

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

CLAIRYG 50 mg/mL, 400 mL İnfüzyonluk Çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 mL çözelti, 50 mg normal insan immünoglobulini* içerir. 400 mL'lik bir flakon, 20 g normal insan immünoglobulini (IVIg) içerir.

*En az % 95'i IgG içeren protein içeriğine karşılık gelir.

IgG alt sınıf dağılımı (normal değerler):

IgG1: %55-%67

IgG2: %29-%37

IgG3: %1-%4

IgG4: %1-%3

Maksimum IgA içeriği 22 mikrogram /mL'dir.

İnsan donörlerinin plazmasından üretilir. Biyolojik bir üründür.

Yardımcı maddeler:

Her 1 mL çözelti, 32 mg mannitol (E 421) içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

IV infüzyon için çözelti.

Çözelti berrak ya da hafif opak, renksiz, açık kahverengi veya açık sarı renkte olup, plazma ile izotoniktir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

1. İmmün yetmezlik durumlarında replasman tedavisi için;

a) Antikor üretiminin bozulduğu primer (konjenital) immün yetmezliklerde,

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

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

2. İmmünomodülatör etki için;

a) Kanama riski yüksek olan veya cerrahi müdahale öncesi trombosit sayısının yükseltilmesi gereken immün trombositopeni (İTP) olgularında,

b) Guillain-Barré sendromunda,

c) Kawasaki hastalığında,

d) Multifokal Motor Nöropati (MMN) hastalığında,

e) Kronik Enflamatuvar Demiyelinizan Polinöropatinin tedavisinde (KIDP)

f) Bulber tutulumu olan Myastenia Gravis tedavisinde uygulanır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji ve uygulama sıklığı endikasyona göre değişir. Replasman tedavisinde hastanın farmakokinetik ve klinik yanıtı bağlı olarak dozun bireysel şekilde 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 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.

Sekonder immün yetmezlikte replasman tedavisi:

Sekonder immün yetmezlikte replasman tedavisinde tavsiye edilen doz 3-4 haftada bir uygulanan 0,2-0,4 g/kg'dır.

Primer immün trombositopeni

İki alternatif doz şeması vardır:

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

Relaps olduğunda tedavi tekrarlanabilir.

Guillain Barré Sendromu

5 gün süreyle 0,4 g/kg/gün dozunda uygulanır.

Kawasaki hastalığı

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

Multifokal Motor Nöropati (MMN) hastalığı

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

İdame dozu: 2-6 haftada bir 1-2 g/kg

Kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KIDP)

Önerilen başlangıç dozu: 2-5 Ardişık günde bölünmüş dozlarda toplam 2 g/kg'dır. Yanıt alınamaması durumunda 3 haftada bir 1 g/kg total doz 1-2 günde verilir ve 2 ay sonunda yanıt 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 sonuçlanımlara göre ayarlanır.

Uygulama şekli:

İntravenöz yoldan uygulanır.

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

İnsan normal immünoglobulini ilk 30 dakikada 0,3 mL/kg/saat hızıyla intravenöz olarak uygulanmalıdır. Hasta tarafından iyi tolere edilirse uygulama hızı kademeli olarak maksimum saatte 4 mL/kg'a kadar artırılabilir (bkz. Bölüm 4.4). Sınırlı sayıda hastadan elde edilen klinik veriler, yetişkinlerdeki 4 mL/kg/saat'lik bir infüzyon hızını iyi tolere edebilen 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 rapor edilmiştir. 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 yanıtta göre verildiğinden, çocuklar ve adölesanlarda (0 – 18 yaş) pozoloji değişmez.

Geriatrik popülasyon:

IVIg tedavisi uygulanan hastalarda akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların çoğunda kişinin 65 yaşın üzerinde olması dahil belirli risk faktörlerinin olduğu bildirilmiştir.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde (insan immüoglobulin) veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde (bkz. bölüm 4.4 ve 6.1)
- **IgA'ya karşı antikor gelişen selektif IgA eksikliği olan hastalarda, IgA içeren bir ürünün verilmesi, anafilaksi ile sonuçlanabilir.**

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs Güvenliği

CLAIRYG, 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. CLAIRYG’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 gibi zarflı olmayan virüslerin etkisi için önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan virüslere karşı alınan tedbirler yetersiz kalabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezlik ya da artmış eritropoeizi olan hastalarda (hemolitik anemi gibi) tehlikeli olabilir.

İmmünglobulinlerle hepatit A ya da Parvovirüs B19 bulaşımının görülmemesiyle ilgili klinik deneyim mevcuttur ve antikor içeriğinin viral güvenliliğe katkısının bulunduğu kabul edilmektedir.

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

Ayrıca;

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

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

Kullanım Önlemleri

Aşağıdaki önlemlere dikkat ederek potansiyel komplikasyonlardan kaçınmak sıklıkla mümkündür:

- Normal insan immünglobulinine karşı duyarlı olmayan hastalarda başlangıçta preparatın yavaş infüzyon ile uygulanması ($\leq 1\text{mL/kg/saat}$).

- Hastalar herhangi bir semptomla karşı infüzyon süresince dikkatle takip edilmelidir. Özellikle, ilk kez normal insan immünglobulinini uygulamasında, farklı bir IVIg ürününden bu ürüne geçişte ya da son immünglobulin infüzyonunun üzerinden uzun süre geçmişse, hastalar, potansiyel istenmeyen etkilerin belirtilerini tespit etmek için ilk infüzyon süresince ve infüzyondan sonraki ilk saat boyunca dikkatle izlenmelidir. Diğer tüm hastalar uygulamadan sonra en az 20 dakika süreyle izlenmelidir.

Tüm hastalarda IVIg uygulanması için şunlar gereklidir:

- IVIg infüzyonununundan önce yeterli hidrasyonu sağlamak,
- İdrar çıkışının izlenmesi,
- Serum kreatinin seviyelerinin izlenmesi,
- Kıvrım diüretiklerinin beraber kullanımından kaçınılması.

Advers reaksiyon görülmesi halinde, uygulama hızı azaltılmalı ya da infüzyon durdurulmalıdır. Gerekli tedavi etkinin cinsine ve şiddetine bağlıdır.

İnfüzyon reaksiyonu

Belirli ciddi advers reaksiyonlar (baş ağrısı, sıcak basması, üşüme, miyalji, hırıltılı solunum, taşikardi, bel ağrısı, bulantı ve hipotansiyon gibi) infüzyon hızıyla ilişkili olabilir. "4.2. Pozoloji ve uygulama şekli" bölümünde önerilen infüzyon hızına hassasiyetle uyulmalıdır. İnfüzyon süresince hastalar herhangi bir semptomun gelişmesi açısından monitorize edilmeli ve dikkatle izlenmelidir.

Aşağıdaki durumlarda belirli advers reaksiyonlar daha sık görülebilir:

- İlk kez insan normal immünoglobulini uygulanacak hastalarda veya nadiren, kullanılan insan normal immünoglobulin preparatı değiştirilmiş ya da en son uygulamadan sonra uzun bir süre geçmiş hastalarda
- Tedavi edilmemiş enfeksiyonu veya altta yatan kronik inflamasyonu olan hastalarda.

Aşırı duyarlılık

Gerçek alerjik reaksiyonlar nadirdir. Hastalarda anafilaksi gelişebilir:

- Anti-IgA antikoru olan, tespit edilemeyen IgA hastalarında
- Daha önce insan normal immünoglobulin tedavisi uygulanmış ve tedaviyi tolere edebilmiş hastalarda.

Şok durumunda, standart medikal tedavi hemen başlatılmalıdır.

Tromboembolizm

IVIg uygulaması ile yüksek riskli hastalarda immünoglobulin yüksek akış hızı nedeniyle kan viskozitesinde görülen göreceli artışa bağlı olduğu düşünülen miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olaylar (inme dahil), pulmoner emboli ve derin venöz trombozu gibi tromboembolik reaksiyonlar arasında bağlantıyı gösteren klinik kanıtlar mevcuttur. Obez hastalarda ve trombotik olaylar açısından risk faktörlerini taşıyan hastalarda (ileri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus ve vasküler hastalık ya da trombotik atak öyküsü olan hastalar, edinsel ya da kalıtsal trombofilik bozukluğu olan hastalar, uzun sürelerle immobilize olan hastalar, ağır hipovolemisi bulunan hastalar ve kan viskozitesinin artmış olduğu hastalıkları olanlar gibi) IVIg reçetelenip infüzyonu uygulanırken dikkatli hareket edilmelidir.

Tromboembolik advers olaylar açısından riskli hastalarda IVIg preparatları uygulanabilir en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır.

Akut böbrek yetmezliği

IVIg tedavisi alan hastalarda akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Birçok vakada, daha önceden var olan böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, hipovolemi, aşırı kilo, nefrotoksik ilaçların birlikte kullanımı veya 65 yaş üzerindeki hastalar gibi risk faktörleri belirlenmiştir.

IVIg infüzyonu öncesi, özellikle akut böbrek yetmezliği gelişiminde artmış potansiyel riski olduğu kanısına varılan hastalarda, uygun aralıklarla devamlı surette renal parametreler değerlendirilmelidir. Akut renal yetmezlik riski bulunan hastalarda, IVIg preparatları uygulanabilir en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır.

Böbrek yetmezliği durumunda, IVIg infüzyonunun durdurulması düşünülmelidir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu ya da akut böbrek yetmezliğinin sukroz, glukoz ve maltoz gibi farklı yardımcı maddeler içeren IVIg preparatlarının kullanımıyla ilişkili olabileceği bildirilmiş olmasına rağmen, olguların çoğundan, stabilizatör olarak sukroz içeren preparatlar sorumlu tutulmaktadır. Risk altındaki hastalarda, bu tür yardımcı maddeleri içermeyen preparatların kullanımı düşünülmelidir. CLAIRYG sukroz, maltoz veya glukoz içermez.

1g/kg'lık bir dozaj rejimi için kg başına 640 mg'lık bir miktarda, 32 mg/mL'lik mannitol içeriği nedeniyle, diüretik tedavisi alan hastalarda ve dehidrate hastalarda CLAIRYG dikkatli kullanılmalıdır.

Aseptik menenjit sendromu (AMS)

IVIg tedavisiyle ilişkili olarak aseptik menenjit sendromunun meydana geldiği bildirilmiştir. Sendrom genellikle IVIg tedavisinden birkaç saat sonra ile 2 gün arasında başlamaktadır.

Beyin omurilik sıvısı (BOS) testi ağırlıklı olarak granülositik serilerden olmak üzere mm³ başına birkaç bin hücreye kadar pleositozla ve birkaç yüz mg/dl'ye kadar olan yükselmiş protein seviyeleri ile çoğunlukla pozitifdir. AMS, daha sık olarak yüksek doz IVIg tedavisiyle (2 g/kg) bağlantılı oluşabilir.

Bu tarz belirtiler ve semptomlar gösteren hastalarda, menenjitin diğer belirtilerini elemek için, beyin-omurilik sıvısı (BOS) çalışması dahil nörolojik bir değerlendirme yapılmalıdır.

IVIg tedavisinin kesilmesiyle AMS birkaç günde sekel bırakmaksızın iyileşmiştir.

Hemolitik anemi

IVIg ürünleri, hemolizinler gibi rol alabilen kan grubu antikorları içerebilir ve pozitif direkt antiglobulin reaksiyonuna (Coombs testi) ve nadiren hemolize neden olan, eritrositlerin immünoglobulin ile in vivo kaplanmasına yol açabilir. Hemolitik anemi, eritrositlerin artmış sekestrasyonundan dolayı, IVIg tedavisini takiben gelişebilir. IVIg alan hastalar, hemolizin klinik belirtileri ve semptomları için izlenmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Nötropeni/Lökopeni

IVIg ile tedavide nötrofil miktarında geçici azalma ve/veya bazen ciddi olabilen nötropeni vakaları raporlanmıştır. Bu durum tipik olarak IVIg uygulamasından saatler veya günler sonra olur ve 7 ila 14 gün içinde spontan olarak düzelir.

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

IVIg tedavisi uygulanan hastalarda nonkardiyojenik pulmoner ödem (Transfüzyonla İlişkili Akut Akciğer Hasarı; TRALI) olguları bildirilmiştir. TRALI, ciddi hipoksi, dispne, takipne, siyanoz, ateş ve hipotansiyon ile karakterizedir. TRALI semptomları tipik olarak transfüzyon sonrası, sıklıkla 1-2 saat içinde olmak üzere, 6 saat içinde gelişir. Bu nedenle, IVIg alanlar izlenmeli ve pulmoner advers reaksiyon durumunda IVIg infüzyonu derhal kesilmelidir. TRALI, acil yoğun bakım ünitesi sevki gerektiren potansiyel olarak hayatı tehdit edici bir durumdur.

Serolojik testler ile etkileşim

Normal insan immünoglobulin infüzyonundan sonra pasif olarak transfer edilmiş değişik birçok antikorun hastanın kanında geçici olarak yükselmesi, serolojik testlerde yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir.

A, B, D gibi eritrosit antijenlerine karşı olan antikorların pasif geçişi, direkt antiglobulin testi (DAT; direkt Coombs testi) gibi alyuvar antikorları için bazı serolojik testleriyle etkileşebilir.

CLAIRYG, çözeltinin her mL'sinde 32 mg mannitol içerir (400 mL= 12,8 g). Bu da, 1 g/kg doz için kg başına 640 mg mannitol demektir. Bu nedenle, CLAIRYG dehidrate ve diüretik tedavi alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Sporcular

Mannitol içeren bir tıbbi ürün doping testinde pozitif sonuç çıkartabileceği için sporcu kadın ve erkekler bu duruma dikkat etmelidirler.

Pediyatrik popülasyon

Listelenen uyarılar ve önlemler hem erişkinler hem de çocuklar için geçerlidir.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı virüs aşılı ile etkileşim:

İmmünoglobulin uygulaması, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği gibi canlı virüs aşılılarının etkinliğini, en az 6 haftadan en çok 3 aya kadar bozabilir. Bu tip aşılıların uygulanabilmesi için IVIg infüzyonundan sonra 3 aylık bir süre geçmelidir. Kızamık hastalarında bu durum 1 yıla kadar sürebilir. Bu nedenle kızamık aşılı uygulanan hastaların aşılı sonrası antikor düzeyleri kontrol edilmelidir.

Kıvrım diüretikler

Kıvrım diüretiklerin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Listelenen etkileşimler hem yetişkin hem de çocuklar için geçerlidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Bilinen bir olumsuz etkisi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

CLAIRYG'in insan gebeliğinde kullanımına yönelik güvenliliği kontrollü klinik çalışmalarla değerlendirilmediğinden hamile kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. IVIg preparatlarının plasentadan geçtikleri ve bu geçişin üçüncü trimesterde giderek arttığı gösterilmiştir. İmmüoglobulinlerle olan klinik deneyimlere göre gebelik seyrinde veya fetüs ve yenidoğan bebek üzerinde olumsuz etkilerin görülmesi beklenmez.

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.

CLAIRYG gerekli olmadıkça gebe kadınlarda kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İmmüoglobulinler anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). İmmüoglobulinlerin emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi beklenmemektedir.

Üreme yeteneği /Fertilite

CLAIRYG ile hayvanlar üzerinde herhangi bir üreme çalışması yapılmamıştır. Üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CLAIRYG'in bazı yan etkileri, araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir. Tedavi sırasında bu yan etkileri yaşayan hastalar, araç ve makine kullanmadan önce yan etkiler geçene kadar beklemelidirler.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

İnsan normal immüoglobulinlerinin neden olduğu advers etkiler (azalan sıklıkta listelenmiştir) (ayrıca bkz. Bölüm 4.4.)

- Titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, kusma, alerjik reaksiyonlar, bulantı, eklem ağrısı, kan basıncında düşme ve orta dereceli bel ağrısı
- Özellikle kan grubu A, B ve AB olanlarda ve geri dönüşümlü hemolitik reaksiyonlar ve (nadiren) transfüzyon gerektiren hemolitik anemi
- Kan basıncında ani bir düşüş ve izole durumlarda anafilaktik şok (nadiren), hastanın önceki uygulamaya aşırı duyarlılık reaksiyonu olmasa bile

- Geçici kutanöz reaksiyonlar (kutanöz lupus eritematozus vakaları dahil - bilinmeyen frekans) (nadiren)
- Miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay (inme), pulmoner emboli, derin ven trombozu gibi tromboembolik reaksiyonlar (nadiren)
- Geri dönüşümlü aseptik menenjit vakası
- Serum kreatinin düzeylerinde artış ve/veya akut böbrek yetmezliği
- Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) vakaları

Advers reaksiyonların listesi

Fransa'da CLAIRYG ile ilgili dört klinik çalışma yapılmıştır:

- Primer immün yetmezliği olan 22 erişkin hasta her 3-4 haftada bir ortalama 0,45 g/kg doz uygulanarak 6 ay boyunca tedavi almıştır.
- 17 erişkin ve 6 adölesandan oluşan ve primer immün yetmezliği olan 23 hastada yapılan uzun süreli çalışma (11'i daha önceki çalışmaya dahil edilmiştir). Hastalar ortalama 31 ay boyunca her 3-4 haftada bir ortalama 0,48 g / kg doz uygulanarak tedavi almıştır.
- Trombosit sayısı $<30 \times 10^9 / L$ olan 19 erişkin ITP hastasında yapılan çalışma. Hastalar 3 gün içinde tekrarlanabilecek 1 g / kg'lık doz almıştır.
- Her bir hasta için belirlenmiş bir doz ve uygulama sıklığı ile tekrarlayan şekilde tedavi alan kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropatisi olan 20 erişkin hastada yapılan çalışma. Bu hastalar yaklaşık 6 ay için her 6 haftada bir ortalama 1,5 g / kg doz almıştır.

Toplamda, 73 hasta ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda 1263 CLAIRYG infüzyonu uygulanmıştır.

Bu çalışmalarda raporlanan ve en azından tedaviyle ilişkili olabileceği düşünülen advers reaksiyonlar ve aynı zamanda pazarlama sonrası gözlemlenen advers reaksiyonlar aşağıda listelenmiştir. Aşağıda sunulan tablo MedDRA Sistemi Organ Sınıfı Sınıflandırması'na ve Tercih Edilen Dönem Seviyesi'ne göre yapılmıştır.

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır: 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). Her bir sıklık grubu içinde istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre verilmiştir.

Pazarlama sonrası gözlenen advers etkilerin sıklığı hesaplanamadığından bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak raporlanmıştır.

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın (≥1/10)	Yaygın (≥1/100- < 1/10)	Yaygın olmayan (≥1/1000 - <1/100)	Seyrek (≥1/10.000- <1/1000)	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları				Lenfopeni	
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Anafilaktik şok	Aşırı duyarlılık reaksiyonu [genel bozukluklara neden olabilen (kırgınlık, titreme, hipertermi), deri hastalıkları (döküntü, eritem, egzema, ürtiker, kaşıntı), solunum bozuklukları (bronkospazm, solunum sıkıntısı) ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonları]
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı		Baş dönmesi	Aseptik menenjit, menenjizm, meninjiyal hastalıklar
Vasküler hastalıklar			Hipertansiyon	Hipotansiyon	Tromboembolik reaksiyonlar (pulmoner embolizm, venöz tromboz)
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar				Öksürük Orofaringeal ağrı	
Gastrointestinal hastalıklar			Bulantı Kusma	Karın ağrısı İshal	
Deri ve deri altı doku hastalıkları			Döküntü Eritematöz döküntü	Kaşıntı	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları			Eklem ağrısı Ekstremitte ağrısı	Sırt ağrısı	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Ağrı*	Ateş Titreme Asteni Uygulama bölgesinde ağrı Soğukluk hissi İnfüzyon bölgesi inflamasyonu	Rahatsızlık	

Arařtırmalar				Kan kreatinin düzeyinde artış (klinik sonuçları olmayan hafif geri dönüşümlü, geçici artış) Pozitif indirekt Coombs testi	
---------------------	--	--	--	--	--

*Ağrının yeri ve şekli (tipi) hakkındaki detaylar yoktur. 14 infüzyon sırasında tek bir hasta tarafından ifade edilmiştir.

Bulaşıcı ajanlar açısından güvenlikle ilgili olarak 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'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, özellikle yaşlı hastalar veya kalp veya böbrek yetmezliği olan hastalar dahil olmak üzere risk altındaki hastalarda hipervolemi ve hipervizkoziteye neden olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmün sera ve immünoglobülinler: normal insan immünoglobulinleri, intravasküler uygulama için,

ATC kodu: J06BA02

Etki mekanizması:

Normal insan immünoglobulini, enfeksiyon etkenlerine karşı geniş bir antikor spektrumuna sahip immünoglobulin G (Ig G) içerir.

Normal insan immünoglobulini normal popülasyonda bulunan IgG antikorları içerir. Genellikle en az 1000 donörden alınan insan plazma havuzundan hazırlanır. IgG alt sınıflarının dağılımı normal insan plazmasına benzer oranlardadır. Yeterli dozları, düşük immünoglobulin G seviyelerini normal düzeylere çıkarabilir.

Replasman tedavisi dışındaki endikasyonlarda etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen, immünomodülatör etkiye sahip olduğu bilinmektedir.

Replasman tedavisi için CLAIRYG'in etkinliği, biri daha önce tedavi almamış 34 primer immün yetmezlik (PID) hastasında (28 erişkin ve 6 adolesan) araştırılmıştır.

İmmünomodülasyon için CLAIRYG'in etkinliği, trombosit sayısı $<30 \times 10^9 / L$ olan 19 ITP'li erişkin hasta ve KIDP'li 19 erişkin hasta üzerinden değerlendirilmiştir.

KIDP çalışmasında, en düşük etkin IVIg dozunun tespit edildiği ve en az 6 ay boyunca tedavi edilen 39 hasta, çift-kör rejimde, çalışmaya katılmadan önce aldıkları doz ile aynı dozda CLAIRYG veya TEGELINE ile tedavi edilmiştir. Relaps, KIDP tedavisine ek olarak verildikten sonra düzeltilmiş INCAT skalasında 1 puanlık kötüleşme veya en az 2 aylık kötüleşme şeklinde tanımlanmıştır. 6 aylık takip süresince CLAIRYG alan 19 hastanın 18'inde (%94,7), karşılaştırma grubunda ise 20 hastanın 18'inde (%90) relaps gözlenmemiştir.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Normal insan immünooglobulini intravenöz uygulama sonrası kan dolaşımına hemen ve tam olarak geçer.

Dağılım:

IV Ig'nin plazma ve damar dışı sıvılar arasındaki geçişi göreceli olarak hızlıdır; intra ve ekstrasvasküler kompartmanlar arasında yaklaşık 3 ila 5 gün içinde denge durumuna geçer.

Biyotransformasyon:

IgG ve IgG kompleksleri retikuloendotelial sistemin hücrelerinde yıkılırlar.

Eliminasyon:

CLAIRYG'in primer immün yetmezliği olan hastalarda hesaplanan medyan yarılanma ömrü 34 gündür. Bu yarılanma ömrü, özellikle primer immün yetmezlik hastalarında, hastadan hastaya değişiklik göstermiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan:

Eliminasyonu dozla orantılı olarak lineerdir.

5.3.Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Geleneksel toksisite çalışmalarından elde edilen klinik öncesi veriler, insanlar için özel bir risk oluşturduğunu göstermemiştir.

İnsan proteinine (ya da heterolog proteinlere) karşı gelişen antikorlar nedeniyle, hayvanlarda tekrarlayan doza bağlı toksisite ve üreme üzerinde toksisite çalışmalarının yapılması olanaklı değildir.

Herhangi bir mutajenik potansiyel göstermesi mümkün değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E 421)

Glisin

Polisorbat 80

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimlilik çalışması olmadığından ötürü, bu ürün başka ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

6.3.Raf mr

24 ay

İlaç açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Orijinal ambalajında, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan koruyarak saklayınız.

Dondurmayınız. Donmuř rnleri çözüp kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriği

Tıpalı (bromobutil) flakon içerisinde (Tip I cam) 400 mL zelti.

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

Çözelti uygulamadan önce çıplak gözle incelenmelidir. Çözelti berrak ya da hafif opak, renksiz, açık kahverengi ya da açık sarı renkte olmalıdır. Bulanık veya çökeltisi olan çözeltiler kullanılmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

Sadece DEHP (fitalat) içermeyen tıbbi cihazlar kullanılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Er-Kim İlaç Sanayi ve Ticaret A.ř.

Beřiktař-İstanbul

Tel: (0212) 275 39 68

Faks: (0212) 211 29 77

8. RUHSAT NUMARASI

2023/250

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

23.06.2023

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ