

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HİZENTRA 10 g/50 mL S.C. Uygulama İçin Enjeksiyonluk Çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Subkutan enjeksiyon için insan normal immünoglobulini (SCIg)

Her 1 mL çözelti: 200 mg insan normal immünoglobulini (en az % 98 saflıkta IgG)

Her 5 mL çözelti: 1 g insan normal immünoglobulini

IgG alt sınıflarının yaklaşık dağılımı aşağıdaki gibidir:

IgG₁ % 69

IgG₂ % 26

IgG₃ % 3

IgG₄ % 2

Maksimum IgA içeriği 50 mikrogram/mL'dir.

İnsan donörlerinin plazmasından üretilir.

Yardımcı madde(ler):

L-prolin Yaklaşık 250 mmol/L (aralık: 210 – 290)

Sodyum (pH ayarlama için) <10 mmol/L

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Deri altına uygulama için enjeksiyonluk çözelti.

Çözelti berrak ve açık sarı veya açık kahverengidir.

HİZENTRA yaklaşık 380 mOsmol/kg'lık bir osmolaliteye sahiptir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Yetişkin, çocuklar ve adolesanlarda (0-18 yaş) replasman tedavisi:

HİZENTRA aşağıdaki durumlarda endikedir:

- Bozuk antikor üretimi olan primer immün yetmezlik sendromları (bkz. Bölüm 4.4.).

- Profilaktik antibiyotiklerin başarısız olduğu veya kontrendike olduğu kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarında hipogamaglobulinemi ve nükseden bakteriyel enfeksiyonlar
- Multipl miyelom (MM) hastalarında hipogamaglobulinemi ve nükseden enfeksiyonlar
- Pre- ve post-allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) uygulanan hastalarda hipogamaglobulinemi

Yetişkinler, çocuklar ve adolesanlarda (0 – 18 yaş) immünomodülatör tedavisi:

- HİZENTRA, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatisi (KİDP) olan hastalarda, IVIg ile stabilizasyondan sonra idame tedavisi olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Doz ve doz rejimi endikasyona bağlıdır.

Tedavi, SCIG ile immün yetmezlik/KİDP tedavisinde tecrübeli bir hekim gözetiminde başlatılmalı ve takip edilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve çocuklar (0 – 18 yaş)

Replasman tedavisi

Tıbbi ürün subkutan yolla uygulanmalıdır.

Replasman tedavisinde; dozun, her bir hasta için klinik yanıt ve serum IgG dip seviyelerine bağlı olarak bireyselleştirilmesi gerekebilir. Aşağıdaki doz rejimleri rehber olarak verilmektedir:

Doz rejimi en az 5-6 g/L'lik IgG dip seviyesini (bir sonraki infüzyondan önce ölçülür) sağlamalıdır ve yaş için serum IgG referans aralığı dahilinde tutulmalıdır. En az 0.2-0.5 g/kg (1.0-2.5 mL/kg) vücut ağırlığı yükleme dozu gerekebilir. Bu dozun birkaç güne bölünmesi gerekebilir. Kararlı hal IgG seviyelerine ulaşıldıktan sonra, idame dozları kümülatif aylık dozun 0.4-0.8 g/kg (2.0-4.0 mL/kg) vücut ağırlığına ulaşması için tekrarlı aralıklarla uygulanır. Her bir tekli dozun farklı anatomik bölgelere enjekte edilmesi gerekebilir.

Dip seviyeleri ölçülmeli ve hastanın klinik yanıtıyla bağlantılı olarak değerlendirilmelidir. Klinik yanıtla ilgili olarak (örn. enfeksiyon hızı), daha yüksek dip seviyelerini elde etmek amacıyla doz ve/veya doz aralığının ayarlanması değerlendirilebilir.

KİDP hastalarında immünomodülatör tedavi

HİZENTRA ile tedavi en son IVIg infüzyonundan 1 hafta sonra başlatılır. Tavsiye edilen subkutan doz, her bir hafta için ardışık 1 veya 2 gün boyunca, 1 veya 2 seansta uygulanan 0.2 – 0.4 g/kg vücut ağırlığıdır. Başlangıç subkutan dozu, önceki IVIG dozundan (haftalık doz olarak hesaplanır) 1:1 oranında bir dönüşüm olabilir.

Örneğin her üç haftada bir uygulanan 1 g/kg IVIG dozu haftalık 0.33 g/kg HİZENTRA dozuna dönüştürülebilir. Haftalık doz daha küçük dozlara bölünebilir ve haftada istenilen sayıda uygulanabilir. Her iki haftada bir dozlama için, haftalık HİZENTRA dozu iki katına çıkarılır.

İstenilen klinik yanıt elde etmek için dozun ayarlanması gerekebilir. Hastanın bireysel klinik yanıt doz ayarlamasında primer değerlendirme olmalıdır. Klinik kötüleşme durumunda, doz tavsiye edilen haftalık doz 0.4 g/kg'a çıkarılabilir.

KİDP’de HİZENTRA idame tedavisi 18 aydan daha uzun periyodlar için çalışılmamıştır. 18 aydan uzun herhangi bir tedavi süresi hastanın yanıtına göre ve devam tedavisine ihtiyacına göre bireyselleştirilir.

HİZENTRA’nin etkililiği intravenöz immünoglobulinlerden değiştirildikten sonra plaseboya karşı kanıtlanmıştır. HİZENTRA’nın IVIG’e karşı doğrudan karşılaştırma verisi mevcut değildir. Bölüm 5.1’e bakınız.

Uygulama şekli:

HİZENTRA yalnızca subkutan olarak uygulanmalıdır.

Evde tedavi:

Evde subkutan infüzyon tedavisi, evde tedavi için hastalara rehberlik konusunda tecrübeli bir hekim tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir. İmmünglobulinlerin subkutan uygulaması için uygun infüzyon cihazları kullanılabilir.

Hasta veya hasta bakıcısı infüzyon cihazlarının kullanımı, tedavi günlüğü tutulması ve şiddetli advers reaksiyonları tanıma ve böyle reaksiyonlar oluştuğunda alınacak önlemler konusunda eğitilmelidir.

HİZENTRA karın, kalça, üst kol ve lateral kalça gibi bölgelere enjekte edilebilir.

İnfüzyon hızı

Tavsiye edilen başlangıç infüzyon hızı hastanın bireysel ihtiyaçlarına bağlıdır ve 20 mL/saat/bölge’yi aşmamalıdır.

İyi tolere edilirse (ayrıca bkz. bölüm 4.4.), infüzyon hızı kademeli olarak 35 mL/saat/bölge’ye artırılabilir. Daha sonra, infüzyon hızı hastanın tolerabilitesine göre daha da artırılabilir.

Birden fazla infüzyon cihazı eş zamanlı kullanılabilir. Belirli bir bölgeye infüze edilen ilaç miktarı değişebilir. Yenidoğan ve çocuklarda infüzyon bölgesi her 5-15 mL’de değiştirilebilir. Yetişkinlerde doz 50 mL/bölgeye kadar uygulanabilir. İnfüzyon bölgesi sayısına ilişkin herhangi bir sınırlama yoktur. İnfüzyon bölgeleri en az 5 cm aralıklı olmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

İnsan normal immünoglobulinin böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı hakkında klinik çalışmalardan elde edilen veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Her bir endikasyon için pozoloji vücut ağırlığına göre verildiği için ve replasman tedavisi endikasyonlarında klinik bulgulara göre ayarlandığı için; çocuklarda ve adolesanlarda (0-18 yaş) pozoloji yetişkinlerdeki ile aynıdır.

HİZENTRA primer immün yetmezliği hastalığı (PID) olan, yaşları 2 – <12 arasında değişen 54 pediyatrik hastada ve 12 - <18 arasında değişen 45 adolesanda değerlendirilmiştir. İstenen serum IgG seviyelerini elde etmek için herhangi bir pediyatrik-spesifik doz gerekliliklerine ihtiyaç duyulmamıştır.

HİZENTRA klinik çalışmalarda KİDP’si olan 18 yaş altındaki pediyatrik hastalarda değerlendirilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Doz vücut ağırlığına göre ve yukarıda bahsedilen koşulların klinik sonuçlarına göre ayarlandığından, geriyatrik popülasyondaki dozun 18-65 yaşındaki hastalardan farklı olmadığı değerlendirilir.

HİZENTRA klinik çalışmalarda primer immün yetmezliği (PID) olan ve 65 yaşından büyük 9 hastada değerlendirilmiştir ve istenen serum IgG seviyelerini elde etmek için herhangi bir spesifik doz ayarlaması gerekli olmamıştır.

HİZENTRA klinik çalışmalarda kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatisi (KİDP) olan ve 65 yaşından büyük 61 hastada değerlendirilmiştir ve istenen klinik sonucu elde etmek için herhangi bir spesifik doz ayarlaması gerekli olmamıştır.

4.3 Kontrendikasyonlar

HİZENTRA;

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda (bkz. Bölüm 4.4.)
- Hiperprolinemi tip I ve II’si olan hastalarda kontrendikedir.

HİZENTRA intravasküler olarak uygulanmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliği

HİZENTRA, 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. HİZENTRA’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 virüsler için etkili önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi).

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

Ayrıca;

HİZENTRA kullanılması gerekiyorsa hekim tarafından, hastalık yapıcı etkenlerin hastaya bulaşmasını önlemek için uygun asıların (Hepatit A, Hepatit B vb.) yaptırılması önerilebilir.

Hastalar açısından HİZENTRA her uygulandığında, hastayla ürünün seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için, ürünün adı ve seri numarası kaydedilmelidir.

HİZENTRA yalnızca subkutan kullanım içindir. HİZENTRA intravasküler olarak verilmemelidir. HİZENTRA yanlılıkla kan damarına uygulanırsa, hasta şok geliştirebilir.

Bölüm 4.2 altında tavsiye edilen infüzyon hızına uyulmalıdır. Hastalar infüzyon periyodu boyunca herhangi bir advers olay açısından yakından takip edilmeli ve dikkatli gözlenmelidir.

Bazı advers reaksiyonlar ilk defa insan normal immünoglobulini alan hastalarda veya nadir durumlarda insan normal immünoglobulin ürünü değiştirildiğinde veya tedavi sekiz haftadan uzun süre durdurulduğunda daha sık meydana gelebilir.

Potansiyel komplikasyonlar aşağıdaki koşullara sahip hastaların sağlanması ile sıklıkla önlenir:

- Başlangıçta yavaşça enjekte edilen insan normal immünoglobulini ürününe duyarlı olmayan (bkz. bölüm 4.2.).
- İnfüzyon periyodu boyunca herhangi bir semptom için dikkatli izlenen. Özellikle, daha önce insan normal immünoglobulini almamış hastalar, alternatif bir üründen geçiş yapmış hastalar veya önceki infüzyondan sonra uzun bir aralık olan hastalar potansiyel advers reaksiyonları saptamak amacıyla ilk infüzyon sırasında ve infüzyondan sonra bir saat boyunca takip edilmelidir.

Diğer tüm hastalar uygulamadan sonra en az 20 dakika süreyle gözetim altında tutulmalıdır.

Allerjik veya anafilaktik tip reaksiyon şüphesi enjeksiyonun derhal kesilmesini gerektirir. Şok durumunda, standart tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

Aşırı duyarlılık

Gerçek allerjik reaksiyonlar seyrekdir. Özellikle anti-IgA antikorları olan hastalarda oluşabilir ve özel dikkatle tedavi edilmelidir. Subkutan IgG ürünlerinin tek seçenek olarak kaldığı anti-IgA antikorları olan hastalar yalnızca yakın tıbbi denetim altında HİZENTRA'ya geçmelidir.

Nadiren, insan normal immünoglobulini, daha önce insan immünoglobulini ile tedaviyi tolere etmiş hastalarda dahi anafilaktik reaksiyonla kan basıncında bir düşüşü tetikleyebilir.

Tromboembolizm

Miyokard infarktüsü, inme, derin damar trombozu ve pulmoner embolizm dahil arteriyel ve venöz tromboembolik olaylar immünoglobulin kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Trombotik olaylar (ileri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus ve vasküler hastalık veya trombotik episod öyküsü, kazanılmış veya kalıtsal trombotik hastalıkları olan hastalar, uzamış immobilizasyon periyodu olan hastalar, ciddi hipovolemik hastalar, kan viskozitesini artıran hastalıklara sahip olan hastalar) için var olan risk faktörlerine sahip hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Hastalar nefes darlığı, kol ve bacaklarda ağrı ve şişlik, fokal nörolojik zararlar ve göğüs ağrısını kapsayan ilk tromboembolik olay semptomları hakkında bilgilendirilmelidir ve semptomlar başlar başlamaz doktorlarıyla temasa geçmeleri tavsiye edilmelidir. İmmünoğlobulin kullanımından önce hastalar yeterli ölçüde su almalıdır.

Aseptik menenjit sendromu (AMS)

İntravenöz veya subkutan immünoğlobulin kullanımı ile AMS rapor edilmiştir. Sendrom genellikle immünoğlobulin tedavisinden sonra birkaç saat ile 2 gün içerisinde başlar. AMS şu belirti ve semptomlarla karakterize edilir: şiddetli baş ağrısı, boyunda katılık, uyuşukluk, ateş, fotofobi, bulantı ve kusma. AMS belirti ve semptomları gösteren hastalar, diğer menenjit nedenlerini bertaraf etmek için CSF çalışmalarını da kapsayan kapsamlı bir nörolojik muayeneden geçmelidir. İmmünoğlobulin tedavisinin kesilmesi birkaç gün içerisinde sekelsiz olarak AMS'nin remisyonu ile sonuçlanabilir.

Serolojik test ile etkileşim

İmmünoğlobulin infüzyonundan sonra, hastanın kanındaki çeşitli pasif olarak aktarılan antikordaki oluşan geçici artış serolojik test sonuçlarının hatalı yorumlanmasına neden olabilir. Antikorların, A, B, D gibi eritrosit antijenlerine pasif karışması, alyuvar allo-antikorlarına yönelik bazı serolojik testler (örn. Coombs testi) ile etkileşebilir.

Sodyum içeriği

Bu ürün her 1 ml'sinde 1 mmol (23mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder.; yani aslında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

HİZENTRA ile diğer tıbbi ürünlerin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Canlılığı azaltılmış virüs aşuları

İmmünoğlobulin uygulaması kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği gibi canlılığı azaltılmış virüs aşularının etkililiğini en az 6 haftadan 3 aya kadar azaltabilir. Bu tıbbi ürünü uyguladıktan sonra, canlılığı azaltılmış virüs aşuları ile aşılama öncesi en az 3 aylık bir zaman geçmelidir. Kızamık durumunda, bu etkisizleşme 1 yıla kadar sürebilir. Bu nedenle, kızamık aşısı olan hastaların antikor durumu kontrol edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda aynı etkileşimler meydana gelebilir.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyonda aynı etkileşimler meydana gelebilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

HİZENTRA'da bulunan IgG molekülleri insan dolaşımındaki fizyolojik IgG'ye kıyasla değişmemiştir. IgG ile klinik deneyime dayanarak, çocuk doğurma potansiyeline (kadın doğurganlığına) zararlı etkiler beklenmemektedir.

Gebelik dönemi

İnsan normal immüoglobulinlerinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin prospektif klinik çalışmalardan elde edilen veriler sınırlıdır. Bu nedenle, HİZENTRA gebe kadınlara yalnızca dikkatli bir şekilde verilmelidir. İmmüoglobülinlerle klinik deneyim gebelik süreci veya fetüs veya yenidoğan üzerinde zararlı etki beklenmediğini öne sürmektedir.

Gebe kadınların tedavisine devam edilmesi yenidoğan için pasif bir bağışıklık sağlar.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

HİZENTRA, hastanın klinik durumu tedavi gerektirmediği sürece, gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İnsan normal immüoglobulinlerinin emziren annelerdeki kullanımına ilişkin prospektif klinik çalışmalardan elde edilen veriler sınırlıdır. Bu nedenle; HİZENTRA emziren annelere yalnızca dikkatli bir şekilde verilmelidir. Ancak, immüoglobulinler ile klinik deneyim, yenidoğan üzerinde herhangi bir zararlı etki beklenmediğini öne sürmektedir. İmmüoglobulinler sütle atılır ve koruyucu antikörlerin yenidoğana aktarılmasına katkıda bulunabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İmmüoglobulinler ile klinik deneyim, fertilite üzerinde zararlı bir etki beklenmediğini öne sürmektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

HİZENTRA ile ilişkili bazı advers reaksiyonlar araç ve makine kullanma yeteneğini bozabilir. Tedavi süresince advers reaksiyonlar yaşayan hastalar araç ve makine kullanmadan önce bu reaksiyonların ortadan kalkmasını beklemelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

İnsan immüoglobulin ilacı ile ilişkili olarak zaman zaman titreme, baş ağrısı, ateş, kusma, alerjik reaksiyonlar, bulantı, artralji, düşük kan basıncı ve orta şiddette bel ağrısı gibi advers reaksiyonlar oluşabilir.

Nadiren insan normal immüoglobülinleri kan basıncında ani bir düşüşe ve hatta hasta daha önceki uygulamada aşırı duyarlılık göstermemiş olsa bile izole vakalarda anaflaktik şoka neden olabilir.

İnfüzyon bölgelerindeki lokal reaksiyonlar: şişme, ağrı, kızarıklık, katılaşma, lokal ısı, kaşınma, morarma ve döküntü.

Bulaşabilir ajanların güvenliliğine ilişkin bilgi için, bölüm 4.4'e bakınız.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

HİZENTRA ile ilgili advers reaksiyonlar (AR) primer immün yetmezliği olan hastalarla gerçekleştirilen 7 faz III çalışmasından (n= 231) ve KİDP'si olan hastalarla gerçekleştirilen 2 faz III çalışmasından (n= 197) toplanmıştır (toplam n= 428). Bu klinik çalışmalarda raporlanan ADR'ler aşağıdaki MedDRA Sistem Organ Sınıfına (SOC ve Tercih Edilen Terim seviyesi) ve görülme sıklığına göre özetlenmekte ve kategorize edilmektedir.

Her bir hasta için sıklık şu kriterler kullanılarak değerlendirilmiştir: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$) ve seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$). Spontan pazarlama sonrası advers reaksiyonlar için raporlama sıklığı "bilinmiyor" olarak kategorize edilir.

Klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası gözetiminden elde edilen HİZENTRA ile ilişkili Advers İlaç Reaksiyonlarının (ADR) Sıklığı, hasta başına raporlanma oranı

Sistem Organ Sınıfı (SOC, MedDRA)	ADR (MedDRA Tercih Edilen Terim, PT)	ADR Sıklık Kategorisi
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite	Yaygın olmayan
	Anafilaktik reaksiyonlar	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı (migren dahil)	Çok yaygın
	Baş dönmesi	Yaygın
	Aseptik menenjit sendromu, tremor (psikomotor hiperaktivite dahil)	Yaygın olmayan
	Yanma hissi	Bilinmiyor
Kardiyak hastalıklar	Taşikardi	Yaygın olmayan
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon	Yaygın
	Sıcak basması	Yaygın olmayan
	Embolik ve trombotik olaylar	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare, karın ağrısı, bulantı, kusma	Yaygın
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Döküntü	Çok yaygın
	Kaşıntı, ürtiker	Yaygın
Kas-iskelet bozuklukları bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas-iskelet ağrısı (artrit, kas spazmları ve kas zayıflığı dahil)	Çok yaygın
	Artralji	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	İnfüzyon bölgesi reaksiyonları	Çok yaygın
	Pireksi, yorgunluk (kırgınlık dahil), göğüs ağrısı, grip benzeri hastalık, ağrı	Yaygın
	Titreme (hipotermi dahil)	Yaygın olmayan
	İnfüzyon bölgesi ülseri	Bilinmiyor
Araştırmalar	Kan kreatinininde artış	Yaygın olmayan

Pediyatrik popülasyon

HİZENTRA ile gerçekleştirilen klinik çalışmalar PİD'si olan pediyatrik ve yetişkin hastalarda benzer genel güvenilirlik profili göstermiştir.

HİZENTRA klinik çalışmalarda KİDP'si olan 18 yaş altındaki pediyatrik hastalarda popülasyonda değerlendirilmemiştir Risk faktörleri ve takip tavsiyelerine ilişkin detaylar için bölüm 4.4.'e bakınız.

Geriyatrik popülasyon

Geriyatrik popülasyonda aynı advers reaksiyonlar meydana gelebilir. Klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı bilgiler; 65 yaş üzeri hastaların güvenilirlik profilinde daha genç hastaların güvenilirlik profilinden herhangi bir farklılık olmadığını göstermiştir. 65 yaş üzeri hastalarda HİZENTRA ile pazarlama sonrası deneyim, bu yaş grubunda daha genç hastalarda olduğu gibi benzer bir genel güvenilirlik profili göstermiştir. Risk faktörleri ve takip tavsiyelerine ilişkin detaylar için bölüm 4.4.'e bakınız.

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'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-mail: tufam@titck.gov.tr; telefon: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı sonuçları bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmün serumlar ve immünooglobulinler: İmmünooglobulinler, normal insan, ekstrasvasküler uygulama için
ATC kodu: J06BA01

İnsan normal immünooglobulini, başlıca enfeksiyöz ajanlara karşı geniş antikor spektrumuna sahip immünooglobulin G (IgG) içerir.

İnsan normal immünooglobulini normal popülasyonda bulunan IgG antikorların içerir. Genellikle 1000 donörden az olmamak üzere, havuzlanmış plazmadan hazırlanır. Doğal insan plazması ile yakın orantılı immünooglobulin G alt sınıfları dağılımına sahiptir.

Etki mekanizması

İmmün yetmezlikte, HİZENTRA'nın yeterli dozları anormal derecede düşük immünooglobulin G antikor seviyelerini normal aralığa getirebilir ve böylece enfeksiyonlara karşı yardımcı olur.

Replasman tedavisi dışındaki endikasyonlardaki etki mekanizması tam olarak açıklanmamıştır, ancak immünomodülatör etkileri içermektedir.

PID

Avrupa çalışmasında, yaşları 3 ve 60 arasında değişen ve primer immün yetmezlik sendromu olan toplam 51 denek 41 haftaya kadar HİZENTRA ile tedavi edilmiştir. Her hafta uygulanan ortalama doz 0.12 g/kg vücut ağırlığıdır. 7.99 – 8.25 g/l ortalama konsantrasyon ile kesintisiz IgG dip düzeyleri tedavi dönemi boyunca sağlanmıştır. Denekler toplam 1831 haftalık HİZENTRA infüzyonu almıştır.

ABD çalışmasında, yaşları 5 ve 72 arasında değişen primer immün yetmezlik sendromu olan toplam 49 denek 15 aya kadar HİZENTRA ile tedavi edilmiştir. Her hafta uygulanan ortalama doz 0.23 g/kg vücut ağırlığıdır. 12.53 g/L'lik ortalama konsantrasyon ile kesintisiz IgG dip düzeyleri tedavi dönemi boyunca sağlanmıştır. Katılımcılar toplam 2264 haftalık HİZENTRA infüzyonu almıştır. Klinik çalışmalar süresince HİZENTRA alan deneklerde etkililik periyodu boyunca herhangi bir ciddi bakteriyel enfeksiyon rapor edilmemiştir.

KİDP

KİDP'si olan hastalarda HİZENTRA'nın güvenlilik, etkililik ve tolerabilitesi çok merkezli, çift körlü, randomize, plasebo-kontrollü, paralel gruplu bir faz 3 PATH (Polinötropati ve Hizentra ile Tedavisi)

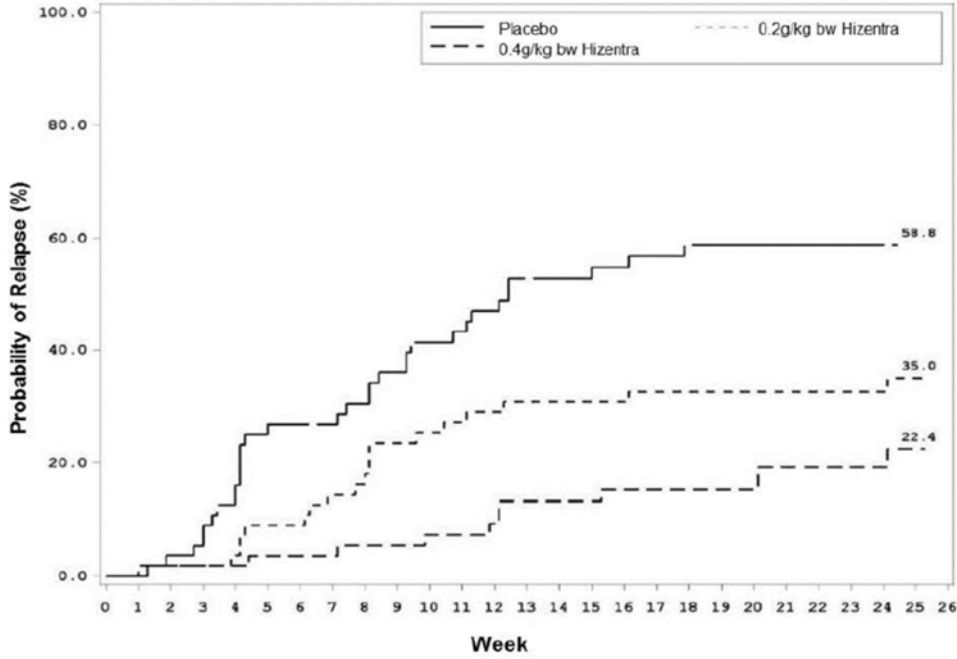
çalışmasında değerlendirilmiştir. IVIg ile daha önceden tedavi edilen ve yanıt veren, kesin veya muhtemel KİDP'si olan 172 hasta haftalık 0.2 g/kg vücut ağırlığı HİZENTRA, haftalık 0.4 g/kg vücut ağırlığı HİZENTRA veya plasebo gruplarına randomize edilmiştir ve ardından 24 hafta süreyle takip edilmişlerdir. Ortalama maruziyet süresi 0.2 g/kg vücut ağırlığı HİZENTRA grubunda 118.9 gün ve 0.4 g/kg vücut ağırlığı HİZENTRA grubunda 129 gün olmuştur (her bir grupta maksimum maruziyet sırasıyla 167 gün ve 166 güne kadar). Denekler genellikle paralel olarak 4 infüzyon bölgesi kullanmıştır (paralel olarak 8 bölgeye kadar). Toplamda, plasebo grubunda 57 deneye 1514 infüzyon, 0.2 g/kg vücut ağırlığı HİZENTRA grubunda 57 deneye 2007 infüzyon ve 0.4 g/kg vücut ağırlığı HİZENTRA grubunda 58 deneye 2218 infüzyon uygulanmıştır (toplamda 5739 infüzyon).

Primer etkililik sonlanma noktası KİDP relapsına sahip deneklerin yüzdesi (başlangıç ile karşılaştırıldığında ayarlanan İnflamatuvar Nöropati Vakası ve Tedavisi [INCAT] skorunda ≥ 1 nokta artışı olarak tanımlanmıştır) veya HİZENTRA tedavi periyodundan başka herhangi bir nedenle geri çekilen hastaların yüzdesi olmuştur.

Her iki HİZENTRA dozu, primer sonlanma noktası açısından plaseboya üstünlük göstermiştir. HİZENTRA ile tedavi edilen deneklerin istatistiksel olarak anlamlı daha az bir yüzdesi, 0.4 g/kg vücut ağırlığı için % 32.8 ve 0.2 g/kg vücut ağırlığı için % 38.6, plasebo ile tedavi edilen deneklerin % 63.2'si ile karşılaştırıldığında, KİDP relapsına sahiptir veya başka nedenlerle geri çekilmiştir (sırasıyla $p < 0.001$ veya $p = 0.007$). Yalnızca relaps dikkate alındığında; KİDP relaps oranları, % 56.1'lik plasebo oranı ile karşılaştırıldığında, 0.4 g/kg vücut ağırlığı HİZENTRA için % 19.0 ve 0.2 g/kg vücut ağırlığı HİZENTRA için % 33.3 olmuştur (sırasıyla $p < 0.001$ veya $p = 0.012$). Buna göre; 24 haftalık tedavi periyodu boyunca, HİZENTRA % 0.4 g/kg vücut ağırlığı ve 0.2 g/kg vücut ağırlığı gruplarında sırasıyla deneklerin % 81 ve % 67'sinde relapsı önlerken; plasebo grubunda deneklerin % 44'ün relapssız kalmıştır.

KİDP relaps süresi (Şekil 2) değerlendirilmiş ve Kaplan-Meier tahminleri esas alınarak ilgili KİDP relaps olasılıkları plasebo için % 58.8, 0.2 g/kg vücut ağırlığı HİZENTRA için % 35.5 ve 0.4 g/kg vücut ağırlığı HİZENTRA için % 22.4 olmuştur. Plasebo ile karşılaştırıldığında düşük doz ve yüksek doz için tehlike oranı (% 95 güven aralığı) sırasıyla 0.48 (0.27, 0.85) ve 0.25 (0.12, 0.49) olmuştur. 0.2 g/kg vücut ağırlığı HİZENTRA ve 0.4 g/kg vücut ağırlığı HİZENTRA grupları arasında gözlemlenen fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Şekil 2: KİDP Relapsı için Kaplan-Meier Zaman Grafiği



Etkililik skorlarında (INCAT skoru, ortalama kavrama gücü ve Medikal Araştırma Konseyi toplam skoru), placebo grubundaki denekler kötüleşirken, her iki HİZENTRA dozu grubundaki denekler stabil kalmıştır. Yüksek doz HİZENTRA grubundaki denekler Rasch-yerleşik Genel Engellilik Ölçeği (R-ODS) Yüzde Birlik Skoru'nda stabil kalmıştır. Her iki HİZENTRA doz grubundaki denekler elektrofizyoloji parametrelerinde stabil kalmıştır.

Bir faz 3, çok merkezli, 48 haftalık açık etiketli genişletme çalışmasına, PATH çalışmasından KİDP'li 82 hasta dahil edilmiştir. Genişletme çalışması, haftalık 0.2 g/kg vücut ağırlığı ve 0.4 g/kg vücut ağırlığı dozlarında uygulanan HİZENTRA idame tedavisinin uzun dönem etkililik ve güvenliliğini araştırmıştır. Çalışma tasarımı nedeniyle, aynı denekler çalışma sırasında her iki dozu da alabilir; etkililik değerlendirme periyodu boyunca 72 denek 0.4 g/kg ve 73 denek ise 0.2 g/kg doz almıştır. Ortalama etkililik değerlendirme periyodu 0.2 g/kg vücut ağırlığı grubunda 125.8 gün (aralık: 1-330) iken, ve 0.4 g/kg vücut ağırlığı grubunda ise 196.1 gündür (aralık: 1-330). 0.4 g/kg vücut ağırlığı dozunda herhangi bir relaps olmaksızın pivotal PATH çalışmasını tamamlayan ve genişletme çalışmasında başlangıçta bu dozu alan hastaların relaps oranı % 5.6 (1/18 hasta) olmuştur. PATH genişletme çalışmasında 0.4 g/kg vücut ağırlığı alan tüm hastaların % 9.7'sinde (7/72 hasta) relaps meydana gelmiştir. 0.2 g/kg vücut ağırlığı dozunda herhangi bir relaps olmaksızın PATH çalışmasını tamamlayan ve genişletme çalışmasında başlangıçta bu dozu alan hastaların relaps oranı % 50 (3/6 hasta) olmuştur. Genişletme çalışmasında 0.2 g/kg vücut ağırlığı alan tüm hastaların % 47.9'unda (35/73 hasta) relaps meydana gelmiştir.

PATH çalışmasını tamamlayan ve genişletme çalışmasında 0.4 g/kg vücut ağırlığından 0.2 g/kg vücut ağırlığındaki düşük doza titre edilen hastaların % 67.9'unda (19/28 hasta) herhangi bir relaps meydana gelmemiş olup; relaps meydana gelen 9 hastanın tamamı 0.4 g/kg vücut ağırlığı dozu ile tedavi sonrası 4 hafta içerisinde iyileşmiştir. Genişletme çalışmasında hiç relaps yaşamayan hastalar için; kavrama kuvveti, MRC toplam skoru ve R-ODS yüzde birlik skoru bazal değer ile karşılaştırıldığında sabit kalmıştır.

Pediyatrik popülasyon

HİZENTRA'nın güvenliliği ve etkililiği yaşları 2 – 18 arasında değişen pediyatrik hastalarda kanıtlanmıştır. HİZENTRA yaşları 2 – <12 arasında değişen PID'li 54 pediyatrij hasta ve 12 – <18 arasında değişen PID'li 45 hastada değerlendirilmiştir. Yetişkin deneklerle karşılaştırıldığında; farmakokinetik, güvenlilik ve etkililik profilleri bakımından herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. İstenen serum IgG seviyelerine ulaşmak için herhangi bir pediyatrik-spesifik doz gerekliliklerine ihtiyaç duyulmamıştır. PID'li yetişkin ve pediyatrik çalışma hastaları arasında farmakodinamik özelliklerde herhangi bir fark gözlenmemiştir.

HİZENTRA klinik çalışmalarda KİDP'si olan ve 18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda değerlendirilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon

65 yaşından büyük ve 18 – 65 yaş arası PID hastaları arasında güvenlilik veya etkililikte herhangi bir genel farklılık gözlenmemiştir. Klinik çalışmalarda, HİZENTRA 65 yaşından büyük ve PID'li 9 hastada değerlendirilmiştir.

65 yaşından büyük KİDP'li hastalar ve 18 – 65 yaş arasındaki KİDP'li hastalar arasında güvenlilik veya etkililik bakımından herhangi bir genel farklılık gözlenmemiştir. KİDP'li hastalarla gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, 65 yaşından büyük 61 denek HİZENTRA ile tedavi edilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

SCIg alımı, lokal bölgeden lenf sistemine, ardından vasküler boşluğa difüzyon aracılığı ile sağlanır

Dağılım:

HİZENTRA'nın subkutan uygulamasını takiben; pik serum seviyelerine yaklaşık 2 gün sonra ulaşılır. Toplam serum IgG, IgG alt sınıfları ve spesifik IgG'lerin serum konsantrasyonları, doz aralığı boyunca stabildir.

Biyotransformasyon:

IgG ve IgG kompleksleri retikuloendotelial sistemin hücrelerinde parçalanır.

Eliminasyon:

Yarılanma ömrü, özellikle primer immün yetmezlikte, hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

PID

HİZENTRA ile gerçekleştirilen bir klinik çalışmada (n=46); denekler haftalık 0.06 – 0.24 g/kg vücut ağırlığı medyan doz alırken, 29 haftalık bir periyod boyunca kesintisiz dip seviyelerine (medyan 8.1 g/L) ulaşmışlardır.

Ampirik Popülasyon Farmakokinetik modelleri ile gerçekleştirilen simülasyonlar; idame tedavisi boyunca HİZENTRA subkutan olarak her iki haftada bir haftada iki kez uygulanırsa, karşılaştırılabilir IgG maruziyet seviyelerinin (C_{maks} , $AUC_{0-14gün}$, C_{min} , 14 gün) sağlanabildiğini öne sürmektedir.

Bu simülasyonlar aynı zamanda; HİZENTRA'nın haftalık idame dozu haftada birden daha sık orantılı miktarlarda uygulandığında (örn. haftada 2 kez, haftada 3 kez, haftada 5 kez veya günlük), karşılaştırılabilir serum IgG dip seviyelerine ulaşıldığını da öne sürmektedir.

Atlanılan 2-3 günlük doz simülasyonu, devamlı olarak alınan günlük dozla karşılaştırıldığında medyan serum IgG seviyelerinde \leq % 4'lük bir azalma ile sonuçlanmıştır. Günlük dozlamaya yeniden başlandığında atlanılan dozları değiştirerek, medyan konsantrasyon profili 2-3 günde iyileşmiştir. Ancak; günlük dozlama tekrar başlandığında atlanılan dozlar değiştirilmezse, IgG dip seviyelerinin kararlı duruma dönmesi 5-6 hafta kadar sürmüştür.

KİDP:

PATH çalışmasında (N=172); denekler haftalık sırasıyla 0.2 g/kg vücut ağırlığı ve 0.4 g/kg vücut ağırlığı doz alırken, 24 haftalık bir periyod boyunca kesintisiz dip seviyelerine ulaşmışlardır. 0.4 g/kg vücut ağırlığı grubunda HİZENTRA tedavisinden sonra ortalama (SD) IgG dip konsantrasyonu 20.6 (3.24) g/L ve 0.2 g/kg vücut ağırlığı grubunda ise 15.4 (3.06) g/l olmuştur. PATH çalışmasında Popülasyon Farmakokinetik modelleri ile gerçekleştirilen simülasyonlar; KİDP hastalarında iki haftada bir haftada iki defa HİZENTRA dozu uygulandığında, karşılaştırılabilir bir IgG maruziyetine ulaşıldığını öne sürmektedir. Bu simülasyonlar aynı zamanda; KİDP hasta popülasyonunda HİZENTRA'nın haftalık idame dozu birkaç doza bölünerek daha sık uygulandığında (haftada 2 – 7 defa), buna uygun olarak karşılaştırılabilir bir IgG maruziyeti elde edildiğini de öne sürmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Yetişkin ve pediyatrik çalışma PID hastaları arasında farmakokinetik parametrelerde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

HİZENTRA, KİDP'si olan 18 yaşından küçük hastalarda klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaşından büyük KİDP hastaları ve 18 – 65 yaş arasındaki PID hastaları arasında farmakokinetik parametrelerde herhangi bir genel farklılık gözlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İmmüoglobulinler insan vücudunun normal bir bileşenidir. L-prolin, fizyolojik, esansiyel olmayan bir amino asittir.

HİZENTRA'nın güvenliliği, yardımcı madde L-proline özel referansla çeşitli klinik öncesi çalışmalarda değerlendirilmiştir. Klinik dışı veriler güvenlilik farmakolojisi ve toksisite çalışmaları temelinde insanlarda özel risk ortaya koymamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-prolin
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su
Sodyum Hidroksit (pH ayarlama için)
Hidroklorik asit (pH ayarlama için)

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları yapılmadığından dolayı; bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

30 ay.

Flakon açıldıktan sonra, çözelti derhal kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Dondurmayınız.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

Tıbbi ürünün açıldıktan sonraki saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Tıpalı (halobütil), kapaklı (alüminyum kırma) ve açma diskli (plastik) 50 mL (10 g) çözelti içeren Tip I cam flakon

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

HİZENTRA tek kullanımlık flakonlarda sunulur. Çözelti koruyucu içermediği için, HİZENTRA flakon açıldıktan sonra derhal kullanılmalıdır.

Çözelti kullanılmadan önce oda veya vücut sıcaklığına getirilmelidir.

Çözelti berrak ve açık sarı-açık kahve rengi olmalıdır.
Bulanık ya da tortulu çözeltiler kullanılmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

CSL Behring Biyoterapi İlaç
Dış Ticaret Anonim Şirketi
Üsküdar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2021/103

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.04.2021
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ