 14 gün içinde bir hastaya, 2 g/kg vücut ağırlığında ikinci bir kür verildi. Uygulanan toplam infüzyon sayısı 80 idi.

İkinci kür tedavi alan ancak hedef trombosit sayısına ulaşamayan (yanıt oranı %93,3, %90 GA 68,1'den 99,8'e) bir hasta dışında, kayıtlı tüm hastalar $\geq 50 \times 10^9/L$ 'lik bir trombosit sayısına ulaşmıştır. Herhangi bir advers olay bildirilmemiştir.

KB027 çalışmasından elde edilen sonuçlar, ITP hastalarında Ig VENA'nın tolerabilitesini ve terapötik etkililiğini kanıtlamıştır.

Ig VENA'nın artan infüzyon hızlarında tolerabilitesi ve güvenliliğinin değerlendirilmesi için KB057 Faz III çalışmasında 43 yetişkin hasta kaydedilmiştir: Her iki endikasyona göre onaylanan dozlarda Ig VENA alan 38 ID ve 5 ITP hastası.

37 ID hastası 3 infüzyon süresince, 1 ID hastası 2 infüzyon süresince gözlenmiştir. 4 ITP hastası, planlanan dozlarını 2 günlük infüzyon süresinde alırken, 1 hasta 3 gün süresince infüze edilmiştir (toplam 124 infüzyon).

2. infüzyonda, 43 hastadan 28'i, 8 mL/kg/saatlik maksimum hızda infüze edilmiş; 43 hastadan 13'ü, sadece 6 mL/kg/saatlik bir maksimum infüzyon hızına ulaşmıştır, çünkü bu hastaların infüzyonları, infüzyon hızındaki bir sonraki artışa yükseltilmeden önce tamamlanmıştır. Klinik çalışma sırasında, 2 hastada, daha düşük infüzyon hızlarında 3 advers olay geliştiği için 8 mL/kg/saate ulaşamamıştır.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, artan infüzyon hızında uygulanan Ig VENA'nın hem ID'si hem de ITP'si olan hastalarda iyi tolere edildiğini ve infüzyon hızının maksimum 6 mL/kg/saate ve sınırlı sayıda hastada 8 mL/kg/saate kadar artabileceğini göstermiştir.

Advers ilaç reaksiyonları, ID hastalarının %10'undan daha azında bildirilmiştir ve genellikle IVIg uygulamasıyla ilgili reaksiyonlardır (örn. pireksi, sırt ağrısı, miyalji, asteni, somnolans ve halsizlik).

İnfüzyon bölgesindeki lokal reaksiyonların yanı sıra hiçbir ciddi advers reaksiyon bildirilmemiştir.

Kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülonöropati (KIDP)'si olan hastalarda Ig VENA ile yürütülen klinik çalışmalar:

KIDP'nin uzun süreli tedavisinde yüksek doz intravenöz immünoglobulin ile yüksek doz intravenöz metilprednizolon'un (IVMP) tolerabilitesinin ve etkililiğinin karşılaştırıldığı çift kör kontrollü faz III çalışması (KB034) Ig VENA (doz: 6 ay boyunca 4 ardışık günde 2 g/kg/ay) veya IVMP (doz: 6 ay boyunca 4 ardışık günde 2 g/ay) alan 46 KIDP'si olan yetişkin hasta ile gerçekleştirilmiştir.

Ig VENA ile tedavi edilen 24 hastadan 21'i ile karşılaştırıldığında IVMP (% 47,6) ile tedavi edilen 21 hastadan 10'u (% 87,5) 6 aylık çalışmayı tamamlamıştır ($p = 0,0085$). IVMP ile tedavinin kesilmesinin kümülatif olasılığı 15 günde, 2 ayda ve 6 ayda Ig VENA'ya kıyasla önemli derecede

yüksekti. IVMP almayı bırakan 11 hastanın 1'i advers olay nedeniyle (gastrit) (% 9,1) ve 2'si kendi isteğiyle (%18,2) tedaviyi bırakırken, 8'i tedavi başladıktan sonra durumunun kötüleşmesinden (5 hasta) veya iki kürlük tedaviden sonra iyileşme gösterememesinden (3 hasta) dolayı tedaviyi bırakmıştır. 3 hasta Ig VENA tedavisinin tedavi başladıktan sonra durumunun kötüleşmesinden (2 hasta) veya iki kürlük tedaviden sonra iyileşme gösterememesinden (1 hasta) dolayı bırakmıştır. Advers olaydan dolayı veya kendi isteğiyle IVMP tedavisini bırakan 3 hasta başka bir tedaviyi reddederken, IVMP veya IVIg tedavisinden sonra durumu kötüleşen veya iyileşme göstermeyen hastalar alternatif tedavi almıştır.

Çalışmanın sekonder sonlanım noktası ile ilgili sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar koyu (bold) olarak belirtilmiştir):

	<i>Tedavi edilmesi amaçlanan popülasyon (ITT)</i>			<i>Per-protokol popülasyonu (PP)</i>		
Sekonder sonlanım noktası	Ig VENA 10 g/200 mL	MPIV	p- değeri	Ig VENA 10 g/200 mL	MPIV	p- değeri
Relaps oranı*	%45,8 (n 11/24)	%52,4 (n 11/21)	0,7683	%38,1 (n 8/21)	%0 (n 0/10)	0,0317
MRC toplam skoru [delta (p-değeri)]	+4,7 (0,0078)	+1,8 (0,1250)	0,6148	+4,0 (0,0469)	+2,0 (0,5000)	0,5473
INCAT (p-değeri)	0,0004	0,1877	0,3444	0,0057	0,2622	0,9065
Vibratuar skor - Sağ medial malleol (p-değeri)	<0,0001	0,6515	0,0380	0,0009	0,2160	0,4051
Sağ yumruk gücü [delta (p-değeri)]	+19,4 (0,0005)	+5,4 (0,6169)	0,0641	+16,5 (0,0044)	+14,7 (0,0156)	0,5012
Sol yumruk gücü [delta (p-değeri)]	+16,9 (0,0011)	+8,8 (0,1170)	0,1358	+12,7 (0,0014)	+10,5 (0,0156)	0,3330
10 metre zamanı [delta (p- değeri)]	-3,2 (0,0025)	-0,5 (0,2051)	0,0800	-3,5 (0,0043)	-2,0 (0,4453)	0,2899
ONLS ölçeği (p- değeri)	0,0006	0,0876	0,4030	0,0033	0,0661	0,8884
Rankin ölçeği (p- değeri)	0,0006	0,0220	0,3542	0,0132	0,2543	0,8360
Rotterdam ölçeği [delta (p- değeri)]	+1,4 (0,0071)	+1,3 (0,0342)	0,6465	+1,1 (0,0342)	+1,1 (0,0859)	0,4056

SF-36 QoL	+14,2 (0,0011)	+16,7 (0,0008)	0,3634	+11,1 (0,0091)	+16,0 (0,1094)	0,6518
-----------	-------------------	-------------------	--------	-------------------	-------------------	--------

*ITT: Çalışma boyunca (12 ay); PP: Takip etme evresi (6 ay)

Pediyatrik popülasyon

Etkililik ve güvenlik çalışmaları ile ilgili yayınlanan veriler aynı hastalığı olan yetişkinler ve çocuklar arasında majör farklılıklar olmadığını ortaya koymuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Ig VENA intravenöz yolla uygulandıktan sonra, hastanın kan dolaşımında hemen ve tam biyoyararlanım gösterir.

Dağılım:

Plazma ve ekstrasvasküler sıvılar arasında dağılımı nispeten hızlıdır. Ekstrasvasküler ve intravasküler kompartmanlar arasındaki dengeye yaklaşık 3-5 gün sonra ulaşılır.

Biyotransformasyon:

Normal insan immünoglobulinin yarılanma ömrü yaklaşık 26 gündür. Özellikle primer immün yetmezliklerde, bu yarılanma ömrü hastadan hastaya değişiklik gösterir.

Eliminasyon:

IgG ve IgG kompleksleri retikuloendotelyal sistem hücrelerinde yıkıma uğrar.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Farmakokinetik çalışmalar ile ilgili yayınlanan veriler aynı hastalığı olan yetişkinler ve çocuklar arasında majör farklılıklar olmadığını ortaya koymuştur.

KIDP'si olan pediyatrik hastalar için farmakokinetik özellikler üzerine herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

İmmünoglobulinler insan vücudunun normal bileşenleridir. Buna ek olarak hayvan deneylerindeki immünoglobulin uygulamasının antikor oluşturmaya yönelik klinik öncesi güvenlik verileri sınırlıdır. Ancak, akut ve sub-akut toksik çalışmalara dayandırılan sınırlı hayvan çalışmaları insanlar için özel bir risk olduğunu göstermez.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Maltoz

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle ya da başka herhangi bir IVİg ürünü ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

Açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2-8 °C arası sıcaklıklarda) saklayınız.

Flakonu ambalajında saklayınız.

Flakon, raf ömrü dahilinde, kullanmadan önce maksimum 6 ay boyunca 25°C'yi geçmeyen oda sıcaklığında saklanabilir.

Bu süre sonunda, ürün atılmalıdır. Hiçbir durumda, eğer ürün oda sıcaklığında saklanmışsa tekrar buzdolabında saklanamaz.

Ürünün oda sıcaklığında saklanmaya başlamasının başlangıç tarihi, kutunun dışında belirtilmelidir.

Dondurmayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

200 mL çözelti içeren tıpalı (halobutil kauçuk) flakon (Tip I cam): 1 flakon

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

Ürün kullanılmadan önce oda veya vücut sıcaklığına getirilmelidir.

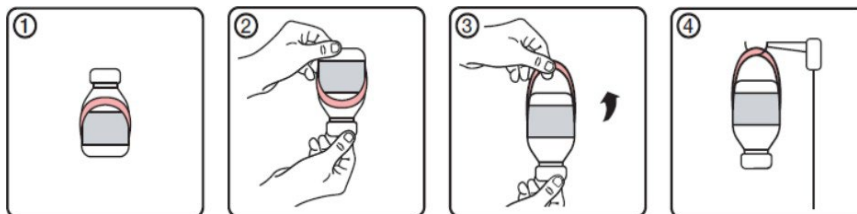
Çözelti berrak veya hafif opalesan olmalıdır.

Bulanık veya tortulu çözeltileri kullanmayınız.

Çözeltinin partikül içerip içermediği ve renginin bozulup bozulmadığı uygulamadan önce görsel olarak kontrol edilmelidir.

Askılı etiketin kullanımına ilişkin talimatlar

1. Flakonun askılı etiket ile başlangıç görünümü
2. Flakonu baş aşağı çevirin.
3. Askıyı etiketinden çıkararak etkinleştirin.
4. Flakonu infüzyon standına asmak için bu askıdan yararlanın.



Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Kedrion Betaphar Biyofarmasötik İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Çankaya Mahallesi Cemal Nadir Sk. No 18/1
Çankaya/ Ankara
Tel: 312 - 419 15 27
Faks: 312 - 419 66 30

8. RUHSAT NUMARASI

2020/167

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.01.2008
Yeni ruhsat tarihi: 27.07.2020
Ruhsat yenileme tarihi: 18.09.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Ig VENA 5 g/100 mL IV infüzyon için çözelti
Steril, apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İnsan normal immünoglobulini (IVIg)

1 mL çözelti içeriği:

İnsan normal immünoglobulini 50 mg (minimum % 95'i IgG olan)

Her 100 mL'lik flakon 5 g insan normal immünoglobulini içerir.

Ig G alt sınıfları dağılımı (yaklaşık değerler):

IgG₁ % 62,1

IgG₂ % 34,8

IgG₃ % 2,5

IgG₄ % 0,6

Maksimum Ig A içeriği 50 mikrogram/mL'dir.

İnsan donörlerin plazmasından üretilmiştir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti

Cam flakon içerisinde berrak veya hafif opalesan çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

1. İmmün yetmezlik durumlarında replasman tedavisi için;

- Antikor üretiminin bozulduğu primer (Konjenital) immün yetmezliklerde,
- Şiddetli veya tekrarlayan enfeksiyonlar gelişen, antimikrobiyal tedavinin yetersiz kaldığı ve kanıtlanmış spesifik antikor yetmezliği (SAE)* olan ya da serum IgG düzeyi <4g/L olan hastalarda sekonder immün yetmezliklerde (SİY) kullanılır.

*Kanıtlanmış SAE: IgG antikor titresinde pnömokokal polisakkarit ve polipeptit antijen aşılarına en az 2 kat artış sağlanamaması.

2. İmmünomodülatuar etki için;

- Kanama riski yüksek olan veya cerrahi müdahale öncesi trombosit sayısının hızla yükseltilmesi gereken immün trombositopeni (ITP) olgularında,
- Guillain-Barre sendromunda,
- Kawasaki hastalığında,

- d) Multifokal motor nöropati hastalığında,
- e) Kronik Enflamatuvar Demiyenilizan Polinöropatinin 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 ve uygulama sıklığı endikasyonlara göre değişir.

Replasman tedavisinde hastanın farmakokinetik ve klinik yanıtına bağlı olarak dozun bireysel şekilde ayarlanması gerekebilir.

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 immünoglobulin düzeyinin 500-600 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 bağlı olarak (ör: enfeksiyon sıklığı) daha yüksek kararlı serum düzeylerinin sağlanması amacıyla doz ve/veya doz aralığının ayarlanması düşünülebilir.

Sekonder immün yetmezlikte replasman tedavisi:

Sekonder immün yetmezlikte replasman tedavisinde tavsiye 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; doz 3 gün içerisinde bir kez 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 inflamatuvar 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

Çocuklar 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.

Azami infüzyon hızı her bir ürün için klinik çalışma protokollerine göre belirlenmelidir.

İnsan normal immünoglobulini 0,46 – 0,92 mL/kg/saatlik bir başlangıç hızında (dakikada 10-20 damla) 20-30 dakika süresince intravenöz olarak infüze edilmelidir. Advers reaksiyon durumunda, infüzyon hızı düşürülmeli ya da infüzyon durdurulmalıdır. Eğer iyi tolere edilirse, infüzyonun kalan kısmı için uygulama hızı kademeli olarak 1,85 mL/kg/saatlik bir maksimum hıza (dakikada 40 damla) yükseltilebilir.

0,92 mL/kg/saatlik infüzyon hızını tolere edebilen primer immün yetmezlik (PID) hastalarında, her 20-30 dakikada ve sadece infüzyon hasta tarafından iyi tolere edilirse, uygulama hızı kademeli olarak 2 mL/kg/saat, 4 mL/kg/saat, 6 mL/kg/saatlik bir maksimuma kadar arttırılabilir.

Genel olarak, dozaj ve infüzyon hızları, hastanın ihtiyaçlarına göre ayarlanmalıdır. Vücut ağırlığına, dozajına ve advers reaksiyonların meydana gelmesine bağlı olarak, hasta maksimum infüzyon hızına ulaşamayabilir. Advers reaksiyon durumunda, infüzyon derhal durdurulmalı ve hasta için uygun infüzyon hızında devam edilmelidir.

Daha ayrıntılı bilgi için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlar

Pediyatrik hastalarda (0-18 yaş) ve yaşlılarda (> 64 yaş), ilk uygulama hızı, 20-30 dakika süresince 0,46 – 0,92 mL/kg/saat (dakikada 10 - 20 damla) olmalıdır. Hasta tarafından iyi tolere edilirse ve hastanın klinik koşulları dikkate alınarak, hız kademeli olarak maksimum 1,85 mL/kg/saate (40 damla/dakika) yükseltilebilir.

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 popölasyon:

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

Geriatrik popölasyon:

IVIg tedavisi uygulanan hastalarda akut böbrek yetmezliğı 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 (bkz. Bölüm 4.4).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye (insan immünoglobulini) veya bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 4.4 ve 6.1).

IgA içeren ürünlerin uygulanması anafilaksiye yol açabileceğinden, selektif IgA yetmezliğı olan ve IgA'ya karşı antikor geliştiren hastalarda.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Virüs güvenliğı**

Ig VENA 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. Ig VENA'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 içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur.

HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüslerin etkisi için 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.

Hepatit A veya Parvovirüs B19'un immünoglobulinlerle bulaşmadığı ile ilgili güven verici klinik çalışma bulunmaktadır ve aynı zamanda antikor içeriğinin viral güvenliğe önemli bir katkısı olduğu düşünülmektedir.

Ayrıca; Ig VENA kullanılması gerekiyorsa hekim tarafından, hastalık yapıcı etkenlerin hastaya bulaşmasını önlemek için uygun aşılardan (Hepatit A, Hepatit B vb.) yaptırılması önerilebilir.

Hasta ve ürün serisi arasındaki bağlantının devam etmesi için hastaya uygulanan Ig VENA'nın adı ve seri numarasının her zaman kaydedilmesi şiddetle tavsiye edilmektedir.

Bu tıbbi ürün, yardımcı madde olarak 100 mg/mL maltoz içerir. Kan glukozu analizlerine maltozun etki etmesi yanlış yüksek glukoz okunması ile sonuçlanabilir ve yetersiz insülin uygulaması sebebiyle hayatı tehlikeye neden olan, hipoglisemi ve ölüme neden olur. Ayrıca gerçek hipoglisemi, hipoglisemik durum yanlış yüksek glukoz okunması ile maskelendiği için tedavi edilmeyebilir.

Bu ürün her “doz”unda 3 mmol/L (ya da 69 mg/L) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

İzlenebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliklerini arttırmak için, uygulanan ürünün isim ve seri numarası açıkça kaydedilmelidir.

Kullanım için önlemler

Aşağıdakiler sağlanarak potansiyel komplikasyonların genellikle önüne geçilebilir:

- Ürünün yavaş olarak yapılan ilk enjeksiyonu ile hastaların normal insan immünoglobuline karşı duyarlılığı gelişmez (uygulama hızı 0,46-0,92 mL/kg/saat).
- Hastalar infüzyon süresince semptomlar açısından dikkatlice izlenmelidir. Özellikle, ilk defa normal insan immünoglobulini kullanan hastalar, alternatif bir IVIg ürününü değiştiren ya da bir önceki infüzyon üzerinden uzun zaman geçen hastalar ilk infüzyon süresince ve ilk infüzyondan sonraki ilk birkaç saat süreyle potansiyel advers belirtileri bulmak için hastanede gözlem altında tutulmalıdır. Diğer bütün hastalar, uygulamadan sonra en az 20 dakika süreyle gözlem altında tutulmalıdır.

Bütün hastalarda, IVIg kullanımı aşağıdakileri gerektirmektedir:

- IVIg uygulamasına başlanmadan önce yeterli hidrasyon
- İdrar çıkışının izlenmesi
- Serum kreatinin düzeyinin izlenmesi
- Kıvrım diüretikleri ile eş zamanlı kullanımın engellenmesi (bkz. Bölüm 4.5)

Advers reaksiyon vakalarında, uygulama hızı azaltılmalı veya infüzyon durdurulmalıdır.

Tedavi gereksinimi advers reaksiyonun şiddetine ve niteliğine bağlıdır.

İnfüzyon reaksiyonu

Bazı ciddi advers ilaç reaksiyonları (örn. baş ağrısı, sıcak basması, titreme, miyalji, hırıltılı solunum, taşikardi, bel ağrısı, bulantı ve hipotansiyon) infüzyon hızı ile ilişkili olabilir. “4.2 Pozoloji ve uygulama şekli” bölümünde önerilen infüzyon hızı yakından takip edilmelidir. Hastalar infüzyon periyodu süresince gelişebilecek semptomlar açısından monitorize edilmeli ve dikkatle gözlenmelidir.

Bazı advers reaksiyonlar aşağıdaki durumlarda daha sık meydana gelebilir:

- Normal insan immünoglobulin ürününü ilk defa alan hastalarda, ya da nadir vakalarda, kullanılan normal insan immünoglobulin ürünü değiştiği ya da bir önceki infüzyon üzerinden çok zaman geçtiği durumlarda
- Tedavi edilmemiş bir enfeksiyonu ya da altta yatan kronik inflamasyonu olan hastalarda

Hipersensitivite

Hipersensitivite reaksiyonları nadirdir.

Aşağıdaki hastalarda anafilaksi gelişebilir:

- Anti-IgA antikoru olan, IgA yetmezlikli hastalarda
- Daha önce insan normal immünoglobulin tedavisi uygulanmış ve tedaviyi tolere edebilmiş hastalarda

Şok vakasında, şok için standart medikal tedavi uygulanmalıdır.

Tromboembolizm

IVIg uygulaması ile riskli hastalarda immünoglobulinin yüksek akış hızı nedeniyle kan viskozitesinde görülen göreceli artışa bağlı olduğu düşünülen tromboembolik olaylar (miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay (inme dahil), pulmoner emboli ve derin ven trombozu gibi) arasındaki ilişkiyi gösteren klinik çalışma mevcuttur. Obez ve daha önceden trombotik olay risk faktörü taşıyan (ileri yaş, hipertansiyon, diyabet, vasküler hastalık veya trombotik vaka öyküsü, edinilmiş veya kalıtsal trombofili hastalığı olan hastalar, uzun süreli hareketsiz kalma, ciddi hipovolemisi olan hastalar, kan viskozite artışı olan hastalar) hastalarda IVIg reçetelenip, infüzyonu uygulanırken dikkatli hareket edilmelidir.

Tromboembolik advers reaksiyon riski olan hastalara IVIg ürünleri minimum infüzyon hızında ve uygun dozda uygulanmalıdır.

Akut böbrek yetmezliği

IVIg tedavisi alan hastalarda, akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Birçok vakada, mevcut böbrek yetmezliği, diyabet, hipovolemi, aşırı kilo, nefrotoksik tıbbi ilaçların birlikte kullanımı ya da 65 yaşını aşmış olmak gibi risk faktörleri tanımlanmıştır.

IVIg infüzyonu öncesi, özellikle akut böbrek yetmezliği gelişme riskinin yüksek olduğu düşünülen hastalarda, uygun aralıklarla devamlı surette renal parametreler değerlendirilmelidir.

Akut böbrek yetmezliği görülme riski olan hastalara IVIg ürünleri minimum infüzyon hızında ve uygun dozda uygulanmalıdır.

Renal yetmezlik durumunda, IVIg kullanımına devam edilmemesi değerlendirilmelidir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu ya da akut böbrek yetmezliğinin sükröz, glukoz ve maltoz gibi farklı yardımcı maddeler içeren birçok IVIg preparatlarının kullanımıyla ilişkili olabileceği bildirilmiş olmasına rağmen, olguların çoğundan, stabilizasyon amacıyla sükröz içeren preparatlar sorumlu tutulmaktadır. Risk altındaki hastalarda, sükröz içermeyen IVIg ürünlerinin kullanımı düşünülmelidir. Ig VENA maltoz içermektedir (bkz. Bölüm 6.1).

Aseptik menenjit sendromu (AMS)

Aseptik menenjit sendromunun IVIg tedavisi ile ilişkili olarak görüldüğü bildirilmiştir.

Sendrom genellikle IVIg tedavisini takiben birkaç saat ila 2 gün içinde başlar. Serebrospinal sıvı çalışmaları yaygın olarak, genellikle granülositik serilerden her mm³'de birkaç bin hücre pleositoz ve birkaç yüz mg/dL'ye yükselmiş protein seviyeleri sıklıkla pozitifdir.

Aseptik menenjit sendromu, yüksek dozda (2 g/kg) IVIg tedavisi ile ilişkili olarak daha sık meydana gelebilir.

Bu tür belirti ve semptomları sergileyen hastalar, diğer menenjit nedenlerini bertaraf etmek için serebrospinal sıvı (CSF) çalışmalarını da kapsayan kapsamlı bir nörolojik muayeneden geçmelidir.

IVIg tedavisinin kesilmesi birkaç gün içinde aseptik menenjit sendromunun sekel olmadan remisyonu ile sonuçlanmıştır.

Hemolitik anemi

IVIg ürünleri, hemolizin gibi etki gösterebilen ve kırmızı kan hücrelerinin immünoglobulin ile *in-vivo* kaplanmasını indükleyerek pozitif direkt antiglobulin reaksiyonu (Coombs testi) ve nadiren hemolize veya hemolizin belirti ve bulgularına neden olan kan grubu antikorlarını içerebilir. IVIg tedavisi kırmızı kan hücreleri sekestrasyonunu artırdığından dolayı tedaviden sonra hemolitik anemi gelişebilir. IVIg tedavisi alanlar hemolizin klinik bulgu ve belirtileri açısından izlenmelidirler (bkz. Bölüm 4.8).

Nötropeni/Lökopeni

IVIg'ler ile tedavi edildikten sonra, nötrofil sayısında ciddi bir düşüş ve/veya bazen şiddetli nötropeni atakları bildirilmiştir. Bu, tipik olarak IVIg uygulamasından saatler ya da günler sonra ortaya çıkar ve 7 ila 14 gün içinde kendiliğinden düzelir.

Transfüzyonla İlişkili Akut Akciğer Hasarı (Transfusion Related Acute Lung Injury; TRALI)

IVIg tedavisi uygulanan hastalarda, bazı akut nonkardiyojenik pulmoner ödem (Transfüzyonla İlişkili Akut Akciğer Hasarı; TRALI) olguları bildirilmiştir. TRALI, ciddi hipoksi, dispne, takipne, siyanoz, ateş ve hipotansiyon ile karakterizedir. TRALI semptomları tipik olarak transfüzyon sırasında veya izleyen 6 saat içinde, çoğu zaman 1-2 saat içinde gelişmektedir. Bu nedenle, IVIg alan hastalar izlenmeli ve pulmoner advers reaksiyon durumunda IVIg infüzyonu derhal kesilmelidir. TRALI, acil yoğun bakım ünitesi sevki gerektiren potansiyel olarak hayatı tehdit edici bir durumdur.

Serolojik testler ile etkileşimi

İmmünoglobulin enjeksiyonundan sonra pasif olarak geçen antikorların hasta kanında geçici olarak yükselmesi serolojik testlerin yalancı pozitif sonuç vermesine neden olabilir. Antikorların A, B, D gibi eritrosit antijenlerine pasif geçişi, direkt antiglobulin testi gibi (DAT, direkt Coombs testi) kırmızı hücre antikorları için yapılan bazı serolojik testler üzerine etki edebilir.

Pediyatrik popülasyon

Ig VENA uygulamasından sonra pediyatrik hastalarda, glukozüri vakaları bildirilmiştir. Bu vakalar genellikle hafif ve geçicidir ve klinik belirtileri yoktur.

Ig VENA yardımcı madde olarak 100 mg/mL maltoz içerir. Böbrek tübüllerinde maltoz yeniden emilen ve genellikle çok azı idrarla atılan glukoz hidrolize olur. Glukoz geri Emilimi yaşa bağlıdır. Plazmadaki geçici maltoz artışı, şekerin yeniden emiliminin renal kapasitesini aşabilir ve idrarda glukoz testinin pozitif sonuç vermesine neden olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı atenüe virüs aşıları

İmmünoglobulin uygulaması kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği gibi canlı atenüe virüs aşılarının etkililiğini en az 6 haftadan 3 aya kadar azaltabilir. Canlı atenüe virüs aşısı yapılması için, bu ürünün verilmesinin üzerinden 3 aylık bir süre geçmelidir. Kızamık durumunda, bu süre 1 yıla kadar uzayabilir. Bu nedenle, kızamık aşısı olan hastaların antikor düzeylerini kontrol ettirmeleri gerekir.

Kıvrım diüretikleri

Kıvrım diüretiklerinin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Kan testleri

Ig VENA, immünoglobulin enjeksiyonundan sonra hastanın kanına pasif olarak geçen antikorların kanda geçici olarak yükselmesi nedeniyle bazı kan testlerini etkileyebilir. Bu antikorların yükselmesi serolojik testlerin sonuçlarının yanlış olmasına neden olabilir. Antikorların A, B, D gibi eritrosit antijenlerine (kan grubunu belirleyen) pasif geçişi, direkt antiglobulin testi gibi (DAT, direkt Coombs testi) kırmızı hücre antikorları için yapılan bazı serolojik testler üzerine etki edebilir.

Kan glukoz testi

Bazı kan glukoz test sistemleri (örneğin, glukoz dehidrojenaz pirolokinolinekinon (GDH- PQQ) veya glukoz-di-oksidoredüktaz metotları temelindeki) Ig VENA içindeki maltozu (100 mg/mL) glukoz olarak yanlış yorumlayabilir. Bu, infüzyon süresince ve infüzyon bittikten sonraki 15 saatlik sürede yanlışlıkla yüksek glukoz okumalarına sebep olabilir ve insülinin yetersiz uygulanmasına neden olarak hayati tehlikeye ve hatta ölümcül hipoglisemiye yol açabilir. Aynı zamanda, gerçek hipoglisemi vakaları hipoglisemik durumları yanlış yüksek glukoz okumalarından dolayı maskelenmişse tedavi edilemeyebilir. Dolayısıyla Ig VENA veya diğer maltoz içeren parenteral ürünler uygulandığında, kanın glukoz ölçümü spesifik-glukoz metotlarıyla yapılmalıdır.

Ölçüm çubuğunu içeren kan glukoz test sistemlerinin ürün bilgisi maltoz içeren parenteral ürünlerin kullanımına uygun olup olmadığını belirlemek için dikkatlice incelenmelidir. Herhangi bir belirsizlik varsa, sistemin maltoz içeren parenteral ürünlerin kullanımına uygunluğunu belirlemek için test sisteminin üreticisiyle irtibata geçilmelidir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamış olmasına rağmen, yetişkinler ile çocuklar arasında farklılık beklenmemektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Ig VENA gerekli olmadıkça (sadece açıkça gereksinim duyulan durumlarda, yarar/risk oranı dikkate alınmak suretiyle) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Ürünün hamile kadınlarda güvenliliği, kontrollü klinik çalışmalar ile tespit edilmemiştir.

Bu nedenle Ig VENA hamile kadınlara dikkatle uygulanmalıdır. IVIg ürünlerinin üçüncü trimesterde daha fazla olmak üzere plasentaya geçtiği gösterilmiştir.

İmmüoglobulinler ile gerçekleştirilen klinik deneyimler, hamilelik süresince veya fetüs ve yenidoğanda herhangi bir zararlı etkinin beklenmediğini göstermektedir.

Laktasyon dönemi

Bu ürün süt veren annelerde dikkatli kullanılmalıdır. Ancak immüoglobulinler süte geçer ve yenidoğana koruyucu antikörlerin transferine yardımcı olabilir. Ig VENA emziren kadınlara dikkatle uygulanmalıdır. Anne sütüyle beslenen bebekler/yenidoğanlar üzerinde herhangi bir olumsuz etki beklenmemektedir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

İmmüoglobulinler ile yapılan klinik deneyimler sonucu fertilite üzerine zararlı etkiler beklenmez.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı Ig VENA kullanımı ile görülen bazı advers reaksiyonlar ile bozulabilir. Tedavi süresince advers reaksiyonlar deneyimleyen hastalar araç ve makine kullanmadan önce bu advers reaksiyonların düzelmesini beklemelidirler.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlik profili özeti

İnsan normal immüoglobulinlerinin neden olduğu advers reaksiyonlar (azalan sıklıkta) aşağıdakileri kapsamaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

- Titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, kusma, alerjik reaksiyonlar, bulantı, artralji, düşük kan basıncı ve orta dereceli bel ağrısı.
- Geri dönüşümlü hemolitik reaksiyonlar; Özellikle kan grubu A, B ve AB olan hastalarda ve (seyrek) transfüzyon gerektiren hemolitik anemisi olan hastalarda.
- (Seyrek) kan basıncında ani bir düşüş ve, izole vakalarda, hasta daha önceki uygulamalara hipersensitivite göstermese bile, anafaktik şok.
- (Seyrek) geçici kutanöz reaksiyonlar (kutanöz lupus eritematozus dahil – sıklığı bilinmiyor).
- (Çok seyrek), miyokard enfarktüsü, inme, pulmoner embolizm ve derin ven trombozu gibi tromboembolik reaksiyonlar.
- Geri dönüşümlü aseptik menenjit olguları.
- Serum kreatinin seviyesinde artış ve/veya akut böbrek yetmezlik vakaları.
- Transfüzyonla ilişkili Akut Akciğer Hasarı (TRALI) vakaları.

Ig VENA'nın güvenliliği, toplam 1.189 infüzyonun uygulandığı dört klinik çalışmada değerlendirilmiştir. KIDP çalışmasında, uygulanan toplam 840 infüzyon için, Ig VENA alan Kronik Enflamatuvar Demiyenilizan Polinöropatisi (KIDP) olan 24 hasta kaydedilmiştir. PID çalışmasında, Primer İmmün Yetmezliği (PID) olan 16 hasta kaydedilmiştir ve toplam 145 infüzyon almıştır. ITP çalışmasında, toplam 80 infüzyon uygulanmış İmmün Trombositopenisi olan (ITP) 15 hasta kaydedilmiştir. ID/ITP çalışmasında, İmmünoyetmezlik (ID) ya da ITP'si olan 43 hasta kaydedilmiş ve toplam 124 infüzyon almıştır.

Advers reaksiyonların tablosu

Tablo MedRA sistem organ sınıflandırmasına (SOC ve tercih edilen terim seviyesi) göre aşağıda sunulmuştur.

Tablo 1, klinik çalışmalardan elde edilen advers reaksiyonları ve Tablo 2, pazarlama sonrası advers reaksiyonları göstermektedir.

Sıklık dereceleri aşağıdaki düzene göre değerlendirilmiştir:

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).

Klinik çalışmalardan elde edilen istenmeyen etkilerin sıklıkları infüzyon başına yüzdeye dayanmaktadır (toplam infüzyon sayısı: 1.189).

Pazarlama sonrası deneyimden elde edilen advers reaksiyonlar bilinmeyen sıklıkta listelenmiştir, çünkü advers reaksiyonların pazarlama sonrası raporlanması isteğe bağlıdır ve boyutu belirsiz bir popülasyondan kaynaklanmaktadır ve bu reaksiyonların sıklığını güvenilir bir şekilde tahmin etmek mümkün değildir.

Güvenlilik veri tabanı kaynağı (klinik çalışmalar, ruhsatlandırma sonrası güvenlik verileri ve/veya spontan raporlama gibi)

Tablo 1			
Klinik Çalışmalardan elde edilen Advers Reaksiyonlar			
MedDRA Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Advers Reaksiyonlar	Hasta başına Sıklık	İnfüzyon başına Sıklık
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı, Somnolans	Yaygın	Seyrek
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Yaygın	Seyrek
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Sırt ağrısı	Yaygın	Yaygın olmayan
	Miyalji	Yaygın	Seyrek
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni, Yorgunluk, Ateş	Yaygın	Seyrek

Tablo 2 Pazarlama sonrası Advers Reaksiyonlar			
MedDRA Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Advers Reaksiyonlar	Hasta başına Sıklık	İnfüzyon başına Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Aseptik menenjit	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Hemoliz Hemolitik anemi	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Bağıışıklık sistemi hastalıkları	Anaflaktik şok Hipersensitivite	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Psikiyatrik hastalıklar	Konfüzyonel durum	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Serebrovasküler olay Baş ağrısı, Baş dönmesi Tremor, Parestezi	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Kardiyak hastalıklar	Miyokard infarktüsü, Siyanoz, Taşikardi, Bradikardi, Palpitasyonlar	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Vasküler hastalıklar	Derin ven trombozu, Emboli, Hipotansiyon, Hipertansiyon, Solgunluk	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Pulmoner emboli, Pulmoner ödem, Bronkospazm, Dispne, Öksürük	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	Kusma, Diyare, Bulantı, Karın ağrısı	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Anjiyoödem, Ürtiker, Eritem, Dermatit, Döküntü, Prurit, Egzama, Hiperhidroz	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji, Sırt ağrısı, Miyalji, Boyun ağrısı, Kas-iskelet sertliği	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Akut böbrek yetmezliği	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Enjeksiyon bölgesi Flebit, Pireksi, Titreme, Göğüs ağrısı, Yüz ödemi, Halsizlik	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Araştırmalar	Kan basıncında düşüş, Kan kreatinin seviyesinde artış	Bilinmiyor	Bilinmiyor

Bulaşıcı ajanlarla ilgili güvenlik için bölüm 4.4'e bakınız.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda görülen advers reaksiyonların sıklığının, tipinin ve ciddiyetinin yetişkinler ile aynı olması beklenir.

Pediyatrik hastalarda Ig VENA uygulamasından sonra geçici glukozüri gözlenmiştir. Bu olay, Ig VENA'nın içerdiği maltoz ve böbrek tübüllerinin glukozu yeniden absorbe etme kapasitesindeki farklılık sebebiyle olabilir, bu yaşa bağlı bir mekanizmadır.

Süpheli 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 ya da kalp veya böbrek yetmezliği olan hastaları içeren riskli hasta grubunda, aşırı sıvı yüklemesine ve hiperviskoziteye yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünolojik serum ve immünoglobulinler: intravenöz uygulama için normal insan immünoglobulinleri.

ATC Kodu: J06BA02

İnsan normal immünoglobulini çeşitli enfekte edici ajanlara karşı geniş antikor spektrumuna sahip immünoglobulin G (IgG) içerir. İnsan normal immünoglobulini normal popülasyonda mevcut IgG antikorları içerir. En az 1000 donörden sağlanan plazma havuzundan üretilir. İmmünoglobulin G alt grup dağılımı, normal insan plazmasındaki ile orantılıdır. Ürünün yeterli dozu anormal düşük immünoglobulin G seviyelerini normal oranlara getirebilir. Yerine koyma tedavisi dışındaki endikasyonlar için etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Ig VENA ile dört klinik çalışma yapılmıştır: Primer İmmün Yetmezlik (PID), Primer İmmün Trombositopeni (ITP) ve Kronik Enflamatuar Demiyenilizan Poliradikülönöropati (KIDP) olan hastalarda etkililik ve güvenlilik üzerine üç çalışma; ve İmmün Yetmezlik (ID) veya ITP'li hastalarda artan infüzyon hızlarında Ig VENA'nın güvenliliği ve toleransı üzerine bir çalışma.

Primer immün yetmezlik sendromu olan hastalarda, Faz III, prospektif, açık-etiketli bir çalışma (KB028) ile, Ig VENA'nın farmakokinetik profili birincil amaç olarak değerlendirilmiştir. İkincil amaçlar ise, enjeksiyon episodlarının profilaksisi açısından terapötik etkililik ve kısa süreli tolerabilite açısından güvenlilikti. 28-60 yaşları arasında 16 kayıtlı hastanın 15'i, Ig VENA ile 24 hafta süresince tedavi edildi (toplam 40 infüzyon) ve etkililik açısından değerlendirildi.

Ig VENA'nın farmakokinetik profili 26,4 olarak literatürde bildirilen verilerle oldukça tutarlı bir terminal yarılanma ömrü göstermiştir. Bir hastada Ig VENA ile 18 haftalık tedavi sonrasında pnömoni gelişmiştir, ancak bu hasta, önceki 10 yılda da ciddi pulmoner enfeksiyonlar yaşamıştır. Kayıtlı diğer hastalar için hiçbir ciddi enfeksiyon bildirilmemiştir.

KB028 çalışmasında elde edilen veriler, Ig VENA'nın primer immün yetmezlik sendromu tedavisi için etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir.

ITP çalışması (KB027), kronik idiyopatik trombositopenik purpuralı yetişkin hastalarda, Ig VENA'nın etkililiği ve tolerabilitesinin değerlendirilmesi için, Faz III, açık-etiketli, prospektif bir

çalışmadır. Birincil amaç, trombosit sayısındaki artışın değerlendirilmesidir. İkincil amaçlar ise: hemorajik olaylarda azalma, trombosit yanıtının süresi ve advers olayların insidansıdır. 15 hasta, ardışık 5 gün süresince bölünmüş 400 mg/kg infüzyonlar olarak, her biri toplam 2 g/kg doz almıştır. İlk 14 gün içinde bir hastaya, 2 g/kg vücut ağırlığında ikinci bir kür verildi. Uygulanan toplam infüzyon sayısı 80 idi.

İkinci kür tedavi alan ancak hedef trombosit sayısına ulaşamayan (yanıt oranı %93,3, %90 GA 68,1'den 99,8'e) bir hasta dışında, kayıtlı tüm hastalar $\geq 50 \times 10^9/L$ 'lik bir trombosit sayısına ulaşmıştır. Herhangi bir advers olay bildirilmemiştir.

KB027 çalışmasından elde edilen sonuçlar, ITP hastalarında Ig VENA'nın tolerabilitesini ve terapötik etkililiğini kanıtlamıştır.

Ig VENA'nın artan infüzyon hızlarında tolerabilitesi ve güvenliliğinin değerlendirilmesi için KB057 Faz III çalışmasında 43 yetişkin hasta kaydedilmiştir: Her iki endikasyona göre onaylanan dozlarda Ig VENA alan 38 ID ve 5 ITP hastası.

37 ID hastası 3 infüzyon süresince, 1 ID hastası 2 infüzyon süresince gözlenmiştir. 4 ITP hastası, planlanan dozlarını 2 günlük infüzyon süresinde alırken, 1 hasta 3 gün süresince infüze edilmiştir (toplam 124 infüzyon).

2. infüzyonda, 43 hastadan 28'i, 8 mL/kg/saatlik maksimum hızda infüze edilmiş; 43 hastadan 13'ü, sadece 6 mL/kg/saatlik bir maksimum infüzyon hızına ulaşmıştır, çünkü bu hastaların infüzyonları, infüzyon hızındaki bir sonraki artışa yükseltilmeden önce tamamlanmıştır. Klinik çalışma sırasında, 2 hastada, daha düşük infüzyon hızlarında 3 advers olay geliştiği için 8 mL/kg/saate ulaşamamıştır.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, artan infüzyon hızında uygulanan Ig VENA'nın hem ID'si hem de ITP'si olan hastalarda iyi tolere edildiğini ve infüzyon hızının maksimum 6 mL/kg/saate ve sınırlı sayıda hastada 8 mL/kg/saate kadar artabileceğini göstermiştir.

Advers ilaç reaksiyonları, ID hastalarının %10'undan daha azında bildirilmiştir ve genellikle IVIg uygulamasıyla ilgili reaksiyonlardır (örn. pireksi, sırt ağrısı, miyalji, asteni, somnolans ve halsizlik).

İnfüzyon bölgesindeki lokal reaksiyonların yanı sıra hiçbir ciddi advers reaksiyon bildirilmemiştir.

Kronik inflamatuvar demiyelinizan Poliradikülonöropati (KIDP)'si olan hastalarda Ig VENA ile yürütülen klinik çalışmalar:

KIDP'nin uzun süreli tedavisinde yüksek doz intravenöz immünoglobulin ile yüksek doz intravenöz metilprednizolon'un (IVMP) tolerabilitesinin ve etkililiğinin karşılaştırıldığı çift kör kontrollü faz III çalışması (KB034) Ig VENA (doz: 6 ay boyunca 4 ardışık günde 2 g/kg/ay) veya IVMP (doz: 6 ay boyunca 4 ardışık günde 2 g/ay) alan 46 KIDP'si olan yetişkin hasta ile gerçekleştirilmiştir.

Ig VENA ile tedavi edilen 24 hastadan 21'i ile karşılaştırıldığında IVMP (% 47,6) ile tedavi edilen 21 hastadan 10'u (% 87,5) 6 aylık çalışmayı tamamlamıştır ($p = 0,0085$). IVMP ile tedavinin kesilmesinin kümülatif olasılığı 15 günde, 2 ayda ve 6 ayda Ig VENA'ya kıyasla önemli derecede yüksekti. IVMP almayı bırakan 11 hastanın 1'i advers olay nedeniyle (gastrit) (% 9,1) ve 2'si kendi isteğiyle (%18,2) tedaviyi bırakırken, 8'i tedavi başladıktan sonra durumunun kötüleşmesinden (5 hasta) veya iki kürlük tedaviden sonra iyileşme gösterememesinden (3 hasta) dolayı tedaviyi bırakmıştır. 3 hasta Ig VENA tedavisinin tedavi başladıktan sonra durumunun

kötüleşmesinden (2 hasta) veya iki kürlük tedaviden sonra iyileşme gösterememesinden (1 hasta) dolayı bırakmıştır. Advers olaydan dolayı veya kendi isteğiyle IVMP tedavisini bırakan 3 hasta başka bir tedaviyi reddederken, IVMP veya IVIg tedavisinden sonra durumu kötüleşen veya iyileşme göstermeyen hastalar alternatif tedavi almıştır.

Çalışmanın sekonder sonlanım noktası ile ilgili sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar koyu (bold) olarak belirtilmiştir):

	<i>Tedavi edilmesi amaçlanan popülasyon (ITT)</i>			<i>Per-protokol popülasyonu (PP)</i>		
Sekonder sonlanım noktası	Ig VENA 10 g/200 mL	MPIV	p-değeri	Ig VENA 10g/200 mL	MPIV	p-değeri
Relaps oranı*	%45,8 (n 11/24)	%52,4 (n 11/21)	0,7683	%38,1 (n 8/21)	%0 (n 0/10)	0,0317
MRC toplam skoru [delta (p-değeri)]	+4,7 (0,0078)	+1,8 (0,1250)	0,6148	+4,0 (0,0469)	+2,0 (0,5000)	0,5473
INCAT (p-değeri)	0,0004	0,1877	0,3444	0,0057	0,2622	0,9065
Vibratuar skor - Sağ medial malleol (p-değeri)	<0,0001	0,6515	0,0380	0,0009	0,2160	0,4051
Sağ yumruk gücü [delta (p-değeri)]	+19,4 (0,0005)	+5,4 (0,6169)	0,0641	+16,5 (0,0044)	+14,7 (0,0156)	0,5012
Sol yumruk gücü [delta (p-değeri)]	+16,9 (0,0011)	+8,8 (0,1170)	0,1358	+12,7 (0,0014)	+10,5 (0,0156)	0,3330
10 metre zamanı [delta (p-değeri)]	-3,2 (0,0025)	-0,5 (0,2051)	0,0800	-3,5 (0,0043)	-2,0 (0,4453)	0,2899
ONLS ölçeği (p-değeri)	0,0006	0,0876	0,4030	0,0033	0,0661	0,8884
Rankin ölçeği (p-değeri)	0,0006	0,0220	0,3542	0,0132	0,2543	0,8360
Rotterdam ölçeği [delta (p-değeri)]	+1,4 (0,0071)	+1,3 (0,0342)	0,6465	+1,1 (0,0342)	+1,1 (0,0859)	0,4056
SF-36 QoL	+14,2 (0,0011)	+16,7 (0,0008)	0,3634	+11,1 (0,0091)	+16,0 (0,1094)	0,6518

*ITT: Çalışma boyunca (12 ay); PP: Takip etme evresi (6 ay)

Pediyatrik popülasyon

Etkililik ve güvenlik çalışmaları ile ilgili yayınlanan veriler aynı hastalığı olan yetişkinler ve çocuklar arasında majör farklılıklar olmadığını ortaya koymuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Ig VENA intravenöz yolla uygulandıktan sonra, hastanın kan dolaşımında hemen ve tam biyoyararlanım gösterir.

Dağılım:

Plazma ve ekstrasvasküler sıvılar arasında dağılımı nispeten hızlıdır. Ekstrasvasküler ve intravasküler kompartmanlar arasındaki dengeye yaklaşık 3-5 gün sonra ulaşılır.

Biyotransformasyon:

Normal insan immünoglobulinin yarılanma ömrü yaklaşık 26 gündür. Özellikle primer immün yetmezliklerde, bu yarılanma ömrü hastadan hastaya değişiklik gösterir.

Eliminasyon:

IgG ve IgG kompleksleri retikuloendotelial sistem hücrelerinde yıkıma uğrar.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Farmakokinetik çalışmalar ile ilgili yayınlanan veriler aynı hastalığı olan yetişkinler ve çocuklar arasında majör farklılıklar olmadığını ortaya koymuştur.

KIDP'si olan pediyatrik hastalar için farmakokinetik özellikler üzerine herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

İmmünoglobulinler insan vücudunun normal bileşenleridir. Buna ek olarak hayvan deneylerindeki immünoglobulin uygulamasının antikor oluşturmaya yönelik klinik öncesi güvenlik verileri sınırlıdır. Ancak, akut ve sub-akut toksik çalışmalara dayandırılan sınırlı hayvan çalışmaları insanlar için özel bir risk olduğunu göstermez.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Maltoz

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle ya da başka herhangi bir IVIg ürünü ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

Açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2-8 °C arası sıcaklıklarda) saklayınız.

Flakonu ambalajında saklayınız.

Flakon, raf ömrü dahilinde, kullanmadan önce maksimum 6 ay boyunca 25°C'yi geçmeyen oda sıcaklığında saklanabilir.

Bu süre sonunda, ürün atılmalıdır. Hiçbir durumda, eğer ürün oda sıcaklığında saklanmışsa tekrar buzdolabında saklanamaz.

Ürünün oda sıcaklığında saklanmaya başlamasının başlangıç tarihi, kutunun dışında belirtilmelidir.

Dondurmayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

100 mL çözelti içeren tıpalı (halobutil kauçuk) flakon (Tip I cam): 1 flakon

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

Ürün kullanılmadan önce oda veya vücut sıcaklığına getirilmelidir.

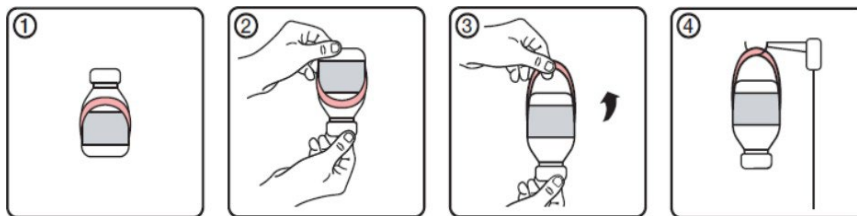
Çözelti berrak veya hafif opalesan olmalıdır.

Bulanık veya tortulu çözeltileri kullanmayınız.

Çözeltinin partikül içerip içermediği ve renginin bozulup bozulmadığı uygulamadan önce görsel olarak kontrol edilmelidir.

Askılı etiketin kullanımına ilişkin talimatlar

1. Flakonun askılı etiket ile başlangıç görünümü
2. Flakonu baş aşağı çevirin.
3. Askıyı etiketinden çıkararak etkinleştirin.
4. Flakonu infüzyon standına asmak için bu askıdan yararlanın.



Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Kedrion Betaphar Biyofarmasötik İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Çankaya Mahallesi Cemal Nadir Sk. No 18/1
Çankaya/ Ankara
Tel: 312 - 419 15 27
Faks: 312 - 419 66 30

8. RUHSAT NUMARASI

2020/166

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.01.2008
Yeni ruhsat tarihi: 27.07.2020
Ruhsat yenileme tarihi: 18.09.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ