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

PRIVIGEN® 5 g/50 mL IV infüzyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Normal insan immünoglobulini (IVIg) *

1 mL 100 mg insan plazma proteini (en az % 98 saflıkta immünoglobulin G (IgG)) içerir.

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

IgG alt gruplarının dağılımı (ortalama değerler):
IgG_1 %69
IgG_2 %26
IgG_3 %3
IgG_4 %2

Maksimum IgA içeriği 25 mikrogram/mL'dir.

*İnsan donörlerinin plazmasından elde edilmektedir.

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

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyon için çözelti.
Çözelti berrak veya hafif opaktır ve renksiz-açık sarı tondadır.
PRIVIGEN yaklaşık 240 – 440 mOsmol/kg'a sahip bir izotoniktir.

Kullanıma hazır çözeltinin pH değeri 4.6 – 5.0'dır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PRIVIGEN aşağıdaki durumlarda endikedir:

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-Barré sendromunda,
c) Kawasaki hastalığında,
d) Multifokal motor nöropati hastalığında,
e) Kronik Enflamatuar Demiyelinizan Poliradikulonöröpatinin tedavisinde (KIDP),
f) Miyastenik kriz tedavisinde

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Replasman tedavisi immün yetmezlikler konusunda deneyimli bir uzman hekimin denetiminde başlatılmalı ve izlenmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Pozoloji ve uygulama sıklığı endikasyonlara göre değişir.
Replasman tedavisinde hastanın farmakokinetik ve klinik yanıtına bağlı olarak dozun bireysel şekilde ayarlanması gerekebilir.

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 immünoglobulin 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 2 g/kg'dır. Yanıt alınamaması durumunda 3 haftada bir 1 g/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.

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.

PRIVIGEN yaklaşık 30 dakikada 0,3 mL/kg vücut ağırlığı/saat'lik ilk infüzyon hızıyla intravenöz olarak uygulanmalıdır. Eğer iyi tolere edilirse uygulama hızı kademeli olarak 4,8 mL/kg vücut ağırlığı/saat'e kadar arttırılabilir (bkz. Bölüm 4.4).

4,8 mL/kg vücut ağırlığı/saat'lik infüzyon hızını iyi tolere eden primer immün yetmezlik (PID) hastalarında uygulama hızı, kademeli olarak maksimum 7,2 mL/kg vücut ağırlığı/saat'e kadar daha arttırılabilir.

Eğer infüzyon öncesi seyreltme gerekirse, PRIVIGEN 50 mg/mL'lik (%5) son konsantrasyona ulaşana kadar %5 glukoz çözeltisi ile seyreltilebilir. Ayrıntılı talimatlar için Bölüm 6.6.'ya bakınız.

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 bildirilen endikasyonlarda pozoloji vücut ağırlığına ve klinikte alınan yanıta göre verildiğinden, çocuklarda ve adölesanlarda (0-18 yaş) pozoloji erişkinlerden farklı değildir.

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 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 immünoglobulin) ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda (bkz. Bölüm 4.4),
- IgA içeren ürünlerin uygulanması anafilaksiye yol açabileceğinden, selektif IgA yetmezliği olan ve IgA'ya karşı antikor geliştiren hastalarda,
- Hiperprolinemi Tip I ya da Tip II hastalarında kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs Güvenliliği
PRIVIGEN insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan kanı veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan enfeksiyonları önlemek için alınan standart önlemler, vericilerin seçilmesini, münferit bağışların ve plazma havuzlarının belli enfeksiyon belirteçleri için izlenmesini ve virüslerin etkisizleştirilmesi/uzaklaştırılması için etkili üretim basamaklarını kapsamaktadır. Buna karşın, insan kanı veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünler uygulandığında, enfeksiyona neden olacak ajanların bulaşma olasılığı tamamen dışlanamaz. Bu 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 ve hepatit A virüsü (HAV) ve parvovirüs B19 gibi zarfsız virüsler için etkili olduğu düşünülmektedir.

İmmünoglobulinlerle Hepatit A veya parvovirüs B19 bulaşması olmadığına dair güven verici klinik deneyimler mevcuttur ve aynı zamanda antikor içeriğinin viral güvenliliğe önemli katkıda bulunduğu varsayılmaktadır.

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

Bazı ciddi advers etkiler infüzyon hızıyla ilişkili olabilir. Bölüm "Pozoloji uygulama sıklığı ve süresi" bölümünde verilen infüzyon hızı yakından takip edilmelidir. Hastalar infüzyon dönemi boyunca herhangi bir semptomun gelişmesi açısından yakından izlenmeli ve dikkatle gözlenmelidir.

Bazı advers reaksiyonlar sıklıkla meydana gelebilir:
- Yüksek infüzyon hızı durumunda,
- IgA eksikliği olan veya olmayan hipogamaglobulinemi veya agamaglobulinemi hastalarında,
- İnsan immünoglobulinini ilk defa veya nadir durumlarda alan hastalarda, normal immünoglobulin ürünü değiştirildiğinde veya önceki infüzyondan itibaren uzun bir ara verildiği zaman

Potansiyel komplikasyonlardan aşağıdaki koşullara sahip hastaların sağlanması ile sıklıkla önlenebilir:

- İnsan normal immünoglobulinine karşı duyarlı olmayan hastalara başlangıçta ürünün yavaş infüzyonu ile (0,3 mL/kg/sa)
- İnfüzyon periyodu boyunca herhangi bir semptom için hastaların dikkatli bir şekilde izlenmesi ile. Özellikle daha önce normal insan immünoglobulini uygulanmamış, alternatif bir üründen geçiş yapmış hastalar ya da önceki infüzyondan sonra uzun süre geçmiş hastalar potansiyel advers etkilerin belirtilerini tespit etmek için ilk infüzyon sırasında ve infüzyondan sonra bir saat boyunca takip edilmelidir. Diğer tüm hastalar uygulama sonrasında en az 20 dakika süreyle gözetim altında tutulmalıdır.

Advers reaksiyon durumunda; infüzyon hızı azaltılmalı veya infüzyon durdurulmalıdır. Gerekli tedavi advers reaksiyonun niteliğine ve şiddetine bağlıdır.

Tüm hastalarda, IVIg uygulaması aşağıdakileri gerektirir;

- IVIg infüzyona başlamadan önce yeterli hidrasyon
- İdrar miktarının izlenmesi
- Serum kreatinin düzeylerinin izlenmesi
- Kıvrım diüretiklerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmasını (bkz. Bölüm 4.5)

Diabetes mellitusu olan ve daha düşük konsantrasyonlar için PRIVIGEN'in seyreltilmesine ihtiyaç duyan hastalar için, önerilen seyrelticide glukozun bulunması da değerlendirilmelidir.

Aşırı duyarlılık

Gerçek aşırı duyarlılık reaksiyonları nadirdir. Anti-IgA antikorları meydana gelebilirler.

IgA eksikliğinin tek anormallik olduğu selektif IgA eksikliği olan hastalarda IVIg endike değildir.

Nadiren, insan normal immünoglobulini, daha önce insan immünoglobulini ile tedaviyi tolere etmiş hastalarda dahi anafilaktoid reaksiyonla birlikte kan basıncında düşmeye neden olabilir.

Şok durumunda, şok için standart tıbbi önlemler uygulanmalıdır.

Hemolitik anemi

IVIg ürünleri hemoliz gibi davranabilen ve kırmızı kan hücrelerinin (RBC) immünoglobulinle *in vivo* kaplanmasını indükleyerek pozitif direkt antiglobulin reaksiyonu (Coomb testi) ve nadiren hemolize neden olan kan grubu antikorlarını (örneğin anti-A ve anti-B) içerebilir. Hemolitik anemi, artan RBC sekestrasyonu nedeniyle IVIg tedavisinin ardından gelişebilir. PRIVIGEN üretim prosesi, kan grubu A ve B antikorlarını (izoaglutinin A ve B) spesifik olarak azaltan bir immünoafinite kromatografisi (IAC) basamağını içerir. IAC basamağı ile üretilen PRIVIGEN ile elde edilen klinik veriler hemolitik anemide istatistiksel olarak anlamlı düşüşler göstermektedir (bkz. bölüm 4.8 ve bölüm 5).

İzole vakalarda, hemoliz ile ilişkili böbrek fonksiyon bozukluğu/böbrek yetmezliği veya dissemine intravasküler koagülasyon bozukluğu ve ölüm meydana gelmiştir.

Aşağıdaki risk faktörleri hemoliz gelişimi ile ilişkilendirilir;

- Birkaç gün boyunca tekli veya bölünmüş dozlar halinde uygulanan yüksek dozlar,
- A, B ve AB (0-kan grubu olmayan) kan grubu ve altta yatan inflamatuvar durumu içeren risk faktörlerine sahip hastalar. Primer immün yetmezlik endikasyonu dışında yüksek doz uygulanan, A, B ve AB (0-kan grubu olmayan) kan grubuna sahip hastalarda, bu olayın yaygın olarak bildirilmesinden dolayı vijilansta artış tavsiye edilir. Hemoliz, PID için replasman tedavisi alan hastalarda çok seyrek rapor edilmiştir.

IVIg alıcıları hemolizin klinik semptom ve bulguları açısından takip edilmelidir. IVIg infüzyonu sırasında veya sonrasında hemoliz bulgu ve/veya semptomları gelişirse; tedaviyi uygulayan uzman tarafından IVIg tedavisinin kesilmesi değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.8.).

Aseptik menenjit sendromu (AMS)
Aseptik menenjit sendromunun IVIg tedavisi ile ilişkili olarak meydana geldiği rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.8.). Sendrom genellikle, IVIg tedavisini takip eden birkaç saat ile 2 gün içerisinde başlar. Semptomlar arasında şiddetli baş ağrısı, ense sertliği, uyuşukluk, ateş, ışığa duyarlılık, mide bulantısı ve kusma sayılabilir. Beyin omurilik sıvısı çalışmaları, ağırlıklı olarak granülosit serilerinden oluşan birkaç bin hücre/mm^3 ve birkaç yüz mg/dL' ye kadar yükselmiş protein seviyesi ile kendini gösteren pleositoz bakımından, sıklıkla pozitif çıkmaktadır.

AMS daha sık olarak yüksek doz (≥2g/kg vücut ağırlığı) IVIg tedavisi ve/veya hızlı infüzyon ile bağlantılı olarak ortaya çıkabilir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4.).

Bu tür belirti ve semptom gösteren hastalarda, diğer menenjit nedenlerine yönelik olasılıkları elemek için CSF çalışmaları dahil olmak üzere kapsamlı bir nörolojik muayene yapılmalıdır.

IVIg tedavisinin kesilmesi, birkaç gün içerisinde herhangi bir sekel olmaksızın AMS remisyonu ile sonuçlanmıştır.

IVIg tedavisi ile ilişkili olarak AMS nüksü olan hastalar, beyin ödemi (serebral ödem) ile sonuçlanabilecek semptomların ortaya çıkması veya kötüleşmesi açısından izlenmelidir. Beyin ödemi (serebral ödem) ölümcül sonuçlara yol açabilir.

Tromboembolizm:
IVIg uygulaması ile miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay (inme dahil), pulmoner emboli ve risk grubundaki hastalarda immünoglobulinin yüksek akış hızı nedeniyle kan viskozitesinde görülen göreceli artışa bağlı olduğu varsayılan, derin ven trombozu gibi tromboembolik olaylar arasındaki bağlantıyı gösteren klinik kanıtlar mevcuttur. Obez hastalar ve trombotik olaylar için önceden var olan risk faktörlerine sahip hastalara (ileri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus ve vasküler hastalık ya da trombotik atak öyküsü, kazanılmış ya da kalıtsal trombofilik bozukluklar gibi, uzun süre hareketsiz kalan hastalar, şiddetli hipovolemik hastalar ve kan vizkozitesini artıran hastalıklara sahip hastalar gibi), IVIg reçetelenip infüzyonu uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Tromboembolik advers reaksiyon riski taşıyan hastalarda, IVIg ürünleri klinik değerlendirmeye dayalı minimum infüzyon hızında ve uygulanabilir minimum dozda uygulanmalıdır.

Akut böbrek yetmezliği:
IVIg tedavisi uygulanan hastalarda akut böbrek yetmezliği vakaları rapor edilmiştir. Çoğu vakada, önceden var olan böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, hipovolemi aşırı kilo eşzamanlı nefrotoksik ilaç kullanımı öyküsü veya kişinin 65 yaşın üzerinde olması gibi risk faktörleri tanımlanmıştır.

IVIg infüzyonundan önce, özellikle akut böbrek yetmezliği geliştirme riskinde potansiyel artış olduğu belirlenen hastalarda ve tekrardan uygun aralıklarla renal parametreler değerlendirilmelidir.

Böbrek yetmezliği durumunda, IVIg infüzyonunun durdurulması düşünülmelidir.

Bu böbrek fonksiyon bozukluğu ya da böbrek yetmezliği raporları sukroz, glukoz ve maltoz gibi çeşitli yardımcı maddeler için birçok onaylı IVIg ürünlerinin kullanımıyla ilişkilendirilmişken, olguların çoğundan, stabilizasyon amacıyla sukroz içeren preparatlar sorumlu tutulmaktadır. Bu

nedenle, risk altındaki hastalarda, sükroz içermeyen IVIg ürünlerinin kullanımı dikkate alınmalıdır. PRIVIGEN sukroz, maltoz veya glukoz içermez.

Akut renal yetmezliği olan hastalarda, IVIg ürünleri klinik değerlendirmeye dayalı minimum infüzyon hızında ve uygulanabilir minimum dozda kullanılmalıdır.

Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI)
IVIg alan hastalarda, bazı akut non-kardiyojenik pulmoner ödem [Transfüzyonla İlişkili Akut Akciğer Hasarı (TRALI)] raporları bildirilmiştir. TRALI; şiddetli hipoksi, dispne, takipne, siyanoz, ateş ve hipotansiyonla karakterizedir. TRALI semptomları tipik olarak transfüzyon sırasında veya izleyen 6 saat içinde, çoğu zaman 1-2 saat içinde gelişmektedir. Bu nedenle, IVIg alan hastalar pulmoner advers reaksiyonlar açısından izlenmeli ve reaksiyon durumunda IVIg infüzyonu hemen durdurulmalıdır. TRALI yaşamı tehdit etme potansiyeli olan bir durumdur ve hemen yoğun bakımda yönetim uygulanması gerekmektedir.

Serolojik testler ile etkileşim
İmmünoglobulin enjeksiyonundan sonra pasif olarak transfer edilmiş antikorların hastanın kanında geçici olarak yükselmesi, serolojik testlerde hatalı pozitif sonuçlara neden olabilir.

A, B, D gibi eritrosit antijenlerine karşı olan antikorların pasif geçişi, direkt antiglobulin testi (DAT, direkt Coombs testi) gibi kırmızı hücre antikorlarına ilişkin bazı serolojik testlerle etkileşime girebilir.

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

Pediyatrik popülasyon
Sınırlı veri mevcut olmasına rağmen; aynı uyarı, önlem ve risk faktörlerinin pediyatrik popülasyon için de geçerli olması beklenmektedir. Pazarlama sonrası raporlarda çocuklarda özellikle Kawasaki hastalığı olmak üzere IVIg'nin yüksek doz endikasyonlarının, çocuklardaki diğer IVIg endikasyonlarına göre daha yüksek hemolitik reaksiyon bildirim oranı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlılığı azaltılmış virüs aşıları
İmmünoglobulinlerle tedavinin ardından, kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve su çiçeği aşıları gibi canlılığı azaltılmış aşıların etkililiği en az 6 hafta ila 3 aya kadar bir süre için azalabilir. Bu tıbbi ürünün uygulanmasından sonra, canlılığı azaltılmış aşılar ile aşılamadan önce 3 aylık bir zaman geçmelidir. Kızamık aşılarında, etkililikteki azalma bir yıla kadar devam edebilir. Bu nedenle kızamık aşısı yapılan hastaların antikor durumları kontrol edilmelidir.

Kıvrım diüretikleri
Kıvrım diüretikleriyle birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon
Sınırlı veri mevcut olmasına rağmen, pediyatrik popülasyonda aynı etkileşimlerin meydana gelmesi beklenmektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
PRIVIGEN'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda planlanmış bir gebelikten önce uygun bir alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Gebelik dönemi
Gebelikte kullanım için bu tıbbi ürünün güvenliliği kontrollü klinik çalışmalarda belirlenmemiştir ve bu nedenle gebe kadınlara ve emziren annelere yalnızca dikkatli bir şekilde verilmelidir. IVIg ürünlerinin, üçüncü trimesterde giderek artan şekilde, plasentaya geçtiği gösterilmiştir. İmmünoglobülinler ile gerçekleştirilen klinik deneyimler; hamilelik, fetüs ve yenidoğanda herhangi bir zararlı etki beklenmediğini öne sürmektedir.

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

Laktasyon dönemi
İmmünoglobulinler anne sütüne geçer ve yenidoğana mukozal giriş yerine sahip patojenlerden korumaya katkıda bulunabilir.

Üreme yeteneği/fertilite
İmmünoglobulinler ile elde edilen klinik deneyim fertilite üzerinde herhangi bir zararlı etkinin beklenmediğini öne sürmektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PRIVIGEN'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde minör bir etkisi bulunmaktadır, örn. baş dönmesi (bkz. Bölüm 4.8). Tedavi sırasında advers reaksiyon yaşayan hastalar araç ve makine kullanmadan önce bu etkilerin geçmesini beklemelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
İnsan immünoglobulinlerinin intravenöz uygulanması ile bağlantılı olarak zaman zaman titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, kusma, alerjik reaksiyonlar, bulantı, artralji, düşük kan basıncı ve orta dereceli sırt ağrısı gibi advers reaksiyonlar meydana gelebilir.

İnsan immünoglobulinleri nadiren kan basıncında ani bir düşüşe ve izole vakalarda, hasta önceki uygulamaya karşı aşırı duyarlılık göstermemiş olsa bile anafilaktik şoka neden olabilir.

İnsan normal immünoglobulinleri ile geri dönüşümlü aseptik menenjit vakaları ve nadir rastlanan geçici kutanöz reaksiyon vakaları (sıklığı bilinmeyen kutanöz lupus eritematozus dahil) gözlemlenmiştir.

İmmünmodülatör tedavide, özellikle kan grubu A, B ve AB olan hastalarda geri dönüşümlü hemolitik reaksiyonlar gözlenmiştir. Yüksek doz IVIg tedavisinden sonra, nadiren, transfüzyon gerektiren hemolitik anemi gelişebilir (bkz. bölüm 4.4.).

Serum kreatinin seviyesinde artış ve/veya akut böbrek yetmezliği gözlenmiştir.

Çok seyrek: transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALI) ve miyokard infarktüsü, inme, pulmoner embolizm ve derin ven trombozları gibi tromboembolik reaksiyonlar.

Advers reaksiyonların listesi
PRIVIGEN ile; PID, ITP ve CIDP'li hastaların dahil edildiği yedi klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Pivotal PID çalışmasına 80 hasta katılmış ve PRIVIGEN ile tedavi edilmiştir. Bunlardan 72'si 12 aylık tedaviyi tamamlamıştır. PID uzatma çalışmasına 55 hasta katılmıştır ve PRIVIGEN ile tedavi edilmiştir. Diğer bir klinik çalışmaya Japonya'dan 11 PID'li hasta dahil edilmiştir. Her biri 57 hasta içeren 2 ITP çalışması gerçekleştirilmiştir. Sırasıyla 28 ve 207 hasta ile 2 CIDP çalışması gerçekleştirilmiştir.

Yedi klinik çalışmada gözlenen advers ilaç reaksiyonlarının (ADR) çoğu, hafif – orta derecelidir.

Yedi klinik çalışmada gözlemlenen ADR'ler MedDRA Sistem Organ Sınıfı (SOC), Tercih Edilen Terimler (PT) ve sıklığa göre kategorize edilmiştir. Sıklıklar şu kurala göre değerlendirilmiştir: 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)

MedDRA Sistem Organ Sınıfı (SOC)	**Advers Reaksiyon**	**Hasta başına sıklık**	**İnfüzyon başına sıklık**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Aseptik menenjit	Yaygın olmayan	Seyrek
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Anemi, hemoliz (hemolitik anemi dahil) [β], lökopeni	Yaygın	Yaygın olmayan
	Anizositoz (mikrositoz dahil)	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Trombositoz		Seyrek
	Nötrofil sayısında azalma	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite	Yaygın	Yaygın olmayan
	Anafilaktik şok	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı (sinüs baş ağrısı, migren, gerilim tipi baş ağrısı, tansiyon baş ağrısı dahil)	Çok yaygın	Çok yaygın
	Baş dönmesi (vertigo dahil)	Yaygın	Yaygın olmayan
	Uykululuk hali	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Tremor		Seyrek
Kardiyak hastalıklar	Palpitasyon, taşikardi	Yaygın olmayan	Seyrek
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon, al basması (sıcak basması, hiperemi dahil)	Yaygın	Yaygın olmayan
	Hipotansiyon		Seyrek
	Tromboembolik olaylar, vaskülit (periferik vasküler hastalık dahil)	Yaygın olmayan	Seyrek

MedDRA Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Advers Reaksiyon	Hasta başına sıklık	İnfüzyon başına sıklık
	Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne (göğüs ağrısı, göğüste rahatsızlık, ağrılı solunum dahil)	Yaygın	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar	Mide bulantısı, kusma, ishal	Yaygın	Yaygın
	Karın ağrısı		Yaygın olmayan
Hepato-bilier hastalıkları	Hiperbilirubinemi	Yaygın	Seyrek
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Deri hastalıkları (döküntü, kaşıntı, ürtiker, makulopapuler döküntü, eritema, deri eksfoliyasyonu dahil)	Yaygın	Yaygın
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Miyalji (kas spazmları, kas-iskelet tutulması, kas-iskelet ağrıları dahil)	Yaygın	Yaygın olmayan
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Proteinüri, kan kreatininde artışı	Yaygın olmayan	Seyrek
	Akut böbrek yetmezliği	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ağrı (sırt ağrısı, ekstremitelerde ağrı, artralji, boyun ağrısı, yüz ağrısı dahil), pireksi (titreme dahil), influenza benzeri hastalıklar (nazofarenjit, faringolaringeal ağrı, orofaringeal kabarma, nefes borusu darlığı)	Çok yaygın	Yaygın
	Yorgunluk	Yaygın	Yaygın
	Asteni (kas zayıflığı dahil)		Yaygın olmayan
	Enjeksiyon bölgesinde ağrı (infüzyon bölgesinde rahatsızlık dahil)	Yaygın olmayan	Seyrek
Araştırmalar	Hemoglobinde azalma (kırmızı kan hücresi sayısında azalma, hematokritte azalma dahil), pozitif Coombs (direkt) testi, alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, kan laktat dehidrojenaz artışı	Yaygın	Yaygın olmayan

[β] Sıklık, PRIVIGEN üretiminde İmmünoafinite Kromatografisinin izoaglutinin azaltma adımı (IAC) uygulanmadan önce tamamlanan çalışmalara dayanarak hesaplanır. Ruhsatlandırma Sonrası Güvenlilik Çalışmasında (PASS): IAC sonrasında 4 hemolitik anemi vakasının tespit edildiği PRIVIGEN uygulanan 7.759 hastaya karşı IAC başlangıcında 47 hemolitik anemi vakasının tespit edildiği PRIVIGEN uygulanan 9.439 hastanın verilerinin değerlendirildiği "Yetişkinlerde ve Çocuklarda PRIVIGEN Kullanımı ve Hemolitik Anemi ve CIDP Olan Çocuklarda PRIVIGEN Güvenlilik Profili – ABD'de Gerçekleştirilen Gözlemsel Hastane Bazlı Kohort Çalışması" adlı çalışmada, hastanede/ayakta tedavi edilen hasta ortamı, yaş, cinsiyet, PRIVIGEN dozu ve PRIVIGEN kullanıma yönelik endikasyon için ayarlanan 0,11'lik insidans oranına dayanarak genel olası hemolitik anemi oranı, %89 oranında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gösterilmiştir (tek taraflı p-değeri <0,01). Olası hemolitik anemi olguları, hemolitik anemi için spesifik Uluslararası Hastalık Sınıflandırma (ICD)-9 veya ICD-10 hastane taburcu etme koduna göre tanımlanmıştır. Olası hemolitik anemi olguları, ICD-9 veya ICD-10 taburcu kodları yoluyla veya bir haptoglobinle zamansal bir ilişkiye göre hastane masrafı açıklamaları, hemolitik anemi tetkiklerinde yapılan direkt antiglobülin testi veya indirekt antiglobülin testi yoluyla tespit edilen, belirtilmemiş bir transfüzyon reaksiyonu olarak tanımlanmıştır.

Bulaşıcı ajanlara ilişkin güvenlilik ve risk faktörlerine ilişkin ilave detaylar için bölüm 4.4.'e bakınız.

Pediyatrik popülasyon
PRIVIGEN'in pediyatrik hastalarla gerçekleştirilen klinik çalışmalarında; advers reaksiyonların sıklığı, yapısı ve şiddeti çocuklar ve yetişkinler arasında farklılık göstermemiştir. Pazarlama sonrası raporlarda, tüm vaka raporlarına göre hemoliz vakası oranının yetişkinlere göre çocuklarda biraz daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Risk faktörleri ve izleme önerileri hakkında 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, özellikle yaşlı hastalarda veya kalp veya böbrek yetmezliği olan hastalar dahil risk altındaki hastalarda aşırı sıvı hacmine ve hiperviskoziteye yol açabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmün serum ve immünoglobulinler: intravenöz uygulama için normal insan immünoglobulinleri
ATC Kodu: J06BA02.

Etki Mekanizması:
İnsan normal immünoglobulini, enfeksiyöz ajanlara karşı geniş spektrumlu antikor içeren immünoglobulin G'yi (IgG) içermektedir.

İnsan normal immünoglobulini, normal popülasyonda bulunan IgG antikorlarını içermektedir. Genellikle en az 1000 donörden alınan plazmadan hazırlanmaktadır. İmmünoglobulin G alt sınıf dağılımı, işlenmemiş insan plazması ile yakından ilişkilidir. Bu tıbbi ürünün yeterli dozları, anormal derecede düşük IgG düzeylerini normal aralığa döndürebilir ve böylelikle enfeksiyonlara karşı yardımcı olabilir.

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

Farmakodinamik etkiler
PRIVIGEN'in güvenliliği ve etkililiği Avrupa (ITP, PID ve CIDP çalışmaları), Japonya (PID ve CIDP çalışmaları) ve ABD'de (PID ve CIDP çalışması) gerçekleştirilen 7 prospektif, açık etiketli, tek kollu, çok merkezli çalışmada incelenmiştir.

İlave güvenlilik verileri, ABD'de çeşitli immünolojik rahatsızlıkları olan hastalarda gerçekleştirilen gözlemsel, çok merkezli bir çalışma olan bir Ruhsatlandırma Sonrası Güvenlilik Çalışmasında (PASS) toplanmıştır.

PID
PID pivot çalışmasına, yaşları 3 ila 69 arasında değişen toplam 80 hasta dahil edilmiştir. 19 çocuk (3 – 11 yaş), 12 adolesan (12 – 16 yaş) ve 49 yetişkin 12 ay boyunca PRIVIGEN ile tedavi edilmiştir. 3 haftalık programda 272 (16 hastada) ve 4 haftalık programda 766 (64 hastada) olmak üzere 1038 infüzyon uygulanmıştır. 3 haftalık ve 4 haftalık tedavi programları için uygulanan medyan dozlar birbirleriyle hemen hemen aynıdır (428,3'e karşı 440,6 mg IgG/kg vücut ağırlığı).

PID uzatma çalışmasına yaşları 4 ve 81 arasında değişen toplam 55 hasta dahil edilmiştir. 13 çocuk (3 – 11 yaş), 8 adolesan (12 – 15 yaş) ve 34 yetişkin 29 ay boyunca PRIVIGEN ile tedavi edilmiştir. 771 infüzyon uygulanmıştır ve uygulanan medyan doz 492,3 mg IgG/kg vücut ağırlığıdır.

ITP
ITP pivot çalışmasında 15 ile 69 yaşın arasında toplam 57 hasta toplam 114 infüzyon olacak şekilde 2 PRIVIGEN infüzyonu ile tedavi edilmiştir. Tüm hastalarda her infüzyonda planlanan 1 g/kg vücut ağırlığı dozuna yakından uyulmuştur (medyan: 2 g IgG/kg vücut ağırlığı).

İkinci ITP çalışmasında, yaşları 18 – 65 arasında değişen 57 ITP'li hasta (başlangıç platelet sayısı (taban) $\leq 30x10^9$/L), PRIVIGEN 1 g/kg vücut ağırlığı ile tedavi edilmiştir. 3. günde, hastalar 1 g/kg vücut ağırlığındaki ikinci dozu alabilirler, 3. günde platelet sayısı $<50x10^9$/L olan hastalar için ikinci doz zorunludur. Genel olarak, 42 gönüllüde (% 74) platelet sayısı ilk infüzyondan sonra 6 gün içerisinde en az bir kez $\geq 50x10^9$/L'ye yükselmiştir ve bu beklenen aralık dahilindedir. İlk dozdan sonra platelet sayısı $\geq 50x10^9$/L olan kişilerde, ikinci doz, tek dozla karşılaştırıldığında, platelet sayısında daha yüksek ve daha uzun süreli artışlar açısından ilgili ilave bir yarar sağlamıştır. İlk dozdan sonra platelet sayıları $<50x10^9$/L olan gönüllülerin % 30'u zorunlu ikinci dozdan sonra $\geq 50x10^9$/L'lik bir platelet yanıtı göstermiştir.

CIDP
İlk prospektif, çok merkezli, açık etiketli CIDP çalışmasında (PRIMA: PRIVIGEN'in hareket ve otonomi üzerindeki etkilerine ilişkin çalışma), 28 CIDP hastası (13 hasta önceden IVIg tedavisi almış ve 15 hasta ise önceden IVIg tedavisi almamış) 2- 5 gün boyunca 2 g/kg vücut ağırlığında bir yükleme dozu ile tedavi edilmiştir ve akabinde her 3 haftada bir 1 – 2 gün boyunca 1 g/kg vücut ağırlığında 6 idame dozu uygulanmıştır. Önceden tedavi edilen hastalar, PRIVIGEN'e başlamadan önce kötüleşme doğrulanana kadar, IVIg tedavisinden geri çekilmiştir. Ayarlanmış 10 noktalı INCAT (İnflamatuvar Nöropati Nedeni ve Tedavisi) skalasında, 28 hastanın 17'sinde başlangıçtan tedavinin 25. haftasına kadar en az 1-puanlık anlamlı bir klinik iyileşme gözlenmiştir (% 60,7, % 95

güven aralığı 42,41, 76,4). Dokuz hasta 4. haftada ve 16 hasta ise 10. haftada ilk indüksiyon dozunu aldıktan sonra tedaviye yanıt vermiştir.

Tüm hastalarda MRC (Tıbbi Araştırma Konseyi) Skoru ile ölçülen kas gücü 6,9 puan artmıştır (%95 güven aralığı [4,11, 9,75], daha önce tedavi edilen hastalarda 6,1 puan (%95 güven aralığı [2,72, 9,44]) ve tedavi edilmemiş hastalarda 7,7 puan (%95 güven aralığı [2,89, 12,44]). En az 3 puanlık artıştan oluşan MRC yanıt veren oranı, daha önceden tedavi edilen (%81,5 [58,95, 100,00]) ve tedavi edilmeyen (%86,7 [69,46, 100,00]) hastalarda benzer olan %84,8 olmuştur.

INCAT ölçeğinde yanıt vermeyenler olarak tanımlanan hastalarda kas gücü 5,5 puan (%95 güven aralığı [0,6, 10,2]) ve INCAT ölçeğinde yanıt verenlerde 7,4 puan (%95 güven aralığı [4,0, 11,7]) iyileşmiştir.

Prospektif, çok merkezli, randomize, plasebo-kontrollü ikinci bir klinik çalışmada [PATH: Polinöropati ve Hizentra ile Tedavi], 207 CIDP'li gönüllü, çalışmanın ön randomizasyon fazında PRIVIGEN ile tedavi edilmiştir. IVIg ile en az 8 haftalık bir ön tedavi alan ve IVIg-bağımlılığı 12 haftaya kadar IVIg yoksunluk dönemi boyunca klinik olarak kötüleşme ile teyit edilen hastalar, 2 g/kg vücut ağırlığında PRIVIGEN yükleme dozu almıştır ve akabinde 13 haftaya kadar her üç haftada bir 1 g/kg vücut ağırlığında 4 PRIVIGEN idame dozu uygulanmıştır.

IVIg çekilmesi sırasındaki klinik kötüleşmeyi takiben; CIDP'nin klinik iyileşmesi, öncelikli olarak ayarlanmış INCAT skorunda ≥1 puanlık bir azalma ile tanımlanmıştır. CIDP iyileşmesinin ilave ölçümleri ≥4 puanlık bir R-ODS (Rasch Yapılı Genel Engellilik Skalası) artışı, ≥8 kPa'lık ortalama bir kavrama gücü artışı veya ≥ 3 puanlık bir MRC toplam skor artışı olmuştur. Genel olarak, gönüllülerin % 91'i (188 hasta), 13. haftada yukarıdaki kriterlerden en az birinde iyileşme göstermiştir.

Ayarlanmış INCAT skoru ile; 13. haftadaki yanıtlayıcı oranı % 72,9 (151/207 hasta) olmuştur ve bu hastaların 149'u 10. Haftada zaten yanıt vermiştir. 207 hastanın toplam 43'ü, çalışma başlangıcındaki CIDP durumları ile karşılaştırıldığında daha iyi bir CIDP durumu (ayarlanmış INCAT skoruyla değerlendirilen) sağlamıştır.

Referans vizite ile karşılaştırıldığında, tedavi periyodunun sonundaki ortalama iyileşme PRIMA çalışmasında 1,4 puan (IVIg ile ön-tedavi alan gönüllülerde 1,8 puan) ve PATH çalışmasında 1,2 puan olmuştur.

PRIMA çalışmasında, genel Tıbbi Araştırma Konseyi (MRC) skorunda (≥ 3 puanlık artış olarak tanımlanmıştır) yanıt verenlerin yüzdesi % 85 (IVIg uygulanmamışlarda % 87 ve IVIg ile ön tedavide % 82) ve PATH çalışmasında % 57 olmuştur. PRIMA çalışmasında ilk MRC toplam skor yanıtı için genel medyan süresi 6 hafta (IVIg uygulanmamış hastalarda 6 hafta ve IVIg ile ön tedavide 3 hafta) ve PATH çalışmasında 9,3 haftadır. PRIMA çalışmasında MRC toplam skoru 6,9 puan (IVIg ile tedavi edilmemiş hastalar için 7,7 puan, IVIg ile ön tedavi için 6,1 puan) ve PATH çalışmasında 3,6 puan artmıştır.

PRIMA çalışmasında baskın elin kavrama kuvveti 14,1 kPa (IVIg uygulanmayanlarda 17,0 kPa ve IVIg ile ön-tedavi edilen gönüllülerde 10,8 kPa) ile artarken, PATH çalışmasında baskın elin kavrama kuvveti 12,2 kPa kadar artmıştır. Baskın olmayan el için, her iki çalışmada da, PRIMA ve PATH, benzer sonuçlar gözlenmiştir.

PRIMA ve PATH çalışmasında, CIDP hastalarındaki etkililik ve güvenlilik profili genel olarak karşılaştırılabilirdir.

Ruhsatlandırma Sonrası Güvenlilik Çalışması (PASS)

Gözlemsel, hastane bazlı kohort Ruhsatlandırma Sonrası Güvenlilik Çalışmasında (PASS) 1 Ocak 2008 ile 30 Nisan 2019 tarihleri arasında çeşitli immünolojik rahatsızlıkları olan hastalarda PRIVIGEN tedavisinden sonraki hemolitik anemi riski değerlendirilmiştir. PRIVIGEN üretim prosesinde İmmünoafinite Kromatografisi (IAC) adımının eklenmesinden oluşan risk minimizasyon önlemi uygulanmadan önce (başlangıç) ve uygulandıktan sonra hemolitik anemi riski değerlendirilmiştir. Olası hemolitik anemi olguları, hemolitik anemi için spesifik ICD-9 veya ICD-10 hastane taburcu etme koduna göre tanımlanmıştır. (Olası hemolitik anemi olguları, ICD-9 veya ICD-10 taburcu kodları yoluyla veya haptoglobinle zamansal bir ilişkiye göre hastane masrafı açıklamaları, hemolitik anemi tetkiklerinde yapılan direkt antiglobülin testi veya indirekt antiglobülin testi yoluyla tespit edilen, belirtilmemiş bir transfüzyon reaksiyonu olarak tanımlanmıştır.)

Başlangıç seviyesine göre IAC adımı uygulandıktan sonra hemolitik anemide %89 oranında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (0,11'lik insidans oranına dayanarak; hastanede/ayakta tedavi ortamı, yaş, cinsiyet, PRIVIGEN dozu ve PRIVIGEN kullanımına ilişkin endikasyon için ayarlanmıştır; tek taraflı p-değeri < 0,01):

	Başlangıç	**IAC**
Süre[ϕ]	1 Ocak 2008 - 31 Aralık 2012	1 Ekim 2016 - 30 Nisan 2019
Medyan anti-A titreleri[£]	1:32	1:8
Medyan anti-B titreleri[£]	1:16	1:4
Olası hemolitik anemi[α] vakaları	47	4
Hasta sayısı (n)	n=9439	n=7759
Risk altındaki her 10.000 hasta günü için olası hemolitik aneminin[α] ham insidans oranı	0,74 %95 GA[&]: 0,54-0,98	0,08 %95 GA: 0,02-0,20
Olası hemolitik anemiye[α] karşı başlangıç seviyesinin insidans oranında azalma	-	%89
Hemolitik anemiye karşı başlangıç seviyesi için ayarlanmış[§] insidans oranı	-	0,11 %95 GA: 0,04-0,31, tek taraflı p-değeri: <0,01

[ϕ] Hemolitik anemi için ilk risk minimizasyon ölçütü olarak, 1 Ekim 2013 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında gerçekleştirilen yüksek anti-A titrelerine sahip insan kanı plazması donörlerinin dışlanması, başlangıç seviyesine göre olası hemolitik anemi insidans oranında %38 oranında azalma göstermiştir ve daha sonra yukarıda belirtildiği üzere PRIVIGEN üretim prosesinde IAC adımı ile değiştirilmiştir.

[£] Avr. Farm'ye göre direkt test yöntemi ile ölçülen medyan izoaglutinin titreleri

[α] Olası hemolitik anemi vakası: hemolitik anemi için spesifik ICD-9 veya ICD-10 hastane taburcu etme koduna ve birden fazla PRIVIGEN infüzyonunun uygulanması durumunda ilk infüzyon ile son infüzyondan sonra 30 güne kadar zaman aralığı sırasında meydana gelmesi olarak tanımlanmaktadır.

[&] Güven aralığı

[§] Ayarlama amacı: hastanede/ayakta tedavi ortamı, yaş, cinsiyet, PRIVIGEN dozu ve PRIVIGEN kullanımına ilişkin endikasyon

Başlangıç seviyesine göre IAC uygulamasından sonra olası hemolitik anemi insidans oranındaki düşüş, özellikle ≥0,75 g/kg vücut ağırlığı PRIVIGEN dozları ile tedavi edilen hastalarda belirgin olmuştur.

Buna ek olarak 1 Ocak 2008 ile 30 Nisan 2019 arasında çalışma döneminin tamamı boyunca CIPD'si olan, 18 yaş altında 28 pediyatrik hastanın olduğu belirlenmiştir. Toplam 486 PRIVIGEN uygulaması yapılan CIPD'si olan pediyatrik hastaların hiçbirinde hemolitik anemi, AMS, akut böbrek yetmezliği, şiddetli anafilaktik reaksiyon veya tromboembolik olay meydana gelmemiştir. Tüm PRIVIGEN uygulamalarının %0,4'üne karşılık gelen iki hastada orta dereceli anafilaktik reaksiyon meydana gelmiştir.

Pediyatrik popülasyon
Yetişkin ve pediyatrik hastalar arasında farmakodinamik özellikler açısından herhangi bir fark görülmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
İnsan normal immünoglobulini, intravenöz uygulamanın ardından, alıcının kan dolaşımında hemen ve tamamen biyoyararlanım sergiler.

Dağılım:
Plazma ile ekstravasküler sıvı arasında nispeten hızlı bir şekilde dağılır. İntravasküler ve ekstravasküler bölümler arasındaki dengeye yaklaşık 3 ila 5 gün-sonra ulaşılır.

Biyotransformasyon:
IgG ve IgG kompleksleri retiküloendotelyal sistemde yıkılır.

Eliminasyon:
IgG ve IgG kompleksleri retiküloendotelyal sistemin hücrelerinde parçalanır. Yarılanma ömrü hastadan hastaya değişiklik gösterebilir.

PRIVIGEN'in farmakokinetik parametreleri primer immün yetmezlik sendromu olan hastalar üzerinde gerçekleştirilen klinik çalışmalarda belirlenmiştir (bkz. bölüm 5.1.). Farmakokinetik (PK) değerlendirmenin gerçekleştirildiği pivotal çalışmaya 25 hasta (13 – 69 yaş arası) katılmıştır. Bu çalışmada PID hastalarında PRIVIGEN'in medyan yarılanma süresi 36,6 gün olmuştur. Bu çalışmanın uzatma PK alt çalışmasına 13 PID hastası (3-65 yaşında) katılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, PRIVIGEN'in medyan yarılanma süresinin 31,1 gün olduğunu göstermektedir (bkz. aşağıdaki tablo).

PID'si olan Hastalarda PRIVIGEN'in Farmakokinetik Parametreleri

Parametre	**Pivotal çalışma (n=25) Medyan (aralık)**	**Uzatma çalışması (n=13) Medyan (aralık)**
C_{maks} (doruk düzeyi) g/L cinsinden	23,4 (10,4 – 34,6)	26,3 (20,9 – 32,9)
C_{min} (düşük düzey) g/ L cinsinden	10,2 (5,8 – 14,7)	12,3 (10,4 – 18,8) (3 haftalık program) 9,4 (7,3 – 13,2) (4 haftalık program)
$t_{½}$ (yarılanma ömrü) gün cinsinden	36,6 (20,6 – 96,6)	31,1 (14,6 – 43,6)

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

Pediyatrik popülasyon:
PID'si olan yetişkin ve pediyatrik hastalarda farmakokinetik parametrelerde herhangi bir farklılık görülmemiştir. CIDP'si olan pediyatrik hastalardaki farmakokinetik özelliklere ilişkin veri mevcut değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Özellikle L-prolin yardımcı maddesine referansın yapıldığı birçok klinik öncesi çalışmada PRIVIGEN'in güvenliliği değerlendirilmiştir. Hiperprolinemi ile ilgili yayınlanan bazı çalışmalar, uzun süreli, yüksek dozlarda L-prolin kullanımının çok genç sıçanların beyin gelişimi üzerinde etkilerinin olduğunu göstermiştir.

Ancak dozlamanın PRIVIGEN'in klinik endikasyonlarını yansıtacak şekilde tasarlandığı çalışmalarda beyin gelişimi üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Klinik dışı veriler, güvenlilik farmakolojisi ve toksisite çalışmalarına dayanarak insanlar için herhangi bir özel riskin olmadığını göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-prolin
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün Bölüm 6.6'da belirtilenler dışında diğer tıbbi ürünler, seyrelticiler veya çözücüler ile karıştırılmamalıdır ve ayrı bir infüzyon hattı ile uygulanmalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 ºC'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Dondurmayınız! Donmuş ürünü çözüp kullanmayınız.

Çalkalamayınız.

Işıktan korumak için dış ambalajında muhafaza ediniz.

Karton kutu ve flakon etiketinin üzerinde yazan son kullanma tarihinden sonra ürünü kullanmayınız.

Ürün açılır açılmaz, içerik derhal kullanılmalıdır.

Ürünün açıldıktan sonraki raf ömrü:
PRIVIGEN tek kullanım amaçlı bir üründür. Çözelti koruyucu içermez. Ürün açılır açılmaz flakon içeriği en geç 24 saat içerisinde kullanılmalıdır. Kullanılmayan çözeltiler uygun bir biçimde imha edilmelidir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

1 adet elastomer tıpalı, alüminyum klips kapaklı, plastik flip off disk bulunan, entegre çekme kollu, 50 mL'lik Tip I veya Tip II cam flakon kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulur.

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

PRIVIGEN kullanıma hazır çözeltidir.

Ürün kullanılmadan önce oda sıcaklığına (25 ^{o}C) getirilmelidir.

PRIVIGEN uygulaması için havalandırılmış bir infüzyon hattı kullanılmalıdır. İnfüzyon tüplerinin fizyolojik salin veya % 5 glukoz çözeltisi ile yıkanmasına izin verilir.

Tıpa daima işaretli alanın ortasına doğru bastırılmalıdır.

Seyreltme istenirse, % 5 glukoz çözeltisi kullanılmalıdır. 50 mg/mL'lik (% 5) bir immünoglobulin çözeltisi elde etmek için; PRIVIGEN 100 mg/mL (% 10) eşit hacimdeki % 5'lik glukoz çözeltisi ile seyreltilmelidir. PRIVIGEN'in seyreltilmesi kesinlikle aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir.

Çözelti berrak veya hafif opak olmalıdır. Bulanık veya partiküler madde içeren çözeltiler kullanılmamalıdır.

PRIVIGEN etikette belirtilen son kullanma tarihinden sonra 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

2015/692

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.08.2015
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ