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

FLEBOGAMMA % 10 DIF 5 g/50 mL IV infüzyonluk çözelti
Steril, Apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İnsan normal immünglobulini (IVIG)

IgG alt sınıf dağılımları (yaklaşık değerler); % 66,6 IgG_1, % 27,9 IgG_2, % 3,0 IgG_3 ve % 2,5 IgG_4'tür.

İnsan protein içeriği en az % 97 IgG içeren 100 g/L'dir.

Maksimum IgA içeriği maksimum 100 mikrogram/ml'dir.

İnsan donör plazmasından elde edilmektedir.

Yardımcı maddeler:

1 ml, 50 mg D-sorbitol içerir.

Tüm yardımcı maddelerin listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi.

Çözelti; berrak veya hafif opelesan, renksiz ya da açık sarı renklidir.

FLEBOGAMMA % 10 DIF, 240-370 mOsm/kg arasındaki osmolaliteye sahip bir çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

1. İmmün yetmezlik durumlarında replasman tedavisi için;
a) Antikor üretiminin bozulduğu primer (konjenital) immün yetmezliklerde,
b) Kanıtlanmış spesifik antikor yetmezliği (SAE)* ya da serum IgG düzeyi <4 g/L olup antimikrobiyal tedavinin yetersiz kaldığı şiddetli veya tekrarlayan enfeksiyonlar gelişen sekonder immün yetmezliklerde (SİY) kullanılır.

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

2. İmmünomodülatuar etki için;
a) Kanama riski yüksek olan veya cerrahi müdahale öncesi trombosit sayısının hızla yükseltilmesi gereken immün trombositopeni (İTP) olgularında,
b) Guillain-Barre sendromunda,
c) Kawasaki hastalığında,
d) Multifokal motor nöropati hastalığında,
e) Kronik Enflamatuar Demiyelinizan Poliradikulonöropatinin tedavisinde (KIDP),
f) Miyastenik kriz tedavisinde

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Replasman tedavisi, immün yetmezlik tedavisinde deneyimli bir doktor gözetimi altında başlatılmalı ve izlenmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Pozoloji ve uygulama sıklığı endikasyonlara göre değişir.

Replasman tedavisinde hastanın farmakokinetik ve klinik yanıta bağlı olarak dozun bireysel şekilde ayarlanması gerekebilir. Bir rehber olarak aşağıdaki doz şemaları verilmektedir.

Primer immün yetmezliklerde replasman tedavisi:

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

Önerilen başlangıç dozu olarak ilk seferde verilen 0,4-0,8 g/kg infüzyonu takiben her 3-4 haftada bir en az 0,2 g/kg olacak şekilde uygulanmalıdır.

Serum immunoglobulin düzeyinin 600 mg/dl olacak şekilde sabit tutulabilmesi için gereken doz ortalama 0,2-0,8 g/kg düzeyindedir.

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

Hastanın klinik yanıtı ile birlikte kararlı serum düzeyleri ölçülmeli ve değerlendirilmelidir.
Klinik yanıta bağlı olarak (ör. enfeksiyon sıklığı) daha yüksek kararlı serum düzeylerinin sağlanması amacıyla doz ve/veya doz aralığının ayarlanması düşünülebilir.

Sekonder immün yetmezlikte replasman tedavisi:
Önerilen 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; 3 gün içerisinde aynı doz bir kez daha tekrarlanabilir veya

- 2-5 gün süreyle 0,4 g/kg/gün dozunda uygulanır.

Relaps olduğunda tedavi tekrarlanabilir.

Guillain-Barré Sendromu:

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

Kawasaki Hastalığı:
8-12 saat süreyle tek doz olarak uygulanan 2 g/kg'dır ve 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):
Başlangıç dozu: 2-5 ardışık günde bölünmüş dozlarda toplam 2g/kg dır. Yanıt alınamaması durumunda 3 haftada bir 1g/kg total doz 1-2 günde verilir ve 2 ay sonunda yanıt alınamazsa 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:
Miyastenik kriz tablosunda 5 gün süreyle 0,4 g/kg/gün dozunda uygulanır.

Doz önerileri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Endikasyon	**Doz**	**Enjeksiyon sıklığı**
<u>Replasman tedavisi:</u>		
Primer immün yetmezlik sendromları	Başlangıç dozu: 0,4 – 0,8 g/kg Devam dozu: 0,2 – 0,8 g/kg	Her 3-4 haftada bir
Sekonder immün yetmezlikler (4.1'de açıklandığı gibi)	0,2-0,4 g/kg	Her 3-4 haftada bir
<u>İmmünomodülasyon</u>		
Primer 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 inflamatuar demiyelinizan polinöropati (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	Miyastenik kriz: 0,4 g/kg/gün	5 gün için

Pediyatrik popülasyon

FLEBOGAMMA % 10 DIF, 0-2 yaş arası çocuklarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Çocuklar ve adölesanlardaki (2-18 yaş) pozoloji erişkinlerden farklı değildir ve yukarıda belirtilen durumların klinik sonuçlarına göre ayarlanır.

Uygulama şekli:

İntravenöz yoldan uygulanır.

FLEBOGAMMA % 10 DIF, i.v. infüzyon yoluyla, ilk 30 dakika için 0,01 mL/kg/dk başlangıç hızında uygulanır (Bkz. bölüm 4.4).
İnfüzyonla ilişkili yan etki görülmesi durumunda infüzyon hızı azaltılmalı ya da infüzyon durdurulmalıdır. Tolerasyonun iyi olması halinde, ikinci 30 dakikada 0,02 mL/kg/dk'ya geçilir. Yine tolerasyonun iyi olması halinde, üçüncü 30 dakika için 0,04 mL/kg/dk'ya geçilir. Hasta hala infüzyonu iyi tolere ediyorsa, 0,02 mL/kg/dk ek artışları 30 dakikalık aralarla en fazla 0,08 mL/kg/dk'ya kadar yapılabilir.

Özel Popülasyonlara İlişkin 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 % 10 DIF, 0-2 yaş arası çocuklarda kontrendikedir (Bkz. bölüm 4.3).

Yukarıda bildirilen endikasyonlarda pozoloji vücut ağırlığına göre ve klinikte alınan yanıta göre verildiğinden, çocuklarda ve adölesanlarda (2-18 yaş) pozoloji erişkinlerden farklı değildir.

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.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

Kalıtsal Fruktoz intoleransı (Bkz. bölüm 4.4).

Bebeklerde ve küçük çocuklarda (0-2 yaşlarında) kalıtsal 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

Virüs güvenliği

İnsan kanı veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanabilecek enfeksiyonların önlenmesine yönelik standart önlemler; donörlerin seçilmesini, bireysel bağışların ve plazma havuzlarının enfeksiyona özgü belirteçler açısından taranmasını ve üretim sürecine virüslerin inaktivasyonu ve/veya uzaklaştırılmasına yönelik etkili basamakların dahil edilmesini içerir.

FLEBOGAMMA % 10 DIF, 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. FLEBOGAMMA % 10 DIF'de Varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

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

bu ürünlerin içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur.

HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV, Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan virüsler için alınan önlemler etkili kabul edilir. İmmünoglobulinlerin, HAV veya parvovirüs B19 enfeksiyonları ile ilişkilendirilmemesinin sebebi ürünün içerisinde bu enfeksiyonlara karşı bulunan antikorların koruyucu olmasıdır. 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.

FLEBOGAMMA % 10 DIF bir hastaya uygulandığı zaman, hasta ve ürünün parti numarası arasındaki bağı oluşturmak için, ürünün adı ve parti numarasının kaydedilmesi önemle tavsiye edilmektedir.

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 kaçınılabilir:

– Hastaların insan normal immünglobulinine duyarlı olup olmadığı, ürünün başlangıçta yavaşça (0,01 mL/kg/dk başlangıç hızında) enjekte edilmesiyle doğrulanır

- Hastalar infüzyon periyodu süresince ortaya çıkabilecek semptomlar açısından dikkatle izlenir. Özellikle, insan normal immünglobulinine yeni başlayan hastalar, alternatif bir IVIG ürününden geçiş yapan hastalar veya önceki infüzyondan bu yana uzun bir süre geçmiş olan hastalar, potansiyel advers belirtilerinin saptanması ve sorunlar ortaya çıkması halinde acil tedavinin derhal uygulanabilmesinin sağlanması amacıyla ilk infüzyon sırasında ve ilk infüzyondan sonraki ilk saat boyunca kontrollü bir sağlık hizmeti ortamında izlenmelidir. Diğer tüm hastalar uygulamadan sonra en az 20 dakika boyunca 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, infüzyon hızı düşürülmeli ya da infüzyon durdurulmalıdır.
Yan etkinin doğasına ve ciddiyetine uygun tedavi yapılmalıdır.

İnfüzyona bağlı reaksiyon

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 immünglobulinini ilk kez alan hastalarda veya nadir vakalarda olmak üzere, kullanılmakta olan normal immünglobulin preparatı değiştirildiğinde ya da son uygulama tarihi üzerinden uzun bir süre geçmiş olması durumunda,

−Aktif bir enfeksiyonu veya vücudunda kronik iltihap olan hastalarda

Aşırı duyarlılık:

Aşırı duyarlılık reaksiyonları seyrektir.

Aşağıdaki durumlarda anaflaksi gelişebilir:

− anti-IgA antikorlarına sahip tespit edilemeyen IgA'lı hastalarda,

− daha önce insan normal immünglobulin tedavisini tolere etmiş hastalarda.

Şok gelişmesi durumunda, standart tıbbi şok tedavisi uygulanmalıdır.

Tromboembolizm:

Yüksek riskli hastalarda, immünglobulinin 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 ilişkinin klinik bir kanıtı vardır. Reçetelemede ve obez hastalar ile trombotik olaylar için önceden risk faktörlerine sahip olan hastaların (ilerlemiş yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve geçmişte vasküler hastalıklar veya trombotik olaylar bulunması, kazanılmış veya kalıtımsal trombofilik rahatsızlıkları olan hastalar, uzun süren immobilizasyon dönemi olan hastalar, ciddi hipovolemik hastalar, kan viskozitesini arttıran rahatsızlıkları olan hastalar) IVIG infüzyonunda önlem alınmalıdır.

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 yaşın 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 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 eksipiyanlar içeren ruhsatlı IVIG ürünlerinin birçoğunun kullanımı ile ilişkilendirilmiş olsa da, stabilizör olarak sukrozu içerenler toplam sayının orantısız bir payını oluşturmaktadır. Risk altındaki hastalarda bu eksipiyanları içermeyen IVIG ürünlerinin kullanılması düşünülebilir. FLEBOGAMMA % 10 DIF sukroz, maltoz veya glukoz içermez.

Aseptik menenjit sendromu (AMS):

AMS, IVIG tedavisi ile bağlantılı olarak oluştuğu rapor edilmiştir. Sendrom genellikle IVIG tedavisini izleyen birkaç saat ile 2 gün içinde başlar. Serebrospinal sıvı (CSF) çalışmaları çoğunlukla granülositik serileri olmak üzere, mm^3 başına birkaç bin hücreye kadar pleositosis genellikle pozitiftir 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 yaptırmalıdır.

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

Hemolitik anemi:

IVIG ürünleri, hemolizinler gibi davranabilen kan grubu antikorları içerebilir ve pozitif direkt antiglobulin reaksiyonuna (Coomb's testi) ve nadiren hemolize neden olan, kırmızı kan hücrelerinin (RBC) immünglobulin ile *in vivo* kaplanmasına yol açabilir. Hemolitik anemi, 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, şiddetli hipoksi, dispne, taşipne, siyanoz, ateş ve hipotansiyon ile karakterizedir. TRALI semptomları tipik olarak transfüzyon sırasında veya sonrasında, sıklıkla 1-2 saat içinde ve en geç 6 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) karşı antikorların pasif aktarımı, direkt antiglobulin testi (DAT, direkt Coomb's testi) gibi kırmızı hücre antikorlarının bazı serolojik testlerini etkileyebilir.

Sodyum içeriği
Bu tıbbi ürün, 100 ml'de 7,35 mg'dan daha az sodyum içerir; bu miktar, bir yetişkin için DSÖ tarafından önerilen günlük maksimum 2 g sodyum alımının %0,37'sine eşdeğerdir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalara FLEBOGAMMA % 10 DIF uygulanırken vital bulguların izlenmesi tavsiye edilir.

Sorbitol

Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı (HFI) olan hastalara, kesinlikle gerekli olmadıkça bu tıbbi ürün uygulanmamalıdır.

Bebeklerde ve küçük çocuklarda (2 yaşın altındaki), kalıtsal fruktoz intoleransı (HFI) henüz tanı almamış olabilir. Sorbitol/fruktoz içeren ve intravenöz yolla uygulanan tıbbi ürünler, bu popülasyonda yaşamı tehdit edici olabileceğinden, baskın bir klinik gereklilik bulunmadığı ve alternatif tedavi seçeneği olmadığı sürece kontrendikedir.

Bu ilaç verilmeden önce kalıtsal fruktoz intoleransı semptomlarına ilişkin olarak her hastanın detaylı bir öyküsü alınmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Zayıflatılmış canlı virüs aşıları:
İmmünoglobulin 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 tıbbi ürünün uygulanmasından sonra, zayıflatılmış canlı virüs aşıları ile aşılama yapılmadan önce 3 aylık bir zaman geçmelidir. Kızamık uygulamasında bu değer kaybı bir yıla kadar sürebilir. Bu nedenle kızamık aşısı kullanan hastalar antikor 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 % 10 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 hamilelikte kullanımının güvenliliği kontrollü klinik çalışmalarla saptanmamıştır. Bu nedenle hamile kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır. IVIG ürünlerinin gebeliğin 3. trimesteri sırasında artarak plasentaya geçtiği gösterilmiştir.

İmmünoglobulinlerle ilgili klinik deneyimler, gebeliğin seyri veya fetüs ve yenidoğan üzerinde zararlı bir etki beklenmediğini göstermektedir.

FLEBOGAMMA % 10 DIF'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, FLEBOGAMMA % 10 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

Bu tıbbi ürünün emziren annelerde kullanımının güvenliği kontrollü klinik çalışmalarda belirlenmemiştir ve bu nedenle emziren annelere yalnızca dikkatli bir şekilde verilmelidir. İmmünglobulinler 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 % 10 DIF kullanımına bağlı olarak, baş dönmesi 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 immünglobulinlerinin 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 (seyrek) transfüzyon gerektiren hemolitik anemili hastalarda

- (Seyrek) Kan basıncında ani düşüş ve izole vakalarda anaflaktik şok, hastanın önceki uygulamaya aşırı duyarlılık göstermemiş olması durumunda bile

- (Seyrek) Geçici kutanöz reaksiyonları (kutanöz lupus eritematoz dahil-sıklığı bilinmiyor)

- (Çok seyrek) 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

Virüs güvenliliği ile ilgili güvenlik bilgisi için Bölüm 4.4.'e bakınız.

İstenmeyen etkilerin çizelgeli listesi
Klinik çalışmalar boyunca, muhtemelen artan infüzyon hızıyla ilişkili olarak advers reaksiyonların sıklığında artış gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.2).

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

Sıklık aşağıdaki kriterler kullanılarak belirlenmiştir:

- çok yaygın (≥1/10);
- yaygın (≥1/100 ila <1/10);
- yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100);
- seyrek (≥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 % 10 DIF'e (toplam 915 infüzyonla) maruz kalan toplam 160 hastada klinik çalışmalardan ve ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmalarından elde edilen güvenlilik veri tabanı kaynağı

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	**Yan etkiler**	**Hasta başına sıklık**	**İnfüzyon başına sıklık**
Enfeksiyon ve enfestasyonlar	Aseptik Menenjit	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	İdrar yolu enfeksiyonu	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Grip		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Bisitopeni	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Lökopeni	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Aşırı duyarlılık reaksiyonları	Yaygın	Yaygın olmayan
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İştahsızlık	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Psikiyatrik hastalıklar	Uykusuzluk	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Huzursuzluk		
Sinir sistemi hastalıkları	Senkop	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Radikülopati	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Baş ağrısı	Çok yaygın	Çok yaygın
	Titreme	Yaygın	Yaygın olmayan
	Baş dönmesi	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Göz hastalıkları	Makülopati	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Bulanık görme	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Konjonktivit	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Fotofobi	Yaygın	Yaygın olmayan
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Vertigo	Yaygın	Yaygın olmayan
	Kulak ağrısı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Kardiyak hastalıklar	Siyanoz	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan

	Taşikardi	Yaygın	Yaygın
Vasküler hastalıklar	Tromboz	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Lenfödem	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Hipertansiyon	Yaygın	Yaygın olmayan
	Diyastolik hipertansiyon	Yaygın	Yaygın olmayan
	Sistolik hipertansiyon,	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Hipotansiyon	Yaygın	Yaygın
	Hematom	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Kızarma	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Dispne	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Epistaksis	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Sinüs ağrısı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Üst solunum yolu öksürük sendromu	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Burun tıkanıklığı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Hırıltılı solunum	Yaygın	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıkları	İshal	Yaygın	Yaygın olmayan
	Hematemez	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Kusma	Yaygın	Yaygın
	Üst karın ağrısı	Yaygın	Yaygın olmayan
	Karın ağrısı	Yaygın	Yaygın olmayan
	Karın rahatsızlığı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Karın şişliği,	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Mide bulantısı	Çok yaygın	Yaygın
	Gaz	Yaygın	Yaygın olmayan
	Ağız kuruluğu	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Ekimoz	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Purpura	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Kaşıntı	Yaygın	Yaygın olmayan
	Döküntü	Yaygın	Yaygın olmayan
	Eritem	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Palmar eritem,	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Akne	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Hiperhidroz	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Alopesi	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku hastalıkları	Artralji	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Miyalji	Yaygın	Yaygın
	Sırt ağrısı	Yaygın	Yaygın
	Boyun ağrısı	Yaygın	Yaygın olmayan
	Ekstremite ağrısı	Yaygın	Yaygın olmayan
	Kas-iskelet sistemi rahatsızlığı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Uzuvlarda rahatsızlık	Yaygın	Yaygın olmayan
	Kas spazmları	Yaygın	Yaygın olmayan
	Kas gerginliği	Yaygın	Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin	Grip benzeri hastalık	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Ateş	Çok yaygın	Yaygın
	Göğüs ağrısı	Yaygın	Yaygın olmayan

hastalıklar	Göğüs rahatsızlığı	Yaygın	Yaygın olmayan
	Periferik ödem	Yaygın	Yaygın olmayan
	Titreme	Yaygın	Yaygın
	Rigor	Çok yaygın	Yaygın
	Halsizlik	Yaygın	Yaygın olmayan
	Üşüme hissi	Yaygın	Yaygın olmayan
	Yorgunluk	Yaygın	Yaygın olmayan
	Genel fiziksel sağlıkta bozulma	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Ağrı	Yaygın	Yaygın olmayan
	Gergin hissetme	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	İnfüzyon bölgesi reaksiyonu	Yaygın	Yaygın olmayan
	İnfüzyon bölgesinde eritem	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	İnfüzyon bölgesi ağrısı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Araştırmalar	Düşük hemoglobin	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Vücut sıcaklığında artış	Yaygın	Yaygın
	Yüksek kalp hızı	Yaygın	Yaygın olmayan
	Yüksek kan basıncı	Yaygın	Yaygın olmayan
	Yüksek sistolik basınç	Yaygın	Yaygın olmayan
	Düşük kalp hızı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Düşük diyastolik basınç	Yaygın	Yaygın olmayan
	Düşük sistolik basınç	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Yüksek retikülosit sayısı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	Ezilme	Yaygın	Yaygın olmayan
	İnfüzyonla ilgili reaksiyon	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan

Seçili advers reaksiyonların tanımı

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

Pediyatrik popülasyon:

PID çalışmasına dahil edilen 4 pediyatrik hastanın (≤17 yaş) güvenlilik sonuçları ve ITP çalışmasına dahil edilen 13 çocuğun (3-16 yaş) sonuçları değerlendirilmiştir. Baş ağrısı, üşüme, ateş, bulantı, kusma, hipotansiyon, kalp atış hızında artış ve sırt ağrısı oranı, yetişkinlere oranla daha yüksek gözlenmiştir. Bir çocukta siyanoz bildirilmiştir fakat yetişkinlerde bildirilmemiştir. Pediyatrik popülasyon klinik denemelerdeki hayati işaretlerin değerlendirilmesi, klinik olarak ilgili değişikliklerin herhangi bir modelini işaret etmemektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı, özellikle risk grubundaki hastalarda örneğin bebekler, yaşlı hastalar veya kardiyak ya da renal yetmezliği olan bireylerde sıvı yüklenmesi ve hiperviskoziteye yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda FLEBOGAMMA % 10 DIF ile yapılan aşırı doz bilgisi bulunmamaktadır. Ancak, yetişkin popülasyonundakine benzer olarak aşırı doz, diğer intravenöz immünglobulinlerde olduğu gibi, aşırı sıvı yüklemesine ve hiperviskoziteye neden olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmün sera ve immünglobulinler: intravasküler uygulama için normal insan immünglobulinler.

ATC kodu: J06BA02.

Normal insan immünglobulini, enfeksiyon ajanlarına karşı geniş çeşitlilikte IgG antikorları içermektedir.

Normal insan immünglobulini, normal popülasyonda bulunan IgG antikorları içerir. Genellikle 1000 donörden az olmayan plazma havuzundan hazırlanır. İmmünglobulin G alt grup dağılımı, doğal insan plazmasına çok benzer orantısallığa sahiptir.

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

Replasman tedavisi dışındaki kullanım alanlarının etki mekanizmaları tam olarak açıklığa kavuşmamakla birlikte, immün düzenleyici etkiler içermektedir.

FLEBOGAMMA % 10 DIF ile; biri primer immün yetmezlik hastalarında replasman tedavisi (yetişkinler ve 6 yaşından büyük çocuklarda), diğer ikisi immün trombositopenik purpura hastalarında immünomodülasyon için (biri yetişkin hastalarda, diğeri yetişkin ve 3-16 yaş arası çocuklarda) olmak üzere üç klinik çalışma yapılmıştır.

66 Hastayı kapsayan yetkilendirme Sonrası Güvenlik Çalışmasında FLEBOGAMMA DIF 100 mg / ml (%18.46, n=24/130), potansiyel olarak ilişkili advers olaylarla ilişkili infüzyon oranının FLEBOGAMMA DIF 50 mg / ml'den (%2.22, n = 3/135) daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, FLEBOGAMMA DIF 100 mg / ml ile tedavi edilen bir gönüllü, tüm infüzyonlarda hafif baş ağrısı atakları gösterdi ve bir hastada daha 2 infüzyonda 2 atak pireksi vardı. Bu 2 gönüllünün, bu grupta reaksiyonlarla daha yüksek infüzyon sıklığına katkıda bulunduğu dikkate alınmaya değerdir. Her iki grupta da advers reaksiyonları olan 1'den fazla infüzyonu olan başka gönüllü yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
İntravenöz uygulama sonrasında, insan normal immünglobulini hastanın kan dolaşımına hemen ve tam olarak geçer.

Dağılım:
İnsan normal immünglobulini 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 immünglobulini bir protein olup, bu nedenle endojen proteinlere benzer şekilde metabolize edilir.

Eliminasyon:
FLEBOGAMMA % 10 DIF'in yarılanma ömrü yaklaşık 34-37 gündür. Bu yarılanma ömrü özellikle primer immün yetmezlikte, hastadan hastaya değişebilir.

IgG ve IgG-kompleksleri retiküloendoteliyal sistem hücrelerinde yıkılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durumlar:
Hiçbir sağlıklı veri mevcut değildir.

Hastalarda karekteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda, farmakokinetik özellikler açısından hiçbir fark beklenmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tek doz toksisite testi, sıçanlar ve farelerde gerçekleştirilmiştir. 2500 mg/kg doza kadar FLEBOGAMMA % 10 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 % 10 DIF'in güvenliliğini desteklemektedir.

Tekrarlanan doz toksisite testi ve embriyo-fetal toksisite çalışmalarının, antikorlar ile etkileşimine 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

Flakonlarda (tip-II cam) tıpa (kloro-bütil-kauçuk) ile 50 mL çözelti.

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 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

2022/628

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.11.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ