

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

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

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İnsan normal immünoglobulini (IVIg)

1 mL çözelti içeriği:

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

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

Ig G alt sınıfları dağılımı (yaklaşık değerler):

IgG₁ % 62.1

IgG₂ % 34.8

IgG₃ % 2.5

IgG₄ % 0.6

Maksimum Ig A içeriği 50 mikrogram/ml'dir.

İnsan donörlerin plazmasından üretilmiştir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti

Cam flakon içerisinde berrak veya hafif opalesan çözelti.

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- İmmün 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,
 - Multiple Miyelom tanısı olup hipogammaglobulinemisi bulunan ve pnömokok immünizasyonun yetersiz kaldığı tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda,
 - Konjenital AIDS ve tekrarlayan enfeksiyonların görüldüğü çocuklar ve adelösanlarda,
 - 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,

- b) Guillain-Barré sendromunda,
- c) Kawasaki hastalığında,
- d) Multifokal motor nöropati hastalığında,
- e) Kronik Enflamatuvar Demiyenilizan Polinöropatinin Akut tedavisinde (KIDP),
- f) Bulber tutulumu olan Myastenia Gravis tedavisinde uygulanır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji /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 immüoglobulin düzeyinin 500-600 mg/dL olacak şekilde sabit tutulabilmesi için gereken doz ortalama 0.2-0.8 g/kg düzeyindedir.

Kararlı serum düzeyi sağlandıktan sonra doz aralığı 3 ile 4 hafta arasında değişir.

Hastanın klinik yanıtı ile birlikte kararlı serum düzeyleri ölçülmeli ve değerlendirilmelidir.

Klinik yanıtı bağlı olarak (ör: enfeksiyon sıklığı) daha yüksek kararlı serum düzeylerinin sağlanması amacıyla doz ve/veya doz aralığının ayarlanması düşünülebilir.

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 uygulanan 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 Sendromu

5 gün süreyle 0.4 g/kg/gün dozunda uygulanır.

Kawasaki Hastalığı

8-12 saat süreyle tek doz olarak uygulanan 2g/kg'dır ve asetil salisilik asit ile kombine olarak verilir.

Multifokal Motor Nöropati (MMN) hastalığında

Başlangıç dozu: 2-5 gün süreyle bölünmüş dozlarda toplam 2g/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

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 yoldan uygulanır.

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 artırılabilir. (bkz. Bölüm 4.4). Sınırlı sayıda hastadan elde edilen klinik veriler, yetişkinlerdeki 4.8 ml/kg/saat'lik bir infüzyon hızını iyi tolere edilebilen primer immün yetmezlik (PID) hastalarının, 7.2 ml/kg/saat infüzyon hızını tolere edebildiklerini göstermiştir. Kullanımla ilgili daha ayrıntılı bilgi için lütfen Bölüm 4.4'e 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:

Yukarıda bahsedilen her durumda pozoloji vücut ağırlığına göre ve klinikte alınan yanıtla 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 yaşın üzerinde olması dahil belirli risk faktörlerinin olduğu bildirilmiştir.

Ayrıca IVIG uygulaması ile yüksek riskli hastalarda tromboembolik olaylar arasında bağlantıyı gösteren klinik kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle ileri yaş dahil trombotik olay açısından risk faktörlerini taşıyan hastalarda IVIG reçetelenip infüzyonu uygulanırken dikkatli hareket edilmeli, uygulanabilir en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.4)

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. bölüm 4.4), Özellikle IgA'ya karşı antikorları olan hastalarda insan immünoglobulinlerine aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliği

Ig VENA insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak Varyant Creutzfeldt-Jacob (v-CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. Ig VENA'da Varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, plazma verenlerin belirli virüslere önceden maruz kalıp kalmadığının izlenmesi, belirli virüs enfeksiyonlarının halihazırda varlığının test edilmesi ve belirli virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu ile azaltılmıştır. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur.

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

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

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

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

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

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

Bazı ciddi advers ilaç reaksiyonları infüzyon hızı ile ilişkili olabilir. “4.2 Pozoloji ve uygulama şekli” bölümünde önerilen infüzyon hızı yakından takip edilmelidir. Hastalar infüzyon periyodu süresince gelişebilecek semptomlar açısından monitorize edilmeli ve dikkatle gözlenmelidir.

Bazı advers reaksiyonlar aşağıdaki durumlarda daha sık meydana gelebilir:

- Yüksek infüzyon hızı durumunda
- Normal insan immünoglobulin ürününü ilk defa alan hastalarda, ya da nadir vakalarda, kullanılan normal insan immünoglobulin ürünü değiştiği ya da bir önceki infüzyon üzerinden çok zaman geçtiği durumlarda

Aşağıdakiler sağlanarak potansiyel komplikasyonların genellikle önüne geçilebilir:

- Ürünün yavaş olarak yapılan ilk enjeksiyonu ile hastaların normal insan immünoglobuline karşı duyarlılığı gelişmez (uygulama hızı 0.46-0.92 mL/kg/sa),
- Hastalar infüzyon süresince semptomlar açısından dikkatlice izlenmelidir.

Özellikle, ilk defa normal insan immünoglobulini kullanan hastalar, alternatif bir IVIg ürününü değiştiren ya da bir önceki infüzyon üzerinden uzun zaman geçen hastalar ilk infüzyon süresince ve ilk infüzyondan sonraki ilk birkaç saat süreyle potansiyel advers belirtileri bulmak için gözlem altında tutulmalıdır. Diğer bütün hastalar, uygulamadan sonra en az 20 dakika süreyle gözlem altında tutulmalıdır.

Advers reaksiyon vakalarında, uygulama hızı azaltılmalı veya infüzyon durdurulmalıdır.

Tedavi gereksinimi advers reaksiyonun şiddetine ve niteliğine bağlıdır.

Şok vakasında, şok için standart medikal tedavi uygulanmalıdır.

Bütün hastalarda, IVIg kullanımı aşağıdakileri gerektirmektedir:

- IVIg uygulamasına başlanmadan önce yeterli hidrasyon
- İdrar çıkışının izlenmesi
- Serum kreatinin düzeyinin izlenmesi
- Kıvrım diüretikleri ile eş zamanlı kullanımın engellenmesi

Hipersensitivite

Gerçek hipersensitivite reaksiyonları nadirdir. Bunlar, anti-IgA antikorlu hastalarda meydana gelir. IVIg, IgA eksikliğinin düşünülen tek anormallik olduğu selektif IgA eksikliği olan hastalarda endike değildir.

Normal insan immünoglobulini nadir olarak, önceki tedavilerinde normal insan immünoglobulini tolere eden hastalarda bile anafilaktik reaksiyonla birlikte kan basıncında bir düşüşe sebep olabilir.

Tromboembolizm

IVIg uygulaması ile riskli hastalarda immünoglobulinin yüksek akış hızı nedeniyle kan viskozitesinde görülen göreceli artışa bağlı olduğu düşünülen tromboembolik olaylar (miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay (inme dahil), pulmoner emboli ve derin ven trombozu gibi) arasındaki ilişkiyi gösteren klinik çalışma mevcuttur. Obez ve daha önceden trombotik olay risk faktörü taşıyan (ilerlemiş yaş, hipertansiyon, diyabet, vasküler hastalık

veya trombotik vaka öyküsü, belirli veya kalıtsal trombofili hastalığı olan hastalar, uzun süreli hareketsiz kalma, ciddi hipovolemisi olan hastalar, kan viskozite artışı olan hastalar) hastalarda IVIg reçetelenirken ve infüzyonunda tedbirler alınmalıdır.

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

Akut renal yetmezlik

IVIg tedavisi gören hastalarda, akut renal yetersizlik vakaları bildirilmiştir. Birçok vakada, mevcut renal yetmezlik, diyabet, hipovolemi, aşırı kilo, nefrotoksik tıbbi ürünlerin beraberinde verilmesi ya da 65 yaşını aşmış olmak gibi risk faktörleri tanımlanmıştır.

Renal yetmezlik durumunda, IVIg kullanımına devam edilmemesi değerlendirilmelidir

Böbrek fonksiyon bozukluğu ya da akut böbrek yetmezliğinin sukroz, glukoz ve maltoz gibi çeşitli yardımcı maddeler içeren birçok IVIg preparatlarının kullanımıyla ilişkili olabileceği bildirilmiş olmasına rağmen, olguların çoğundan, stabilizör olarak sukroz içeren preparatlar sorumlu tutulmaktadır. Risk altındaki hastalarda, sukroz içermeyen IVIg ürünleri kullanımı düşünülebilir.

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

Aseptik menenjit sendromu

Aseptik menenjit sendromunun IVIg tedavisi ile ilişkili olarak görüldüğü bildirilmiştir.

IVIg tedavisinin kesilmesi birkaç gün içinde aseptik menenjit sendromunun sekel olmadan remisyonununa neden olmuştur. Sendrom genellikle IVIg tedavisini takiben birkaç saat ila 2 gün içinde başlar. Serebrospinal sıvı çalışmaları yaygın olarak, genellikle granülositik serilerden her mm³'de birkaç bin hücre pleositoz ve birkaç yüz mg/dl'ye yükselmiş protein seviyeleri ile pozitifdir.

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

Hemolitik anemi

IVIg ürünleri, hemolizinler gibi etki gösteren kan grubu antikörleri içerir ve pozitif direkt anti globülin reaksiyonuna (Coombs'testi) ve nadiren hemolize neden olan immünoglobulin ile *in vivo* boyanmış kırmızı kan hücrelerini indükler. IVIg tedavisi kırmızı kan hücreleri sekestrasyonunu artırdığından dolayı tedaviden sonra hemolitik anemi gelişebilir. IVIg tedavisi alanlar hemolizin klinik bulgu ve belirtileri açısından izlenmelidirler (bkz. bölüm 4.8).

Serolojik testler ile etkileşimi

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

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyon için özel tedbir veya izleme gerekli değildir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı atenüe virüs aşıları

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

Kan testleri

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

Kan glukoz testi

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

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

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Mevcut veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona spesifik etkileşim çalışması gerçekleştirilmediği için, yetişkinler ile çocuklar arasında farklılık beklenmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)

Mevcut veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

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

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

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

Laktasyon dönemi

Bu ürün süt veren annelerde dikkatli kullanılmalıdır. Ancak immünoglobulinler süte geçer ve yeni doğana koruyucu antikörlerin transferine yardımcı olabilir. Ig VENA emziren kadınlara dikkatle uygulanmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profili özeti

Bazen titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, kusma, alerjik reaksiyonlar, bulantı, artralji, düşük kan basıncı ve hafif sırt ağrısı gibi advers reaksiyonlar meydana gelebilir.

Nadiren, insan normal immünoglobulini kan basıncında ani bir düşüşe ve hastaya daha önce uygulandıktan sonra hipersensitivite görülmesi bile bazı izole vakalarda anaflaktik şoka sebep olabilir.

Normal insan immünoglobulini ile geri dönüşümlü aseptik menenjit vakaları ve nadir geçici deri reaksiyonları vakaları gözlenmiştir. Özellikle kan grubu A, B ve AB olan hastalarda geri dönüşümlü hemolitik reaksiyonlar gözlenmiştir. Nadiren yüksek doz IVIg tedavisinden sonra tranfüzyon gerektiren hemolitik anemi gelişmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Serum kreatinin seviyesinde artış ve/veya akut renal yetmezlik gözlenmiştir.

Çok seyrek: Miyokard enfarktüs, inme, pulmoner emboli, derin ven trombozu gibi tromboembolik reaksiyonlar.

Advers reaksiyonların tablosu

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

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Klinik çalışmalardan istenmeyen etkilerin sıklığına ilişkin kesin bilgi elde edilmemiştir. Aşağıdaki veriler pazarlama sonrası deneyimlere dayanmaktadır.

MedRA sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Aseptik menenjit	Çok seyrek
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Hemoliz	Çok seyrek
	Hemolitik anemi	Bilinmiyor
Bağıışıklık sistemi hastalıkları	Anaflaktik şok	Bilinmiyor
	Hipersensitivite	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Serebrovasküler olay	Bilinmiyor
	Baş ağrısı	Çok seyrek
	Baş dönmesi	Çok seyrek
Kardiyak hastalıklar	Miyokard infarktüsü	Bilinmiyor
Vasküler hastalıklar	Derin ven trombozu	Bilinmiyor
	Emboli	Bilinmiyor
	Hipotansiyon	Çok seyrek
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Pulmoner emboli	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Çok seyrek
	Kusma	Çok seyrek
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Deri reaksiyonları	Çok seyrek
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji	Çok seyrek
	Sırt ağrısı	Çok seyrek
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Akut renal yetmezlik	Çok seyrek
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Titreme	Çok seyrek
	Ateş	Çok seyrek
Araştırmalar	Kan basıncında düşme	Bilinmiyor
	Serum kreatinin seviyesinde artış	Bilinmiyor

**Ig VENA ile KİDP klinik çalışmasında gözlenen advers etkilerin sıklığı
(Çalışma sırasında 765 doz Ig VENA uygulandı)**

MeDRA SOC	MeDRA PT (Advers reaksiyon sayısı)	Sıklık
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı (1)	Yaygın olmayan (765 uygulamada 1)

Bulaşıcı ajanlarla ilgili güvenlik için bölüm 4.4'e bakınız.

Pediyatrik popülasyon

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı özellikle, yaşlı ya da kalp veya böbrek yetmezliği olan hastaları içeren riskli hasta grubunda, aşırı sıvı yüklemesine ve hiperviskoziteye yol açabilir. Pedyatrik popülasyonda (0-18 yaş) herhangi bir farklılık beklenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünolojik serum ve immünoglobulinler: intravenöz uygulama için normal insan immünoglobulinleri
ATC Kodu: J06BA02

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

Pedyatrik popülasyon

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

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

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

Ig VENA ile tedavi edilen 24 hastadan 21'i ile karşılaştırıldığında IVMP (% 47.6) ile tedavi edilen 21 hastadan 10'u (% 87.5) 6 aylık çalışmayı tamamlamıştır (p = 0.0085). IVMP ile tedavinin kesilmesinin kümülatif olasılığı 15 günde, 2 ayda ve 6 ayda Ig VENA'ya kıyasla önemli derecede yüksekti. IVMP almayı bırakan 11 hastanın 1'i advers olay nedeniyle (gastrit) (%9.1) ve 2'si kendi isteğiyle (%18.2) tedaviyi bırakırken, 8'i tedavi başladıktan sonra durumunun kötüleşmesinden (5 hasta) veya iki kürlük tedaviden sonra iyileşme gösterememesinden (3 hasta) dolayı tedaviyi bıraktı. 3 hasta Ig VENA tedavisinin tedavi başladıktan sonra durumunun kötüleşmesinden (2 hasta) veya iki kürlük tedaviden sonra iyileşme gösterememesinden (1 hasta) dolayı bıraktı. Advers olaydan dolayı veya kendi isteğiyle IVMP tedavisini bırakan 3 hasta başka bir tedaviyi ret ederken, IVMP veya IVIg tedavisinden sonra durumu kötüleşen veya iyileşme göstermeyen hastalar alternatif tedavi almaya başladı.

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

Sekonder sonlanım noktası	Tedavi edilmesi amaçlanan popülasyon (ITT)			Per-protokol popülasyonu (PP)		
	Ig VENA 10 g/200 ml	MPIV	p-değeri	Ig VENA 10 g/200 ml	MPIV	p-değeri
Relaps oranı*	45.8% (n 11/24)	52.4% (n 11/21)	0.7683	38.1% (n 8/21)	0% (n 0/10)	0.0317
MRC toplam skoru [delta (p-değeri)]	+4.7 (0.0078)	+1.8 (0.1250)	0.6148	+4.0 (0.0469)	+2.0 (0.5000)	0.5473
INCAT (p-değeri)	0.0004	0.1877	0.3444	0.0057	0.2622	0.9065
Vibratuar skor - Sağ medial malleol (p-değeri)	<0.0001	0.6515	0.0380	0.0009	0.2160	0.4051
Sağ yumruk gücü [delta (p-değeri)]	+19.4 (0.0005)	+5.4 (0.6169)	0.0641	+16.5 (0.0044)	+14.7 (0.0156)	0.5012
Sol yumruk gücü [delta (p-değeri)]	+16.9 (0.0011)	+8.8 (0.1170)	0.1358	+12.7 (0.0014)	+10.5 (0.0156)	0.3330
10 metre zamanı [delta (p-değeri)]	-3.2 (0.0025)	-0.5 (0.2051)	0.0800	-3.5 (0.0043)	-2.0 (0.4453)	0.2899
ONLS ölçeği (p-değeri)	0.0006	0.0876	0.4030	0.0033	0.0661	0.8884
Rankin ölçeği (p-değeri)	0.0006	0.0220	0.3542	0.0132	0.2543	0.8360
Rotterdam ölçeği [delta (p-değeri)]	+1.4 (0.0071)	+1.3 (0.0342)	0.6465	+1.1 (0.0342)	+1.1 (0.0859)	0.4056
SF-36 QoL	+14.2 (0.0011)	+16.7 (0.0008)	0.3634	+11.1 (0.0091)	+16.0 (0.1094)	0.6518

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Ig VENA intravenöz uygulama sonrası kan dolaşımında hemen ve tam olarak mevcuttur.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Normal insan immünoglobulinin yarı ömrü yaklaşık 21 gündür. Özellikle primer immün yetmezliklerde, bu yarı ömür hastadan hastaya değişiklik gösterir.

Eliminasyon:

IgG ve IgG kompleksleri retikuloendotelial sistem hücrelerinde yıkıma uğrar.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Mevcut veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

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

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

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Maltoz

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

Açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Flakonu ambalajında saklayınız.

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

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

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

Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

Ürün kullanılmadan önce oda veya vücut sıcaklığına getirilmelidir.

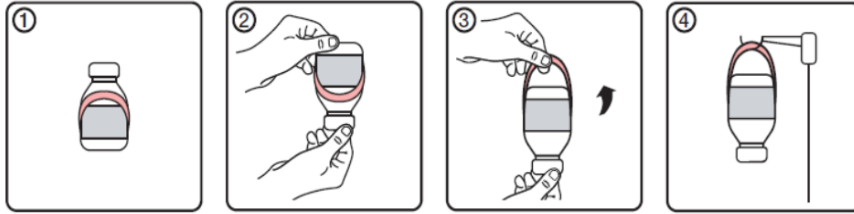
Çözelti berrak veya hafif opalesan olmalıdır.

Bulanık veya tortulu çözeltileri kullanmayınız.

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

Askılı etiketin kullanımına ilişkin talimatlar

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



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

7. RUHSAT SAHİBİ

Kedrion Betaphar Biyofarmasötik İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Meşrutiyet Mah. Konur Sokak No: 50/4 Bakanlıklar

Çankaya/Ankara

Tel: 312 - 419 15 27

Faks: 312 - 419 66 30

8. RUHSAT NUMARASI

2020/166

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.01.2008

Yeni ruhsat tarihi: 27.07.2020

Ruhsat yenileme tarihi: 18.09.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

27.07.2020