Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/627/hizentra-10-gr-50-ml-1-flakon

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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

HİZENTRA 10 g/50 mL S.C. uygulama için enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Subkutan enjeksiyon için insan normal immünoglobulini (SCIg)
Her 1 mL çözelti: 200 mg insan normal immünoglobulini (en az % 98 saflıkta IgG)
Her 5 mL çözelti: 1 g insan normal immünoglobulini

IgG alt sınıflarının yaklaşık dağılımı aşağıdaki gibidir:

IgG_1	% 69
IgG_2	% 26
IgG_3	% 3
IgG_4	% 2

Maksimum IgA içeriği 50 mikrogram/mL'dir.

İnsan donörlerinin plazmasından üretilir.

Yardımcı madde(ler):

L-prolin	Yaklaşık 250 mmol/L (aralık: 210 – 290)
Sodyum (pH ayarlama için)	<10 mmol/L

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Deri altına uygulama için enjeksiyonluk çözelti.

Çözelti berrak ve açık sarı veya açık kahverengidir.

HİZENTRA yaklaşık 380 mOsmol/kg'lık bir osmolaliteye sahiptir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Yetişkin, çocuklar ve adolesanlarda (0-18 yaş) replasman tedavisi:
HİZENTRA aşağıdaki durumlarda endikedir:

- Bozuk antikor üretimi olan primer immün yetmezlik sendromları (bkz. Bölüm 4.4.).

- Şiddetli veya tekrarlayan enfeksiyonları, etkisiz antimikrobiyal tedavi ve kanıtlanmış spesifik antikor yetmezliği (PSAF)* veya < 4 g/L serum IgG seviyeleri olan hastalarda sekonder immün yetmezlikler (SID).

*PSAF = pnömokokal polisakkarit ve polipeptit antijen aşılarına karşı IgG antikor titresinde en az 2 kat artış sağlanamaması.

Yetişkinler, çocuklar ve adolesanlarda (0 – 18 yaş) immünomodülatör tedavisi:
- HİZENTRA, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatisi (KİDP) olan hastalarda, intravenöz immünoglobulin (IVIg) ile stabilizasyondan sonra idame tedavisi olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Doz ve doz rejimi endikasyona bağlıdır.

Tedavi, SCIg ile immün yetmezlik/KİDP tedavisinde tecrübeli bir hekim gözetiminde başlatılmalı ve takip edilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Yetişkinler ve çocuklar (0 – 18 yaş)

Replasman tedavisi
Tıbbi ürün subkutan yolla uygulanmalıdır.

Replasman tedavisinde; dozun, her bir hasta için klinik yanıt ve serum IgG dip seviyelerine bağlı olarak bireyselleştirilmesi gerekebilir. Aşağıdaki doz rejimleri rehber olarak verilmektedir:

Doz rejimi, en az 6 g/L veya popülasyon yaşı için normal referans aralığı dahilinde bir dip IgG seviyesine (bir sonraki infüzyondan önce ölçülür) ulaşmalıdır. En az 0,2-0,5 g/kg (1,0-2,5 mL/kg) vücut ağırlığı yükleme dozu gerekebilir. Bu dozun birkaç güne bölünmesi gerekebilir. Kararlı hal IgG seviyelerine ulaşıldıktan sonra, idame dozları kümülatif aylık dozun 0,4-0,8 g/kg (2,0-4,0 mL/kg) vücut ağırlığına ulaşması için tekrarlı aralıklarla uygulanır. Her bir tekli dozun farklı anatomik bölgelere enjekte edilmesi gerekebilir.

Dip seviyeleri ölçülmeli ve hastanın klinik yanıtıyla bağlantılı olarak değerlendirilmelidir. Klinik yanıta bağlı olarak (örn. enfeksiyon hızı), daha yüksek dip seviyelerini elde etmek amacıyla doz ve/veya doz aralığının ayarlanması değerlendirilebilir.

KİDP hastalarında immünomodülatör tedavi
HİZENTRA ile tedavi en son IVIg infüzyonundan 1 hafta sonra başlatılır. Tavsiye edilen subkutan doz, haftada bir ardışık 1 veya 2 gün boyunca, 1 veya 2 seansta uygulanan 0,2 – 0,4 g/kg vücut ağırlığıdır. Başlangıç subkutan dozu, önceki IVIg dozundan (haftalık doz olarak hesaplanır) 1:1 oranında bir dönüşüm olabilir.

Örneğin üç haftada bir uygulanan 1 g/kg IVIg dozu haftalık 0,33 g/kg HİZENTRA dozuna dönüştürülebilir. Haftalık doz daha küçük dozlara bölünebilir ve her haftada istenilen sayıda uygulanabilir. İki haftada bir dozlama için, haftalık HİZENTRA dozu iki katına çıkarılır.

İstenilen klinik yanıtı elde etmek için dozun ayarlanması gerekebilir. Hastanın bireysel klinik yanıtı doz ayarlamasında primer değerlendirme olmalıdır. Klinik kötüleşme durumunda, doz tavsiye edilen maksimum haftalık doz olan 0,4 g/kg'a çıkarılabilir.

KİDP idame tedavisinde HİZENTRA 18 aydan daha uzun periyodlar için çalışılmamıştır. 18 aydan uzun herhangi bir tedavi süresi hastanın yanıtına göre ve devam tedavisi ihtiyacına göre bireyselleştirilir.

HİZENTRA'nın etkililiği intravenöz immünoglobulinlerden değiştirildikten sonra plaseboya karşı kanıtlanmıştır. HİZENTRA'nın IVIg 'ye karşı doğrudan karşılaştırma verisi mevcut değildir. Bölüm 5.1'e bakınız.

Uygulama şekli:
HİZENTRA yalnızca subkutan olarak uygulanmalıdır.

Evde tedavi:
Evde subkutan infüzyon tedavisi, evde tedavi için hastalara rehberlik konusunda tecrübeli bir sağlık uzmanı tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir. Sağlık uzmanı, hastanın bireysel tıbbi durumuna ve tercihlerine göre uygun infüzyon yöntemini (cihaz destekli veya manuel manuel yoldan iterek infüzyon) seçmelidir. İmmünoglobulinlerin subkutan uygulaması için uygun infüzyon cihazları kullanılabilir. Hasta veya hasta bakıcısı infüzyon cihazlarının kullanımı, tedavi günlüğü tutulması ve şiddetli advers reaksiyonları tanıma ve böyle reaksiyonlar oluştuğunda alınacak önlemler konusunda bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir.

HİZENTRA karın, uyluk, üst kol ve lateral kalça gibi bölgelere enjekte edilebilir.
Birden fazla infüzyon cihazı eş zamanlı kullanılabilir. Belirli bir bölgeye infüze edilen ürün miktarı değişebilir. Yenidoğanlarda ve çocuklarda infüzyon bölgesi her 5-15 mL'de değiştirilebilir. Yetişkinlerde doz 50 mL/bölgeye kadar uygulanabilir. İnfüzyon bölgesi sayısına ilişkin herhangi bir sınırlama yoktur. İnfüzyon bölgeleri en az 5 cm aralıklı olmalıdır.

İnfüzyon hızı
HİZENTRA infüzyonu aşağıdakiler kullanılarak yapılabilir:

- İnfüzyon cihazı, veya
- Enjektörle manuel yoldan iterek.

Tavsiye edilen başlangıç infüzyon hızı hastanın bireysel ihtiyaçlarına bağlıdır.

Cihaz destekli infüzyon
İnfüzyon başlangıç hızı 20 ml/saat/bölgeyi aşmamalıdır.
İyi tolere edilirse (ayrıca bkz. Bölüm 4.4.), bir sonraki iki infüzyon için infüzyon hızı kademeli olarak 35 mL/saat/bölge'ye artırılabilir. Ardından, eğer hasta başlangıç infüzyonlarını bölge başına tam dozda ve maksimum hızda tolere ederse, hastanın takdirine ve sağlık uzmanlarının kararına bağlı olarak ardışık infüzyonların infüzyon hızının arttırılması düşünülebilir.

Manuel iterek infüzyon
Önerilen infüzyon başlangıç hızı 0,5 ml/dakika/bölgeyi (30 ml/saat/bölge) aşmamalıdır.
İyi tolere edilirse (ayrıca bk. Bölüm 4.4), infüzyon oranı 2,0 ml/dakika/bölgeye (120 ml/saat/bölge) çıkarılabilir. Bundan sonra, eğer hasta ilk infüzyonları bölge başına tam doz ve maksimum hızda tolere ederse, hastanın isteğine ve doktorun kararına bağlı olarak, izleyen infüzyonların hızının arttırılması düşünülebilir.

Hastalara daha yüksek akış hızlarında infüzyon uygulanabilmesi için, 24 veya daha büyük (daha düşük gösterge (gauge) numarası) iğne gerekebilir. Daha küçük iğne (daha yüksek gösterge (gauge) numarası) kullanılması HİZENTRA'nın manuel yoldan uygulanmasını zorlaştırabilir. Enjektör başına yalnızca bir infüzyon bölgesine infüzyon uygulanabilir. Ek bir HİZENTRA enjektörüyle uygulama yapılması gerekirse, yeni bir steril enjeksiyon iğnesi kullanılmalı ve infüzyon bölgesi değiştirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
İnsan normal immünoglobulinin böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı hakkında klinik çalışmalardan elde edilen veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Her bir endikasyon için pozoloji vücut ağırlığına göre verildiği için ve replasman tedavisi endikasyonlarında klinik bulgulara göre ayarlandığı için; çocuklarda ve adolesanlarda (0-18 yaş) pozoloji yetişkinlerdeki ile aynıdır.

HİZENTRA primer immün yetmezliği hastalığı (PID) olan, yaşları 2 – <12 arasında değişen 68 pediyatrik hastada ve yaşları 12 - <18 arasında değişen 57 adolesanda değerlendirilmiştir. İstenen serum IgG seviyelerini elde etmek için herhangi bir pediyatrik-spesifik doz gerekliliklerine ihtiyaç duyulmamıştır.

HİZENTRA klinik çalışmalarda KİDP'si olan 18 yaş altındaki pediyatrik hastalarda değerlendirilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:
Doz vücut ağırlığına göre ve yukarıda bahsedilen koşulların klinik sonuçlarına göre ayarlandığından, geriyatrik popülasyondaki dozun 18-65 yaşındaki hastalardan farklı olmadığı değerlendirilir.

HİZENTRA klinik çalışmalarda primer immün yetmezliği (PID) olan ve 65 yaşından büyük 13hastada değerlendirilmiştir ve istenen serum IgG seviyelerini elde etmek için herhangi bir spesifik doz ayarlaması gerekli olmamıştır.

HİZENTRA klinik çalışmalarda kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatisi (KİDP) olan ve 65 yaşından büyük 61 hastada değerlendirilmiştir ve istenen klinik sonucu elde etmek için herhangi bir spesifik doz ayarlaması gerekli olmamıştır.

4.3 Kontrendikasyonlar

HİZENTRA;
- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda (bkz. Bölüm 4.4.)
- Hiperprolinemi tip I ve II'si olan hastalarda

kontrendikedir.

HİZENTRA intravasküler olarak uygulanmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliği

HİZENTRA, 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. HİZENTRA'da Varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

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

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

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

Ayrıca;

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

İzlenebilirlik Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini iyileştirmek için uygulanan ürünün adı ve seri numarasının açıkça kaydedilmesi gerekir.

HİZENTRA yalnızca subkutan kullanım içindir. HİZENTRA intravasküler olarak verilmemelidir. HİZENTRA yanlışlıkla kan damarına uygulanırsa, hastada şok gelişebilir.

Bölüm 4.2 altında tavsiye edilen infüzyon hızına uyulmalıdır. Hastalar infüzyon periyodu boyunca herhangi bir advers olay açısından yakından takip edilmeli ve dikkatli gözlenmelidir.

Bazı advers reaksiyonlar ilk defa insan normal immünoglobulini alan hastalarda veya nadir durumlarda insan normal immünoglobulin ürünü değiştirildiğinde veya tedavi sekiz haftadan uzun süre durdurulduğunda daha sık meydana gelebilir.

Potansiyel komplikasyonlar aşağıdaki koşullara sahip hastaların sağlanması ile sıklıkla önlenebilir:

- Başlangıçta yavaşça enjekte edilen insan normal immünoglobulini ürününe duyarlı olmayan hastalar (bkz. bölüm 4.2.).

– İnfüzyon periyodu boyunca herhangi bir semptom için dikkatli izlenen hastalar. Özellikle, daha önce insan normal immünoglobulini almamış hastalar, alternatif bir üründen geçiş yapmış hastalar veya önceki infüzyondan sonra uzun bir aralık olan hastalar potansiyel advers reaksiyonları saptamak amacıyla ilk infüzyon sırasında ve infüzyondan sonra bir saat boyunca takip edilmelidir.

Diğer tüm hastalar uygulamadan sonra en az 20 dakika süreyle gözetim altında tutulmalıdır.

Alerjik veya anafilaktik tip reaksiyon şüphesi enjeksiyonun derhal kesilmesini gerektirir. Şok durumunda, standart tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

Aşırı duyarlılık
Gerçek alerjik reaksiyonlar seyrektir. Özellikle anti-IgA antikorları olan hastalarda oluşabilir ve özel dikkatle tedavi edilmelidir. Subkutan IgG ürünlerinin tek seçenek olarak kaldığı anti-IgA antikorları olan hastalar yalnızca yakın tıbbi denetim altında HİZENTRA'ya geçmelidir.

Nadiren, insan normal immünoglobulini, daha önce insan immünoglobulini ile tedaviyi tolere etmiş hastalarda dahi anafilaktik reaksiyonla kan basıncında bir düşüşü tetikleyebilir.

Tromboembolizm
Miyokard infarktüsü, inme, derin ven trombozu ve pulmoner embolizm dahil arteriyel ve venöz tromboembolik olaylar immünoglobulin kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Trombotik olaylar (ileri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus ve vasküler hastalık veya trombotik episod öyküsü, kazanılmış veya kalıtsal trombotik hastalıkları olan hastalar, uzamış immobilizasyon periyodu olan hastalar, ciddi hipovolemik hastalar, kan viskozitesini artıran hastalıklara sahip olan hastalar) için var olan risk faktörlerine sahip hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Hastalar nefes darlığı, kol ve bacaklarda ağrı ve şişlik, fokal nörolojik defisit ve göğüs ağrısını kapsayan tromboembolik olayların ilk semptomları hakkında bilgilendirilmelidir ve semptomlar başlar başlamaz doktorlarıyla temasa geçmeleri tavsiye edilmelidir. İmmünoglobulin kullanımından önce hastalar yeterli ölçüde su almalıdır.

Aseptik menenjit sendromu (AMS)
İntravenöz veya subkutan immünoglobulin kullanımı ile AMS rapor edilmiştir. Sendrom genellikle immünoglobulin tedavisinden sonra birkaç saat ila 2 gün içerisinde başlar. AMS şu belirti ve semptomlarla karakterize edilir: şiddetli baş ağrısı, boyunda sertlik, sersemlik, ateş, fotofobi, bulantı ve kusma. AMS belirti ve semptomları gösteren hastalar, diğer menenjit nedenlerini bertaraf etmek için CSF çalışmalarını da kapsayan kapsamlı bir nörolojik muayeneden geçmelidir. İmmünoglobulin tedavisinin kesilmesi birkaç gün içerisinde sekelsiz olarak AMS'nin remisyonu ile sonuçlanabilir.

Serolojik test ile etkileşim
İmmünoglobulin infüzyonundan sonra, hastanın kanındaki çeşitli pasif olarak aktarılan antikorlarda oluşan geçici artış serolojik test sonuçlarının hatalı pozitif yorumlanmasına neden olabilir. Antikorların, A, B, D gibi eritrosit antijenlerine pasif aktarımı, alyuvar allo-antikorlarına yönelik bazı serolojik testler (örn. Coombs testi) ile etkileşebilir.

Sodyum içeriği
Bu ürün her 1 ml'sinde 1 mmol (23mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

Pediyatrik popülasyon
Pediyatrik popülasyon için aynı uyarılar ve önlemler geçerlidir.

Yaşlı popülasyon
Yaşlı popülasyon için aynı uyarılar ve önlemler geçerlidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlılığı azaltılmış virüs aşıları
İmmünoglobulin uygulaması kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği gibi canlılığı azaltılmış virüs aşılarının etkililiğini en az 6 haftadan 3 aya kadar azaltabilir. Bu tıbbi ürünü uyguladıktan sonra, canlılığı azaltılmış virüs aşıları ile aşılamadan önce en az 3 aylık bir zaman geçmelidir. Kızamık durumunda, bu etkisizleşme 1 yıla kadar sürebilir. Bu nedenle, kızamık aşısı olan hastaların antikor durumu kontrol edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda aynı etkileşimler meydana gelebilir.

Geriyatrik popülasyon:
Geriyatrik popülasyonda aynı etkileşimler meydana gelebilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
HİZENTRA'da bulunan IgG molekülleri insan dolaşımındaki fizyolojik IgG'ye kıyasla değişmemiştir. IgG ile klinik deneyime dayanarak, çocuk doğurma potansiyeline (kadın doğurganlığına) zararlı etkiler beklenmemektedir.

Gebelik dönemi
İnsan normal immünoglobulinlerinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin prospektif klinik çalışmalardan elde edilen veriler sınırlıdır. Bu nedenle, HİZENTRA gebe kadınlara yalnızca dikkatli bir şekilde verilmelidir. İmmünoglobulinlerle klinik deneyim gebelik süreci veya fetüs veya yenidoğan üzerinde zararlı etki beklenmediğini öne sürmektedir.

Gebe kadınların tedavisine devam edilmesi yenidoğan için pasif bir bağışıklık sağlar.

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.

HİZENTRA, hastanın klinik durumu tedavi gerektirmediği sürece, gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
İnsan normal immünoglobulinlerinin emziren annelerdeki kullanımına ilişkin prospektif klinik çalışmalardan elde edilen veriler sınırlıdır. Bu nedenle; HİZENTRA emziren annelere yalnızca dikkatli bir şekilde verilmelidir. Ancak, immünoglobulinler ile klinik deneyim, yenidoğan üzerinde herhangi bir zararlı etki beklenmediğini öne sürmektedir. İmmünoglobulinler süte geçer ve koruyucu antikorların yenidoğana aktarılmasına katkıda bulunabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite
İmmünoglobulinler ile klinik deneyim, fertilite üzerinde zararlı bir etki beklenmediğini öne sürmektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

HİZENTRA'nın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde minör etkisi vardır, örn. baş dönmesi (bkz. bölüm 4.8). Tedavi süresince advers reaksiyonlar yaşayan hastalar araç ve makine kullanmadan önce bu reaksiyonların ortadan kalkmasını beklemelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
Titreme, baş ağrısı, ateş, kusma, alerjik reaksiyonlar, bulantı, artralji, düşük kan basıncı ve orta şiddette bel ağrısı gibi advers reaksiyonlar bazen oluşabilir.

Nadiren insan normal immünoglobulinleri kan basıncında ani bir düşüşe ve hatta hasta daha önceki uygulamada aşırı duyarlılık göstermemiş olsa bile izole vakalarda anafilaktik şoka neden olabilir.

İnfüzyon bölgelerindeki lokal reaksiyonlar: şişme, ağrı, kızarıklık, endürasyon, lokal ısınma, kaşınma, morarma ve döküntü.

Bulaşıcı ajanların güvenliliğine ilişkin bilgi için, bölüm 4.4'e bakınız.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi
HİZENTRA klinik çalışmalarında advers reaksiyonlar (AR) primer immün yetmezliği olan hastalarla gerçekleştirilen 7 faz III çalışmasından (n= 231), PİD'i olan hastalarla gerçekleştirilen 2 faz IV çalışmasından (n=74), 1 faz III çalışmasından (n=115) ve KİDP'si olan hastalarla gerçekleştirilen 1 uzatma çalışmasından (n=82) toplanmıştır (toplam N=502 hasta: 26.646 infüzyon). Bu klinik çalışmalarda raporlanan ADR'ler aşağıdaki MedDRA Sistem Organ Sınıfına (SOC ve Tercih Edilen Terim seviyesi) ve görülme sıklığına göre özetlenmekte ve kategorize edilmektedir.

Her bir hasta için sıklık şu kriterler kullanılarak değerlendirilmiştir: çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100) ve seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (≥1/100.000 ile <1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Spontan pazarlama sonrası advers reaksiyonlar için raporlama sıklığı "bilinmiyor" olarak kategorize edilir.

Her bir sıklık grubu içinde, advers reaksiyonlar azalan sıklık sırasına göre sunulmuştur.

Klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası gözetiminden elde edilen HİZENTRA ile ilişkili Advers İlaç Reaksiyonlarının (ADR) Sıklığı, hasta başına veya infüzyon başına raporlanma oranı

Sistem Organ Sınıfı (SOC, MedDRA)	**ADR** (MedDRA Tercih Edilen Terim, PT)	**Hasta başına ADR sıklık kategorisi**	**İnfüzyon başına ADR sıklık kategorisi**
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite	Yaygın olmayan	Seyrek
	Anafilaktik reaksiyonlar	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Çok yaygın	Yaygın olmayan
	Baş dönmesi, migren	Yaygın	Seyrek
	Tremor (psikomotor hiperaktivite dahil)	Yaygın olmayan	Seyrek
	Aseptik menenjit	Yaygın olmayan	Çok seyrek
	Yanma hissi	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Kardiyak hastalıklar	Taşikardi	Yaygın olmayan	Çok seyrek
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon	Yaygın	Seyrek
	Sıcak basması	Yaygın olmayan	Seyrek
	Embolik ve trombotik olaylar	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare, karın ağrısı,	Yaygın	Yaygın olmayan
	Bulantı, kusma	Yaygın	Seyrek
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Döküntü	Çok yaygın	Yaygın olmayan
	Kaşıntı, ürtiker	Yaygın	Seyrek
Kas-iskelet bozuklukları bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas-iskelet ağrısı, artralji	Yaygın	Yaygın olmayan
	Kas spazmları, kas zayıflığı	Yaygın olmayan	Seyrek
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	İnfüzyon bölgesi reaksiyonları	Çok yaygın	Çok yaygın
	Yorgunluk (kırgınlık dahil), pireksi	Yaygın	Yaygın olmayan
	Göğüs ağrısı, grip benzeri hastalık, ağrı	Yaygın	Seyrek
	Titreme (hipotermi dahil)	Yaygın olmayan	Seyrek
	İnfüzyon bölgesi ülseri	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Araştırmalar	Kan kreatininde artış	Yaygın olmayan	Seyrek

Pediyatrik popülasyon
HİZENTRA ile gerçekleştirilen klinik çalışmalar PİD'si olan pediyatrik ve yetişkin hastalarda benzer genel güvenlilik profili göstermiştir.

HİZENTRA klinik çalışmalarda KİDP'si olan 18 yaş altındaki pediyatrik hastalarda değerlendirilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon
Geriyatrik popülasyonda aynı advers reaksiyonlar meydana gelebilir. Klinik çalışmalardan elde edilen mevcut bilgiler; 65 yaş ve üzeri hastaların güvenlilik profilinde daha genç hastaların güvenlilik profilinden herhangi bir farklılık olmadığını göstermiştir. 65 yaş ve üzeri hastalarda HİZENTRA ile pazarlama sonrası deneyim, bu yaş grubunda daha genç hastalarda olduğu gibi benzer bir genel güvenlilik profili göstermiştir.

Risk faktörleri ve takip tavsiyelerine ilişkin detaylar için bölüm 4.4.'e 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'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-mail: tufam@titck.gov.tr; telefon: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı sonuçları bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup:	İmmün serumlar ve immünoglobulinler: İmmünoglobulinler, normal insan, ekstravasküler uygulama için
ATC kodu:	J06BA01

İnsan normal immünoglobulini, başlıca enfeksiyöz ajanlara karşı geniş antikor spektrumuna sahip immünoglobulin G (IgG) içerir.

İnsan normal immünoglobulini normal popülasyonda bulunan IgG antikorların içerir. Genellikle 1000 donörden az olmamak üzere, havuzlanmış plazmadan hazırlanır. Doğal insan plazması ile yakın orantılı immünoglobulin G alt sınıfları dağılımına sahiptir.

Etki mekanizması
İmmün yetmezlikte, HİZENTRA'nın yeterli dozları anormal derecede düşük immünoglobulin G antikor seviyelerini normal aralığa getirebilir ve böylece enfeksiyonlara karşı yardımcı olur.

Replasman tedavisi dışındaki endikasyonlardaki etki mekanizması tam olarak açıklanmamıştır, ancak immünomodülatör etkileri içermektedir.

PID
Pivotal ileriye dönük açık etiketli, tek kollu ve çok merkezli bir Avrupa çalışmasında, yaşları 3 ve 60 arasında değişen ve primer immün yetmezlik sendromu olan toplam 51 gönüllü 41 haftaya kadar HİZENTRA ile tedavi edilmiştir. Her hafta uygulanan ortalama doz 0,12 g/kg vücut ağırlığıdır. 7,99 – 8,25 g/l ortalama konsantrasyon ile kesintisiz IgG dip düzeyleri tedavi dönemi boyunca sağlanmıştır. Gönüllüler toplam 1831 haftalık HİZENTRA infüzyonu almıştır.

İleriye dönük açık etiketli, tek kollu ve çok merkezli bir ABD çalışmasında, yaşları 5 ve 72 arasında değişen primer immün yetmezlik sendromu olan toplam 49 gönüllü 15 aya kadar HİZENTRA ile tedavi edilmiştir. Her hafta uygulanan ortalama doz 0,23 g/kg vücut ağırlığıdır. 12,53 g/L'lik ortalama konsantrasyon ile kesintisiz IgG dip düzeyleri tedavi dönemi boyunca sağlanmıştır. Gönüllüler toplam 2264 haftalık HİZENTRA infüzyonu almıştır. Klinik çalışmalar süresince HİZENTRA alan gönüllülerde etkililik periyodu boyunca herhangi bir ciddi bakteriyel enfeksiyon rapor edilmemiştir.

Manuel yoldan uygulama ve pompa destekli uygulama yoluyla uygulanan daha yüksek infüzyon hızlarının güvenliliği ve tolerabilitesini değerlendirmek amacıyla yaşları 2 ila 75

arasında değişen 49 PİD'li gönüllü; açık etiketli, çok merkezli, paralel kollu, randomize olmayan bir faz IV HILO (HİZENTRA Etiket Optimizasyonu) çalışmasına kaydedilmiştir ve en az 12 hafta boyunca HİZENTRA ile tedavi edilmiştir (2 ila 18 yaşın altındaki 11 pediyatrik hasta, 18 ila 65 yaşındaki 35 yetişkin hasta ve 65 yaş üzerindeki 3 geriyatrik hasta). Manuel itme tekniğiyle HİZENTRA alan ilk hasta grubunda (n=16), her hafta 30, 60 ve 120 ml/saat/bölge akış hızında her hafta 2 ila 7 infüzyon uygulanmıştır (bkz. Bölüm 4.2). Pompa destekli uygulama yoluyla HİZENTRA alan ikinci hasta grubunda (n=18), 25, 50, 75 ve 100 ml/saat/bölge akış hızında haftalık HİZENTRA infüzyonları uygulanmıştır. Üçüncü grupta, haftalık HİZENTRA dozlarının pompa destekli uygulamasıyla bölge başına 25, 40 ve 50 ml infüzyon hacimleri değerlendirilmiştir (n=15). Üç grubun tümünde, her bir infüzyon parametresi 4 hafta boyunca kullanılmış ve bu süre sonunda gereken minimum geçerli infüzyon sayısını başarıyla tamamlayan gönüllüler sıradaki daha yüksek infüzyon parametresine geçebilmiştir.

Primer sonlanım noktası, daha yüksek infüzyon parametresine yanıt veren gönüllülerin yüzdesidir:

Grup	**İnfüzyon parametresi ve yanıt oranı (%)**			
1. Manuel itme akış hızları	**30 ml/sa/bölge**	**60 ml/sa/bölge**	**120 ml/sa/bölge**	-
	%100	%100	%87,5	-
2. Pompa destekli akış hızları	**25 ml/sa/bölge**	**50 ml/sa/bölge**	**75 ml/sa/bölge**	**100 ml/sa/bölge**
	%77,8	%77,8	%66,7	%61,1
3. Pompa destekli hacimler	**25 ml/bölge**	**40 ml/bölge**	**50 ml/bölge**	-
	%86,7	%73,3	%73,3	-

Yanıt veren: Pompa destekli grupta, bir infüzyon parametresi için 4 infüzyonda 3 ve üzeri geçerli infüzyon yapılan bir gönüllü; manuel itme grubunda, bir infüzyon parametresi için %60 ve üzerinde geçerli infüzyonu olan bir gönüllü. 1 ve üzeri infüzyon bölgesi başına planlanan akış hızı/hacminin %95 ve üzerine ulaşıldıysa, infüzyon geçerli olarak kabul edilmektedir.

Genel olarak, şiddetli lokal reaksiyonlar olmayan infüzyonların sayısıyla toplam infüzyonların sayısının (tolerabilite) karşılaştırması tüm infüzyon parametreleri için tüm gruplarda 0,98 ve üzeridir. Tüm gönüllülerde 1. Günde başlangıçta ve çalışma sonunda serum IgG dip konsantrasyonları arasında klinik açıdan anlamlı hiçbir fark gözlemlenmemiştir.

KİDP

KİDP'si olan hastalarda HİZENTRA'nın güvenlilik, etkililik ve tolerabilitesi çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo-kontrollü, paralel gruplu bir faz III PATH (Polinötropati ve HİZENTRA ile Tedavisi) çalışmasında değerlendirilmiştir. IVIg ile daha önceden tedavi edilen ve yanıt veren, kesin veya muhtemel KİDP'si olan 172 yetişkin haftalık 0,2 g/kg vücut ağırlığı HİZENTRA, haftalık 0,4 g/kg vücut ağırlığı HİZENTRA veya plasebo gruplarına randomize edilmiştir ve ardından 24 hafta süreyle takip edilmişlerdir. Ortalama maruziyet süresi 0,2 g/kg vücut ağırlığı HİZENTRA grubunda 118,9 gün ve 0,4 g/kg vücut ağırlığı HİZENTRA grubunda 129 gün olmuştur (her bir grupta maksimum maruziyet sırasıyla 167 gün ve 166 güne kadar). Gönüllüler genellikle paralel olarak 4 infüzyon bölgesi kullanmıştır (paralel olarak 8 bölgeye kadar). Toplamda, plasebo grubunda 57 gönüllüye 1514 infüzyon, 0,2 g/kg vücut ağırlığı HİZENTRA grubunda 57 gönüllüye 2007 infüzyon ve 0,4 g/kg vücut ağırlığı HİZENTRA grubunda 58 gönüllüye 2218 infüzyon uygulanmıştır (toplamda 5739 infüzyon).

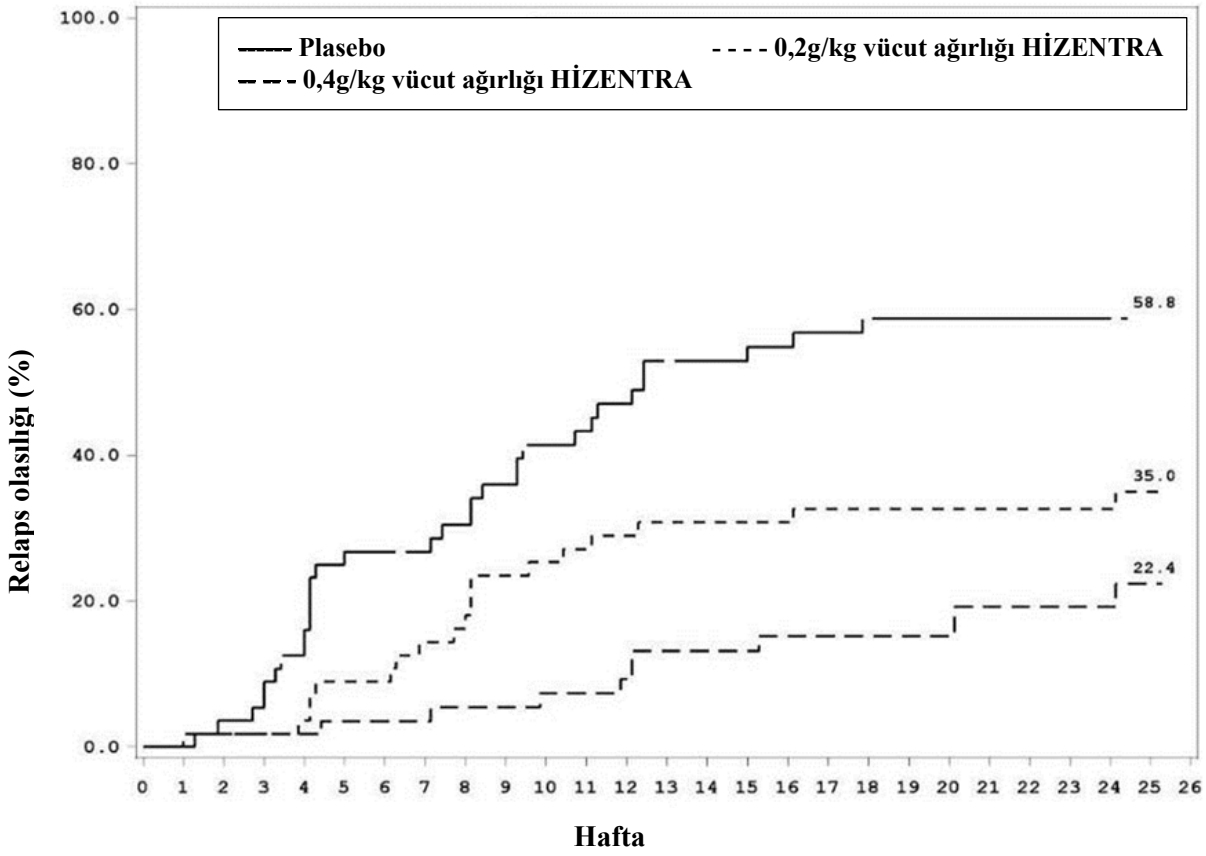
Primer etkililik sonlanım noktası KİDP relapsına sahip gönüllülerin yüzdesi (başlangıç ile karşılaştırıldığında ayarlanan İnflamatuvar Nöropati Vakası ve Tedavisi [INCAT] skorunda ≥

1 puan artışı olarak tanımlanmıştır) veya HİZENTRA tedavi periyodundan başka herhangi bir nedenle geri çekilen hastaların yüzdesi olmuştur.

Her iki HİZENTRA dozu, primer sonlanım noktası açısından plaseboya karşı üstünlük göstermiştir. HİZENTRA ile tedavi edilen gönüllülerin istatistiksel olarak anlamlı daha az bir yüzdesi, 0,4 g/kg vücut ağırlığı için % 32,8 ve 0,2 g/kg vücut ağırlığı için % 38,6, plasebo ile tedavi edilen gönüllülerin % 63,2'si ile karşılaştırıldığında, KİDP relapsına sahiptir veya başka nedenlerle geri çekilmiştir (sırasıyla p<0,001 veya p= 0,007). Yalnızca relaps dikkate alındığında; KİDP relaps oranları, % 56,1'lik plasebo oranı ile karşılaştırıldığında, 0,4 g/kg vücut ağırlığı HİZENTRA için % 19,0 ve 0,2 g/kg vücut ağırlığı HİZENTRA için % 33,3 olmuştur (sırasıyla p<0,001 veya p= 0,012). Buna göre; 24 haftalık tedavi periyodu boyunca, HİZENTRA % 0,4 g/kg vücut ağırlığı ve 0,2 g/kg vücut ağırlığı gruplarında sırasıyla gönüllülerin % 81 ve % 67'sinde relapsı önlerken; plasebo grubunda gönüllülerin% 44'ünde relaps gözlenmemiştir.

KİDP relaps süresi (Şekil 1) değerlendirilmiş ve Kaplan-Meier tahminleri esas alınarak ilgili KİDP relaps olasılıkları plasebo için % 58,8, 0,2 g/kg vücut ağırlığı HİZENTRA için % 35,0 ve 0,4 g/kg vücut ağırlığı HİZENTRA için % 22,4 olmuştur. Plasebo ile karşılaştırıldığında düşük doz ve yüksek doz için tehlike oranı (% 95 güven aralığı) sırasıyla 0,48 (0,27, 0,85) ve 0,25 (0,12, 0,49) olmuştur. 0,2 g/kg vücut ağırlığı HİZENTRA ve 0,4 g/kg vücut ağırlığı HİZENTRA grupları arasında gözlemlenen fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Şekil 1: KİDP Relapsı için Kaplan-Meier Zaman Grafiği



Etkililik skorlarında (INCAT skoru, ortalama kavrama gücü ve Medikal Araştırma Konseyi toplam skoru), plasebo grubundaki gönüllüler kötüleşirken, her iki HİZENTRA dozu

grubundaki gönüllüler stabil kalmıştır. Yüksek doz HİZENTRA grubundaki gönüllüler Rasch-yerleşik Genel Engellilik Ölçeği (R-ODS) Yüzde Birlik Skoru'nda stabil kalmıştır. Her iki HİZENTRA doz grubundaki gönüllüler elektrofizyoloji parametrelerinde stabil kalmıştır.

Bir faz III, çok merkezli, 48 haftalık açık etiketli genişletme çalışmasına, PATH çalışmasından KİDP'li 82 hasta dahil edilmiştir. Genişletme çalışması, iki haftalık 0,2 g/kg vücut ağırlığı ve 0,4 g/kg vücut ağırlığı dozlarında uygulanan HİZENTRA idame tedavisinin uzun dönem etkililik ve güvenliliğini araştırmıştır. Çalışma tasarımı nedeniyle, aynı gönüllüler çalışma sırasında her iki dozu da alabilir; etkililik değerlendirme periyodu boyunca 72 gönüllü 0,4 g/kg doz ve 73 gönüllü ise 0,2 g/kg doz almıştır. Ortalama etkililik değerlendirme periyodu 0,2 g/kg vücut ağırlığı grubunda 125,8 gün (aralık: 1-330) iken, ve 0,4 g/kg vücut ağırlığı grubunda ise 196,1 gündür (aralık: 1-330). 0,4 g/kg vücut ağırlığı dozunda herhangi bir relaps olmaksızın pivotal PATH çalışmasını tamamlayan ve genişletme çalışmasında başlangıçta bu dozu alan hastaların relaps oranı % 5,6 (1/18 hasta) olmuştur. PATH genişletme çalışmasında 0,4 g/kg vücut ağırlığı alan tüm hastaların % 9,7'sinde (7/72 hasta) relaps meydana gelmiştir. 0,2 g/kg vücut ağırlığı dozunda herhangi bir relaps olmaksızın PATH çalışmasını tamamlayan ve genişletme çalışmasında başlangıçta bu dozu alan hastaların relaps oranı % 50 (3/6 hasta) olmuştur. Genişletme çalışmasında 0,2 g/kg vücut ağırlığı alan tüm hastaların % 479'unda (35/73 hasta) relaps meydana gelmiştir. PATH çalışmasını tamamlayan ve genişletme çalışmasında 0,4 g/kg vücut ağırlığından 0,2 g/kg vücut ağırlığındaki düşük doza titre edilen hastaların % 67,9'unda (19/28 hasta) herhangi bir relaps meydana gelmemiş olup; relaps meydana gelen 9 hastalanın tamamı 0,4 g/kg vücut ağırlığı dozu ile tedavi sonrası 4 hafta içerisinde iyileşmiştir. Genişletme çalışmasında hiç relaps yaşamayan hastalar için; kavrama kuvveti, MRC toplam skoru ve R-ODS yüzde birlik skoru başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında stabil kalmıştır.

Pediyatrik popülasyon

HİZENTRA'nın güvenliliği ve etkililiği yaşları 2 – 18 arasında değişen pediyatrik hastalarda kanıtlanmıştır. HİZENTRA yaşları 2 – <12 arasında değişen PID'li 68 pediyatrik hastada ve yaşları 12 – <18 arasında değişen 57 pediyatrik hastada değerlendirilmiştir. Yetişkin gönüllülerle karşılaştırıldığında; farmakokinetik, güvenlilik ve etkililik profilleri bakımından herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. İstenen serum IgG seviyelerine ulaşmak için herhangi bir pediyatrik-spesifik doz ayarlamasına ihtiyaç duyulmamıştır. PID'li yetişkin ve pediyatrik çalışma hastaları arasında farmakodimamik özelliklerde herhangi bir fark gözlenmemiştir.

HİZENTRA klinik çalışmalarda KİDP'si olan ve 18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda değerlendirilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon

65 yaşından büyük ve 18 – 65 yaş arası PID hastaları arasında güvenlilik veya etkililikte herhangi bir genel farklılık gözlenmemiştir. Klinik çalışmalarda, HİZENTRA 65 yaşından büyük ve PID'li 13 hastada değerlendirilmiştir.

65 yaşından büyük KİDP'li hastalar ve 18 – 65 yaş arasındaki KİDP'li hastalar arasında güvenlilik veya etkililik bakımından herhangi bir genel farklılık gözlenmemiştir. KİDP'li hastalarla gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, 65 yaşından büyük 61 gönüllü HİZENTRA ile tedavi edilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:
SCIg alımı, lokal bölgeden lenf sistemine, ardından vasküler boşluğa difüzyon aracılığı ile sağlanır.

Dağılım:
HİZENTRA'nın subkutan uygulamasını takiben; pik serum seviyelerine yaklaşık 2 gün sonra ulaşılır. Toplam serum IgG, IgG alt sınıfları ve spesifik IgG'lerin serum konsantrasyonları, doz aralığı boyunca stabildir.

Biyotransformasyon:
IgG ve IgG kompleksleri retiküloendotelyal sistemin hücrelerinde parçalanır.

Eliminasyon:
Yarılanma ömrü, özellikle primer immün yetmezlikte, hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir.

PID
HİZENTRA ile gerçekleştirilen bir klinik faz III çalışmasında (n=46); gönüllüler haftalık 0,06 – 0,24 g/kg vücut ağırlığı medyan doz alırken, 29 haftalık bir periyod boyunca kesintisiz dip seviyelerine (medyan 8,1 g/L) ulaşmışlardır.

Ampirik Popülasyon Farmakokinetik modelleri ile gerçekleştirilen simülasyonlar; idame tedavisi boyunca HİZENTRA subkutan olarak her iki haftada bir haftada iki kez uygulanırsa, karşılaştırılabilir IgG maruziyet seviyelerinin ($EAA_{0\text{-}14gün}$, $C_{min\text{-}14\ gün}$) sağlanabildiğini öne sürmektedir.

Bu simülasyonlar aynı zamanda; HİZENTRA'nın haftalık idame dozu haftada birden daha sık orantılı miktarlarda uygulandığında (örn. haftada 2 kez, haftada 3 kez, haftada 5 kez veya günlük), karşılaştırılabilir serum IgG dip seviyelerine ulaşıldığını da öne sürmektedir.

Atlanılan 2-3 günlük doz simülasyonu, devamlı olarak alınan günlük dozla karşılaştırıldığında medyan serum IgG seviyelerinde ≤ % 4'lük bir azalma ile sonuçlanmıştır. Günlük dozlamaya yeniden başlandığında atlanılan dozları değiştirerek, medyan konsantrasyon profili 2-3 günde iyileşmiştir. Ancak; günlük dozlama tekrar başlandığında atlanılan dozlar değiştirilmezse, IgG dip seviyelerinin kararlı duruma dönmesi 5-6 hafta kadar sürmüştür.

KİDP:
PATH çalışmasında (n=172); gönüllüler haftalık sırasıyla 0,2 g/kg vücut ağırlığı ve 0,4 g/kg vücut ağırlığı doz alırken, 24 haftalık bir periyod boyunca kesintisiz dip seviyelerine ulaşmışlardır. 0,4 g/kg vücut ağırlığı grubunda HİZENTRA tedavisinden sonra ortalama (SD) IgG dip konsantrasyonu 20,4 (3,24) g/L ve 0,2 g/kg vücut ağırlığı grubunda ise 15,4 (3,06) g/l olmuştur. PATH çalışmasında popülasyon farmakokinetik modelleri ile gerçekleştirilen simülasyonlar; KİDP hastalarında iki haftada bir haftada iki defa HİZENTRA dozu uygulandığında, karşılaştırılabilir bir IgG maruziyetine (C_{maks}, $EAA_{0\text{-}14\ gün}$, $C_{min,\ 14\ gün}$) ulaşıldığını öne sürmektedir. Bu simülasyonlar aynı zamanda; KİDP hasta popülasyonunda HİZENTRA'nın haftalık idame dozu birkaç doza bölünerek daha sık uygulandığında (haftada

2 – 7 defa), buna uygun olarak karşılaştırılabilir bir IgG maruziyeti elde edildiğini da öne sürmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:
Yetişkin ve pediyatrik çalışma PID hastaları arasında farmakokinetik parametrelerde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

HİZENTRA, KİDP'si olan 18 yaşından küçük hastalarda klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:
65 yaşından büyük PİD hastaları ve 18 – 65 yaş arasındaki hastalar arasında farmakokinetik parametrelerde herhangi bir genel farklılık gözlenmemiştir.

65 yaşından büyük KİDP hastaları ve 18 – 65 yaş arasındaki hastalar arasında farmakokinetik parametrelerde herhangi bir genel farklılık gözlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İmmünoglobulinler insan vücudunun normal bir bileşenidir. L-prolin, fizyolojik, esansiyel olmayan bir amino asittir.

HİZENTRA'nın güvenliliği, yardımcı madde L-proline özel referansla çeşitli klinik öncesi çalışmalarda değerlendirilmiştir. Klinik dışı veriler güvenlilik farmakolojisi ve toksisite çalışmaları temelinde insanlarda özel risk ortaya koymamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-prolin
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su
Sodyum hidroksit (pH ayarlama için)
Hidroklorik asit (pH ayarlama için)

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları yapılmadığından dolayı; bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

30 ay.

Flakon açıldıktan sonra, çözelti derhal kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Dondurmayınız.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

Tıbbi ürünün açıldıktan sonraki saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Tıpalı (halobütil), kapaklı (alüminyum kırma) ve açma diskli (plastik) 50 mL (10 g) çözelti içeren Tip I cam flakon

Alkollü mendiller, iğneler ve diğer malzeme ve ekipmanlar ambalaj içinde yer almamaktadır.

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

HİZENTRA tek kullanımlık flakonlarda kullanıma hazır çözelti olarak sunulur. Çözelti koruyucu içermediği için, HİZENTRA flakon açıldıktan sonra derhal kullanılmalıdır.

Tıbbi ürün kullanılmadan önce oda veya vücut sıcaklığına getirilmelidir.

Çözelti berrak ve açık sarı veya açık kahverengi olmalıdır.

Bulanık ya da tortulu çözeltiler kullanılmamalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

CSL Behring Biyoterapi İlaç
Dış Ticaret Anonim Şirketi
Üsküdar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2021/103

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.04.2021
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ