

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRIVIGEN® 5g/50 mL IV infüzyon için çözelti içeren flakon
Steril, Apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Normal insan immunoglobulini (IVIg)

1 mL çözelti:

İnsan plazma proteini 100 mg

*En az % 98 IgG içeren insan kaynaklı protein içeriğine karşılık gelir.

50 mL'lik flakonda 5 g normal insan immünoglobulini içerir.

IgG alt gruplarının dağılımı (ortalama değerler):

IgG₁ %67.8

IgG₂ %28.7

IgG₃ %2.3

IgG₄ %1.2

En fazla 0.025 mg/mL IgA içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyon için çözelti.

Çözelti berrak veya hafif opaktır ve renksiz-açık sarı tondadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Primer immün yetmezlik sendromlarında,
- Ciddi enfeksiyonlarla seyreden ve sekonder hipogamaglobulinemi gelişmiş multiple myeloma ve kronik lenfositik lösemide,
- Allojenik kemik iliği nakli süresince gelişen immün yetmezlik tedavisinde,
- AIDS'li çocuklarda tekrarlayan enfeksiyon durumlarında (pediyatrik HIV enfeksiyonunda),

- Guillain-Barre sendromunda,
- Streoid tedavisine dirençli ve klinik kanamalarla giden immün trombositopenik purpura'da,
- ITP hastalarında trombositopenik dönemde yapılacak cerrahi veya splenektomiye hazırlık amacıyla,
- Bulber tutulumu olan Myastenia Gravis'te,
- Kawasaki hastalığında,
- Gebeliğe sekonder immün trombositopeni veya gebelik ve ITP beraberliğinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Dozaj ve infüzyon sıklığı endikasyona bağlıdır. Replasman tedavisinde, dozaj, farmakokinetik parametre değerlerine ve klinik cevaba göre ayrı ayrı ayarlanmalıdır. Her hastada dozun kişiselleştirilmesi gerekebilir.

Aşağıdaki dozajlar önerilmektedir;

Primer immün yetmezliklerde yerine koyma (replasman) tedavisi:

En az 4 ila 6 g/L'lik IgG düzeyleri ile sonuçlanan bir dozaj rejimi (bir sonraki infüzyonun öncesi ölçülen) seçilmelidir. Kararlı hal konsantrasyonlarına, tedavi başlangıcının ardından 3 ila 6 aya kadar ulaşamaz. Önerilen başlangıç dozu 0,4 ila 0,8 g/kg ve ardından her 3 haftada bir en az 0,2 g/kg'dır. 6 g/L'lik bir IgG düzeyini sağlamak için gereken doz 0,2 ila 0,8 g/kg/ay ile sağlanır. Kararlı hal konsantrasyonuna ulaşıldığındaki doz aralığı 2 ila 4 haftadır. Gerekli dozdan emin olmak ve doz aralığını düzeltmek için, düşük IgG düzeyleri belirlenmelidir.

Ciddi enfeksiyonlarla seyreden ve sekonder hipogamaglobulinemi ile birlikte olan multiple myeloma ya da kronik lenfositik lösemi ve pediatrik HIV enfeksiyonlarında yerine koyma tedavisi:

Önerilen doz her 3-4 haftada bir 0,2 ila 0,4 g/kg'dır.

Streoid tedavisine dirençli ve klinik kanamalarla giden immün trombositopenik purpura:ITP hastalarında trombositopenik dönemde yapılacak cerrahi veya splenektomiye hazırlık amacıyla; Gebeliğe sekonder immün trombositopeni veya gebelik ve ITP beraberliğinde; Bulber tutulumu olan Myastenia Gravis'te.

Akut epizot tedavisi için, ilk gün 0,8-1 g/kg dozunda uygulanır. Daha sonraki üç gün içerisinde aynı dozda tekrarlanır yada 2-5 gün süreyle 0,4 g/kg/gün dozunda idame tedavisi uygulanır. Eğer relapslar oluşursa tedavi tekrarlanabilir.

Guillain-Barré sendromu:

3-7 gün süreyle 0,4 g/kg/gün dozunda uygulanır. Çocuklarda kullanım deneyimi sınırlıdır.

Kawasaki hastalığı:

2 ila 5 gün süreyle bölünmüş dozlar halinde 1,6 ila 2,0 g/kg dozunda ya da 2.0 g/kg olarak tek doz olarak uygulanmalıdır. Hastalara eş zamanlı ilaç tedavisi olarak asetilsalisilik asit verilmelidir.

Allojenik kemik iliği nakli süresince gelişen immün yetmezlik tedavisinde

İnsan immünoglobulin tedavisi transplantasyon sonrası ve tedavi rejiminin oluşturulmasında kullanılır.

Enfeksiyonların tedavisi ve graft versus host hastalığını önlemek amacıyla kullanıldığında, doz hasta gereksinimlerine göre ayarlanır. Genellikle transplantasyondan 7 gün önce başlanarak, transplantasyon sonrası 3 aya kadar haftada 0,5 g/kg dozunda kullanılması önerilmektedir.

Uzun süre antikor üretiminin olmaması durumunda, antikor seviyeleri normale dönüncüye kadar 0,5g/kg/ay dozajı önerilir.

Ürünün çocuklarda kullanımı:

İki klinik çalışmaya, primer immün yetmezlik sendromu olan 135 hasta dahil edilmiştir. Faz III pivot çalışmasında 3 ila 11 yaş arası 19 hasta ve 12 ila 18 yaş arası 15 hasta tedavi edilmiştir. Bir uzatma çalışmasında 3 ila 11 yaş arası 13 hasta ve 12 ila 18 yaş arası 11 hasta tedavi edilmiştir.

Bir klinik çalışmada, 57 kronik immün trombositopenik purpura ve 2 pediatrik hasta (15 ve 16 yaş arası) tedavi edilmiştir.

Hiçbir çalışmada çocuklar için herhangi bir doz ayarlamasına ihtiyaç duyulmamıştır.

Tavsiye edilen dozaj rejimi aşağıdaki tabloda özetlenmiştir;

Endikasyon	Doz	Uygulama sıklığı
Replasman tedavisi: <i>Primer immün yetmezlik sendromu</i>	- başlangıç dozu: 0,4-0,8 g/kg - idame: 0,2-0,8 g/kg	En az 4-6 g/L 'lik serum IgG düzeyi sağlayana kadar her 2-4 haftada bir
<i>Sekonder immün yetmezlik sendromu</i>	- 0,2-0,4 g/kg	En az 4-6 g/L 'lik serum IgG düzeyi sağlayana kadar her 3-4 haftada bir

<i>Doğuştan AIDS'li çocuklarda tekrarlayan infeksiyon durumlarında</i>	- 0,2-0,4 g/kg	Her 3-4 haftada bir
İmmün modülasyon: <i>İdiyopatik trombositopenik purpura</i>	0,8-1 g/kg veya 0,4 g/kg /gün	Birinci gün: Tedavi ilk üç gün içerisinde tekrarlanabilir. 2-5 gün boyunca
<i>Guillain-Barré sendromu</i>	0,4 g/kg /gün	3-7 gün boyunca
<i>Kawasaki hastalığı</i>	1,6-2 g/kg veya 2 g/kg	İlk 2-5 günde asetil salisilik asit ile birlikte bölünmüş dozlar halinde asetil salisilik asitle birlikte tek dozda
Allojenik kemik iliği transplantasyonu - Enfeksiyonların tedavisi ve graft versus host hastalığının profilaksisi	0,5 g/kg	Transplantasyon öncesi 7'inci günden başlayarak transplantasyon sonrası 3 aya kadar her hafta
- Uzun süre antikor üretiminin olmaması	0,5 g/kg	Antikor düzeyleri normalleşene kadar her ay.

Uygulama şekli:

PRIVIGEN intravenöz olarak infüze edilmelidir. Ürün tek kullanımlık flakonlar içerisinde kullanıma hazır çözelti içermektedir. Ürün kullanılmadan önce oda sıcaklığına ya da vücut sıcaklığına getirilmelidir. Ürünün seyreltilmesi gerektiği durumda, % 5 glukoz çözeltisi kullanılabilir. PRIVIGEN'in seyreltilmesi aseptik koşullar altına gerçekleşmelidir. Ürün koruyucu içermediğinden dolayı hemen infüze edilmelidir.

İnfüzyon oranı:

Ürün başlangıç olarak 0,3 mL/kg/sa'lık bir oranda infüze edilmelidir (0,5 mg/kg/dak; yaklaşık 30 dakika). İyi tolere edilmesi durumunda, infüzyon hızı giderek 4,8 mL/kg/sa'lık bir orana arttırılabilir (8 mg/kg/dak).

PRIVIGEN ile ikame tedavisini tolere eden immün yetmezlik sendromu hastalarında, infüzyon oranı giderek 7,2 mL/kg/sa'lık bir orana arttırılabilir (12 mg/kg/dak).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Böbrek/Karaciğer yetmezliği**

Intravenöz immunoglobulin ürünleri ile birlikte, akut renal yetmezlik, osmotik nefroz ve ölüm bildirilmiştir. Önceden renal yetmezliği olan hastalar, diyabetli olanlar, yaşı 65'den büyük olanlar ya da nefrotoksik ilaç kullananlar intravenöz immunoglobulin kullanımı ile oluşacak akut renal yetmezliğine daha yatkındır. PRIVIGEN böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda çok düşük konsantrasyonlarda ve pratik olarak mümkün olabilecek minimum infüzyon hızında verilir. Böbrek fonksiyon testleri de düzenli olarak yapılmalıdır (Bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon

Çocuklar üzerinde kullanım ile ilgili deneyimler sınırlıdır. Bu nedenle çocuk vücut ağırlığı (kg'ında) başına dozun ayarlanmasıyla kullanılabilir. İnfüzyon hızı düşük tutulmalıdır.

Geriatrik popülasyon

Geriatrik kullanım üzerine herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır. 65 yaş üzeri yaşlı kişilerde doz ayarlanması ve minimum infüzyon hızıyla uygulama gereklidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- İnsan immunoglobulinine ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Özellikle IgA eksikliği olan hastalarda, dolaşımda IgA antikorları olan kişilerde,
- Hiperprolinemi hastalarında. Bu hastalık, dünya çapında yalnızca bir kaç aileyi etkileyen çok nadir bir hastalıktır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

PRIVIGEN yalnızca intravenöz olarak uygulanmalıdır.

Bazı şiddetli yan etkiler infüzyon hızıyla ilgili olabilir. Bölüm "Pozoloji uygulama sıklığı ve süresi" bölümünde verilen infüzyon hızına hassasiyetle uyulmalıdır.

İnfüzyon süresince hastalar herhangi bir semptomun gelişmesi açısından monitorize edilmeli ve dikkatle izlenmelidir.

Bazı yan etkiler aşağıdaki durumlarda daha sık meydana gelebilir:

- yüksek infüzyon hızı durumunda,
- IgA eksikliği olan veya olmayan hipogamaglobulinemi veya agamaglobulinemi hastalarında,
- insan immünoglobulini ile ilk kez tedavi edilen hastalarda veya nadir vakalarda, başka bir immünoglobulin ürününe geçiş veya uzun bir aradan sonra tedaviye devam etme durumlarında

Aşırı duyarlılık reaksiyonları nadirdir ve çok seyrek olarak anti-IgA antikorlarıyla IgA eksikliği durumlarında meydana gelebilirler.

Nadir olarak, daha önce insan immünoglobulini tedavisi uygulanmış ve tedaviyi tolere edebilmiş hastalarda bile anafilaktik reaksiyonla birlikte kan basıncında düşmeye neden olabilmektedir.

Potansiyel komplikasyonlardan korunabilmek için;

- İnsan normal immunoglobulinine karşı duyarlı olmayan hastalarda başlangıçta preparatı yavaş infüzyon ile uygulayınız (0,3 mL/kg/sa)
- Hastalar infüzyon süresince dikkatle takip edilmelidir. Özellikle daha önce normal insan immunoglobulini uygulanmamış, farklı bir preparat uygulanmış ya da daha önceki infüzyondan sonra uzun süre geçmiş hastalar, potansiyel istenmeyen etkilerin belirtilerini tespit etmek için ilk infüzyon süresince ve infüzyondan sonraki ilk saat boyunca dikkatle izlenmelidir. Diğer tüm hastalar uygulama sonrasında en az 20 dakika kadar gözlenmelidir.

Hemolitik anemi

IVIg ürünleri hemolizis olarak hareket edebilecek ve kırmızı kan hücrelerinin (RBC) immünoglobulinle in vivo kaplanmasını indükleyerek pozitif doğrudan antiglobulin reaksiyonu (Coomb testi) ve nadiren hemolize neden olan kan grubu antikorları içerebilir. Hemolitik anemi, artan RBC sekestrasyonundan dolayı IVIg tedavisinin ardından gelişebilir. IVIg alıcıları, hemoliz klinik işaret ve belirtileri açısından izlenmelidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.8).

Bazı vakalarda, hemolizis ile ilişkili böbrek fonksiyon bozukluğu/böbrek yetmezliği veya dissemine intravasküler koagülasyon bozukluğu oluşabilir.

Aşağıda belirtilen risk faktörleri hemolizis gelişimi ile ilişkilendirilir;

- yüksek doz kullanım,

- tek seferde uygulama veya bölünmüş dozlar şeklinde birkaç gün süre ile uygulama
- kişinin imflamatuvar durumu ile ilişkili olarak, A, B ve AB kan grubuna sahip kişilerde

Primer immün yetmezlik endikasyonu dışında PRIVIGEN kullanan A, B ve AB kan grubu hastalarında yüksek dozda kullanım gerektiğinde hastalar dikkatle gözlem altında tutulmalıdır. Hemolizis, primer immün yetmezlik sendromunda yerine koyma tedavisi alan hastalarda çok seyrek rapor edilmiştir.

IVIg alıcıları hemolizisin klinik semptom ve belirtileri açısından takip edilmelidir. IVIg infüzyonu sırasında veya sonrasında hemolizis oluşursa IVIg uygulaması hemen kesilmelidir. (bkz. Bölüm 4.8. Olası Yan Etkiler-Hemolizis).

Aseptik menenjit sendromu

Nadir olarak IVIg tedavisi sonucu aseptik menenjit sendromu oluşumu bildirilmiştir. Sendrom genellikle, immunoglobulin intravenöz tedavisini takip eden birkaç saat ile 2 günlük süre içerisinde başlar. Şiddetli baş ağrısı, ense sertliği, uyuşukluk, ateş, foto-fobi, ağrılı göz hareketleri, mide bulantısı ve kusma gibi semptom ve belirtiler ile tanımlanır. Beyin omurilik sıvısı çalışmaları, ağırlıklı olarak granülosit serilerinden oluşan birkaç bin hücre /mm³ ve birkaç yüz mg/d L' ye kadar yükselmiş protein seviyesi ile kendini gösteren Pleositoz bakımından, sıklıkla pozitif çıkmaktadır. Böyle semptom ve belirtiler gösteren hastalar Menenjit'in diğer sebeplerini eleyebilmek için, CSF çalışmalarını da kapsayan, tam bir nörolojik incelemeden geçirilmelidirler.

AMS daha sık olarak yüksek doz (2g/kg) intravenöz immunoglobulin (insan) tedavisi ile bağlantılı olarak ortaya çıkabilir. Immun globülin intravenöz (insan) tedavisini bırakmakla AMS birkaç gün içinde herhangi bir sekel bırakmadan gerilemiştir.

IVIg uygulaması ile miyokard infarktüsü, inme, pulmoner emboli ve immunoglobulinin yüksek akış hızı nedeniyle kan viskozitesinde görülen göreceli artışa bağlı olduğu sanılan, derin ven trombozu gibi tromboembolik vakalar arasındaki bağlantıyı gösteren klinik kanıtlar mevcuttur. Obez hastalarda ve ileri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus ve vasküler hastalık ya da trombotik atak öyküsü, edinsel ya da kalıtsal trombofilik bozukluklar gibi trombotik olay açısından önceden var olan risk faktörlerini taşıyan hastalarda, uzun süre hareketsiz kalan hastalarda ve kan vizkozite artışı olan hipovolemik hastalarda, IVIg reçetelenip infüzyonu uygulanırken dikkatli hareket edilmelidir.

IVIg tedavisi uygulanan hastalarda akut böbrek yetmezliği gelişebildiği bildirilmiştir. Bu olguların çoğunda daha önceden bir böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, hipovolemi ya da aşırı kilo bulunması, önceden nefrotoksik ilaç kullanım öyküsü veya kişinin 65 yaşın üzerinde olması gibi risk faktörleri olduğu bildirilmiştir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmesi durumunda IVIg infüzyonunun durdurulması düşünülmelidir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu ya da böbrek yetmezliğinin değişik IVIg preparatlarının kullanımıyla ilişkili olabileceği bildirilmiş olmasına rağmen, olguların çoğundan, stabilizasyon amacıyla sükröz içeren preparatlar sorumlu tutulmaktadır. Risk altındaki hastalarda, sükröz içermeyen preparatların kullanımı düşünülmelidir.

Akut renal yetmezlik veya tromboembolik reaksiyon riski bulunan hastalarda, IVIg preparatları uygulanabilir en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır.

IVIg uygulanan tüm hastalarda aşağıdaki konular dikkatle değerlendirilmelidir:

- IVIg infüzyonundan önce yeterli hidrasyonun sağlanması
- İdrar miktarının izlenmesi
- Serum kreatinin düzeylerinin izlenmesi
- Beraberinde henle kıvrımına etki eden diüretiklerin kullanımından kaçınılması

İstenmeyen yan etki oluşması durumunda infüzyon hızı azaltılmalı veya infüzyon durdurulmalıdır. Gerekli tedavi yan etkinin yapısına ve şiddetine bağlıdır.

Şok belirtilerinin meydana gelmesi durumunda, şok tedavisi için standart tıbbi önlemler kullanılmalıdır.

Şeker hastalarında PRIVIGEN'in düşük konsantrasyonlara seyreltilmesi gerekir, seyreltme işlemi için %5 glukoz çözeltisi kullanımı düşünülmelidir. PRIVIGEN fizyolojik salin ile karıştırılmamalıdır.

PRIVIGEN kullanıma hazır çözeltidir. Preparat kullanılmadan önce oda ya da vücut sıcaklığına getirilmelidir

Preparat uygulanmadan önce partikül ve renk değişimi açısından gözle kontrol edilmelidir.

Partikül ve renk değişimi gözlenmesi halinde preparat kullanılmamalıdır. Sadece berrak ya da hafif opalesan veya renksiz ya da açık sarı renkli çözeltiler kullanılmalıdır.

Virüs Güvenliliği

İnsan kanı veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan enfeksiyonların önüne geçmek için alınan standart önlemler, vericilerin seçilmesini, münferit bağışların ve plazma havuzlarının belli enfeksiyon belirteçleri için izlenmesini ve virüslerin etkisizleştirilmesi/uzaklaştırılması için etkili üretim basamaklarını kapsamaktadır. Buna karşın, insan kanı veya plazmasından hazırlanan ürünler uygulandığında, enfeksiyona neden olacak ajanların geçişi olasılığı bertaraf

edilememektedir. Bu durum bilinmeyen veya gelişmekte olan virüsler ve diğer patojenler için de geçerlidir.

Bu ilacın üretiminde kullanılan plazmalar Creutzfeldt Jacob (deli dana) ve new variant Creutzfeldt Jacob hastalıklarına karşı teorik enfeksiyon riskini minimize edebilmek için hazırlanmış prosedüre uygun olarak seçilen donörlerden alınmıştır. Yine de insan kanı ve plazmasından elde edilmiş ürünlerde enfeksiyon etkenlerinin bulaşma riski kesin olarak dışlanamaz. Bu durum henüz bilinmeyen patojenler için de geçerlidir.

Alınan önlemlerin HIV, HBV ve HCV gibi zarflı virüsler için etkili olduğu düşünülmektedir.

Alınan önlemler, HAV ve parvovirus B19 gibi zarflı olmayan virüsler için kısmi koruyuculuğa sahiptir.

Parvovirus B19 enfeksiyonu, gebelerde (fetusun enfeksiyonu) ve bağışıklık sistemi yetersiz veya eritropoiesis artışı görülen hastalarda (örn. hemolitik anemi) ciddi seyredebilmektedir.

Hekim, reçete yazmadan veya hastaya uygulamaya başlamadan önce bu ürünün risklerini ve faydalarını hastayla tartışmalıdır.

Düzenli/tekrarlanan plazma kaynaklı faktör IX ürünlerini alan hastalar için uygun aşılama düşünülmelidir (Hepatit A ve Hepatit B).

Hasta ile ürün serisi arasındaki bağıntıyı koruyabilmek amacı ile, hastaya her PRIVIGEN uygulandığında ürünün ismi ve seri numarasının kayıt edilmesi önemle tavsiye edilmektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı virüs aşılı ile etkileşim;

İmmünoglobulinlerle tedavinin ardından, kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve su çiçeği aşılı gibi azaltılmış canlı aşılıların etkiliği en az 6 hafta ila 3 aya kadar bir süre için azalabilir. Bu ürünün uygulanması ve azaltılmış canlı aşılılarla aşılama arasında 3 aylık bir zaman aralığı bırakılmalıdır. Kızamık aşılılarında, etkinlikteki azalma bir yıla kadar devam edebilir. Bu nedenle kızamık aşılı yapılan hastaların antikor durumları izlenmelidir.

Eğer hasta söz konusu aşılıların yapılmasını takiben Privigen almışsa, aşılama işlemini PRIVIGEN'in son verildiği tarihten 3 ay sonra tekrarlanmalıdır.

Serolojik testler ile etkileşim;

İnsan normal immünoglobulin enjeksiyonundan sonra pasif olarak transfer edilmiş antikorların hastanın kanında geçici olarak yükselmesi, serolojik testlerde yanlış pozitif sonuçlara neden olur.

A, B, D gibi eritrosit antijenlerine karşı olan antikorların pasif geçişi, antiglobulin testi (Coombs testi) gibi kırmızı hücre allo-antikor serolojik testleriyle etkileşebilir.

PRIVIGEN'in hastanın alıyor olabileceği diğere ilaçlardan ayrı olarak verilmesi tavsiye edilir. Ürün diğere üreticilerin IVIg ürünleri ile karıştırılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

PRIVIGEN'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda planlanmış bir gebelikten önce uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

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. PRIVIGEN gebelik döneminde gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen, yardımcı madde L-prolin ile ilgili deneysel çalışmalar gebeliği, embriyonik veya fetal gelişimi doğrudan veya dolaylı olarak etkileyen toksisite olmadığını ortaya çıkarmıştır.

Laktasyon dönemi

Laktasyon döneminde kadınlarda ürün kullanımı ile ilgili kontrollü klinik veri mevcut değildir. Bu nedenle laktasyon sırasında uygulanması ile ilgili olarak dikkatli olunmalıdır. PRIVİGEN anne sütüne geçer. Bu durum bebekler üzerinde herhangi bir olumsuz etki yaratmamaktadır. Aksine anne sütüne geçerek yeni doğana koruyucu antikorların geçmesine katkıda bulunabilir.

Üreme yeteneği/fertilite

PRİVİGEN'nin fertilite üzerine doğrudan veya dolaylı olarak zararlı etkilerinin olduğu bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerinde etkiler

PRİVİGEN'in araç ve makine kullanımına ilişkin herhangi bir etki gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik denemeler ve pazarlama deneyimlerinde elde edilen advers etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre verilmiştir. 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)

Kardiyak bozuklukları:

Yaygın: Kan basıncında ani düşme, palpasyon.

Yaygın olmayan: Miyokard infarktüsü, inme, pulmoner emboli ve derin ven trombozu gibi tromboembolik reaksiyonlar.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları:

Yaygın olmayan: Anemi, anizositoz

Çok seyrek: Hemolizis

Sinir sistemi bozuklukları:

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Sersemlik, baş ağrısı, uykululuk hali, tremor, sinüs baş ağrısı

Çok seyrek: Aseptik menenjit sendromu

Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar:

Yaygın olmayan: Dispne, orofaringeal şişlik, ağrılı solunum, boğaz darlığı

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Kusma, mide bulantısı

Yaygın olmayan: İshal, üst karın ağrısı

Böbrek ve üriner sistem hastalıkları:

Yaygın: Kreatinin ve kan üre nitrojeninde artış, oligoüri,

Yaygın olmayan: Anuri, akut böbrek yetmezliği, akut tübüler nefroz, proksimal tübüler.

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, cilt bozuklukları, gece terlemeleri, ürtiker

Kas ve iskelet ile bağdokusu hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı

Yaygın olmayan: Boyun ağrısı, uzuvlarda ağrı, muskuloskeletal sertlik, kas spazmları, muskuloskeletal ağrı, miyalji.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın olmayan: Kulak enfeksiyonları, grip, nazofaranjit.

Damar bozuklukları:

Yaygın olmayan: Al basması, hipertansiyon, hipotansiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:

Yaygın: Titreme, yorgunluk, pireksi

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, asteni, grip, hipertermi, ağrı, enjeksiyon bölgesinde yanma

Karaciğer ve safra bozuklukları:

Yaygın olmayan: Hiperbilirubinemi

Diğer advers etkiler:

Seyrek: Anafilaktik şok, geri dönüşümlü aseptik menenjit

İzole vakalarda: Geri dönüşümlü hemolitik anemi/hemoliz, karaciğer transaminazlarında geçici yükselme.

Ölçülen değerlere etkisi:

Yaygın olmayan: Konjuge bilirubin artışı, konjuge olmayan kan bilirubini artışı, Coombs doğrudan test pozitif, Coombs test pozitif, kan laktat dehidrojenazı artışı, hematokrit düşüşü, alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, kan kreatinini artışı, kan basıncı düşüşü, kan basıncı artışı, vücut sıcaklığı artışı, hemoglobin azalması.

PRIVIGEN ile, ikisi primer immün yetmezliği (PID) hastası ve biri de immün trombositopenik purpura hastası olan hastalar üzerinde (ITP) üç klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. PID pivot çalışmasına 80 hasta katılmış ve PRIVIGEN ile tedavi edilmiştir. Bunlardan 72'si 12 aylık çalışmayı tamamlamıştır. PID uzatma çalışmasına 55

hasta katılmış ve PRIVIGEN ile tedavi edilmiştir. ITP çalışması 57 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Üç klinik çalışmada gözlenen çoğu advers reaksiyon (ADR'ler) hafif ila orta düzeyli yapıda olmuştur.

Viral güvenlilik ile ilgili bilgiler: Bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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: O 800 314 00 08; faks : O 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımına ilişkin herhangi bir klinik çalışma yürütülmemiştir. Önerilenden daha fazla doz uygulanması, kanın yoğunlaşmasına ve kan hacminin artmasına, sonuç olarak, özellikle yaşlı hastalarda ve böbrek problemleri olan hastalarda, kalp yükünde artışa yol açabilir. Tedavi semptomatik olarak yapılmalıdır. Bazen diyaliz yapılması gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmün serum ve immünoglobulinler: intravenöz uygulama için normal insan immünoglobulinleri

ATC Kodu: J06BA02.

Etki Mekanizması:

İnsan normal immünoglobulinleri enfeksiyon ajanlarına karşı geniş spektrumlu antikor içeren immünoglobulin G'yi içermektedir.

PRIVIGEN, ortalama popülasyonda bulunan tüm immünoglobulin G antikorlarını içermektedir. En az 1000 donörden alınan plazmadan üretilmiştir. IgG alt sınıf dağılımı kabaca işlenmemiş insan plazmasına karşılık gelmektedir. Yeterli PRIVIGEN dozları düşük IgG düzeylerini normale döndürebilir.

Endikasyonlardaki replasman tedavisi haricindeki etki mekanizmaları henüz tamamen incelenmemiştir fakat bunlar immünomodülatör etkileri içermektedir.

PRIVIGEN'in güvenliliği ve etkililiği Avrupa (ITP çalışması) ve Avrupa ve ABD'de (PID çalışması) gerçekleştirilen ileriye dönük iki açık, tek kollu, çok merkezli çalışmada incelenmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

PRIVIGEN, intravenöz uygulamanın ardından, alıcının kan dolaşımında hemen ve tamamen biyoyararlanım sergiler.

İntravenöz uygulama sonrası absorpsiyon tam ve hızlıdır.

Dağılım

PRIVIGEN plazma ile ekstrasvasküler sıvı arasında oldukça hızlı bir şekilde dağılır. Yaklaşık 3 ila 5 günün ardından intravasküler ve ekstrasvasküler bölümler arasında denge kurulur.

PRIVIGEN'in farmakokinetik parametreleri primer immün yetmezlik sendromu olan hastalar üzerinde gerçekleştirilen klinik çalışmalarda belirlenmiştir. Pivot çalışmada 25 hasta (13 ila 69 yaş arası) farmakokinetik değerlendirmeye katkı sağlamıştır.

Parametre	Pivot çalışma (n=25) Medyan (aralık)	Uzatma çalışması (n=13) Medyan (aralık)
C _{max} (doruk düzeyi) g/L cinsinden	23,4 (10,4-34,6)	26,3 (20,9-32,9)
C _{min} (düşük düzey) g/ L cinsinden	10,2 (5,8-14,7)	9,75 (5,72-18,01)
t _{1/2} (yarılanma ömrü) gün cinsinden	36,6 (20,6-96,6)	31,1 (14,6-43,6)

C_{max}: maksimum serum konsantrasyonu, C_{min}: minimum seviyedeki serum konsantrasyonu, t_{1/2}:eliminasyon yarılanma ömrü

Biyotransformasyon

IgG ve IgG kompleksleri retikuloendotelial sistemde yıkılır.

Eliminasyon

25 hastada yapılan farmakokinetik değerlendirmede, primer immün yetmezliği olan hastalarda PRIVIGEN'in ortalama yarılanma ömrü 36,6 gün'dür. Devam eden uzatmalı çalışmada primer immün yetmezliğine sahip olan 13 hastada (3 ila 65 yaş arası) PRIVIGEN'in ortalama yarılanma ömrü 31,1 gün'dür. Özellikle primer immün yetmezliği olan hastalarda yarılanma ömrü hastadan hastaya değişiklik gösterebilir.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum

Eliminasyonu dozla orantılı olarak lineer'dir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

PRIVIGEN'in güvenliliği, özellikle yardımcı madde L-prolin referans alınarak bazı klinik öncesi çalışmalarda incelenmiştir. L-prolin ise temel olmayan fizyolojik bir amino asittir. Çalışmalar, vücut ağırlığının kg başına 1450 mg L-prolin dozunun tavşanlarda herhangi bir teratojenik ve embriyotoksisite oluşturmadığını göstermiştir. L-prolin ile genotoksisite çalışmaları da patofizyolojik bir bulguya neden olmamıştır.

Hiperprolinemi ile ilgili yayınlanan çalışmalar, çok genç sıçanlarda olası bir beyin gelişimi riski teşkil etmemesi açısından uzun süreli, yüksek günlük doz kullanımını göstermiştir. Bununla birlikte, PRIVIGEN'in klinik kullanımını yansıtan karşılaştırılabilir çalışmalar böylesi herhangi bir yan etki göstermemiştir. Yetişkinlerde ve genç tavşanlarda L-prolin ile güvenlik farmakolojik çalışmalarında davranış bozuklukları gözlenmemiştir.

İmmünglobulinler insan vücudunun doğal bileşenleridir. Heterolog proteinlere karşı gelişen ve etkileşen antikorlar nedeniyle, hayvanlarda tekrarlayan doza bağlı toksisite, genotoksisite ve üreme üzerindeki toksisite çalışmalarının yapılması olanaklı değildir. Lokal tolerite çalışmalarında Privigen'in intravenöz, paravenöz, intraarterial, subkutan uygulanmasında ürünün iyi tolere edildiği gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-prolin

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

İntravenöz infüzyon sırasında, bu ilaç diğer tıbbi ürünler ya da 4.2. de belirtilen seyrelticiler dışındaki başka ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Dondurmayınız! Donmuş ürünü çözüp kullanmayınız.

Kapalı karton kutusu içinde muhafaza ediniz. Isı ve ışıktan koruyunuz. Karton kutusu üzerinde ve flakon etiketinin üzerinde yazan son kullanma tarihinden sonra ürünü kullanmayınız.

Açıldıktan sonraki ürünün raf ömrü:

PRIVIGEN tek kullanım amaçlı bir üründür. Çözelti koruyucu içermez. Ürün açılır açılmaz flakon içeriği en geç 24 saat içerisinde kullanılmalıdır. Kullanılmayan çözeltiler uygun bir biçimde atılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Kutuda; elastomer tıpalı, alüminyum klips kapaklı, plastik flip off disk bulunan, entegre çekme kollu, 50 mL'lik Tip I veya Tip II cam flakon

Ambalaj içeriđi.

1 flakon (5g/50mL),

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyeller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik” lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Farma-Tek İlaç Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti.
Şerifali Mah. Bayraktar Bulvarı.
Beyan Sok. No:12
Ümraniye/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2014/478

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.05.2014

Ruhsat yenileme tarihi

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ