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

INTRATECT 10 g/100 mL IV infüzyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:
İnsan normal immünoglobülini (IVIg)

1 mL çözelti içinde:
İnsan normal immünoglobülini 100 mg (en az %96'sı IgG)

100 ml'lik bir flakonda 10 g içerir.

IgG alt sınıflarının dağılımı (yaklaşık değerler):
IgG1 %57
IgG2 %37
IgG3 %3
IgG4 %3

Maksimum IgA içeriği 1800 mikrogram/mL'dir.

İnsan bağışçılarının plazmasından elde edilir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

I.V. infüzyon için çözelti.
Çözelti berrak ya da hafif yanar döner, renksiz veya açık sarı renktedir.
Intratect'in pH değeri 5.0 ila 5.6 arasında değişir ve osmolalitesi 280 ila 380 mOsmol/kg arasındadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar
1. İmmun yetmezlik durumlarında replasman tedavisi için;

a) Antikor üretiminin bozulduğu primer (Konjenital) immün yetmezliklerde

b) Şiddetli veya tekrarlayan enfeksiyonlar gelişen, antimikrobiyal tedavinin yetersiz kaldığı ve

kanıtlanmış spesifik antikor yetmezliği (SAE)* olan ya da serum IgG düzeyi <4 g/L olan hastalarda sekonder immün yetmezliklerde (SİY) kullanılır.
* Kanıtlanmış SAE= IgG antikor titresinde pnömokokal polisakkarit ve polipeptid 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 (ITP) olgularında,

b) Guillain-Barré sendromunda

c) Kawasaki hastalığında

d) Multifokal motor nöropati hastalığında,

e) Kronik Enflamatuar Demiyelinizan Polinöropatinin tedavisinde (KIDP)

f) Bulber tutulumu olan Myastenia Gravis tedavisinde uygulanır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

IVIg tedavisi immün sistem bozuklukları konusunda deneyimli bir uzman hekimin denetiminde başlatılmalı ve izlenmelidir.

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:
Pozoloji ve uygulama sıklığı endikasyona göre değişir.

Replasman tedavisinde hastadaki farmakokinetik ve klinik yanıta bağlı olarak dozun bireysel olarak ayarlanması gerekebilir.

Primer immün yetmezliklerde replasman tedavisi
Doz, bir sonraki infüzyondan önce ölçülen serum IgG düzeyinin en az 6g/L düzeyinde veya popülasyon yaşı için normal referans aralığı dahilinde 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 6 g/L IgG olacak şekilde sabit tutulabilmesi için gereken doz ortalama 0,2-0,8 g/kg/ay düzeyindedir.
Kararlı serum düzeyi sağlandıktan sonra doz aralığı 3 ile 4 hafta arasında değişir.
Hastanın klinik yanıtı ile birlikte kararlı IgG 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:
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

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 (nüksetme durumunda olası doz tekrarlama).

Kawasaki Hastalığı
8-12 saat süreyle tek doz olarak uygulanan 2g/kg'dır ve asetil salisilik asit ile kombine olarak verilir.

Multifokal Motor Nöropati (MMN) hastalığında
Başlangıç dozu: 2-5 güne süreyle bölünmüş dozlarda toplam 2g/kg
İdame dozu: 2-6 haftada bir 1-2 g/kg

Tedavi etkisi her döngüden sonra değerlendirilmelidir; 6 ay sonunda herhangi bir tedavi etkisi görülmezse, tedavi kesilmelidir.

Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KIDP)
Önerilen 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
Diğer özel tedavilere cevap vermeyen kritik fazda 5 gün süreyle 0,4 g/kg/gün dozunda uygulanır.

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklar ve adölesanlardaki (0-18 yaş) pozoloji her bir endikasyon için erişkinlerden farklı değildir ve vücut ağırlığına göre ayarlanır.

Uygulama şekli:
İntravenöz yoldan uygulanır.

INTRATECT ilk 30 dakikada 0,3 mL/kg/saat hızından fazla olmayan bir başlangıç hızında intravenöz olarak uygulanmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.4). Advers reaksiyon durumunda ya uygulama hızı azaltılmalı ya da infüzyon durdurulmalıdır. Hasta tarafından iyi tolere edilirse uygulama hızı kademeli olarak maksimum saatte 1,9 mL/kg'a kadar arttırılabilir.

<u>Replasman Tedavisi:</u>
Replasman tedavisi sırasında, 1,9 ml/kg/s infüzyon hızını iyi tolere eden hastalarda uygulama hızı kademeli olarak 6 ml/kg/s'ye, iyi tolere edilmeye devam ettiği takdirde ise kademeli olarak maksimum 8 ml/kg/s'ye yükseltilebilir.
Genellikle dozaj ve infüzyon hızları hastanın ihtiyaçları doğrultusunda özel olarak belirlenmelidir (ayrıca bkz. bölüm 4.4).

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 hastalarla ilişkin ek bir bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Yukarıda bahsedilen her durumda pozoloji vücut ağırlığına göre ve klinikte alınan yanıta göre verildiğinden, çocuklarda ve adölesanlarda (0-18 yaş) pozoloji değişmez.

Geriyatrik popülasyon:
IVIg tedavisi uygulanan hastalarda akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların çoğunda kişinin 65 yaşın üzerinde olması dahil belirli risk faktörlerinin olduğu bildirilmiştir.
Ayrıca IVIg uygulanması 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 immünoglobulinleri) veya bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. bölüm 4.4 ve 6.1).
- IgA'ya karşı antikor geliştiren selektif IgA yetmezliği olan hastalarda, IgA içeren ürün uygulanması anaflaksiye neden olabilir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliği

INTRATECT, 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. INTRATECT'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 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.

İzlenebilirlik:
Hastalar açısından INTRATECT her uygulandığında, hastayla ürünün seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için, ürünün adı ve seri numarası kaydedilmelidir.

Kullanım önlemleri:
Potansiyel komplikasyonlar genellikle şu şekilde önlenebilir:
- Hastaların insan normal immünoglobulinine duyarlı olmadığına emin olmak için ilk enjeksiyonda ürün yavaş verilmelidir (0,005 mL/kg/dk'ya karşılık gelen 0,3 mL/kg/sa).
- Hastalar infüzyon süresince herhangi bir semptoma karşı dikkatle takip edilmelidir. Özellikle, insan normal immünoglobulini ile hiç tedavi görmemiş hastalar, başka bir IVIg uygulamasından INTRATECT tedavisine geçiş yapmış hastalar ya da önceki infüzyondan sonra uzun bir ara vermiş olan hastalar, potansiyel istenmeyen etkilerin belirtilerini tespit etmek ve sorunlar ortaya çıkarsa acil tedavinin hemen uygulanabilmesini sağlamak için, kontrollü bir sağlık ortamında ilk infüzyon süresince ve ilk infüzyondan sonraki ilk saat izlenmelidir. Diğer tüm hastalar infüzyondan sonra en az 20 dakika gözlemlenmelidir.

Tüm hastalarda, IVIg kullanımı şunları gerektirir:
- IVIg infüzyonuna başlamadan önce yeterli hidratasyon,
- İdrar çıkışının izlenmesi,
- Serum kreatin düzeylerinin izlenmesi,
- Loop diüretiklerin birlikte kullanımından kaçınılması (bkz. Bölüm 4.5).

Advers reaksiyon durumunda, infüzyon hızı düşürülmeli veya infüzyon durdurulmalıdır. Gerekli tedavi yan etkinin tipine veya ciddiyetine bağlıdır.

İnfüzyonla ilişkili 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 önerilen infüzyon hızı yakından takip edilmelidir. İnfüzyon süresi boyunca semptomlar açısından hastalar yakından izlenmeli ve dikkatle gözlemlenmelidir.

Aşağıdaki durumlarda advers reaksiyonlar daha sık görülebilir;
- İnsan normal immünoglobülinini ilk kez alan hastalarda veya nadiren insan normal immünoglobülin ürünü değiştirildiğinde ya da önceki infüzyondan sonra uzun bir süre geçmişse.
- Aktif enfeksiyonu veya altta yatan kronik inflamasyonu olan hastalarda

Aşırı duyarlılık
Aşırı duyarlılık reaksiyonları seyrektir.

Anaflaksi aşağıdaki hastalarda gelişebilir:
- Anti-IgA antikorlarına sahip olan IgA saptanmayan hastalar
- İnsan normal immünoglobulini ile daha önceki tedaviyi tolere etmiş olan hastalar

Şok olması durumunda, şok için standart medikal tedavi uygulanmalıdır.

Tromboembolizm

IVIg uygulaması ile risk altındaki hastalarda yüksek immünoglobulin akışından kaynaklanan rölatif kan viskozite artışına bağlı olduğu düşünülen, miyokart enfarktüsü, (inme dahil) serebral vasküler olay, pulmoner emboli ve derin ven trombozu gibi tromboembolik olaylar arasındaki ilişki klinik olarak kanıtlanmıştır. Bu durumun riskli hastalarda immünoglobulinin yüksek olması sırasında kan viskozitesinin artışı ile ilgili olduğu sanılmaktadır. Obez ve daha önceden trombotik olaylara ilişkin risk faktörü olan hastalar (ilerlemiş yaş, hipertansiyon, diyabet, damar hastalığı veya trombotik nöbet öyküsü olan hastalarla, edinilmiş veya kalıtsal trombofilik bozukluğu olan hastalar, uzun süre hareketsiz kalan hastalar, ciddi hipovolemisi olan hastalar ve kan viskozitesini arttıran hastalığı bulunan hastalar) hastalarda IVIg reçete edilirken ve infüzyon sırasında dikkatli olunmalıdır.

Tromboembolik advers olay riski taşıyan hastalarda IVIg ürünleri mümkün olan en düşük infüzyon hızı ve dozunda uygulanmalıdır.

Akut renal yetmezlik

IVIg tedavisi uygulanan hastalarda akut renal yetmezlik vakaları bildirilmiştir. Birçok vakada, önceden var olan renal yetmezlik, diyabet, hipovolemi, aşırı kilo, eş zamanlı nefrotoksik tıbbi ürün kullanımı veya 65 yaş üzeri olma gibi risk faktörleri tanımlanmıştır.

Akut renal yetmezlik gelişimi için potansiyel olarak daha yüksek bir riske sahip olduğuna karar verilen hastalarda, renal parametreler IVIg infüzyonu öncesinde ve de uygun aralıklarla değerlendirilmelidir. IVIg ürünleri akut renal yetmezlik riskini taşıyan hastalarda mümkün olan en düşük infüzyon hızı ve dozda uygulanmalıdır. Renal yetmezlik durumunda IVIg tedavisinin sonlandırılması düşünülmelidir.

Yardımcı madde olarak sükroz, glikoz ve maltoz içeren ruhsatlı IVIg ürünlerinin birçoğunun kullanımı ile akut böbrek yetmezliği ve böbrek disfonksiyonu raporları ile ilişkilendirilmiş olsa da bu tür vakalara ait toplam sayı içerisinde stabilizatör olarak sükroz içerenler toplam sayıda orantısız paya sahiptir. Risk altındaki hastalarda bu yardımcı maddeleri içermeyen IVIg ürünlerinin kullanılması düşünülebilir. INTRATECT sükroz, glikoz veya maltoz içermemektedir.

Aseptik Menenjit Sendromu (AMS)

IVIg tedavisi ile birlikte AMS görüldüğü rapor edilmiştir. Sendrom genellikle, IVIg tedavisini izleyen birkaç saat ile iki gün içerisinde başlar. Beyin omurilik sıvısı (BOS) çalışmaları, çoğunlukla granülositik serilerden, mm^3 başına birkaç bin hücreye kadar pleositozla ve birkaç yüz mg/dL' ye kadar artan protein düzeyleri ile sıklıkla pozitiftir. AMS, IVIg'in yüksek dozları (2g/kg) ve/veya hızlı infüzyonu ile ilişkili olarak daha sık ortaya çıkabilir.

Bu gibi belirti ve semptomları gösteren hastalar, menenjitin diğer nedenlerini dışlamak için serebrospinal sıvı (CSF) çalışmaları da dahil olmak üzere kapsamlı bir nörolojik muayeneden

geçmelidir.

IVIg tedavisinin kesilmesi birkaç gün içerisinde AMS'nin sekelsiz iyileşmesi ile sonuçlanmıştır.

Hemolitik anemi
IVIg ürünleri, hemolizinler gibi davranabilen kan grubu antikorları içerebilir ve pozitif direkt antiglobülin reaksiyonuna (Coomb's testi) ve nadiren hemolize neden olan kırmızı kan hücrelerinin (RBC) immünoglobülinle in vivo kaplanmasına yol açar. IVIg terapisini takiben RBC sekestrasyonundaki artışa bağlı olarak hemolitik anemi gelişebilir. IVIg alıcıları, hemolize ait klinik belirti ve semptomlar açısından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8.)

Nötropeni/Lökopeni:
IVIg ile tedaviden sonra nötrofil sayısında geçici azalma ve/veya bazen ciddi olabilen nötropeni atakları raporlanmıştır. Bu tipik olarak IVIg uygulamasından sonraki saatler veya günlerde gerçekleşir ve 7 ila 14 gün içinde kendiliğinden düzelir.

Transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI):
IVIg alan hastalarda, akut kardiyojenik olmayan akciğer ödemi [Transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI)] ile ilgili bazı raporlar vardır. TRALI, şiddetli hipoksi, dispne, takipne, siyanoz, ateş ve hipotansiyon ile karakterizedir. Tipik olarak TRALI'in semptomları transfüzyon sırasında ya da transfüzyondan sonra 6 saat içinde, sıklıkla da 1-2 saat içinde gelişir. Bu nedenle, IVIg alıcıları izlenmeli ve pulmoner advers reaksiyon olması durumunda IVIg infüzyonu derhal durdurulmalıdır. TRALI, acil yoğun bakım ünitesi yönetimi gerektiren potansiyel olarak hayatı tehdit edici bir durumdur.

Serolojik testlerle etkileşim
İmmünoglobulin uygulamasından sonra, pasif olarak transfer edilen çeşitli antikorların hastanın kanındaki geçici yükselmesi, serolojik testlerde yanıltıcı pozitif sonuçlara neden olabilir.
Eritrosit antijenlerine karşı antikorların pasif geçişi, ör A, B, D, kırmızı kan hücresi antikorları için bazı serolojik testlerle etkileşebilir, örneğin direkt antiglobulin testi (DAT, direkt Coombs' test).

Bulaşıcı ajanlar
İnsan kan veya plazmasından elde edilen tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan enfeksiyonların engellenmesine yönelik standart önlemler, donör seçimini, bireysel bağışların ve plazma havuzlarının spesifik enfeksiyon markörleri için taranmasını ve virüslerin inaktivasyonuna/temizlenmesine yönelik etkili üretim adımlarına yer verilmesini de içermektedir. Buna rağmen, insan kan veya plazmasından elde edilen tıbbi ürünler uygulandığında enfektif ajanların bulaşma olasılığı tamamen ortadan kaldırılamamaktadır. Aynı durum, bilinmeyen veya yeni ortaya çıkan virüsler ve diğer patojenler için de geçerlidir.

Alınan önlemlerin insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) gibi zarflı virüsler için etkili oldukları düşünülmektedir. Alınan önlemlerin hepatit A virüsü (HAV) ve parvovirüs B19 gibi zarfsız virüslere karşı etkisi sınırlı olabilir.
İmmünoglobulinlerde HAV veya parvovirüs B19'un bulaşmamasıyla ilgili olarak güvence veren klinik deneyimler elde edilmiş olup, aynı zamanda antikor içeriğinin viral güvenliğe önemli bir katkı sağladığı da düşünülmektedir.

Pediyatrik popülasyon
Erişkinler için verilen özel önlem ve uyarılar, pediyatrik popülasyon için de göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Zayıflatılmış canlı virüs aşıları ile etkileşim:
İmmünoglobülin kullanımı kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeği gibi zayıflatılmış canlı virüs aşılarının etkinliğini en az 6 haftadan 3 aya kadar olan periyot boyunca azaltabilir. Bu ürünün uygulanmasından sonra zayıflatılmış canlı virüs aşıları ile aşılama için 3 ay süre geçmelidir. Kızamıkta bu süre 1 yıla kadar uzayabilir. Bu nedenle kızamık aşısı uygulanan hastanın antikor durumu kontrol edilmelidir.

Loop diüretikleri
Loop diüretiklerinin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon
Erişkinler için bahsi geçen etkileşimlerin pediyatrik popülasyonda da görülmesi beklenebilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
INTRATECT'in, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin özel bir öneri veya tedavi sırasında veya sonrasında doğum kontrolünün gerekli olduğuna dair herhangi bir bilgi söz konusu değildir.

Gebelik dönemi:
Bu tıbbi ürünün hamilelikte kullanımının güvenliliği kontrollü klinik çalışmalarla saptanmamıştır. Bu nedenle hamile kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. IVIg ürünlerinin gebeliğin son üç ayında artarak plasentaya geçtiği gösterilmiştir.
İmmünglobulinlerle klinik deneyimler gebelik süreci, fetus veya yeni doğanda zararlı bir etki beklenmediğini düşündürmektedir.

INTRATECT'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. 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. Bu nedenle gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:
Bu tıbbi ürünün insanlarda gebelik sırasında kullanım için güvenliliği kontrollü klinik çalışmalarda belirlenmemiştir. Bu nedenle emziren annelere verilirken mutlaka dikkatli olunmalıdır. İmmünglobulinler anne sütüne salgılanmaktadır. Emzirilen yenidoğan/bebek üzerinde herhangi bir olumsuz etki beklenmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite
İmmunoglobülinler ile klinik deneyim, fertilite üzerinde herhangi bir olumsuz etkinin

beklenmediğini göstermektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

INTRATECT' in araç ve makine kullanımı yeteneği üzerinde minör etkisi bulunmaktadır.
Tedavi sırasında advers reaksiyonlarla karşılaşan hastalar araç ve makine kullanımından önce söz konusu etkilerin geçmesini beklemelidirler.

.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

İnsan normal immünoglobulinlerinin neden olduğu advers reaksiyonlar (azalan sıklıkta) aşağıdakileri kapsar (ayrıca bakınız bölüm 4.4):

• titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, kusma, alerjik reaksiyonlar, bulantı, artralji, düşük kan basıncı ve orta seviye bel ağrısı
• geri dönüşümlü hemolitik reaksiyonlar; özellikle kan grubu A, B ve AB olan hastalarda ve (seyrek) transfüzyon gerektiren hemolitik anemi olan hastalarda
• (seyrek) kan basıncında ani bir düşüş ve izole durumlarda önceki uygulamada hiçbir aşırı duyarlılık gözlenmeyen hastalarda bile ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktik şok),
• (seyrek) geçici kutanöz reaksiyonlar (kutanöz lupus eritematozus dahil-bilinmeyen sıklıkta)
• (çok seyrek) miyokard enfarktüsü, inme, pulmoner emboli, derin ven trombozları gibi tromboembolik reaksiyonlar,
• geri dönüşümlü aseptik menenjit vakaları (bilinmiyor)
• artmış serum kreatinin düzeyi ve / veya akut böbrek yetmezliği vakaları (bilinmiyor)
• Transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) vakaları (bilinmiyor)

Bulaşıcı ajanlarla ilgili güvenlilik bilgileri için bkz. Bölüm 4.4.

Advers reaksiyonların tablolanmış listesi

Tamamlanmış klinik çalışmalarda bildirilen şüpheli Advers İlaç Reaksiyonları:
INTRATECT (50 g/L) ile ikisi primer immün yetmezliği (PID), biri ise immün trombositopenik purpura (ITP) tanısı alan hastalar üzerinde olmak üzere üç klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Her iki PID çalışması kapsamında 68 hasta INTRATECT (50 g/L) ile tedavi edilmiş ve güvenilirlik için değerlendirilmiştir. Tedavi süresi sırasıyla 6 ve 12 aydır. ITP çalışması 24 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Söz konusu 92 hastaya toplam 830 INTRATECT (50 g/L) infüzyonu uygulanmış olup, toplam 51 advers ilaç reaksiyonu kaydedilmiştir.

INTRATECT (100 g/L) ile PID hastalarıyla bir klinik çalışma yapılmıştır. 30 hastaya 3 ila 6 ay süreyle INTRATECT (100 g/L) tedavisi uygulanmış ve güvenilirlik değerlendirmesi yapılmıştır. 30 hastaya toplam 165 INTRATECT (100 g/L) infüzyonu uygulanmış olup, bunlar arasında toplam 19 infüzyon (%11,5) advers ilaç reaksiyonlarıyla ilişkilendirilmiştir.

Bu advers reaksiyonların çoğu hafif ila orta şiddette ve kendi kendini sınırlar niteliktedir. Çalışmalar sırasında ciddi bir advers ilaç reaksiyonuna rastlanmamıştır.

Advers reaksiyon listesi tablo şeklinde sunulmuştur:
Aşağıda yer alan tablo, MedDRA sistem organ sınıfına göredir (SOC ve Tercih Edilen Terim Düzeyi).

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır: 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).

INTRATECT (50 g/L) ile yapılmış klinik çalışmalarda gözlemlenen yan etkilerin tablo halinde sıklığı PID veITP endikasyonları: *(Sıklıklar sırası ile uygulanan her bir infüzyon (n=830) ve tedavi edilen her bir hasta (n=92) için hesaplanır)*

Sistem Organ Sınıfı	**İstenmeyen Etki**	**Sıklık** *uygulanan infüzyon sayısına göre (n=830)*	**Sıklık** *tedavi edilen hasta sayısına göre (n=92)*
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Hemoliz (hafif)	Yaygın olmayan	Yaygın
Sinir Sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Yaygın	Çok yaygın
	Disguzi	Yaygın olmayan	Yaygın
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon, yüzeyel vende görülen tromboflebit	Yaygın olmayan	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı, kusma, gastrointestinal ağrı	Yaygın olmayan	Yaygın
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Papüler döküntü	Yaygın olmayan	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ateş	Yaygın	Çok yaygın
	Sıcak basması, titreme	Yaygın olmayan	Yaygın
Araştırmalar	Vücut sıcaklığında artış, pozitif coombs testi (indirekt ve direkt)	Yaygın olmayan	Yaygın

INTRATECT (100 g/L) ile yapılmış klinik çalışmalarda gözlemlenen yan etkilerin tablo halinde sıklığı, PID endikasyonu: *(Sıklıklar sırası ile uygulanan her bir infüzyon (n=165) ve tedavi edilen her bir hasta (n=30) için hesaplanır)*

Sistem Organ Sınıfı	**İstenmeyen Etki**	**Sıklık** *uygulanan infüzyon sayısına göre (n=165)*	**Sıklık** *tedavi edilen hasta sayısına göre (n=30)*
Bağışıklık sistemi hastalıkları	İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar	Yaygın	Yaygın
	Aşırı duyarlılık	Yaygın olmayan	Yaygın
Sinir Sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Yaygın	Yaygın
	Duyusal bozukluklar	Yaygın olmayan	Yaygın
Kardiyak hastalıklar	Palpitasyon	Yaygın	Yaygın
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon, hiperemi	Yaygın olmayan	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare, abdominal ağrı	Yaygın olmayan	Yaygın
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Deri ağrısı, döküntü	Yaygın olmayan	Yaygın

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji, sırt ağrısı, kemik ağrısı	Yaygın	Yaygın
	Kas ağrısı	Yaygın olmayan	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Rahatsızlık	Yaygın	Çok yaygın
	Halsizlik, titreme, hipotermi	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan

Kendiliğinden bildirilen advers reaksiyonların detayları:
Sıklık: Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).
Kan ve lenf sistemi hastalıkları: Lökopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları: Anafilaktik şok, alerjik reaksiyon
Kardiyak hastalıklar: Angina pektoris
Vasküler hastalıklar: Şok
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar: Dispne
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları: Sırt ağrısı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: Katılık
Araştırmalar: Kan basıncının azalması

Seçilen advers reaksiyonların tanımı
INTRATECT için rapor edilen advers reaksiyonlar insan normal immünoglobilinleri için beklenen profildedir.

Pediyatrik popülasyon
Pediyatrik popülasyondaki advers reaksiyonların sıklığı, cinsi ve şiddetinin erişkinlerle aynı olması beklenmektedir.

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 küçük çocuklar, yaşlı hastalar ve kardiyak veya renal yetmezlikli hastalar da dahil risk altındaki hastalarda aşırı sıvı yüklemesine ve hiperviskoziteye neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: İmmün serum ve immünoglobülinler: İmmünoglobülinler, normal insan, intravenöz uygulama için.

ATC kodu: J06BA02

Etki Mekanizması:
İnsan normal immünoglobulini esas olarak, enfeksiyon ajanlarına karşı geniş antikor

dağılımına sahip immünoglobülin G (IgG) içerir.

İnsan normal immünoglobulini normal popülasyonda bulunan IgG antikorlarını içerir.

1000' den az olmayan vericiden sağlanan plazma havuzundan hazırlanmaktadır. IgG alt sınıflarının dağılımı doğal insan plazmasına benzer oranlardadır. Bu tıbbi ürünün yeterli dozu anormal şekilde düşük IgG seviyesini normal değerlere çıkarır.

Yerine koyma tedavisi dışındaki endikasyonlarda etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak immünomodülatör etkiye sahiptir.

Pediyatrik popülasyon
Pediyatrik popülasyondaki farmakodinamik özelliklerin erişkinlerle aynı olması beklenmektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

INTRATECT intravenöz uygulama sonrası alıcının kan dolaşımında hemen ve tam olarak mevcuttur.

Emilim:
İntravenöz uygulama sonrası biyoyararlanım tam ve hızlıdır.

Dağılım:
Plazma ve ekstravasküler sıvı arasında nispeten hızlı dağılır. Ekstravasküler ve intravasküler kompartmanlar arasında dengeye yaklaşık olarak 3 -5 gün sonra ulaşılır.

Biyotransformasyon:
IgG ve IgG kompleksleri retiküloendotelyal sistem hücrelerinde yıkıma uğrarlar.

Eliminasyon:
INTRATECT 100g/l 'in yarılanma ömrü yaklaşık 34 gündür. Bu yarılanma ömrü, özellikle de primer immün yetmezliğinde hastadan hastaya değişebilmektedir.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:
Bilgi bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İmmünoglobulinler insan vücudunun normal bileşenleridir. Tekrarlanan doz toksisite testi ve embriyo-fötal toksisite çalışmalarının antikorlar ile interferans yapması nedeniyle geçerliliği yoktur. Ürünün yeni doğan immün sistemi üzerindeki etkileri çalışılmamıştır.

Klinik deneyimler immünoglobulinlerin tümörijenik ve mutajenik etkileri açısından bir kanıt ortaya koymadığından, deneysel çalışmalar, özellikle de heterolog türlerde gerekli görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Glisin
Enjeksiyonluk su.

6.2 Geçimsizlikler
Bu tıbbi ürün, geçimlilik çalışmalarının yapılmadığından diğer tıbbi ürünlerle ve diğer IVIg ürünleriyle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü
36 aydır.
İlk açıldıktan sonra hemen kullanılması önerilmektedir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
25ºC'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Dondurmayınız.
Işıktan korumak için flakonu dış karton kutusunun içinde saklayınız.
Son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız.
Ürün açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.
Bakteriyel kontaminasyon olasılığından dolayı kalan kısımlar atılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
Tıpalı (bromobütil) ve kapaklı (alüminyum) flakonda (Tip II cam) 100 ml çözelti – bir flakonluk ambalaj boyutu.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Ürün kullanım öncesi oda veya vücut sıcaklığına getirilmelidir.
Preparat uygulanmadan önce partikül ve renk değişimi açısından gözle kontrol edilmelidir. Partikül ve renk değişimi gözlenmesi halinde preparat kullanılmamalıdır. Sadece berrak ya da hafif yanar döner ve renksiz ya da hafif sarı renkli çözeltiler kullanılmalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ
Maxicells İlaç San. A.Ş.
Oruç Reis Mahallesi Tekstilkent Cad. No:12 A/233
Esenler /İSTANBUL
Tel: 0 212 438 30 30
Faks: 0 212 438 29 29

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)
2022/493

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.09.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ