

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

FLEBOGAMMA % 5 DIF 10 g/200 mL IV infüzyon için çözelti içeren flakon
Steril, Apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İnsan normal immün globulini (IVIg)

IgG alt sınıf yüzdeleri (yaklaşık değerler); % 66,6 IgG₁, % 28,5 IgG₂, % 2,7 IgG₃ ve % 2,2 IgG₄'tür.

İnsan protein içeriği en az % 97 IgG içeren 50 g/L'dir.

İnsan donörlerine ait plazmadan üretilmiştir.

IgA içeriği 0.05 mg/mL'den daha azdır.

Yardımcı maddeler:

1 mL solüsyon, 50 mg D-sorbitol içerir.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon solüsyonu.

Berrak veya hafif opalesan, renksiz ya da açık sarı renkli çözelti.

FLEBOGAMMA % 5 DIF, 240 ile 370 mOsm/kg arasında bir ozmalite değeriyle izotoniktir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- İmmün yetmezlik durumlarında replasman tedavisi için yetişkin, çocuk ve adölesanlarda (2-18 yaş);
 - 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 yetişkin, çocuk ve adölesanlarda;
 - 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 Demiyenilizan Polinöropatinin akut tedavisinde (KIDP),
 - Bulber tutulumu olan Myastenia Gravis tedavisinde uygulanır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Replasman tedavisi, immün yetmezlik tedavisinde deneyimli bir doktor gözetimi altında 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 olarak 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 immünoglobulin düzeyinin 500-600 mg/dL olacak şekilde sabit tutulabilmesi için gereken doz ortalama 0,2-0,8 g/kg'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 bağı 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 adolesanlarda;

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 2g/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

FLEBOGAMMA % 5 DIF, 0-2 yaş arası çocuklarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Çocuklar ve adölesanlardaki (2-18 yaş) pozoloji her bir endikasyon için erişkinlerden farklı değildir ve yukarıda belirtilen durumlardaki klinik sonuçlara göre ayarlanır.

Uygulama şekli:

İntravenöz yoldan uygulanır.

İnsan normal immünglobulini ilk 30 dakikada 0,01-0,02 mL/kg/ dk hızıyla intravenöz olarak uygulanmalıdır. Hasta tarafından iyi tolere edilirse uygulama hızı kademeli olarak maksimum saatte 0,1 mL/kg/dk'a kadar arttırılabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Eğer infüzyon öncesi seyreltme gerekli olursa IVIg, 50 mg/mL'lik son konsantrasyona ulaşana kadar (% 5 immünglobulin) % 5 glukoz çözeltisi ile seyreltilebilir. Seyreltme konusunda ayrıntılı bilgi için Bölüm 6.6'ya bakınız.

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

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

FLEBOGAMMA % 5 DIF, 0-2 yaş arası çocuklarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Yukarıda bahsedilen her durumda pozoloji vücut ağırlığına göre ve klinikte alınan yanıtla göre verildiğinden, çocuklarda ve adölesanlarda (2-18 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

İlacın bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4.).

Özellikle IgA'ya karşı antikor gelişen, insan immün globulinlerine aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kontrendikedir.

Fruktoz intoleransı gösteren hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4.).

Bebeklerde ve küçük çocuklarda (0-2 yaşlarında) herediter fruktoz intoleransı (HFI) teşhis edilemeyebilir ve ölümcül olabilir; bu nedenle bebekler ve küçük çocuklar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliği

FLEBOGAMMA % 5 DIF, 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. FLEBOGAMMA % 5 DIF'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.

HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV, Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan virüsler için alınan önlemler etkili kabul edilir. İmmüoglobulinlerin, HAV veya parvovirüs B19 enfeksiyonları ile ilişkilendirilmemesinin sebebi ürünün içerisinde bu enfeksiyonlara karşı bulunan antikorların koruyucu olmasıdır. 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.

FLEBOGAMMA % 5 DIF bir hastaya uygulandığı zaman, hasta ve ürünün parti numarası arasındaki bağı oluşturmak için, ürünün adı ve parti numarasının kaydedilmesi önemle tavsiye edilmektedir.

Bazı ciddi yan etkiler infüzyon hızı ile ilişkili olabilir. “Bölüm 4.2.’de önerilen infüzyon hızı yakından takip edilmelidir. Hastalar yakından izlenmeli ve infüzyon periyodu süresince ortaya çıkabilecek semptomlar dikkatle gözlenmelidir.

Aşağıdaki durumlarda advers reaksiyonlar daha sık olarak oluşabilir:

- Yüksek infüzyon hızı durumunda,
- İlk defa insan normal immün globulini kullanan hastalarda veya nadir durumlarda, insan normal immün globulin ürününün değiştirildiği ya da ilk infüzyondan sonra uzun bir aralık olduğu zaman.

Aşağıdakileri sağlayarak potansiyel komplikasyonlardan çoğunlukla kaçınılabılır:

-Hastaların insan normal immün globulinine duyarlı olup olmadığı, ürünün başlangıçta yavaşça (0.01-0.02 mL/kg/dk başlangıç hızında) enjekte edilmesiyle doğrulanır

-Hastalar infüzyon periyodu süresince ortaya çıkabilecek semptomlar açısından dikkatle gözlenir. Özellikle, insan normal immün globulini ile hiç tedavi görmemiş hastalar, başka bir IVIg ile tedaviden geçiş yapmış hastalar ya da önceki tedaviden sonra uzun bir ara verilmiş durumlarda, potansiyel advers semptomların belirlenebilmesi için, ilk infüzyon süresince ve ilk infüzyondan sonraki ilk saat içerisinde gözlenmelidir. Diğer hastalar ise uygulamadan sonra en az 20 dakika izlenmelidir.

Advers reaksiyon durumunda, uygulama hızı düşürülmeli ya da infüzyon durdurulmalıdır.

Yan etkinin doğasına ve ciddiyetine uygun tedavi yapılmalıdır.

Şok durumunda, şok için standart tıbbi tedavi yürütülmelidir.

IVIg uygulamasında tüm hastalar için;

- IVIg infüzyonunun başlatılmasından önce yeterli hidrasyon sağlanmalı,
- İdrar çıkışı gözlenmeli,
- Serum kreatinin düzeyleri izlenmeli,

- Loop diüretiklerin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Aşırı duyarlılık:

Gerçek aşırı duyarlılık reaksiyonları seyrekdir. Bu reaksiyonlar, anti-IgA antikorları olan hastalarda meydana gelebilir.

IVIg, IgA eksikliğinin ilgili tek anomali olduğu, seçici IgA eksikliği olan hastalarda endike değildir.

İnsan normal immün globulini, nadiren, insan normal immün globulini ile daha önceki tedaviyi tolere etmiş olan hastalarda bile, anafilaktik reaksiyon ile birlikte kan basıncında düşmeye neden olabilir.

Tromboembolizm:

Yüksek riskli hastalarda, immün globulinin yüksek akışı sonucunda kan viskozitesindeki rölatif artışla ilgili olduğu varsayılan; miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay (inmeyi içeren), akciğer embolisi, derin ven trombozu gibi tromboembolik reaksiyonlar ve IVIg uygulaması arasındaki ilişkiye ait klinik kanıt bulunmaktadır. Obez hastalarda ve trombotik olaylar için önceden bilinen risk faktörleri (ilerlemiş yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus ve geçmişte vasküler hastalıklar veya trombotik olaylar bulunması, kazanılmış veya kalıtsal trombofilik rahatsızlıkları olan hastalar, uzun süren immobilizasyon dönemi olan hastalar, ciddi hipovolemik hastalar, kan viskozitesini arttıran rahatsızlıkları olan hastalar) olan hastalarda, IVIg reçetelemesinde ve infüzyonunda dikkatli olunmalıdır.

Tromboembolik yan etki reaksiyonları için riskli hastalarda, IVIg ürünleri mümkün olan en düşük infüzyon hızında ve dozunda verilmelidir.

Akut böbrek yetmezliği:

IVIg tedavisi gören hastalarda akut böbrek yetmezliği olguları rapor edilmiştir. Çoğu durumda, önceden varolan böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, hipovolemi, aşırı kilo, birlikte alınan nefrotoksik tıbbi ürünler veya yaşın 65'in üzerinde olması gibi risk faktörleri tespit edilmiştir.

Böbrek yetmezliği durumunda IVIg tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir. Bu böbrek fonksiyon bozukluğu ve akut böbrek yetmezliği raporları sukroz, glukoz ve maltoz gibi çeşitli ekspiyanlar içeren ruhsatlı IVIg ürünlerinin birçoğunun kullanımı ile ilişkilendirilmiş olsa da, stabilizör olarak sukrozu içerenler toplam sayının orantısız bir payını oluşturmaktadır. FLEBOGAMMA % 5 DIF sukroz içermemektedir. Yüksek risk altındaki hastalarda sukroz içermeyen IVIg ürünlerinin kullanılması düşünülebilir. FLEBOGAMMA % 5 DIF sukroz, maltoz veya glukoz içermez.

Akut böbrek yetmezliği riski olan hastalarda, IVIg ürünleri mümkün olan en düşük infüzyon hızında ve dozunda verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4.).

Karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin ek bir bilgi bulunmamaktadır.

Aseptik menenjit sendromu (AMS):

Aseptik menenjit sendromunun, IVIg tedavisi ile bağlantılı olarak oluştuğu rapor edilmiştir. IVIg tedavisinin kesilmesi, birkaç gün içinde AMS'nin sekelsiz remisyonuyla sonuçlanır. Sendrom genellikle IVIg tedavisini izleyen birkaç saat ile 2 gün içinde başlar. Serebrospinal sıvı çalışmaları çoğunlukla granülositik serileri olmak üzere, mm³ başına birkaç bin hücreye kadar pleositosis genellikle pozitifdir ve protein seviyelerini birkaç yüz mg/dl yükseltir. AMS, daha sık olarak yüksek doz IVIg tedavisiyle (2 g/kg) bağlantılı olarak oluşabilir.

Hemolitik anemi:

IVIg ürünleri, hemolizinler gibi davranabilen kan grubu antikorları içerebilir ve pozitif direkt antiglobulin reaksiyonuna (Coombs' testi) ve nadiren hemolize neden olan, kırmızı kan hücrelerinin immün globulin ile *in vivo* kaplanmasına yol açabilir. Hemolitik anemi, kırmızı kan hücrelerinin (RBC) sekestrasyonundaki artış nedeniyle, IVIg tedavisini takiben gelişebilir. IVIg alan hastalar, hemolizin klinik belirtileri ve semptomları için izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.8.).

Serolojik testlerle etkileşme:

İmmün globulin enjeksiyonundan sonra, hastalarda, pasif olarak transfer edilen farklı antikorların geçici olarak yükselmesi ile serolojik testlerde yanıltıcı pozitif sonuçlar elde edilebilir.

Eritrosit antijenlerine (örneğin; A, B, D) antikorların pasif aktarımı, direkt antiglobulin testi (DAT, direkt Coomb's testi) gibi kırmızı hücre antikorlarının bazı serolojik testlerini etkileyebilir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona FLEBOGAMMA % 5 DIF uygulaması sırasında vital bulguların izlenmesi önerilir.

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

Sorbitol

Bu ilacın her bir mL'si 50 mg sorbitol içerir. Nadir herediter fruktoz intoleransı problemi olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

2 yaşından büyük HFI'li kişilerde, fruktoz-içeren gıdalara karşı spontan bir tiksinti oluşur ve semptomların başlamasıyla birleşebilir (kusma, gastrointestinal hastalıklar, apati, boy ve kilo gelişiminde gerileme). Bu nedenle, FLEBOGAMMA % 5 DIF almadan önce, her hastadan HFI semptomları açısından detaylı bir öykü alınmalıdır.

Yanlışlıkla uygulandığı ve fruktoz intoleransı şüphesi olduğu durumlarda infüzyon hemen durdurulmalı; kandaki normal şeker miktarı yeniden düzenlenmeli ve yoğun bakım ile organ fonksiyonu stabilize edilmelidir.

Kan glukoz seviyelerinin ölçümleri ile etkileşme beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Zayıflatılmış canlı virüs aşılıarı:

İmmün globulin uygulaması; kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve su çiçeği gibi zayıflatılmış canlı virüs aşılıarının etkisini en az 6 haftadan 3 aya kadar olan bir sürede zayıflatılabilir. Bu ürünün uygulanmasından sonra, zayıflatılmış canlı virüs aşılıarı ile aşılama yapılmadan önce 3 aylık bir zaman geçmelidir. Kızamık uygulamasında bu değer kaybı bir yıla kadar sürebilir. Bu nedenle kızamık aşısı kullanan hastalar antikör durumlarını kontrol ettirmelidirler.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Yetişkinler için yukarıda belirtilen etkileşimlerin, pediyatrik popülasyonla aynı olması beklenmektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

FLEBOGAMMA % 5 DIF'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hasta hamile kaldığında veya hamilelik kararı aldığıında doktorunu bilgilendirmesi gerektiği hususunda uyarılmalıdır.

Gebelik dönemi

İntravenöz immün globulin yararları, risklerine göre kabul edilebilir olmadıkça kullanılmamalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda gebelik/embriyonal/fötal gelişim/ doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler hakkında yeterli veri yoktur. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

İnsan immün globulini gebelik sırasında yalnız olası yararları, fetüs üzerindeki olası zararlarından fazla ise kullanılmalıdır.

FLEBOGAMMA % 5 DIF'in hamilelerde güvenli kullanımı kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir, bu nedenle gebe kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. IVIg ürünleri, son üç aylık dönemde plasentaya geçmektedir. İmmün globulinlerin klinik deneyimi, gebelikte veya fetüste ve yenidoğan üzerinde zararlı etkilerinin olmadığını ortaya koymaktadır.

Laktasyon dönemi

FLEBOGAMMA % 5'in hamilelerde güvenli kullanımı kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Bu nedenle emziren annelerde dikkatli kullanılmalıdır. İmmün

globulinler anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Ancak immün globulinlerin emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi öngörülmemektedir. Aksine, anne sütüne geçerek, yenidoğanı mukozal giriş portalı olan patojenlerden korumaya katkıda bulunabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir. Hamile kadına verildiğinde fetal hasara neden olup olmadığı ve üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

İmmün globulinlerin klinik deneyimi, fertilite üzerinde zararlı etkilerinin olmadığını ortaya koymaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ya da makine kullanma yeteneği, FLEBOGAMMA % 5 DIF kullanımına bağlı olarak, sersemlik hissi gibi bir takım advers reaksiyonlar nedeniyle zayıflayabilir. Tedavi sırasında advers reaksiyon deneyimleyen hastalar, araç ve makine kullanımından önce, bu etkilerin ortadan kalkmasını beklemelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Genellikle; üşüme, baş ağrısı, ateş, kusma, alerjik reaksiyonlar, bulantı, artalji, düşük kan basıncı ve hafif bel ağrısı gibi yan etkiler oluşabilir.

Normal insan immün globulinleri seyrek olarak kan basıncında ani düşme ve izole durumlarda, önceki uygulamada hiçbir aşırı duyarlılık gözlenmeyen hastalarda bile anafilaktik şoka neden olabilir.

Normal insan immün globulinlerinin kullanılması sırasında; geri dönüşümlü aseptik menenjit vakaları ve kısa süreli deri reaksiyonlarının nadir vakaları gözlenmiştir. Geri dönüşümlü hemolitik reaksiyonlar özellikle A, B ve AB kan grubuna sahip hastalarda gözlenmiştir. Nadiren, yüksek doz IVIg tedavisinden sonra, transfüzyon gereken hemolitik anemi gelişebilir (bkz. Bölüm 4.4.).

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

Çok seyrek olarak: Miyokard enfarktüsü, inme, akciğer embolisi, derin ven trombozu gibi tromboembolik reaksiyonlar belirlenmiştir.

Bulaşıcı ajanlarla ilgili güvenlik için Bölüm 4.4.'e bakınız.

Klinik çalışmalarda rapor edilen advers ilaç reaksiyonları MedDRA sistem organ sınıfına göre aşağıda özetlenmiş ve kategorize edilmiştir:

Sıklık aşağıdaki kriterler kullanılarak belirlenmiştir:

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).

FLEBOGAMMA % 5 DIF ile yapılan klinik çalışmalarda deneyimlenen istenmeyen etkiler, her sıklık gurubu içerisinde ciddiyyetin azalımına göre sunulmuştur.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Sersemlik hissi

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, hipertansiyon, diyastolik hipertansiyon, kan basıncında dalgalanmalar

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Bronşit, öksürük, hırıltılı solunum

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın olmayan: İshal, bulantı, kusma, karın ağrısı, üst karın ağrısı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Ürtiker, kızamık kaşıntı, kontakt dermatit

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Sırt ağrısı, artralji, miyalji, kas krampı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ateş, enjeksiyon yerinde reaksiyon

Yaygın olmayan: Titreme, halsizlik, ağrı, infüzyon bölgesinde enflamasyon, enjeksiyon yerinde ödem, enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde kaşıntı, enjeksiyon yerinde şişme, implant migrasyonu

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Pozitif Coombs testi, sistolik kan basıncında düşme, sistolik kan basıncında artış, vücut sıcaklığında artış

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Ürünün her iki konsantrasyonunun ruhsatlandırılmasından bu yana, pazarlama sonrası en çok bildirilen advers etkiler göğüs ağrısı, kızarma, kan basıncında artış ve azalma, halsizlik, dispne, bulantı, kusmanın eşlik ettiği ateş, bel ağrısı, baş ağrısı ve titremedir.

Pediyatrik popülasyon:

Primer immün yetmezlik çalışmalarına dahil edilen 29 pediyatrik hasta (17 yaş altı olanlar) için güvenlik sonuçları değerlendirilmiştir. Çocuklarda baş ağrısı, ateş, taşikardi ve hipotansiyon oranının erişkinlerden daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Pediyatrik popülasyonun klinik araştırmalarında yaşamsal bulguların değerlendirilmesi, klinik olarak ilişkili herhangi bir değişiklik belirtisi göstermemiştir.

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

Aşırı doz, aşırı sıvı yüklemesine ve hiperviskoziteye neden olabilir ve bu durum, özellikle yaşlı hastalarda ve böbrek yetmezliği bulunan hastalarda risk oluşturabilir. Eğer doz aşımı meydana gelirse, infüzyon hızı düşürülmeli veya semptomlar geçene kadar infüzyon kesilmelidir. Daha sonra infüzyona hasta tarafından tolere edilen bir hızda devam edilebilir. Çocuklardaki aşırı doz bilgisi bulunmamaktadır. Ancak, yetişkin popülasyonundakine benzer olarak aşırı doz, diğer intravenöz immün globulinlerde olduğu gibi, aşırı sıvı yüklemesine ve hiperviskoziteye neden olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmün sera ve immün globulinler: İntravasküler uygulama için normal insan immün globulinleri.

ATC kodu: J06BA02.

Etki mekanizması:

Normal insan immün globulini, enfeksiyon ajanlarına karşı geniş çeşitlilikte immünoglobulin (IgG) antikorları içermektedir.

Normal insan immün globulini, normal popülasyonda bulunan IgG antikorları içerir. Genellikle 1000 donörden az olmayan plazma havuzundan hazırlanır. İmmün globulin G alt grup dağılımı, doğal insan plazmasına benzer orantısallığa sahiptir.

Bu tıbbi ürünün yeterli dozu, anormal biçimde düşük immün globulin G düzeylerini normal aralığa getirebilmektedir.

Replasman tedavisi dışındaki kullanım alanlarının etki mekanizmaları tam olarak açıklığa kavuşmamakla birlikte, immün düzenleyici etkiler içermektedir. Bir klinik denemede kronik ITP hastalarındaki (64,000/mikroL) medyan trombosit seviyelerinde, normal düzeylere ulaşılmamasına rağmen, önemli bir artış elde edilmiştir.

FLEBOGAMMA % 5 DIF ile ikisi primer immün yetmezlik hastalarında yerine koyma tedavisi (biri yetişkinlerde ve 10 yaşından büyük çocuklarda, diğeri 2-16 yaş arasındaki çocuklarda), bir diğeri immün trombositopenik purpura hastalarında immün modülasyon olmak üzere üç klinik çalışma yapılmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İntravenöz uygulama sonrasında, insan normal immün globulini hastanın kan dolaşımına hemen ve tam olarak geçer.

Dağılım:

İnsan normal immün globulini plazma ve ekstravasküler sıvı arasında rölatif olarak hızla dağılır. İntra ve ekstravasküler kompartımanlar arasında dengeye, yaklaşık olarak 3-5 gün sonra erişilir.

Biyotransformasyon:

İnsan normal immün globulini bir protein olup, bu nedenle endojen proteinlere benzer şekilde metabolize edilir.

Eliminasyon:

FLEBOGAMMA % 5 DIF'in yarılanma ömrü yaklaşık 30-32 gündür. Bu yarılanma ömrü, özellikle primer immün yetmezlikte, hastadan hastaya değişebilir.

IgG ve IgG-kompleksleri retiküloendotelial sistem hücrelerinde yıkılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durumlar:

Hiçbir sağlıklı veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda, farmakokinetik özellikler açısından hiçbir fark beklenmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tek doz toksisite testi, sıçanlar ve farelerde gerçekleştirilmiştir. 2500 mg/kg doza kadar FLEBOGAMMA % 5 DIF ile yürütülen klinik olmayan çalışmalarda mortalitenin olmayışı ve uygulama yapılan hayvanların solunum, dolaşım ve merkezi sinir sistemlerini etkileyen kanıtlanmış herhangi bir advers belirtinin olmayışı, FLEBOGAMMA % 5 DIF'in güvenliliğini desteklemektedir.

Tekrarlanan doz toksisite testi ve embriyo-fetal toksisite çalışmalarının, antikolar ile etkileşimine ve indüksiyonuna bağlı olarak pratikte geçerliliği yoktur. Yeni doğanların bağışıklık sistemi üzerine ürünün etkisi çalışılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

D-sorbitol
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle veya intravenöz sıvılarla karıştırılmamalıdır. Ayrı bir i.v. setle uygulanmalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Ürün dondurulmamalıdır. Ürün donmuş ise çözüp kullanılmamalıdır.

Son kullanma tarihi geçen ürün kullanılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Plastik flip-off kapaklı, alüminyum kapşonlu, klorobütül kauçuk tıpalı, tip-II cam flakon içerisinde 200 mL solüsyon.

Ambalaj büyüklüğü: 1 flakon

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

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

Dem İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Dem Plaza İnönü Mah. Kayışdağı Cad. No:172
34755 Ataşehir-İstanbul
Tel: 0216 4284029
Faks: 0216 4284086

8. RUHSAT NUMARASI

2014/142

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.02.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ