

## 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

GAMUNEX-C % 10 200 mL IV/SC enjeksiyon için çözelti içeren flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

İnsan immünoglobülin\* 20 g

\*Proteinin en az % 98'i, en az % 90'ı monomer olan gama IgG'nin elektroforetik hareketini göstermelidir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

IV/SC enjeksiyon için çözelti içeren flakon

Çözelti berrak ya da opalesan renksiz veya soluk sarı renktedir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- İmmun yetmezlik durumlarında replasman tedavisi için;
  - Antikor üretiminin bozulduğu primer (konjenital) immün yetmezliklerde,
  - Kronik Lenfositik Lösemi tanısı olup, hipogammaglobulinemisi bulunan ve profilaktik antibiyotiklerin yetersiz kaldığı, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda,
  - Multipl Miyelom tanısı olup hipogammaglobulinemisi bulunan ve pnömokok immünizasyonun yetersiz kaldığı tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda,
  - Konjenital AIDS ve tekrarlayan enfeksiyonların görüldüğü çocuklar ve adölesanlarda,
  - Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrasında hipogammaglobulinemi gelişen olgularda,

- İmmünomodülatuar etki için;
  - Kanama riski yüksek olan veya cerrahi müdahale öncesi trombosit sayısının yükseltilmesi gereken immün trombositopeni (ITP) olgularında,
  - Guillain-Barré sendromunda,
  - Kawasaki hastalığında,
  - Multifokal motor nöropati hastalığında,
  - Kronik Enflamatuar Demiyelinizan Polinöropatinin akut tedavisinde (KIDP),
  - Bulber tutulumu olan Myastenia Gravis tedavisinde uygulanır.

#### **4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

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

##### ***Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:***

Pozoloji ve uygulama sıklığı endikasyona göre değişir.

Replasman tedavisinde hastadaki farmakokinetik ve klinik yanıtı bağlı olarak dozun bireysel ayarlanması gerekebilir. Bir rehber olarak aşağıdaki doz şemaları verilmektedir.

##### **Primer immün yetmezliklerde replasman tedavisi**

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

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

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

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.

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

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

***Konjenital AIDS ve tekrarlayan enfeksiyonların görüldüğü çocuklar ve adölesanlarda;***

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

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

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

***Primer immün trombositopeni***

İki alternatif doz şeması vardır:

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

Relaps olduğunda tedavi tekrarlanabilir.

***Guillain-Barré sendromunda***

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 1g/kg total doz 1-2 günde verilir ve 2 ay sonunda yanıt alınmazsa 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 sonuçlarına göre ayarlanır.

### **Uygulama şekli:**

İntravenöz olarak uygulanmalıdır. Sadece Primer İmmün Yetmezlik endikasyonu için subkutan olarak da uygulanabilir.

### **İntravenöz uygulama:**

İnsan normal immünglobulini ilk 30 dakikada 0,3 mL/kg/saat hızıyla intravenöz olarak uygulanmalıdır. Hasta tarafından iyi tolere edilirse uygulama hızı kademeli olarak maksimum saatte 4,8 mL/kg'a kadar arttırılabilir (bkz. Bölüm 4.4). Sınırlı sayıda hastadan elde edilen klinik veriler, yetişkinlerdeki 4,8 mL/kg/saat'lik bir infüzyon hızını iyi tolere edebilen primer immün yetmezlik (PIY) hastalarının, 7.2 ml/kg/saat infüzyon hızını tolere edebildiklerini göstermiştir. Kullanımla ilgili daha ayrıntılı bilgi için lütfen Bölüm 4.4'e bakınız.

Eğer infüzyon öncesi seyreltme gerekli olursa IVIG, 50 mg/mL'lik son konsantrasyona ulaşana kadar (% 5 immünglobulin) % 5 glukoz çözeltisi ile seyreltilir. GAMUNEX-C'nin dilüsyonu sırasında aseptik teknikler kullanılmalıdır. Seyreltme konusunda ayrıntılı bilgi için Bölüm 6.6'ya bakınız.

GAMUNEX-C'nin % 5'lik glukoz çözeltisi ile dilüe edilmesi durumunda, diyabetik hastalarda çözeltideki glukoz düzeyi dikkate alınmalıdır.

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

Preparat kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirilmelidir.

Çözeltiler uygulanmadan önce partikül ve renk değişimi açısından kontrol edilmelidir. Partikül ve renk değişimi gözlenmesi halinde preparat kullanılmamalıdır. Sadece berraktan opalesana ve renksizden açık sarıya kadar olan solüsyonlar kullanılmalıdır.

Ambalaj kabına girildiğinde içerik, flakona giriş esnasındaki bakteriyel enfeksiyon riskinden dolayı hemen kullanılmalıdır.

### **Subkutan uygulama:**

Doz hastanın GAMUNEX-C tedavisi ve serum IgG dip düzeylerine karşı klinik tepkisi baz alınarak kişiselleştirilmelidir. Hastanın en son IVIg infüzyonundan bir hafta sonra GAMUNEX-C tedavisine başlanmalıdır. "Haftalık Başlangıç Dozu" altındaki detaylara bakınız. Tedaviyi IVIg'den GAMUNEX-C'ye çevirmeden önce ileriki doz ayarlamalarında yol göstermesi için hastanın serum IgG dip düzeylerini öğreniniz. "Doz Ayarlama" altındaki detaylara bakınız.

GAMUNEX-C'nin Haftalık Başlangıç Dozunu ayarlamak için aylık IVIg dozunu bir haftalık eşdeğerine dönüştürün ve bir doz ayarlama faktörü kullanınız. Amaç, önceki IVIg tedavisinin serum IgG maruziyetinin altında olmayacak şekilde sistemik bir serum IgG maruziyetine (Konsantrasyon-Süre Eğrisi Altındaki Alan [EAA]) ulaşmak olacaktır. Hasta daha önce IV GAMUNEX-C ile tedavi edilmemişse haftalık IVIg dozunu 1.37 ile çarparak ve hastanın eski IVIg tedavi aralığı baz alındığında bu dozu haftalık dozlara bölerek dönüştürünüz. Hastanın klinik tepkisini izleyin ve buna göre dozu ayarlayınız.

Haftalık Başlangıç Dozu:

GAMUNEX-C'nin derialtı uygulamasının haftalık başlangıç dozunu hesaplamak için eski IVIg dozunu gram olarak 1.37 doz ayarlama faktörü ile çarpın, sonra bunu hastanın IVIg tedavisi sırasındaki dozların arasındaki hafta sayısına bölün (örn. 3 ya da 4).

$$\text{Başlangıç SC dozu} = \frac{1.37 \times \text{eski IVIg dozu (gram olarak)}}{\text{IVIg dozları arasındaki hafta sayısı}}$$

GAMUNEX-C dozunu (gram olarak) mililitreye (mL) dönüştürmek için (gram olarak) hesaplanan dozu 10 ile çarpın.

Doz ayarlama:

Arzulanan klinik tepkiye ve serum IgG dip düzeyine ulaşmak için doz zamanla ayarlanabilmektedir. Bir doz ayarlamasının gerekli olup olmadığını tespit etmek için en erken IVIg'den derialtına geçişten sonraki 5 hafta içinde hastanın IVIg'deki serum IgG dip düzeyini ölçünüz. Haftalık SC tedavisindeki hedef serum IgG dip düzeyinin son IVIg dip düzeyinin 340 mg/dL fazlası olduğu tasarlanmaktadır. Başka doz ayarlamalarının gerekli olup olmadığını tespit etmek için hastanın IgG dip düzeyini her 2 ila 3 ayda bir izleyiniz.

Dip düzeyi bazında dozu ayarlamak için hastanın serum IgG dip düzeyinin hedeflenen IgG dip düzeyinden farkını (mg/dL olarak) hesaplayın (en son IVIg dip düzeyi+ 340 mg/dL). Sonra bu farkı Tablo 1'de bulun ve hastanın vücut ağırlığı bazında haftalık dozu yükseltmek ya da düşürmek için karşılık gelen miktarı (mL olarak) bulun. **Bununla birlikte hastanın klinik tepkisi doz ayarlama öncelikli olarak dikkat edilecek nokta olmalıdır.**

**Tablo 1: Hedeflenen Serum IgG Dip Düzeyinden Farkı (±mg/dL) baz alınarak Haftalık Derialtı Dozunun Ayarlanması (± mL).**

Hedeflenen IgG Dip Düzeyinden Farkı(mg/dL)	Vücut Ağırlığı (kg)												
	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
	Doz Ayarlama (Haftalık mL)*												
50	1	1	2	3	3	4	5	6	7	8	8	9	10
100	2	3	3	5	7	8	10	12	13	15	17	18	20
150	3	4	5	8	10	13	15	18	20	23	25	28	30
200	3	5	7	10	13	17	20	23	27	30	33	37	40
250	4	6	8	13	17	21	25	29	33	38	42	46	50
300	5	8	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
350	6	9	12	18	23	29	35	41	47	53	58	64	70
400	7	10	13	20	27	33	40	47	53	60	67	73	80
450	8	11	15	23	30	38	45	53	60	68	75	83	90
500	8	13	17	25	33	42	50	58	67	75	83	92	100

\*mL olarak doz ayarlama, serum IgG dip düzeyinin derialtı GAMUNEX-C uygulama dozu artışlarına tepkisinin eğimine (haftalık 1 mg/ kg artış için yaklaşık 6.0 mg/dL) dayanmaktadır.

Örneğin 70 kg vücut ağırlığı olan bir hasta 900 mg/dL gerçek bir IgG dip düzeyine sahipse ve hedef düzey 1000 mg/dL ise bu 100 mg/dL'lik bir fark yaratacaktır. Dolayısıyla derialtı dozun haftalık dozu 12 mL yükseltilmelidir.

### **Hastanın klinik tepkisini izleyin ve gerektiğinde doz ayarlamasını tekrarlayın.**

Başka bir İmmün Globülin Derialtı (SCIg) ürününden GAMUNEX-C'ye geçen hastalar için dozaj gereksinimleri üzerine çalışma yapılmamıştır. GAMUNEX-C tedavisindeki bir hasta önceki SCIg tedavisine eşdeğer uygun bir klinik tepki ya da bir serum IgG dip düzeyi sağlamazsa hekim dozu ayarlamayı isteyebilir. Bu tür hastalar için Tablo 1 ayrıca arzulan SCIg dip düzeyine ulaşmak amacıyla doz ayarlama için kılavuz sağlamaktadır.

GAMUNEX-C'nin Primer immün yetmezlik endikasyonunda her infüzyon bölgesi için 20 mL/sa oranında zerk edilmesi tavsiye edilmektedir. Deri altı klinik çalışmasında her bir infüzyon bölgesi için uygulanan ortalama hacim 34 mL (17-69 mL) olmuştur ve infüzyonların büyük çoğunluğu her bir bölge için 20 mL/sa oranında uygulanmıştır. Y tüp ve diğer tüplerin kullanımı ile eşzamanlı olarak birden fazla uygulama bölgesi kullanılmıştır. Pek çok hastada karın ve bacak üst kısımları başta olmak üzere 4 infüzyon bölgesi kullanılmıştır. Kullanılan maksimum uygulama bölgesi 8'dir. Enjeksiyon yapılan bölgeler birbirinden en az 5 cm uzak olmalıdır.

### ***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 hastalarla 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.

#### ***Geriyatrik Popülasyon:***

IVIG tedavisi uygulanan hastalarda akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların çoğunda kişinin 65 yaş 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

- Daha önce immünoglobülin kullanımı sırasında anaflaktik reaksiyon veya şiddetli sistemik yanıt vermiş olan hastalarda kontrendikedir.
- GAMUNEX-C az miktarda IgA içerir. Selektif IgA yetmezliği olup IgA'ya karşı antikoru olduğu bilinen (anti-IgA antikoru) hastalarda GAMUNEX-C kontrendikedir.

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

#### Virüs güvenliği

**GAMUNEX-C, 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. GAMUNEX-C'de 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.**

**İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit B virüsü ve hepatit C virüsü gibi zarfı virüsler için alınan önlemler etkili kabul edilir. Parvovirüs B19 ve hepatit A gibi zarfı olmayan virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, gebelik (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi). İmmünoglobulinlerin, hepatit A veya parvovirüs B19 enfeksiyonları ile ilişkilendirilmemesinin muhtemel sebebi ürünün içerisinde bu enfeksiyonlara karşı bulunan antikorların koruyucu olmasıdır.**

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

**Hastaya GAMUNEX-C her uygulandığında, hastayla ürünün seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için, ürünün adı ve seri numarasının kaydedilmesi şiddetle önerilir.**

#### Genel

- Bazı advers ilaç reaksiyonları infüzyonun hızına bağlı olabilir.
- "Pozoloji ve Uygulama Şekli" kısmında tavsiye edilen infüzyon hızı takip edilmeli, hastalar dikkatle izlenmeli ve infüzyon periyodu boyunca oluşabilecek herhangi bir semptom için dikkatle gözlenmelidir.

- Hastalar, infüzyonun tamamlanmasını takip eden en az 20 dakika boyunca gözlenmelidir.
- Aşağıdaki durumlarda bazı advers ilaç reaksiyonları daha sık görülebilir:
  - Yüksek infüzyon hızı,
  - IgA eksikliği olan veya olmayan, hipo veya agammaglobülinemili hastalarda,
  - İnsan normal immünoglobülini ilk defa alan hastalarda veya nadiren insan normal immünoglobülini değiştirildiğinde veya ilk infüzyondan sonra uzun bir ara verilmişse.
- Potansiyel komplikasyonlardan korunabilmek için:
  - İnsan normal immünoglobuline karşı duyarlı olmayan hastalarda başlangıçta preparatı yavaş infüzyon ile uygulayınız (0,3 mL/kg/saat).
  - Hastalar infüzyon süresince dikkatle takip edilmelidir. Özellikle, daha önce insan normal immünoglobülini infüzyonu uygulanmamış, farklı bir preparat uygulanmış ya da daha önceki infüzyondan sonra uzun süre geçmiş hastalar, potansiyel istenmeyen etkilerin belirtilerini tespit etmek için ilk infüzyon süresince ve infüzyondan sonraki ilk saat boyunca dikkatle izlenmelidir. Diğer tüm hastalar da uygulamadan sonra en az 20 dakika süreyle izlenmelidir.
  - Düşük şeker diyetinde olan hastalar ve diyabetliler, gizli şekeri olan hastalar için infüzyon öncesi dilüsyon için glukoz çözeltisi kullanımı dikkatle düşünülmelidir.
  - Hematom oluşma riski nedeniyle ITP hastalarında GAMUNEX-C subkutan uygulanmamalıdır.
- IVIg uygulanan tüm hastalarda aşağıdaki konular dikkatle değerlendirilmelidir:
  - IVIg infüzyonundan önce yeterli hidrasyonun sağlanması,
  - İdrar miktarının ve serum kreatinin düzeylerinin incelenmesi,
  - Beraberinde Henle kıvrımına etki eden diüretiklerin kullanımından kaçınılması.

#### Hipersensitivite

- Gerçek aşırı duyarlılık reaksiyonları çok nadirdir ve çok seyrek olarak anti-IgA yetmezlikli vakalarda görülmektedir.
- IVIg, IgA eksikliğinin ilişkili tek anormallik olduğu selektif IgA eksikliği olan hastalarda endike değildir.
- İnsan normal immünoglobülini, daha önce insan normal immünoglobülin tedavisini tolere edebilmiş hastalarda bile, nadiren anafilaktik reaksiyonla birlikte kan basıncını düşürebilir.

#### Tromboembolik olaylar

- IVIg uygulaması ile miyokard infarktüsü, serebral vasküler olay (inme dahil), pulmoner emboli ve immünoglobülinin yüksek akış hızı nedeniyle kan viskozitesinde görülen göreceli artışa bağlı olduğu sanılan, derin ven trombozu gibi tromboembolik vakalar arasındaki bağlantıyı gösteren klinik kanıtlar mevcuttur.
- Obez hastalarda ve ileri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus, uzun süreli immobilizasyon, ciddi hipovolemi, kan viskozitesinde artışa yol açan hastalık ve vasküler hastalık ya da trombotik atak öyküsü, edinsel ya da kalıtsal trombofilik bozukluklar gibi trombotik olay

açısından önceden var olan risk faktörlerini taşıyan hastalarda, IVIg reçetelenip infüzyonu uygulanırken dikkatli hareket edilmelidir.

Tromboembolik advers reaksiyon riski olan hastalarda, IVIg minimum doz ve infüzyon hızı ile uygulanmalıdır.

#### Akut Böbrek yetmezliği

- IVIg ürünleri ile meyilli hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu, akut böbrek yetmezliği, ozmotik nefroz ve ölüm meydana gelebilir.
- IVIg tedavisi uygulanan hastalarda akut böbrek yetmezliği gelişebildiği bildirilmiştir. Bu olguların çoğunda daha önceden bir böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, hipovolemi, hiperproteinemi ya da aşırı kilo bulunması, önceden nefrotoksik ilaç kullanım öyküsü veya kişinin 65 yaşın üzerinde olması gibi risk faktörleri olduğu bildirilmiştir.
- Böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmesi durumunda IVIg infüzyonunun durdurulması düşünülmelidir.
- Böbrek fonksiyon bozukluğu ya da böbrek yetmezliğinin değişik IVIg preparatlarının kullanımıyla ilişkili olabileceği bildirilmiş olmasına rağmen, olguların çoğundan, stabilizasyon amacıyla sukroz içeren preparatlar sorumlu tutulmaktadır. Risk altındaki hastalarda, sukroz içermeyen preparatların kullanımı düşünülmelidir. GAMUNEX-C sukroz, maltoz veya glukoz içermemekte olup, stabilizatör olarak doğal bir amino asit olan glisin ihtiva etmektedir.
- Akut renal yetmezlik veya tromboembolik istenmeyen etki riski bulunan hastalarda, IVIg preparatları uygulanabilir en düşük infüzyon hızında ve dozunda kullanılmalıdır.

#### Hiperproteinemi

GAMUNEX-C'yi de içeren IVIg tedavisi uygulanan hastalarda hiperproteinemi, artan serum viskozitesi ve hiponatremi ortaya çıkabilir. Bu da gerçek hiponatremiyi, azalmış serum ozmolalitesi veya artmış osmolar açıklığın eşlik etmesi ile ilişkilendirilen psödohiponatremiden ayırt etmede klinik olarak önemlidir. Çünkü psödohiponatremili hastalarda serum içermeyen suyu azaltmayı amaçlayan tedavi; hacim azalması, serum viskozitesinde daha fazla bir artışa ve tromboembolik olaylar için olası bir eğilime neden olabilmektedir.

#### Aseptik Menenjit Sendromu (AMS)

AMS, GAMUNEX-C'yi de içeren IVIg tedavisi sırasında seyrek olarak ortaya çıkabilir. IVIg tedavisinin kesilmesi birkaç gün içerisinde AMS'de sekelsiz bir iyileşme ile sonuçlanmıştır. Sendrom genellikle, IGIV tedavisini izleyen birkaç saat ile iki gün içerisinde başlar. AMS aşağıdaki semptomlar ve işaretler ile karakterizedir: Şiddetli baş ağrısı, ense sertliği, sersemlik, ateş, fotofobi, ağrılı göz hareketleri, mide bulantısı ve kusma. Beyin omurilik sıvısı (BOS) çalışmaları, çoğunlukla granülositik serilerden, mm<sup>3</sup> başına birkaç bin hücreye kadar pleositozla ve birkaç yüz mg/dL'ye kadar artan protein düzeyleri ile sıklıkla pozitif iken, kültür sonuçları negatiftir. Menenjite yol açan diğer nedenleri belirlemek için bu tür semptom ve işaretleri gösteren hastalar üzerinde BOS çalışmaları da içeren kapsamlı bir nörolojik

inceleme yürütülmelidir. AMS, IVIg'in yüksek dozları (2 g/kg) ve/veya hızlı infüzyonu ile ilişkili olarak daha sık ortaya çıkabilir. Kadın hastalar ya da migren öyküsü olan hastalar AMS için yüksek risk taşımaktadır.

## Hemoliz

GAMUNEX-C'nin de dahil olduğu IVIg ürünleri, hemolizinler gibi davranabilen kan grubu antikorları içerebilir ve pozitif direkt antiglobülin reaksiyonuna ve nadiren hemolize neden olan kırmızı kan hücrelerinin immünglobülinle in vivo kaplanmasına yol açar. Artan kırmızı kan hücrelerinin sekestrasyonuna bağlı olarak IVIg tedavisi sonrasında gelişebilen gecikmiş hemolitik anemi ve intravasküler hemoliz ile uyumlu akut hemoliz bildirilmiştir. Hemolizin klinik işaretleri ve semptomları için hasta takip edilmelidir. GAMUNEX-C infüzyonu sonrasında hemolize dair işaret ve/veya semptomlar oluşursa, uygun doğrulayıcı laboratuvar testleri uygulanmalıdır.

Takip eden risk faktörleri hemoliz gelişimi ile ilişkilidir: yüksek dozlar ( $\geq 2$  g/kg) , tek bir uygulama veya birkaç güne bölünmüş olarak verilen; 0 olmayan kan grubu; ve altta yatan inflamatuvar durum (örneğin, yükselmiş C-reaktif protein ya da eritrosit sedimentasyon hızı). Primer immün yetmezlik dışındaki endikasyonlar için yüksek doz alan 0 olmayan kan grubu hastalarında yüksek takip önerilmektedir. Primer immün yetmezlik için replasman tedavisi verilen hastalarda hemoliz nadiren bildirilmiştir. Özellikle anemi öyküsü olan ve/veya kardiyovasküler veya pulmoner riski olan hastalar hemolitik anemi belirtiler yönünden yakından izlenmelidir.

Hemoliz ile ilişkili ölümcül sonuçlanan renal disfonksiyon/böbrek yetmezliği izole vakalar meydana gelmiştir.

## Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI)

GAMUNEX-C'nin de dahil olduğu IVIg ürünleri ile tedavinin ardından, hastalarda çok nadir nonkardiyojenik pulmoner ödem meydana gelebilir. TRALI; ciddi solunum sıkıntısı, pulmoner ödem, hipoksemi, normal sol ventrikül fonksiyonu ve ateş ile karakterizedir. Semptomlar tipik olarak, tedaviden sonraki 1-6 saat içerisinde ortaya çıkar.

Hastalar, pulmoner advers reaksiyonlar için gözlemlenmelidir. Eğer TRALI'den şüphe edilirse, hem ürün, hem de hasta serumunda anti-nötrofil ve anti-HLA antikorları için uygun testler yapılmalıdır. TRALI, yeterli ventilasyon desteğine sahip oksijen tedavisi uygulanarak tedavi edilebilir.

## Pediyatrik popülasyon

Sınırlı veri mevcut olmasına rağmen, aynı uyarılar, önlemler ve risk faktörlerinin pediyatrik popülasyon için geçerli olması beklenmektedir. Pazarlama sonrası raporlarda, çocuklarda IVIg yüksek doz endikasyonlarının, özellikle Kawasaki hastalığı, çocuklarda diğer IVIg endikasyonlarına kıyasla, hemolitik reaksiyonların bildirilme oranının artmasıyla ilişkili olduğu gözlenmiştir.

Hekimler, hemolizden şüpheleniliyorsa, IVIg tamamlandıktan 24 ila 48 saat sonra hemoglobin seviyelerini izlemeyi şiddetle dikkate almalıdırlar. Yeniden tedavi gerekliyse, bir

sonraki IVIg dozundan bir hafta sonra, hemoliz şüphesi varsa, hemoglobin seviyelerinin izlenmesi şiddetle önerilir. Aileler, çocuklarında solukluk, uyuşukluk, koyu idrar, dispne veya çarpıntı gibi hemoliz belirtileri gelişirse, doktorlarına danışmaları için bilgilendirilmelidir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

GAMUNEX-C'nin infüzyonunun kendi başına, hastanın almakta olabileceği başka bir ilaç ile karıştırılmadan ayrı olarak verilmesi önerilmektedir.

GAMUNEX-C, başka bir üreticinin üretmiş olduğu intravenöz immün globülin preparatı ile karıştırılmamalıdır.

GAMUNEX-C, izotonik tuzlu su ile uyumluluk göstermemektedir. Sulandırma yapılması gerekiyor ise GAMUNEX-C sudaki % 5 Dekstroz çözeltisi ile sulandırılmalıdır.

GAMUNEX-C ile herhangi bir spesifik etkileşim çalışması yapılmamıştır. Bununla beraber, uzun süreli klinik tecrübeye dayanarak, diğer tedavi amaçlı ürünlerle ilgili bir etkileşim bildirilmemiştir.

Canlı virüs aşılı ile etkileşim:

İmmünoglobülin verilmesi, en az 6 hafta ve en çok 3 aya kadar, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve su çiçeği gibi etkinliği azaltılmış canlı aşılıların aktivesini azaltabilir. Bu ilacın uygulanmasından sonra, aşılama yapılana kadar en az 3 aylık bir ara verilmelidir.

Kızamık aşısı için bu aktivite azalmasının 1 yıla kadar bir süre olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle kızamık aşısı olanların antikor seviyelerini kontrol ettirmeleri gerekmektedir.

Serolojik testlerde etkileşim:

İmmünoglobulin infüzyonundan sonra, değişik pasif antikorların hastanın kanında geçici olarak bulunması serolojik testlerde yanıltıcı pozitif sonuçlar verebilir.

Antikorların eritrosit antijenlerine pasif geçişi, örneğin antikor kırmızı hücre allo-antikorlar için olan bazı serolojik testlerle (Coombs test), retikülosit sayımı ve haptoglobulin ile etkileşebilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel Tavsiye**

Gebelik Kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon)**

GAMUNEX-C'nin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

### **Gebelik dönemi**

GAMUNEX-C'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya/doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

GAMUNEX-C'nin hamilelerde güvenli kullanımı kontrollü klinik çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Bu nedenle emziren annelerde dikkatli kullanılmalıdır. İmmüoglobulinler anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Ancak immüoglobulinlerin emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir olumsuz etki öngörülmemektedir. Aksine, anne sütüne geçerek yeni doğana koruyucu antikoların geçmesine katkıda bulunabilir.

### **Üreme yeteneği/fertilite**

GAMUNEX-C'nin üreme yeteneği ve fertilite üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

GAMUNEX-C bazı yan etkileri sebebiyle araç ve makine kullanım kabiliyetini etkileyebilir. Tedavi sırasında yan etkileri yaşayan hastalar, araç veya makine kullanmadan önce bunlar geçene kadar beklemelidirler.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

Güvenlik profilinin özeti

Ürperti, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, kusma, alerjik reaksiyonlar, bulantı, artralji, düşük kan basıncı ve orta şiddette bel ağrısı gibi advers reaksiyonlar zaman zaman ortaya çıkabilir.

Nadiren insan normal immüoglobulinler, hastanın önceki uygulamaya karşı aşırı duyarlılık göstermediği durumlarda bile, kan basıncında ani bir düşüşe ve izole edilmiş vakalarda anafilaktik şoka neden olabilir.

İnsan normal immüoglobulin ile reversibl aseptik menenjit ve nadir geçici deri reaksiyonları vakaları gözlemlenmiştir. Reversibl hemolitik reaksiyonlar, özellikle A, B ve AB kan grupları olan hastalarda gözlenmiştir. Nadiren, yüksek doz IVIg tedavisinden sonra transfüzyon gerektiren hemolitik anemi gelişebilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

Serum kreatinin seviyesinde artış ve/veya akut böbrek yetmezliği gözlenmiştir.

Çok seyrek: Miyokard enfarktüsü, inme, pulmoner embolizm, derin ven trombozları gibi tromboembolik reaksiyonlar.

Bulaşabilen ajanlar ile ilgili güvenilirlik için Bölüm 4.4'e bakınız.

İntravenöz immüoglobulin ürünleri için potansiyel istenmeyen etkilerin sıklığı aşağıdaki şekildedir.

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.)

## **GAMUNEX-C ile yapılan klinik çalışmalarda advers ilaç reaksiyonları sıklığı**

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Seyrek: Sinüzit

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek: Hemolitik anemi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Seyrek: Anksiyete

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Seyrek: Ses kısıklığı

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, hipotansiyon

Seyrek: Ateş basması

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Burun tıkanıklığı, faranjit, öksürük, hırıltılı solunum

Seyrek: Dispne

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Seyrek: Dispepsi

Bilinmiyor: Karın ağrısı, ishal, bulantı, kusma

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Ürtiker, dermatit, prurit, kızarıklık

Seyrek: Deri ekfoliasyonu, palmar eritem

### **Kas-iskelet ve bağ doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Artralji, sırt ağrısı, boyun ağrısı, omuz ağrısı

Seyrek: Miyalji, kas-iskelet tutulması

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Pireksi

Yaygın olmayan: Grip benzeri hastalık, kırgınlık, yorgunluk, ürperti, asteni, infüzyon yerinde reaksiyon

### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Beyaz kan hücre sayısında azalma

Seyrek: Hemoglobin azalması

## **Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar**

Seyrek: Kontüzyon

### 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Aşırı doz, özellikle yaşlılarda ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda sıvı birikimine ve hiperviskoziteye neden olabilir. Diyaliz gerektirebilir. Tedavi semptomatik olarak yapılmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: İmmünglobulinler (normal insan)

ATC-kodu: J06BA02

Etki mekanizması:

GAMUNEX-C, birçok enfeksiyöz ajana karşı geniş spektrumlu antikorlara sahip değiştirilmemiş immünglobülin G (IgG) içeren bir çözeltilidir. Mikroorganizmaların ve toksinlerin opsonizasyonu ve nötralizasyonu ispatlanmıştır.

GAMUNEX-C, normal popülasyonda bulunan IgG antikorlarını içerir. En az 1000 bağıştan toplanan materyalden hazırlanmıştır. GAMUNEX-C, doğal insan plazmasında bulunan IgG alt birimleri ile aynı oranda IgG alt birimlerin sahiptir. GAMUNEX-C'nin yeterli dozları, anormal derecede düşük IgG seviyelerini normal seviyeye getirebilir.

Çözelti 35 mEq/L (yaklaşık 0,35 mEq/g protein) tampon kapasitesine sahiptir. Bu nedenle, 1 g/kg vücut ağırlığı (10 mL /kg) doz, 0,35 mEq/kg vücut ağırlığı asit yüklemesine neden olur ve bu da kan tampon sistemi tarafından rahatlıkla nötralize edilebilir. Osmololite 258 mOsmol/kg solvan olup fizyolojik osmololiteye yakındır(285-295 mOsmol/kg).

İdame tedavisi dışındaki endikasyonlar için etki mekanizması tam olarak açıklanmamıştır, fakat immünoterapötik etkileri içerir.

Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatisi (KIDP) olan hastalarda GAMUNEX-C ile yapılan klinik çalışmalar:

Çift-kör, randomize, plasebo kontrollü GAMUNEX-C KIDP etkinlik çalışmasında (ICE çalışması), KIDP tedavisinde GAMUNEX-C'nin etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır. Toplamda 117 KIDP hastası üç haftada bir ya GAMUNEX-C ya da plasebo almak üzere randomize edildi. Yükleme dozu 2 g/kg BW iken; idame dozu 1 g/kg BW idi.

Yanıtlayıcı oranları (INCAT skorunda iyileşme ve 24 haftalık etkinlik süresi boyunca  $\geq 1$  iyileşmenin sürdürülmesiyle belirlendi), GAMUNEX-C grubunda (% 54), plasebo grubuna kıyasla (% 21,  $p = 0.0002$ ) anlamlı olarak daha yüksekti. MRC skoru ve kavrama gücü ile ölçülen kas gücünün yanı sıra ISS skoru ile ölçülen duyarlılık, plaseboya kıyasla GAMUNEX-C grubunda anlamlı olarak daha fazla iyileşmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 65 yaş üstü sınırlı hasta sayısı göz önüne alındığında, INCAT skoru ile kesin bir tedavi etkisi belirlenmemiştir; kavrama gücü için, GAMUNEX-C lehine istatistiksel olarak anlamlı bir tedavi etkisi gösterilmiştir.

Yanıt verenlerin yarısından azı yükleme dozundan sonra (3. hafta), ancak çoğu ikinci dozdan sonra cevap vermiştir (6. hafta). Yanıt vermeyenler, yine maksimum 24 haftalık tedavi için alternatif tedaviye geçirilmiştir.

Tüm yanıt verenler, GAMUNEX-C veya plasebo ile diğer bir 6 aylık idame tedavisi için uzatma fazında tekrar randomize edilmiştir. GAMUNEX-C'ye daha önce yanıt verenlerin gerçek relaps oranı, plaseboya randomize edilen hastalarda (% 42), GAMUNEX-C'a randomize edilenlerden (% 13,  $p = 0.012$ ) anlamlı olarak daha yüksekti.

ICE çalışması, KIDP tedavisinde GAMUNEX-C'nin kısa süreli ve uzun süreli etkinliğini göstermiştir.

Sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

#### Primer sonlanım ve ICE çalışmasının diğer sonuçları

	GAMUNEX-C	Placebo	p
Etkinlik süresi boyunca yanıtlayıcı oranı (primer sonlanım)	% 54	% 21	0,0002
Uzatma periyodunda relaps olasılığı	% 13	% 45	0,013
Kavrama gücü (kPA) <sup>1</sup> (referanstan değişiklik)			
Dominant el	13.2	1.5	0,0008
Dominant olmayan el	13.3	4.3	0,005
Kas gücü (MRC <sup>3</sup> toplam skor) <sup>1</sup> (referanstan değişiklik)	3.3	0.2	0,001
Duyarlılık (ISS <sup>4</sup> skor) <sup>2</sup> (referanstan değişiklik)	-1.2	0.2	0,021

<sup>1</sup> Pozitif şekil ile belirtilen gelişme

<sup>2</sup> Negatif şekil ile belirtilen gelişme

<sup>3</sup> MRC: Medikal Araştırma Konseyi

<sup>4</sup> ISS: INCAT Duyusal Toplam Skoru

Tescilli ürün zayıf asidik pH'a ayarlanmıştır. GAMUNEX-C düşük bir tamponlama kapasitesine sahip olduğundan, infüzyon sırasında kan tarafından hızla nötralize edilir. Yüksek dozlarda GAMUNEX-C uygulandıktan sonra bile, kanın pH'ında herhangi bir değişiklik kaydedilmemiştir. Osmolalite 258 mOsmol/kg çözeltilidir ve bu nedenle normal aralığa (285-295 mOsmol / kg) yakındır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

GAMUNEX-C içerisindeki immünooglobülin intravenöz uygulamadan sonra hastanın dolaşımında hemen ve tamamen biyoyararlanıma katılır. Plazma ve ekstravasküler sıvı arasında hızlı bir şekilde dağılır; yaklaşık 3-5 günde intravasküler ve ekstravasküler bölümler arasında bir dengeye ulaşılır.

### Emilim:

İntravenöz uygulama: İntravenöz uygulama sonrası, insan normal immünooglobulinin absorpsiyonu tam ve hızlıdır.

Subkutan uygulama: Kararlı durumda, toplam IgG plazma konsantrasyonları  $C_{maks}$  ve  $C_{min}$  arasındaki küçük dalgalanmalarla, 7 günlük dozaj süresinin üzerinde göreceli olarak sabit kalır.

### Dağılım:

İntravenöz uygulama: İmmünooglobulinler plazma ve ekstravasküler sıvı arasında nispeten hızlı dağıldığından, preparatın miktarı uygulamadan 3-5 gün sonra intravasküler ekstravasküler kompartmanlar arasında dengeye ulaşır.

Subkutan uygulama: Yapılan klinik çalışmalarda GAMUNEX-C'nin haftalık subkutan uygulaması, i.v. uygulanmasından sonra elde edilen 9.58 mg/mL değerinden yaklaşık % 19 daha yüksek olan 11.4 mg/mL düzeyindeki toplam IgG dip plazma konsantrasyonunda, göreceli olarak sabit kararlı durum sağlamıştır. Klinik çalışmalar, subkutan uygulama ile GAMUNEX-C'nin dip düzeylerinin haftalık doz rejimi ile sürdürülebildiğini göstermiştir.

### Biyotransformasyon:

İntravenöz ve subkutan uygulama: IgG ve IgG-kompleksleri mononükleer fagositik sistem hücrelerinde yıkılır.

### Eliminasyon:

İntravenöz ve subkutan uygulama: GAMUNEX-C içerisindeki immünooglobulinin immün yetersiz hastalarda tayin edilen in vivo yarılanma ömrü yaklaşık 35 gün olup normal hastalar için rapor edilen IgG yarılanma ömründen 3 hafta fazladır. Bu yarılanma ömrü hastadan hastaya, özellikle primer bağışık sistem yetersizliği olan hastalarda değişir.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durumlar:

Eliminasyonu dozla orantılı olarak lineerdir.

## 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İmmünooglobulinler insan vücudunun normal yapı taşlarındandır. Hayvanlarda, tek doz toksisite testleri, yüksek dozların aşırı yüklemeye doz aşımı etkisinden dolayı anlamsızdır.

Mükerrer doz toksisitesi ve embriyo-fetus toksisite testleri ise, antikörlerin indüksiyonu ve engellemeleri dolayısıyla pratik olarak mümkün değildir.

Klinik tecrübeler, immünooglobulinlerin kanserojenik ve mutajenik etkileri için önemli bir veri ortaya çıkarmamıştır. Farklı türlerde deneysel çalışmalar gerekli görülmemiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Glisin  
Enjeksiyonluk su

### 6.2. Geçimsizlikler

GAMUNEX-C, başka ürünlerle birlikte veya karıştırılarak kullanılmamalıdır. Sodyum klorür içeren çözeltiler ile uyumsuzdur.

GAMUNEX-C ve Heparin geçimsizliği nedeniyle tek lümenli uygulama kateteri aracılığıyla eş zamanlı GAMUNEX-C ve Heparin uygulamasından kaçınılmalıdır. GAMUNEX-C'nin uygulandığı Heparin kilidi (Hep-Lock), enjeksiyon için dekstrozun sudaki % 5'lik çözeltisi (D5/S) ile veya % 0.9 sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile çalkalanmalı fakat Heparin ile yıkanmamalıdır.

### 6.3. Raf ömrü

36 ay.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

Tek kullanımlıdır. Kaprilat/Kromatografi ile saflaştırılmış % 10 immünooglobulin intravenöz çözeltisi, 2°C ila 8°C'de arasında saklanmalıdır. Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız.

Preparatın açılıp kullanıldıktan sonra, koruyucu içermediği için, kalan kısmı atılmalıdır.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

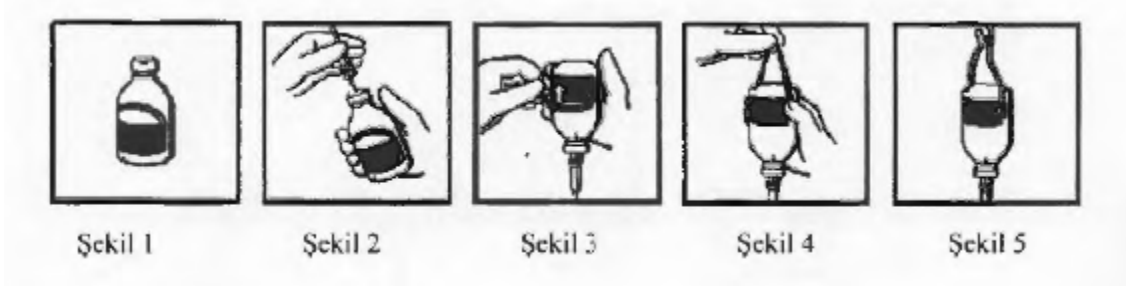
Flakon: 200 mL USP, Tip I veya Tip II renksiz cam  
Üst kapak: Fiske ile vurulunca çıkartılan plastik, vernikli, alüminyum üst kapak  
Tıpa: Bütil kauçuk tıpa

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

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

### **İntravenöz uygulama talimatı:**

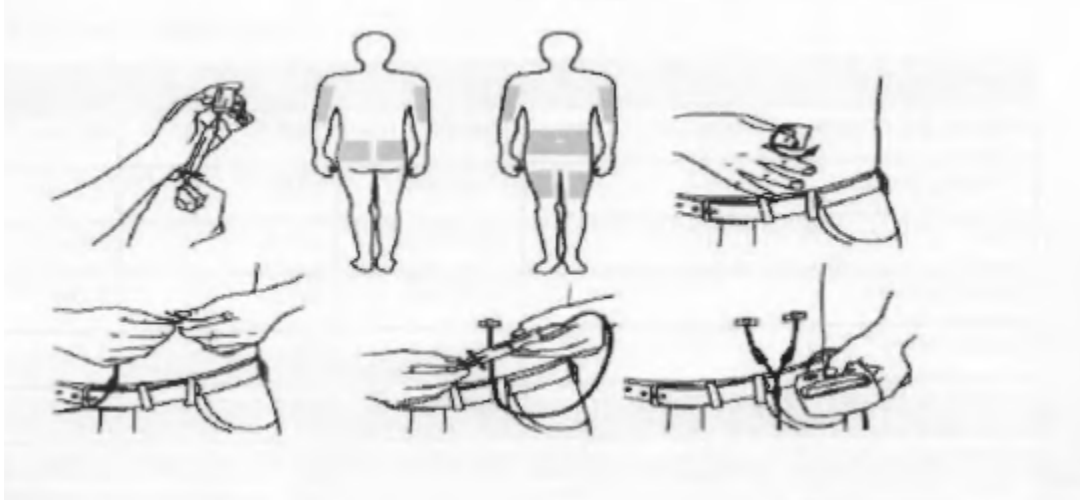
50 mL, 100 mL ve 200 mL'lik flakonlar askı etiketleriyle birlikte tedarik edilmektedir (Şekil 1). Uygulama seti takıldıktan sonra (Şekil 2), şişe ters çevrilir ve ilmek geriye doğru katlanır (Şekil 3). Parmaklarınızın yardımıyla her iki taraftan çekerek askı oluşturunuz (Şekil 4). Oluşturulan askı ile şişeyi infüzyon standından askıya alınız (Şekil 5).



### **Subkutan uygulama talimatı:**

Kullanımdan önce çözeltinin ortamdaki oda sıcaklığına ulaşmasına izin verin. ÇALKALAMAYIN. Çözelti bulanıksa ya da parçacıklar içeriyorsa kullanmayın. Şişenin üzerindeki ürün son kullanma tarihini kontrol edin. Son kullanım tarihinden sonra kullanmayın.

- 1.Enjeksiyonluk GAMUNEX-C'nin hazırlanması ve uygulanmasında aseptik teknik kullanın.
- 2.Kauçuk tıpanın merkezi kısmını açığa çıkarmak için şişenin koruyucu kapağını kaldırın.
- 3.Kauçuk tıpayı alkolle silin ve kurumasına izin verin.
- 4.Steril bir şırınga ve iğne kullanarak çekilecek GAMUNEX-C'nin miktarına eşdeğer miktardaki havayı öncelikle şişeye enjekte ederek GAMUNEX-C'yi çekmeye hazırlanın. Sonra istenen miktarda GAMUNEX-C'yi çekin. İstenen doza ulaşmak için birden fazla şişeye ihtiyaç duyulursa bu basamağı tekrarlayın (Şekil 1).
- 5.Gerektiğinde pompa rezervuarını doldurmak ve pompayı, uygulama borularını ve Y-bölgesi bağlantı borularını hazırlamak için üreticinin talimatlarını takip edin. Borularda ya da iğnede hiç hava kalmadığından emin olmak için boruları/iğneyi GAMUNEX-C ile doldurarak uygulama borularını kullanıma hazırladığınızdan emin olun.
- 6.Enjeksiyon sayısını ve enjeksiyon bölgelerinin konumunu seçin (Şekil 2).
- 7.Enjeksiyon bölge(leri)ni bölgenin merkezinden başlayarak dışa doğru bir dairesel hareket kullanarak antiseptik çözelti ile temizleyin. Bölgeler temiz, kuru ve en azından beş santimetre aralıklı olmalıdır (Şekil 3).
- 8.Deriye iki parmak arasında kavrayın ve iğneyi derialtı dokuya batırın (Şekil 4).
- 9.Hazırlama ve iğne sokma basamaklarını yeni bir iğne, uygulama boruları ve yeni bir infüzyon bölgesi kullanarak tekrarlayın. Bölgeye steril gazlı bez ya da şeffaf sargı bezi uygulayarak iğne yerleri emniyete alınmalıdır (Şekil 5).
- 10.Eşzamanlı olarak birden çok enjeksiyon bölgesi kullanılması halinde. Y-bölgesi bağlantı borularını kullanın ve uygulama borularını emniyete alın.
- 11.Üreticinin pompa için talimatlarını takip ederek GAMUNEX-C'yi enjekte edin (Şekil 6).



Eşzamanlı olarak birden çok enjeksiyon bölgesi Y-bölgesi bağlantı borularını ve uygulama boruları ile mümkün kılınmıştır. Çoğu denek, karın ve kalçalar en sık kullanılan bölgeler olmak üzere her bir infüzyon için 4 infüzyon bölgesi kullanmıştır. En fazla infüzyon bölge sayısı 8'dir. Enjeksiyon bölgeleri en azından 5 santimetre aralıklı olmalıdır.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Dem İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Dem Plaza İnönü Mah. Kayışdağı Cad.  
No:172 34755 Ataşehir, İstanbul  
Tel:0 216 428 40 49  
Fax:0 216 428 40 86

## 8. RUHSAT NUMARASI:

96

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 05.03.2013  
Ruhsat Yenileme Tarihi: 07.10.2013

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: