

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

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

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):

Maltoz.....100 mg/mL

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

Yetişkinler, çocuklar ve erişkinlerde (0-18 yaş arası) yerine koyma tedavisinde

- Antikor üretiminin bozulması ile primer immün yetmezlik sendromları (bkz. bölüm 4.4)
- Profilaktik antibiyotik tedavisinin başarısız olduğu kronik lenfositik lösemisi olan hastalarda hipogamaglobulinemi ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon
- Pnömonokokal immunizasyona yanıt vermeyen plato fazında multiple myeloma hastalarında hipogamaglobulinemi ve bakteriyel enfeksiyon
- Allojenik kemik iliği nakli sonrasında gelişen hipogamaglobulinemi
- Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon ile konjenital AIDS durumu

Yetişkinler, çocuklar ve erişkinlerde (0-18 yaş arası) immünmodülasyonda

- Primer immün trombositopeni (ITP) hastalarında kanama riskinin yüksek olduğu durumlarda ya da yapılacak cerrahi girişimlerden önce trombosit sayısını düzeltmek amacıyla
- Bulber tutulumu olan Myastenia Gravis
- Guillain Barré sendromu
- Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KİDP)
- Multifokal motor nöropati
- Kawasaki hastalığı
- Gebeliğe sekonder immün trombositopeni veya gebelik ve ITP beraberliği

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

Yerine koyma tedavisi, immün yetmezlik tedavisinde deneyimli bir doktorun gözetimi altında başlatılmalı ve takip edilmelidir.

Doz ve doz rejimi endikasyonlara bağlıdır.

Yerine koyma tedavisinde, dozaj farmakokinetik ve klinik cevaba bağlı olarak her bir hastaya özgü olmalıdır. Aşağıdaki doz rejimleri bir rehber olarak verilmiştir.

Primer immün yetmezlik sendromlarında yerine koyma (replasman) tedavisi

Doz rejimi IgG alt seviyesi en az 5-6 g/L olacak şekilde (bir sonraki infüzyondan önce ölçülür) ayarlanmalıdır. Terapinin başlamasından sonra, denge meydana gelmesi için 3 aydan 6 aya kadar zaman gerekir.

Tavsiye edilen başlangıç dozu 0.4-0.8 g/kg'dır, bunu, her 3-4 haftada en az 0.2 g/kg'lık doz takip eder.

5-6 g/L'lik bir alt seviyeyi gerçekleştirmek için gereken doz, 0.2-0.8 g/kg/ay şeklindedir.

Kararlı duruma ulaşılan doz aralıkları 3-4 hafta arasında değişir.

Çukur (trough) düzeyler ölçülmeli ve enfeksiyon insidansı ile birlikte değerlendirilmelidir. Enfeksiyon oranını azaltmak için, dozu artırmak ve daha yüksek çukur düzeyleri hedeflemek gerekli olabilir.

Profilaktik antibiyotik tedavisinin başarısız olduğu kronik lenfositik lösemisi olan hastalarda hipogamaglobulinemi ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon; pnömokokal immunizasyona yanıt vermeyen plato fazında multiple myeloma hastalarında hipogamaglobulinemi ve bakteriyel enfeksiyon; tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon ile konjenital AIDS durumu

Tavsiye edilen doz, her 3- 4 haftada bir 0.2 - 0.4 g/kg'dır.

Allojenik kemik iliği nakli sonrasında gelişen hipogamaglobulinemi

Tavsiye edilen doz, her 3- 4 haftada bir 0.2 - 0.4 g/kg'dır. Alt seviye 5 g/l'nin üzerinde olacak şekilde uygulanmalıdır.

Primer immün trombositopeni

İki tane alternatif tedavi şeması vardır:

Birinci gün 0.8-1 g/kg ve bu doz üç günde bir tekrar edilebilir

2 - 5 gün süresince, günlük 0.4 g/kg

Nüksetme durumunda, tedavi tekrar edilebilir.

Myastenia Gravis

Diğer özel tedavilere cevap vermeyen kritik fazda 5 ardışık gün için 0.4 g/kg/gün'dür.

Guillain Barré sendromu

5 gün süreyle 0.4 g/kg/gün'dür.

Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KIDP)

Başlangıç dozu: 4 ardışık günde 2 g/kg, maksimum yarar elde edilene kadar her 3-4 haftada bir başlangıç dozunun uygulanması tavsiye edilir.

İdame dozu: Maksimum yarar elde edilen doz önerilir ve doz doktor tarafından belirlenir. En düşük etkin idame dozu belirlenene kadar doz azaltılır ve uygulama sıklığı ayarlanır.

Başlangıç dozunun 6 aydan daha uzun periyotta uygulanan 7 ardışık tedavi küründe iyi tolere edildiği gösterilmiştir.

Multifokal motor nöropati

5 ardışık gün için 0.4 g/kg/gün veya 2-4 gün süresince bölünmüş dozlar (2 g/kg) şeklindedir.

Kawasaki hastalığı

1.6 - 2.0 g/kg'lık doz, 2 - 5 gün süresinde sonlanacak şekilde bölünmüş olarak ya da 2 g/kg'lık tek bir doz halinde uygulanabilir. Hastalar, asetilsalisilik asit ile eş zamanlı tedavi edilmelidir.

Doz önerileri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Endikasyon	Doz	Enjeksiyon sıklığı
Primer immün yetmezliğinde yerine koyma tedavisi	-Başlangıç dozu: 0.4- 0.8 g/kg -Daha sonra: 0.2 -0.8 g/kg	En az 5 - 6 g/L'lik Ig G alt seviyesi sağlayana kadar her 3-4 haftada bir
Sekonder immün yetmezliğinde yerine koyma tedavisi	0.2 – 0.4 g/kg	En az 5 - 6 g/L'lik Ig G alt seviyesi sağlayana kadar her 3 - 4 haftada bir
Konjenital AIDS	0.2 – 0.4 g/kg	Her 3-4 haftada bir
Allojenik kemik iliği nakli sonrasında gelişen hipogamaglobulinemi (< 4 g/l)	0.2 - 0.4 g/kg	En düşük IgG seviyesi 5 g/l'nin üzerinde olacak şekilde her 3-4 haftada bir
İmmünmodülasyon:		
Primer immün trombositopeni	0.8 – 1 g/kg veya 0.4 g/kg/gün	1.gün, üç gün içerisinde bir kez tekrarlanabilir. 2-5 gün boyunca
Myastenia Gravis	0.4 g/kg/gün	Diğer özel tedavilere cevap vermeyen kritik fazda 5 ardışık gün için
Guillain Barre sendromu	0.4 g/kg/gün	5 gün boyunca
Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KIDP)*	Başlangıç dozu 2 g/kg İdame dozu	4 ardışık günde her 3-4 haftada bir Hastanın ihtiyacına göre

		ayarlanır.
Multifokal motor nöropati	0.4 g/kg/gün	5 ardışık gün için
	2 g/kg	2-4 gün boyunca
Kawasaki hastalığı	1.6 – 2 g/kg	Asetilsalisilik asit ile birlikte 2-5 gün süreyle bölünmüş dozlar halinde
	veya	
	2 g/kg	Asetilsalisilik asit ile birlikte tek bir doz

*Doz IgVENA ile yapılan klinik çalışmada kullanılan doza dayanarak ayarlanmıştır (bkz. bölüm 5.1).

Uygulama şekli:

İntravenöz uygulama içindir.

İnsan normal immünoglobulini 0.46 - 0.92 mL/kg/s'lik bir başlangıç hızında (dakikada 10-20 damla) 20-30 dakika süresince intravenöz olarak infüze edilmelidir. Eğer iyi tolere edilirse, infüzyonun kalan kısmı için uygulama hızı kademeli olarak 1.85 mL/kg/s'lik bir maksimum hıza (dakikada 40 damla) yükseltilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda minimum konsantrasyonda ve pratik olarak mümkün en yavaş infüzyon hızıyla uygulanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve erişkinlerde (0-18 yaş) doz, her endikasyon için vücut ağırlığına göre doz ayarlanması ve yukarıda belirtilen durumların klinik sonuçları açısından yetişkinlerle benzerdir.

Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati

Hastalığın nadir görülmesi ve buna bağlı olarak genelde hasta sayısının az olması nedeniyle, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatisi olan çocuklarda intravenöz immünoglobulin kullanımı ile ilgili sınırlı deneyim bulunmaktadır. Bu nedenle sadece literatürdeki veriler mevcuttur.

Fakat yayınlanmış veriler, IVIg tedavisinin belirlenmiş endikasyonlar için yetişkinlerde ve çocuklarda aynı derecede etkili olduğu konusunda tutarlıdır.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üzerindekilerde deneyim sınırlıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkeine 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.

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 yararları 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.

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 immünoglobulinini 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 immünoglobulinini tolere eden hastalarda bile anaflaktik reaksiyonla birlikte kan basıncında bir düşüğe 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 ile 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 antikorları 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 antikorların hasta kanında geçici olarak yükselmesi serolojik testlerin yalancı pozitif sonuç vermesine neden olabilir. Antikorların A, B, D gibi eritrosit antijenlerine pasif geçişi, direkt antiglobulin testi gibi (DAT, direkt Coombs testi) kırmızı hücre antikorları için yapılan bazı serolojik testler üzerine etki edebilir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyon için özel tedbir veya izleme gerekli değildir.

Bu tıbbi ürün her litrede 3 mmol (ya da 69 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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 glukoz testi

Bazı kan glukoz test sistemleri (örneğin, glukoz dehidrojenaz pirolokinolinekinon (GDH-PQQ) veya glukoz-di-oksidoredüktaz 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 immüno globulinler süte geçer ve yeni doğana koruyucu antikorların transferine yardımcı olabilir. Ig VENA emziren kadınlara dikkatle uygulanmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

İmmüno globulinler 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 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 immüno globulinini kan basıncında ani bir düşüşe ve hastaya daha önce uygulandıktan sonra hipersensitivite görülmesi bile bazı izole vakalarda anafilaktik 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
Bağışıklık 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 güvenilirlik 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 böbrek yetmezliği olan hastaları içeren riskli hasta grubunda, aşırı sıvı yüklemesine ve hiperviskoziteye yol açabilir.
Pediyatrik popülasyonda (0-18 yaş) herhangi bir farklılık beklenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünolojik serum ve immüno globulinler: intravenöz uygulama için normal insan immüno globulinleri
ATC Kodu: J06BA02

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

Pediyatrik 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 immüno globulin 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, 1 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 immüoglobulinin yarı ömrü yaklaşık 21 gündür. Özellikle primer immün yetmezliklerde, bu yarı ömür hastadan hastaya değişiklik gösterir.

Eliminasyon:

IgG ve IgG kompleksleri retiküloendotelial 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 güvenlilik verileri

İmmüoglobülinler insan vücudunun normal bileşenleridir. Buna ek olarak hayvan deneylerindeki immüoglobulin 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

2- 8°C arası sıcaklıklarda (buzdolabında) saklayınız.
Flakonu ambalajında saklayınız. Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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 kullanmayın.

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

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

Onko İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Koşuyolu Cad. No: 34, 34718 Kadıköy/İSTANBUL
Tel: (0216) 544 90 00
Faks: (0216) 545 59 99
e-mail: info@onkokocsel.com

8. RUHSAT NUMARASI

28

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16/01/2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ