

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FLEBOGAMMA % 5 DIF 5 g/100 ml IV infüzyon için çözelti içeren flakon
Steril, Apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İnsan normal immün globulini (IVIg)

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

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

İnsan donörlerine ait plazmadan üretilmiştir.

Maksimum IgA içeriği 50 mikrogram/ml'dir.

İnsan donör plazmasından elde edilmektedir.

Yardımcı maddeler:

1 ml, 50 mg D-sorbitol içerir.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon solüsyonu.

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

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

1. İmmün yetmezlik durumlarında replasman tedavisi için yetişkin, çocuk ve adölesanlarda (2-18 yaş);
 - a) Antikor üretiminin bozulduğu primer (konjenital) immün yetmezliklerde,

b) Şiddetli veya tekrarlayan enfeksiyonlar gelişen, antimikrobiyal tedavinin yetersiz kaldığı ve, ya 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 aşularına en az 2 kat artış sağlanamaması

2. İmmünomodülatuar etki için yetişkin, çocuk ve adölesanlarda (2-18 yaş);

a) 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 Enflamatuar Demiyenilizan 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 ve uygulama sıklığı endikasyona göre değişir:

Replasman tedavisinde hastanın farmakokinetik ve klinik yanıtı bağlı olarak dozun bireysel şekilde ayarlanması gerekebilir.

Primer immün yetmezliklerde replasman tedavisi

Doz, bir sonraki infüzyondan önce ölçülen serum IgG düzeyinin en az 500-600 mg/dL düzeyinde kararlı olarak sürdürülmesini sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. Bu dengenin sağlanabilmesi için tedavinin başlangıcından itibaren 3-6 ay gereklidir.

Önerilen başlangıç dozu bir seferde verilen 0,4-0,8 g/kg infüzyonu takiben her 3-4 haftada bir uygulanan en az 0,2 g/kg'dır.

Serum immünoglobulin düzeyinin 500-600 mg/dL olacak şekilde sabit tutulabilmesi için gereken doz ortalama 0,2-0,8 g/kg'dır.

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

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

Klinik yanıtı 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 trombositopenide:

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 2 g/kg'dır ve asetil salisilik asit ile kombine olarak verilir.

Multifokal Motor Nöropati (MMN) hastalığında:

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

İdame dozu:2-6 haftada bir 1-2 g/kg

Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KIDP):

Önerilen başlangıç dozu: 2-5 ardışık günde bölünmüş dozlarda toplam 2g/kg'dır. Yanıt alınmaması 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.

Doz önerileri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Endikasyon	Doz	Enjeksiyon sıklığı
<u>Replasman tedavisi:</u>		
Birincil immün yetmezlik sendromları	Başlangıç dozu: 0.4 - 0.8 g/kg Devam dozu: 0.2 - 0.8 g/kg	Her 3-4 haftada bir
İkincil immün yetmezlikler (4.1'de açıklandığı gibi)	0.2-0.4 g/kg	Her 3-4 haftada bir
<u>İmmünomodülasyon</u>		
Birincil immün trombositopeni	0.8-1 g/kg ya da 0.4 g/kg/gün	1. günde, muhtemelen 3 gün içinde bir kez tekrarlanır 2-5 gün için
Guillain Barré sendromu	0.4 g/kg/gün	5 gün için
Kawasaki hastalığı	2 g/kg	Asetilsalisilik asit ile birlikte

		8-12 saat boyunca tek dozda
Multifokal motor nöropati (MMN)	Başlangıç dozu: 2 g/kg Devam dozu: 1-2 g/kg (ayrıca yukarıya bakınız)	Ardışık 2 - 5 gün boyunca bölünmüş dozlarda Her 2-6 haftada bir
Kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati (KIDP)	Başlangıç dozu: 2 g/kg Devam dozu: 0,4 -1g/kg (başlangıç tedavisine yanıt alınmışsa)	2 - 5 gün boyunca bölünmüş dozlarda 1-2 gün boyunca her 3 haftada bir
Miyastenia Gravis	Kritik aşama: 0,4 g/kg	5 gün için

Pediyatrik popülasyon

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

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

Uygulama şekli:

İntravenöz yoldan uygulanır.

FLEBOGAMMA %5 DIF ilk 30 dakikada 0,01-0,02 mL/kg/dk başlangıç hızıyla intravenöz olarak infüze edilmelidir. (bkz. Bölüm 4.4).

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

İyi tolere edilirse uygulama hızı kademeli olarak maksimum 0,1 mL/kg/dk'a kadar arttırılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

IVIg tedavisi uygulanan hastalarda akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Böbrek yetmezliği riski bulunan hastalarda, IVIg preparatları uygulanabilir en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin ek bir bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

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

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

Geriyatrik popülasyon:

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

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

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye (insan immün globulinleri) veya herhangi bir yardımcı maddeye karşı (Bkz. Bölüm 4.4 ve 6.1) aşırı duyarlılık.

Fruktoz intoleransı (bkz. Bölüm 4.4.).

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

IgA'ya karşı antikor gelişen seçici IgA eksikliği olan hastalarda, IgA içeren bir ürünün uygulanması anafilaksi ile sonuçlanabilir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sorbitol

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

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

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

Kan glukoz seviyelerinin ölçümleri ile etkileşme beklenmez.

İzlenebilirlik

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

Kullanım önlemleri

Aşağıdakileri sağlayarak potansiyel komplikasyonlardan çoğunlukla kaçınılabılır:

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

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

Tüm hastalarda, IVIg kullanımı şunları gerektirir:

- IVIg infüzyonuna başlamadan önce yeterli hidrasyon
- İdrar çıkışının izlenmesi
- Serum kreatin düzeylerinin izlenmesi,
- Loop diüretiklerin birlikte kullanımından kaçınılması (bkz. Bölüm 4.5)

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

Yan etkinin doğasına ve ciddiyetine uygun tedavi yapılmalıdır.

İnfüzyon reaksiyonu

Belirli advers reaksiyonlar (örneğin baş ağrısı, kızarma, titreme, miyalji, hırıltı, taşikardi, bel ağrısı, bulantı ve hipotansiyon) infüzyon hızı ile ilişkili olabilir. Bölüm 4.2'de tavsiye edilen infüzyon hızı yakından izlenmelidir. İnfüzyon süresi boyunca semptomlar açısından hastalar yakından takip edilmeli ve dikkatle izlenmelidir.

Bazı advers reaksiyonlar daha sık görülebilir:

- İnsan normal immünoglobulinini ilk kez alan hastalarda veya nadir vakalarda olmak üzere, kullanılmakta olan normal immünoglobulin preparatı değiştirildiğinde ya da son uygulama tarihi üzerinden uzun bir süre geçmiş olması durumunda,
- Tedavi edilmemiş bir enfeksiyonu veya altta yatan bir kronik inflamasyonu olan hastalarda

Aşırı duyarlılık:

Aşırı duyarlılık reaksiyonları seyrekir.

Aşağıdaki durumlarda anaflaksi gelişebilir:

- anti-IgA antikorlarına sahip tespit edilemeyen IgA'lı hastalarda,
- daha önce insan normal immünoglobulin tedavisini tolere etmiş hastalarda.

Şok gelişmesi durumunda, standart tıbbi şok tedavisi uygulanmalıdır.

Tromboembolizm:

Yüksek riskli hastalarda, immün globulinin yüksek akışı sonucunda kan viskozitesindeki rölatif artışla ilgili olduğu varsayılan; miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay (inmeyi

içeren), akciğer embolisi, derin ven trombozu gibi tromboembolik reaksiyonlar ve IVIg uygulaması arasındaki ilişkiye ait klinik kanıt bulunmaktadır. Obez hastalarda ve trombotik olaylar için önceden bilinen risk faktörleri (ilerlemiş yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus ve geçmişte vasküler hastalıklar veya trombotik olaylar bulunması, kazanılmış veya kalıtsal trombofilik rahatsızlıkları olan hastalar, uzun süren immobilizasyon dönemi olan hastalar, ciddi hipovolemik hastalar, kan viskozitesini arttıran rahatsızlıkları olan hastalar) olan hastalarda, IVIg reçetelemesinde ve infüzyonunda dikkatli olunmalıdır.

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

Akut böbrek yetmezliği:

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

Renal parametreler, özellikle akut böbrek yetmezliği gelişme riski yüksek olan hastalarda ve yine uygun aralıklarla IVIG infüzyonu öncesinde değerlendirilmelidir. Akut böbrek yetmezliği riski altında olan hastalarda, IVIg ürünleri minimum infüzyon hızında ve dozda uygulanmalıdır. Böbrek yetmezliği durumunda IVIg tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu ve akut böbrek yetmezliği raporları sukroz, glukoz ve maltoz gibi çeşitli ekspiyanlar içeren ruhsatlı IVIg ürünlerinin birçoğunun kullanımı ile ilişkilendirilmiş olsa da, stabilizör olarak sukrozu içerenler toplam sayının orantısız bir payını oluşturmaktadır. Risk altındaki hastalarda bu yardımcı maddeleri içermeyen IVIg ürünlerinin kullanılması düşünülebilir. FLEBOGAMMA % 5 DIF sukroz, maltoz veya glukoz içermez.

Aseptik menenjit sendromu (AMS):

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

Bu gibi belirti ve semptomları gösteren hastalar, menenjitin diğer nedenlerini ekarte etmek için BOS çalışmaları da dahil olmak üzere ayrıntılı bir nörolojik muayene yaptırılmalıdır.

IVIg tedavisinin kesilmesi, AMS'nin birkaç gün içinde sekeller olmadan remisyonu ile sonuçlanmıştır.

Hemolitik anemi:

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

Nötropeni/Lökopeni:

IVIg tedavisinden sonra, nötrofil sayısında geçici bir azalma ve/veya bazen ciddi olan nötropeni atakları bildirilmiştir. Bu durum tipik olarak IVIg uygulamasından saatler veya günler sonra meydana gelir ve 7 ila 14 gün içinde kendiliğinden düzelir.

Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALI):

IVIg alan hastalarda, akut non-kardiyojenik akciğer ödemi [transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALI)] ile ilgili bazı vakalar rapor edilmiştir. TRALI, ağır hipoksi, dispne, taşipne, siyanoz, ateş ve hipotansiyon ile karakterizedir. TRALI semptomları tipik olarak transfüzyon sırasında veya 6 saat içinde, sıklıkla 1-2 saat içinde gelişir. Bu nedenle IVIg alan hastalar izlenmeli ve bir pulmoner advers reaksiyon durumunda IVIg infüzyonu derhal durdurulmalıdır. TRALI, acil yoğun bakım tedavisi gerektiren, hayatı tehdit edici bir durumdur.

Serolojik testlerle etkileşme:

İmmün globulin infüzyonundan sonra, hasta kanına pasif olarak geçen çeşitli antikorların geçici artışı serolojik testlerde yanıltıcı pozitif sonuçlar elde edilebilir.

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

Bulaşıcı ajanlar

İnsan kanından veya plazmasından hazırlanan ilaçların kullanımından kaynaklanan enfeksiyonların önlenmesi için standart önlemler, donörlerin seçimi, her bir bağışın ve plazma havuzlarının spesifik enfeksiyon markırları açısından taranması ve virüslerin inaktivasyonu/uzaklaştırılması için etkili üretim basamaklarının dahil edilmesini içerir. Buna rağmen, insan kanı veya plazmasından hazırlanan ürünlerin kullanılması halinde, enfekte edici ajanların bulaşma olasılığı tamamen ekarte edilemez. Bu, aynı zamanda bilinmeyen veya yeni ortaya çıkan virüsleri ve diğer patojenleri de kapsar.

Alınan önlemlerin insan immün yetmezlik virüsü (HIV), Hepatit B virüsü ve Hepatit C virüsü gibi zarflı virüsler için ve HAV ve parvovirüs B19 gibi zarfsız virüsler için etkili olduğu kabul edilir.

İmmünglobulinlerle hepatit A veya parvovirüs B19 bulaşımının olmadığı ile ilgili güven verici klinik deneyimler mevcuttur ve antikor içeriğinin de viral güvenliliğe önemli bir katkı sağladığı öngörülmektedir.

Bir hastaya her FLEBOGAMMA % 5 DIF uygulandığında, hasta ve ilacın serisi arasında ilişki kurulabilmesi için ilacın isminin ve seri numarasının kaydedilmesi önemle önerilir.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her 10 ml, 50 ml, 100 ml ve 200 ml'lik flakon başına 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, yani aslında "sodyum içermez".

Bu tıbbi ürün, 400 ml'lik flakon başına 29,41 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu, bir yetişkin için DSÖ tarafından önerilen günlük maksimum 2 g sodyum alımının % 1.5'ine eşdeğerdir. Ancak gerekli doza bağlı olarak hasta 1 flakondan fazla alabilir.

Pediyatrik popülasyon

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Zayıflatılmış canlı virüs aşılıları:

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

Loop diüretikleri:

Loop diüretiklerin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

FLEBOGAMMA 5% DIF'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanıma ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hasta hamile kaldığında veya hamilelik planlaması durumunda doktorunu bilgilendirmesi konusunda uyarılmalıdır.

Gebelik dönemi

Bu tıbbi ürünün hamilelikle kullanımının güvenliliği kontrollü klinik çalışmalarla saptanmamıştır. Bu nedenle hamile kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır. IVIg ürünlerinin gebeliğin 3. trimesteri sırasında artarak plasentaya geçtiği gösterilmiştir. Immunoglobulinler ile klinik deneyim sonucu, hamilelik sürecinde, veya fetüs ve yenidoğan üzerinde zararlı etkilerin olmadığı düşünülmektedir.

Yararları risklerine göre kabul edilebilir olmadıkça intravenöz immünoglobulin kullanılmamalıdır.

FLEBOGAMMA %5 DIF'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, FLEBOGAMMA %5 DIF'in 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.

Laktasyon dönemi

İmmünoglobulinler anne sütüne geçer. Emzirilen yenidoğanlarda / bebeklerde beklenen olumsuz bir etkisi yoktur.

Üreme yeteneği/Fertilite

İmmünoglobulinlerle yapılan klinik deneyimler, fertilite üzerinde zararlı etkilerinin olmadığını ortaya koymaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profili özeti

İnsan normal immünoglobulinlerinin neden olduğu advers reaksiyonlar (azalan sıklık sırasına göre) aşağıda belirtilmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4):

- Titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, kusma, alerjik reaksiyonlar, artralji, bulantı, düşük kan basıncı ve orta şiddette sırt ağrısı
- Geri dönüşlü hemolitik reaksiyonlar; özellikle, A, B, ve AB kan grubuna sahip olan ve (nadir) transfüzyon gerektiren hemolitik anemili hastalarda
- (Nadir) Kan basıncında ani düşüş ve izole vakalarda anaflaktik şok, hastanın önceki uygulamaya aşırı duyarlılık göstermemiş olması durumunda bile
- (Nadir) Geçici kutanöz reaksiyonları (kutanöz lupus eritematoz dahil-sıklığı bilinmiyor)
- (Çok nadir) Miyokard enfarktüsü, inme, pulmoner emboli ve derin ven trombozu gibi tromboembolik reaksiyonlar
- Geri dönüşlü aseptik menenjit vakaları
- Serum kreatinin düzeyinde artış ve/veya akut renal yetmezlik oluşumu vakaları
- Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALI) vakaları

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

İstenmeyen etkilerin çizelgeli listesi

Aşağıdaki tablo MedDRA sistem organ sınıflamasına göre (sistem organ sınıfı ve tercih edilen terim düzeyinde) sunulmuştur.

Sıklık aşağıdaki kriterler kullanılarak belirlenmiştir:

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

Her sıklık gurubu içerisinde istenmeyen etkiler ciddiyet azalımına göre sunulmuştur.

Flebogamma% 5 DIF'e (toplam 1318 infüzyonla) maruz kalan toplam 128 hastada klinik çalışmalardan ve ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışmalarından elde edilen güvenlik veri tabanı kaynağı

<u>MedDRA Sistem Organ Sınıfı</u>	<u>Yan etkiler</u>	<u>Hasta başına sıklık</u>	<u>İnfüzyon başına sıklık</u>
Enfeksiyon ve enfestasyonlar	Nazofarenjit	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Aşırı duyarlılık reaksiyonları	Yaygın olmayan	Seyrek
Psikiyatrik hastalıklar	Anormal davranış	Yaygın olmayan	Seyrek
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Çok yaygın	Yaygın
	Baş dönmesi	Yaygın	Yaygın olmayan
	Migren	Yaygın olmayan	Seyrek
Kardiyak hastalıklar	Taşikardi	Yaygın	Yaygın
	Kardiyovasküler hastalıklar	Yaygın olmayan	Seyrek
Vasküler hastalıklar	Diyastolik hipotansiyon,	Yaygın	Yaygın
	Hipotansiyon,		
	Diyastolik Hipertansiyon,	Yaygın olmayan	
	Hipertansiyon		
	Sistolik hipertansiyon		
	Kan basıncında dalgalanmalar	Yaygın olmayan	Seyrek
Kızarıklık			
Solunum, göğüs	Bronşit, hırıltılı	Yaygın	Yaygın olmayan

bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	solunum		
	Balgamlı öksürük		Yaygın olmayan
	Astım, öksürük, dispne, burun kanaması, burun rahatsızlığı, laringeal ağrı	Yaygın olmayan	Seyrek
Gastrointestinal hastalıkları	Üst karın ağrısı, karın ağrısı, ishal, bulantı, kusma	Yaygın	Yaygın olmayan
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Ürtiker,	Yaygın	Yaygın olmayan
	Kaşıntı, kızamık kaşıntı	Yaygın olmayan	Seyrek
	Kontakt dermatit, hiperhidroz,		
Kızarıklık			
Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku hastalıkları	Sırt ağrısı, artralji, miyalji	Yaygın	Yaygın olmayan
	Kas spazmı, boyun ağrısı, ekstremitelerde ağrı	Yaygın olmayan	Seyrek
Böbrek ve idrar tyolu hastalıkları	İdrar retansiyonu	Yaygın olmayan	Seyrek
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ateş	Çok yaygın	Yaygın
	Titreme, enjeksiyon yerinde reaksiyon, ağrı, sertlik	Yaygın	Yaygın olmayan
	Halsizlik, göğüs ağrısı, enjeksiyon yerinde eritema, enjeksiyon yerinde ekstremitelerde enflamasyon, infüzyon bölgesinde ağrı, enjeksiyon yerinde ödem, enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde kaşıntı, enjeksiyon yerinde şişme, periferik ödem	Yaygın olmayan	Seyrek
Araştırmalar	Sistolik kan basıncında artış, vücut sıcaklığında artış, Pozitif Coombs testi	Yaygın	Yaygın olmayan
	Sistolik kan basıncında düşme,	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Alanin aminotransferazda		Seyrek

	artış, kan basıncında artış		
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	İnfüzyonla ilgili reaksiyon	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Ürünle ilgili durumlar	Cihaz dislokasyonu	Yaygın olmayan	Seyrek

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz, aşırı sıvı yüklemesine ve hiperviskoziteye neden olabilir ve bu durum, özellikle yaşlı hastalarda veya kardiyak veya böbrek yetmezliği bulunan hastalarda risk oluşturabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda FLEBOGAMMA % 5 DIF ile yapılan aşırı doz bilgisi bulunmamaktadır. Ancak, yetişkin popülasyonundakine benzer olarak aşırı doz, diğer intravenöz immün globulinlerde olduğu gibi, aşırı sıvı yüklemesine ve hiperviskoziteye neden olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: J06BA02.

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

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

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

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

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

IgG ve IgG-kompleksleri retiküloendotelial sistem hücrelerinde yıkılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durumlar:

Hiçbir sağlıklı veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda, farmakokinetik özellikler açısından hiçbir fark beklenmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

D-sorbitol
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle veya diğer herhangi bir IVIg ürünleri ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Ürün dondurulmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Klorobütil kauçuk tıpalı, tip-II cam flakon içerisinde 100 ml solüsyon.

Ambalaj büyüklüğü: 1 flakon

Tüm ambalaj boyutları pazarlanmayabilir.

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

Ürün kullanılmadan önce oda sıcaklığına veya vücut sıcaklığına getirilmelidir.

Çözelti berrak veya hafif opalesan ve renksiz veya hafif sarımsı renkte olmalıdır. Bulanık veya içerisinde partikül-tortu bulunan çözeltileri kullanmayınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

2014/139

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.02.2014
Ruhsat yenileme tarihi: 31.01.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-