

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

NANOGAM 2,5 g/50 mL IV infüzyon için çözelti içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 mL çözelti içinde;

İnsan normal immünoglobulini (IVIg) 50 mg*

* En az % 95'i IgG içeren insan kaynaklı protein içeriğine karşılık gelir.

1 flakon 50 mL, 2,5 g insan normal immünoglobulini içerir.

IgG alt sınıflarının dağılımı (yaklaşık değerler):

IgG ₁	% 64,9
IgG ₂	% 31,8
IgG ₃	% 2,8
IgG ₄	% 0,5

Maksimum immünoglobulin A (IgA) içeriği: mL başına 6 mcg

Yardımcı madde(ler):

Glukoz 50 mg/mL

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyon için çözelti.

Çözelti, berrak veya hafif opalesan, renksiz veya hafif sarımsı renktedir.

Ozmolalite 290-370 mosmol/kg'dır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

1. İmmün 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 polipeptit antijen aşlarına 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-Barre sendromunda,
- c) Kawasaki hastalığında,
- d) Multifokal Motor Nöropati hastalığında,
- e) Kronik Enflamatuar Demiyenilizan Polinöröpatinin tedavisinde (KIDP)
- f) Bulber tutulumu olan Miyastenia Gravis tedavisinde uygulanır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji ve uygulama sıklığı endikasyona göre değişir.

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

Primer immün yetmezliklerde replasman tedavisi:

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

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

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

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 gün süreyle bölünmüş dozlarda toplam 2 g/kg

İdame dozu: 2-6 haftada bir 1-2 g/kg

Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KIDP) :

Önerilen başlangıç dozu: 2-5 ardışık günde bölünmüş dozlarda toplam 2 g/kg'dır. Yanıt alınmaması durumunda 3 haftada bir 1 g/kg total doz 1-2 günde verilir ve 2 ay sonunda yanıt alınmazsa tedavi kesilir.

İdame dozu: başlangıç tedavisine yanıt alınmışsa 3 haftada bir 0,4-1 g/kg total doz 1-2 günde uygulanır. Maksimum yarar elde edilen doz önerilir ve doz doktor tarafından belirlenir. En düşük etkin idame dozu belirlenene kadar doz azaltılır ve uygulama sıklığı ayarlanır.

Myastenia Gravis:

Diğer özel tedavilere cevap vermeyen kritik fazda 5 gün süreyle 0,4 g/kg/gün dozunda uygulanır.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklar ve adölesanlardaki (0-18 yaş) pozoloji her bir endikasyon için erişkinlerden farklı değildir ve yukarıda belirtilen durumlardaki klinik sonuçlarına göre ayarlanır.

Uygulama Şekli:

İntravenöz yoldan uygulanır.

Azami infüzyon hızı her bir ürün için klinik çalışma protokollerine göre belirlenmelidir.

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:

Yukarıda bahsedilen her durumda pozoloji vücut ağırlığına göre ve klinikte alınan yanıtta 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 uygulaması ile yüksek riskli hastalarda tromboembolik olaylar arasında bağlantıyı gösteren klinik kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle ileri yaş dahil trombotik olay açısından risk faktörlerini taşıyan hastalarda IVIG reçetelenip infüzyonu uygulanırken dikkatli hareket edilmeli, uygulanabilir en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4)

4.3. Kontrendikasyonlar

Etken madde (insan immunoglobulini) ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı hassasiyet. Yardımcı madde glukoz,mısırdan elde edilir.

Seçici IgA eksikliği olup IgA'ya karşı antikor geliştiren hastalarda IgA içeren bir ilacın uygulanması anafilaksi ile sonuçlanabilir.

Çözelti, kompanse olmayan diyabet, bilinen diğer glukoz intoleransları (metabolik stres durumu gibi), hiperosmolar koma, hiperglisemi ve hiperlaktatemi durumunda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliği

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

Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, plazma verenlerin belirli virüslere önceden maruz kalıp kalmadığının izlenmesi, belirli virüs enfeksiyonlarının halihazırda varlığının test edilmesi ve belirli virüslerin yok edilmesi ve/veya

inaktivasyonu ile azaltılmıştır. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur.

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

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

Ayrıca;

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

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

Potansiyel komplikasyonlar genellikle şu şekilde önlenebilir:

- Normal immünoglobuline duyarlılığı olmayan hastalarda başlangıç infüzyonunun yavaş enjekte edilmesi (0,01 ml/kg/dak)
- İnfüzyon süresince hasta herhangi bir semptom açısından dikkatle izlenmelidir. Özellikle, daha önce insan normal immünoglobulini kullanmamış hastalar, alternatif bir IVIg ürününü kullanmakta olduğu ürünle değiştiren veya son infüzyon tarihi üzerinden uzun süre geçmiş hastalar, olası yan etki belirtilerini tespit edebilmek için ilk infüzyon süresince ve infüzyondan sonraki ilk saat boyunca dikkatle izlenmelidir. Diğer tüm hastalar da uygulamadan sonra en az 20 dakika süreyle izlenmelidir.

Tüm hastalarda, IVIg kullanımı şunları gerektirir:

- IVIg infüzyonuna başlamadan önce yeterli hidrasyon
- İdrar çıkışının izlenmesi
- Serum kreatinin seviyelerinin izlenmesi
- Kırım diüretikleri ile birlikte kullanımından kaçınılması.(bkz.Bölüm 4.5.)

İstenmeyen etki görülmesi halinde, uygulama hızı azaltılmalı ya da uygulama durdurulmalıdır. Gereken tedavi istenmeyen etkinin tipine ve şiddetine bağlıdır.

İnfüzyon reaksiyonu

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

Bazı advers reaksiyonlar daha sık görülebilir:

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

Hipersensitivite:

Aşırı duyarlılık reaksiyonları aktif maddeye (insan immüoglobulinleri) veya yardımcı maddelerden herhangi birine (örn. glukoz) seyrektrir.

Aşağıdaki durumlarda anaflaksi gelişebilir:

- Anti-IgA antikorlarına sahip tespit edilemeyen IgA'lı hastalarda,
- Daha önce insan normal immüoglobulin tedavisini tolere etmiş hastalarda.

Şok gelişmesi durumunda, standart tıbbi şok tedavisi uygulanmalıdır.

Tromboembolizm:

IVIg uygulaması ile miyokard infarktüsü, serebral vasküler (serebrovasküler) hasar (inme dahil), pulmoner emboli ve immüoglobulinin yüksek akış hızı nedeniyle kan viskozitesinde görülen rölatif artışa bağlı olduğu sanılan, derin ven trombozu gibi tromboembolik vakalar arasındaki bağlantıyı gösteren klinik kanıtlar mevcuttur. Obez hastalarda ve trombotik olaylar için önceden mevcut risk faktörleri bulunan hastalarda (ilerlemiş yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus ve damar hastalıkları veya trombotik epizod hikayesi olan, edinilmiş ve kalıtsal trombofilik bozukluğu olan hastalar, immobilizasyon periyodu uzamış hastalar, ciddi hipovolemik hastalar, kan viskozitesini artıran bir hastalığı sahip hastalar gibi) IVIg reçete edilirken veya uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Tromboemboli riski taşıyan hastalarda, IVIg ürünü minimum hızda ve dozda uygulanmalıdır.

Akut böbrek yetmezliği:

IVIg tedavisi alan hastalarda akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Vakaların çoğunluğunda, önceden var olan böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, hipovolemi, aşırı kilo, nefrotoksik ilaçların birlikte kullanımı veya 65 üzeri yaş gibi risk faktörleri tanımlanmıştır.

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

Böbrek fonksiyon bozukluğu ve akut böbrek yetmezliği raporları, sukroz, glukoz ve maltoz gibi yardımcı maddeleri içeren birçok ruhsatlı IVIg ürününün kullanımı ile ilişkilendirilmesine rağmen, stabilizör olarak sukroz içerenler toplam sayının büyük kısmını oluşturmaktadır. Risk altındaki hastalarda, bu yardımcı maddeleri içermeyen preparatların kullanımı düşünülmelidir. NANOGAM glukoz içermekte olup, sukroz ve maltoz içermemektedir.

Hiponatremi:

Hastanın altta yatan klinik durumuna ve glukozu metabolize etme kapasitesine bağı olarak, glukozun intravenöz uygulanması elektrolit bozukluklarına, en önemlisi hipo veya hiperozmotik hiponatremiye neden olabilir.

Ozmotik olmayan vazopressin salımı olan hastalar (örneğin akut hastalık, ağrı, ameliyat sonrası stres, enfeksiyonlar, yanıklar, merkezi sinir sistemi hastalıkları), kalp, karaciğer ve böbrek hastalığı olan hastalar ve vazopressin agonistleri ve serum sodyumunu düşüren (bkz. Bölüm 4.5) diğer ilaçlara maruz kalan hastalar özellikle akut hiponatremi riski taşır.

Akut hiponatremi, akut beyin ödemi ve yaşamı tehdit eden geri döndürülemez ihtimali bulunan beyin hasarına yol açabilir.

Çocuklar, doğurgan çağıdaki kadınlar ve azalmış serebral kompliyansa sahip hastalar (örneğin menenjit, intrakraniyal kanama ve serebral kontüzyon) özellikle hiponatremiye bağı olarak yaşamı tehdit eden beyin şişmesi riski altındadır. Hipoozmotik hiponatreminin hızlı bir şekilde düzeltilmesi potansiyel olarak tehlikelidir (ciddi nörolojik komplikasyon riski).

Hiperglisemi

Glukoz **içeren** çözeltilerin uygulanması hiperglisemi ve/veya hiperosmolar sendrom oluşturabilir. Lütfen aşağıdaki hususları dikkate alınız:

- Hiperglisemi ortaya çıkarsa, infüzyon hızı ayarlanmalı ve/veya insülin uygulanmalıdır.
- Gerekirse, parenteral potasyum desteği sağlayınız.

% 5 glukoz içeren intravenöz çözeltiler, bozulmuş glukoz toleransı (diabetes mellitus, böbrek yetmezliği veya sepsis, travma veya şok varlığında olduğu gibi), şiddetli beslenme bozukluğu, tiamin eksikliği olan hastalarda, örn., Kronik alkolizm (piruvatın oksidatif metabolizasyonunun bozulması nedeniyle şiddetli laktik asidoz riski) ve iskemik inme veya ciddi travmatik beyin hasarı olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

Glisemi ile ilgili pediatrik sorunlar

Yenidoğanlar, özellikle prematüre doğanlar ve düşük doğum ağırlıklı olanlar hipo veya hiperglisemi geliştirme riski altındadır ve bu nedenle, potansiyel uzun vadeli yan etkilerden kaçınmak ve yeterli glisemik kontrolü sağlamak için glukoz içeren intravenöz çözeltilerle tedavi sırasında yakından izlenmeleri gerekir.

Aseptik menenjit sendromu (AMS):

IVIg tedavisi uygulamasında Aseptik Menenjit Sendromu (AMS) rapor edilmiştir. Sendrom genellikle IVIg tedavisini takiben birkaç saat ile iki gün içinde görülür. Serebrospinal sıvı çalışmaları çoğunlukla granülositik serileri olmak üzere, mm³ başına birkaç bin hücreye kadar pleositozis genellikle pozitifdir ve protein seviyelerini birkaç yüz mg/dl yükseltir.

AMS çoğunlukla yüksek doz (2 g/kg) IVIg tedavisi ile ilişkili olarak meydana gelebilmektedir. 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 davranan kan grup antikorları içerebilir ve pozitif direkt antiglobulin reaksiyona (Coombs'test) ve seyrek olarak hemolize neden olan kırmızı kan hücrelerinin *in vivo* olarak immunoglobulin ile kaplanmasına neden olur. Artmış kırmızı kan hücre ayırımı nedeniyle IVIg tedavisine bağlı olarak Hemolitik anemi gelişebilir. IVIg tedavisi alan hastalar, hemoliz semptomları ve klinik bulgular açısından gözlemlenmelidir.

Nötropeni/Lökopeni:

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

Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALI):

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

Serolojik testlerle etkileşim:

İmmünoglobulin infüzyonundan sonra hasta kanına pasif olarak geçen çeşitli antikorların geçici artışı serolojik testlerde hatalı pozitif sonuçlara neden olabilir. Eritrosit antijenlerine (örneğin A, B ve D) antikorların pasif transmisyonu; eritrosit antikorları için, direkt antiglobulin testi (DAT, Coombs' testi) gibi bazı serolojik testleri etkileyebilir.

Glukoz

Bu tıbbi ürün, yardımcı madde olarak her ml'sinde 50 mg glukoz içerir. Diyabet hastalarında göz önünde bulundurulmalıdır. Gizli diyabeti olanlar (geçici glukozürinin ortaya çıkabildiği durumlar), diyabet hastaları veya düşük şeker diyetindeki hastalar için bu durum dikkate alınmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı virüs aşılı ile etkileşim:

İmmünoglobulin kullanımı, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği gibi canlı zayıflatılmış virüs aşılarının etkisini en az 6 haftadan başlamak üzere, 3 aya kadar bir süre azaltabilir. Bu ürün kullanıldıktan sonra, canlı zayıflatılmış virüs aşılı ile aşılama için en az 3 aylık bir süre geçmelidir. Kızamık durumunda, bu zayıflatıcı etki 1 yıla kadar sürebilir. Bu nedenle kızamık aşısı uygulanan hastalarda antikor düzeyleri kontrol edilmelidir.

Hiponatremi riskini artırabilen ilaçlar

Serum sodyumunu azaltabilen ilaçlar, hastanın sıvı hacmi ve sodyum içeriği açısından ihtiyaçlarıyla uygun olmayan şekilde dengelenmiş intravenöz sıvılarla tedavisini takiben edinilmiş hiponatremi riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4, 4.6 ve 4.8).

Bu durum, klorpropamid, klofibrat, karbamazepin, vinkristin, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, 3.4-metilendioksi-N-metamfetamin, ifosfamid, antipsikotikler, narkotikler, NSAİİ'ler, siklofosfamid, desmopressin, oksitosin, vazopressin ve terlipressin gibi vazopressin etkisini arttıran ilaçlar ile ilgilidir.

Hiponatremi riskini artıran diğer tıbbi ürünler içerisinde diüretikler ve okskarbazepin gibi antiepileptikler de dahildir.

Loop diüretikleri:

Loop diüretiklerin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlarla ilgili etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Listelenen etkileşimler hem yetişkinler hem çocuklar için geçerlidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

NANOGAM'ın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanıma ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

NANOGAM için gebelikte maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yeterli veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.3).

Gebelik döneminde gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Bu tıbbi ürünün hamilelikte kullanımının güvenliliği, kontrollü klinik çalışmalarla saptanmamıştır ve bu nedenle hamile ve emziren kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır. IVIg ürünlerinin gebeliğin son üç ayında artarak plasentaya geçtiği gösterilmiştir.

Immunoglobulinler ile klinik deneyim sonucu, hamilelik sürecinde, veya fetüs ve yenidoğan üzerinde zararlı etkilerin olmadığı düşünülmektedir.

NANOGAM doğum sırasında gebe kadınlara verildiğinde, özellikle oksitosinle birlikte uygulandığında, hiponatremi riski yükselebilir. (bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 4.8).

Laktasyon dönemi

NANOGAM anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir).

Immunoglobulinler anne sütüne geçer. Emzirilen yenidoğanlarda / bebeklerde beklenen olumsuz bir etki beklenmemektedir.

Üreme yeteneği / fertilitite

İmmüoglobulinlerle yapılan klinik deneyimler, doğurganlık üzerinde zararlı etkilerin beklenmemesi gerektiğini düşündürmektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NANOGAM bazı yan etkileri sebebiyle araç ve makine kullanım kabiliyetini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu yan etkileri yaşayan hastalar, araç veya makine kullanmadan önce yan etkiler geçene kadar beklemelidirler.

4.8. İstenmeyen etkiler

İnsan normal immüoglobulininin intravenöz uygulamasında aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir. Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

NANOGAM'ın pazarlama sonrası bilgilerinden elde edilen yan etki sıklıkları

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Yan etkiler	Hasta başına sıklık	İnfüzyon başına sıklık
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Lökopeni, nötropeni	Yaygın olmayan	Seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Aşırı duyarlılık reaksiyonları*	Yaygın	Yaygın olmayan
Sinir sistemi hastalıkları:	Migren	Yaygın olmayan	Seyrek
	Baş ağrısı	Yaygın	Yaygın olmayan
	Baş dönmesi	Yaygın olmayan	Seyrek
Kardiyak hastalıklar:	Kalp çarpıntısı, taşikardi	Yaygın olmayan	Seyrek
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon, hipotansiyon	Yaygın olmayan	Seyrek
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Dispne	Yaygın olmayan	Seyrek
Gastrointestinal hastalıklar:	Diyare	Yaygın olmayan	Seyrek
	Bulantı	Yaygın	Yaygın olmayan

Deri ve deri altı doku hastalıkları:	Deri hastalıkları (döküntü, eritem, ürtiker, kaşıntı kabarcıklar, pul pul dökülme)	Yaygın	Yaygın olmayan
	Hiperhidroz	Yaygın olmayan	Seyrek
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:	Sırt ağrısı, boyun ağrısı, miyalji,	Yaygın	Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:	Halsizlik (yorgunluk, titreme, ateş, grip benzeri semptomlar)	Yaygın	Yaygın olmayan

* Aktif bileşenlere ve / veya yardımcı maddelere alerjisi olan hastalarda potansiyel belirti, bkz. Bölüm 4.4.

Bulaşabilen ajanlar ile ilgili güvenilirlik için Bölüm 4.4'e bakınız.

Güvenlik profilinin özeti

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

- (bilinmiyor) Titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, kusma, alerjik reaksiyonlar, artralji, bulantı, düşük tansiyon 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.
- (bilinmiyor) Geri dönüşlü aseptik menenjit vakaları.
- (bilinmiyor) Serum kreatinin düzeyinde artış ve/veya akut renal yetmezlik oluşumu vakaları.
- (bilinmiyor) Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALI) vakaları.
- (bilinmiyor) İdrara çıkamama (anüri),

Glukoz içeren intravenöz sıvıların infüzyonu, hiponatremi ve hiponatremik ensefalopatiye neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4). Hiponatremi ve hiponatremik ensefalopatinin görülme sıklığı bilinmemektedir.

Klinik çalışmalar:

NANOGAM 50 mg/ml ile primer immün yetmezlik (PIY) çalışmasında bir hipogamaglobulinemi hastası, geçmişte başka bir IVIg kullandığında oluşana benzer bir alerjik

reaksiyon (döküntü) yaşamıştır. PIY çalışmasında raporlanan toplam 84 yan etkinin 43 tanesi (%51,1) NANOGAM 50 mg/ml ile ilişkili çıkmıştır. Bu olayların çoğu hafif olarak değerlendirilmiştir.

Primer immün trombositopeni (ITP) çalışmasında, 12 hasta için toplam 31 yan etkinin 16 tanesi (%51,6) NANOGAM 50 mg/ml ile muhtemelen ilişkili olarak 9 hasta tarafından bildirilmiştir. Toplamda bir ya da daha fazla olan, çoğu hafif ve orta derecede olan NANOGAM ile ilişkili yan etkiler, 61 infüzyonun 10'unda (%16) görülmüştür. Tüm hastalarda, kombinasyondaki hemoglobin düşüşü sabit karaciğer fonksiyonları ve haptoglobulin seviyeleriyle birlikte gözlemlenmiştir. Bu durumlar, muhtemelen hemodilüzyon fenomeni olarak kabul edilmiş ve NANOGAM infüzyonlarına bağlı hemolizden kaynaklanmamıştır.

PIY hastalarında NANOGAM 100 mg/ml ile yapılan klinik çalışmada, 16 hastada tedaviye bağlı 33 tane yan etki görülmüştür (% 69,6). NANOGAM 50 mg/ml (periyot 1) ve NANOGAM 100 mg/ml (periyot 2'den 5'e) tedavisi arasında Sistem Organ Sınıfı (SOC) yan etkileri açısından görülme sıklıklarında dikkate değer farklılıklar görülmemiştir. 33 yan etkiden üçü, araştırmacı tarafından muhtemelen NANOGAM 100 mg / ml ile ilgili olarak değerlendirilmiştir. Bu yan etkiler, iki hastada NANOGAM 100 mg / ml ile infüzyondan sonraki üç lökopeni ($<4.0 \times 10^9 / L$) insidansından sorumluydu. Bildirilen lökopeni olayları hafif şiddette ve klinik semptomlar içermiyordu.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklardaki advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve şiddeti yetişkinlerde olduğu gibidir.

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: 0800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz; kalp veya böbrek yetmezliği olan hastalar veya yaşlı hastalar dahil risk altındaki hastalarda aşırı sıvı yüklenmesine ve hiperviskoziteye neden olabilir.(bkz.Bölüm 4.4.) Tedavi semptomatik olarak yapılmalıdır. Bazen diyaliz yapılması gerekebilir. Doz aşımından şüphelenilmesi durumunda NANOGAM ile tedavi derhal durdurulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmün sera ve İmmünglobulinler: İmmünglobulin, normal insan, intravenöz uygulama için.

ATC Kodu: J06BA02.

Etki Mekanizması:

İnsan normal immünoglobulini esas olarak, enfeksiyöz ajanlara karşı geniş spektrumlu antikolar bulunan immünoglobulin G (IgG) içerir.

İnsan normal immünoglobulinleri, normal popülasyonda bulunan IgG antikolarını içerir. Genellikle 1000 bağıştan az olmayan plazma havuzundan hazırlanır. IgG alt sınıflarının dağılımı normal insan plazmasına benzer oranlardadır. Bu ürün yeterli dozlarda kullanıldığında, düşük immünoglobulin G düzeyini normal seviyelerine çıkarabilir. Replasman tedavisi dışındaki endikasyonlarda etki mekanizması tamamen açıklanamamıştır, ancak immünomodülatör etkiye sahiptirler.

Klinik çalışmalar:

NANOGAM 50 mg/ml'nin güvenliliğini ve etkililiğini değerlendirmek için iki prospektif kontrolsüz çok merkezli çalışma gerçekleştirilmiştir. Toplamda 42 hasta klinik çalışmalarda toplam 888 infüzyona maruz kalmıştır.

Primer immün yetmezlik (PIY) çalışması iki kısımdan oluşmaktadır. İlk kısımda (kısa dönem takip / kısım A), 18 hasta 6 aylık tedaviye dâhil edildi. Hastalar her 2-5 haftada 150 ila 400 mg/kg vücut ağırlığı arasında bir doz aldı. 18 hastanın tümü (158 infüzyon) çalışmanın bu kısmını tamamladı. Sonuç olarak, hastalara NANOGAM pazarlama yetkisi alana kadar (kısım B'nin başlangıcından 3 yıl sonra) aynı dozaj rejiminde, etkililik ve güvenlilik için uzun dönem takip olan kısım B'ye katılımları teşvik edilmiştir. 17 hastadan 14'ü çalışmayı tamamlamıştır. (669 infüzyon).

Primer immün trombositopeni (ITP) çalışması için, 24 hastadan 8 hasta bir günde 1g/kg, 9 hasta 2 gün üst üste 1 g/kg ve 7 hasta ise 5 gün üst üste 400 mg/kg doz almıştır. Hastalar 14 günlük bir periyod süresince takip edilmiştir. 24 hastadan 23'ü çalışmayı protokole göre tamamlamıştır.

NANOGAM 100 mg/ml için bir adet çok merkezli prospektif kontrolsüz klinik çalışma yapılmıştır. Çalışmanın amacı NANOGAM 50 mg/ml ile NANOGAM 100 mg/ml arasındaki biyo-eşdeğerliliğin gösterilmesidir. Primer immün yetmezlik sendromu olan ve NANOGAM 50 mg/ml ile sabit tedavi rejiminde olan 23 hastaya, kendi mevcut tedavilerini takiben bir NANOGAM 50 mg/ml infüzyon ve son olarak 4 ardışık NANOGAM 100 mg/ml infüzyonu aynı doz aralığında ve aynı dozda (gram olarak) uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları bu ürünlerin biyoeşdeğer olduğunu göstermiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Yetişkinlerle kıyaslandığında, çocuklarda immünoglobulinlerin etkisinde teorik veya gözlenen herhangi bir fark yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

NANOGAM intravenöz uygulamayı takiben kan dolaşımında hemen ve tam olarak mevcuttur. İnfüzyondan sonra NANOGAM'ın farmakokinetik profili aynı infüzyon hızını (ml/kg/saat) takiben 50 mg / ml ve 100 mg / ml gücü kullanılarak karşılaştırılabilir.

Emilim:

İntravenöz uygulama sonrası, uygulanan insan normal immünoglobulini miktarının tamamı dolaşımında tespit edilebilir. İntravenöz uygulama sonrası absorpsiyon tam ve hızlıdır.

Dağılım:

Rölatif olarak süratle plazma ve damar dışı sıvı arasında yayılır, yaklaşık olarak 3-5 gün içerisinde damar içi ve damar dışı kompartımanlar arasında dengeye ulaşır. İnsan normal immünoglobulininin yarı ömrü yaklaşık olarak 31 gündür.

Biyotransformasyon:

IgG ve IgG-kompleksleri retiküloendotelial sistem hücrelerinde yıkılır.

Eliminasyon:

Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık bir aydır. Ancak yarı ömür süresi özellikle primer immün yetmezlikte hastadan hastaya değişebilir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Eliminasyonu dozla orantılı olarak lineerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İmmünoglobulinler insan vücudunun normal bileşenleridir ve bu nedenle hayvanlarda yürütülen konvensiyonel prelinik toksisite testi; akut toksisite testinde dolaşıma aşırı yükleme yapıldığından ve tekrarlı doz çalışmalarında antikör indüksiyonuna neden olması sebebiyle uygun değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Glukoz monohidrat

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün aynı infüzyon ekipmanı yoluyla kan uygulamasından önce veya sonra aynı anda verilmemeli veya başka tıbbi ürünler veya diğer IVIg ürünleriyle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8 °C’de buzdolabında ve ışıktan koruyarak saklayınız. Ürünü dondurmayınız, donmuş ürünü çözüp kullanmayınız.

Raf ömrü dahilinde, tekrar buzdolabına konulmamak şartıyla, 25 °C veya altındaki sıcaklıkta 6 aya kadar saklanabilir. Ürünün buzdolabından oda sıcaklığına alındığı tarih kutunun üzerine yazılmalıdır. Eğer ürün bu süre içerisinde kullanılmazsa imha edilmelidir.

Mikrobiyolojik açıdan, ürün kauçuk tıpa ile delindikten sonra hemen kullanılmalıdır. Eğer derhal kullanılmazsa, kullanım öncesi kullanım koşulları ve saklama zamanları kullanıcının sorumluluğundadır ve tıpa ile delinme kontrol edilmiş ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmazsa, normal olarak 2-8 °C’de buzdolabında, 24 saatten daha uzun olmamalıdır. Flakonu ışıktan korumak için, dış karton kutusunun içerisinde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tipalı (bromobutil) flakon içerisinde (Tip II cam) 50 mL’lik çözelti.

Ambalaj büyüklüğü: 1 flakon

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.

Büyük miktarlarda NANOGAM kullanan hastalar için çok sayıda flakon içeriğinin Etil Vinil Asetat kaba (parenteral beslenme kabı) aktarılması mümkündür. 500ml ve 1L’lik kapların minimum %20 ila maksimum %80’i NANOGAM ile doldurulabilir. Her bir işlem basamağında aseptik teknikler kullanılmalıdır. Mikrobiyolojik nedenlerle NANOGAM’ın besleme kabına aktarılmasından sonra en kısa süre içerisinde, transfer işlemini takiben en fazla 3 saate kadar infüzyona başlanmalıdır.

Preparat uygulanmadan önce partikül ve renk değişimi açısından kontrol edilmelidir. Partikül veya renk değişimi gözlenmesi halinde preparat kullanılmamalıdır. Sadece berrak ya da hafif opalesan veya renksiz ya da açık sarı renkli solüsyonlar 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

Centurion İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Beşiktaş/ İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2016/294

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 30.07.2012

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

--/--/--