

KISA ÜRÜN BİLGİSİ



Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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

GAMUNEX-C % 10 100 mL IV/SC enjeksiyon için çözelti içeren flakon
Steril, apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İnsan immünoglobülin* 10 g

*Proteinin en az % 98'i, en az % 90'ı monomer olan gama IgG'nin elektroforetik hareketini göstermelidir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

IV/SC enjeksiyon için çözelti içeren flakon
Çözelti berrak ya da opalesan renksiz veya soluk sarı renktedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

1. İmmün yetmezlik durumlarında replasman tedavisi için;

İntravenöz ve subkutan

Antikor üretiminin bozulduğu primer (konjenital) immün yetmezliklerde (PIY)

İntravenöz

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 aşılarına en az 2 kat artış sağlanamaması

2. İmmünomodülatuar etki için;

İntravenöz

- a) Kanama riski yüksek olan veya cerrahi müdahale öncesi trombosit sayısının yükseltilmesi gereken immün trombositopeni (ITP) olgularında,
- b) Guillain-Barré sendromunda,
- c) Kawasaki hastalığında,
- d) Multifokal motor nöropati hastalığında,
- e) Kronik Enflamatuar Demiyelinizan Polinöropatinin akut tedavisinde (KIDP),
- f) Bulber tutulumu olan Myastenia Gravis tedavisinde uygulanır.

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 endikasyona göre değişir.

Replasman tedavisinde hastadaki farmakokinetik ve klinik yanıtı bağli olarak dozun bireysel ayarlanması gerekebilir.

İntravenöz

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/ay'dır.

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 yanıtı bağli 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. Kararlı serum seviyesini 500'ün üzerinde tutmak için uygulanır.

Primer immün trombositopeni:

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 sendromunda:

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):

Önerilen başlangıç dozu: 2-5 ardışık günde bölünmüş dozlarda toplam 2 g/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.

Subkutan

Doz hastanın GAMUNEX-C tedavisi ve serum IgG dip düzeylerine karşı klinik tepkisi baz alınarak kişiselleştirilmelidir. Hastanın en son IVIg infüzyonundan bir hafta sonra GAMUNEX-C tedavisine başlanmalıdır. "Haftalık Başlangıç Dozu" altındaki detaylara bakınız. Tedaviyi IVIg'den GAMUNEX-C'ye çevirmeden önce ileriki doz ayarlamalarında yol göstermesi için hastanın serum IgG dip düzeylerini öğreniniz. "Doz Ayarlama" altındaki detaylara bakınız.

GAMUNEX-C'nin Haftalık Başlangıç Dozunu ayarlamak için aylık IVIg dozunu bir haftalık eşdeğerine dönüştürün ve bir doz ayarlama faktörü kullanınız. Amaç, önceki IVIg tedavisinin serum IgG maruziyetinin altında olmayacak şekilde sistemik bir serum IgG maruziyetine (Konsantrasyon-Süre Eğrisi Altındaki Alan [EAA]) ulaşmak olacaktır. Hasta daha önce IV GAMUNEX-C ile tedavi edilmemişse haftalık IVIg dozunu 1.37 ile çarparak ve hastanın eski IVIg tedavi aralığı baz alındığında bu dozu haftalık dozlara bölerek dönüştürünüz. Hastanın klinik tepkisini izleyin ve buna göre dozu ayarlayınız.

Haftalık Başlangıç Dozu:

GAMUNEX-C'nin derialtı uygulamasının haftalık başlangıç dozunu hesaplamak için eski IVIg dozunu gram olarak 1.37 doz ayarlama faktörü ile çarpın, sonra bunu hastanın IVIg tedavisi sırasındaki dozların arasındaki hafta sayısına bölün (örn. 3 ya da 4).

$$\text{Başlangıç SC dozu} = \frac{1.37 \times \text{eski IVIg dozu (gram olarak)}}{\text{IVIg dozları arasındaki hafta sayısı}}$$

GAMUNEX-C dozunu (gram olarak) mililitreye (mL) dönüştürmek için (gram olarak) hesaplanan dozu 10 ile çarpın.

Doz ayarlama:

Arzulanan klinik tepkiye ve serum IgG dip düzeyine ulaşmak için doz zamanla ayarlanabilmektedir. Bir doz ayarlamamanın gerekli olup olmadığını tespit etmek için en erken IVIg'den derialtına geçişten sonraki 5 hafta içinde hastanın IVIg'deki serum IgG dip düzeyini ölçünüz. Haftalık SC tedavisindeki hedef serum IgG dip düzeyinin son IVIg dip düzeyinin 340 mg/dL fazlası olduğu tasarlanmaktadır. Başka doz ayarlamalarının gerekli olup olmadığını tespit etmek için hastanın IgG dip düzeyini her 2 ila 3 ayda bir izleyiniz.

Dip düzeyi bazında dozu ayarlamak için hastanın serum IgG dip düzeyinin hedeflenen IgG dip düzeyinden farkını (mg/dL olarak) hesaplayın (en son IVIg dip düzeyi+ 340 mg/dL). Sonra bu farkı Tablo 1'de bulun ve hastanın vücut ağırlığı bazında haftalık dozu yükseltmek ya da düşürmek için karşılık gelen miktarı (mL olarak) bulun. **Bununla birlikte hastanın klinik tepkisi doz ayarlama öncelikli olarak dikkat edilecek nokta olmalıdır.**

Tablo 1: Hedeflenen Serum IgG Dip Düzeyinden Farkı (±mg/dL) baz alınarak Haftalık Derialtı Dozun Ayarlanması (± mL).

Hedeflenen IgG Dip Düzeyinden Farkı(mg/dL)	Vücut Ağırlığı (kg)												
	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
	Doz Ayarlama (Haftalık mL)*												
50	1	1	2	3	3	4	5	6	7	8	8	9	10
100	2	3	3	5	7	8	10	12	13	15	17	18	20
150	3	4	5	8	10	13	15	18	20	23	25	28	30
200	3	5	7	10	13	17	20	23	27	30	33	37	40
250	4	6	8	13	17	21	25	29	33	38	42	46	50
300	5	8	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
350	6	9	12	18	23	29	35	41	47	53	58	64	70
400	7	10	13	20	27	33	40	47	53	60	67	73	80
450	8	11	15	23	30	38	45	53	60	68	75	83	90
500	8	13	17	25	33	42	50	58	67	75	83	92	100

*mL olarak doz ayarlama, serum IgG dip düzeyinin derialtı GAMUNEX-C uygulama dozu artışlarına tepkisinin eğimine (haftalık 1 mg/ kg artış için yaklaşık 6.0 mg/dL) dayanmaktadır.

Örneğin 70 kg vücut ağırlığı olan bir hasta 900 mg/dL gerçek bir IgG dip düzeyine sahipse ve hedef düzey 1000 mg/dL ise bu 100 mg/dL'lik bir fark yaratacaktır. Dolayısıyla derialtı dozunu haftalık dozu 12 mL yükseltmelidir.

Hastanın klinik tepkisini izleyin ve gerektiğinde doz ayarlamasını tekrarlayın.

Başka bir İmmün Globülin Derialtı (SCIg) ürününden GAMUNEX-C'ye geçen hastalar için dozaj gereksinimleri üzerine çalışma yapılmamıştır. GAMUNEX-C tedavisindeki bir hasta önceki SCIg tedavisine eşdeğer uygun bir klinik tepki ya da bir serum IgG dip düzeyi sağlamazsa hekim dozu ayarlamayı isteyebilir. Bu tür hastalar için Tablo 1 ayrıca arzulanan SCIg dip düzeyine ulaşmak amacıyla doz ayarlama için kılavuz sağlamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

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

Uygulama şekli:

İntravenöz yoldan uygulanır. Sadece Primer İmmün Yetmezlik endikasyonu için subkutan olarak da uygulanabilir.

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

İntravenöz uygulama:

İnsan normal immünglobulini ilk 30 dakikada 0,3 mL/kg/saat hızıyla intravenöz olarak uygulanmalıdır. Hasta tarafından iyi tolere edilirse uygulama hızı kademeli olarak maksimum saatte 4,8 mL/kg'a kadar artırılabilir (bkz. Bölüm 4.4). Sınırlı sayıda hastadan elde edilen klinik veriler, yetişkinlerdeki 4,8 mL/kg/saat'lik bir infüzyon hızını iyi tolere edebilen primer immün yetmezlik (PIY) hastalarının, 7.2 mL/kg/saat infüzyon hızını tolere edebildiklerini göstermiştir. Kullanımla ilgili daha ayrıntılı bilgi için lütfen Bölüm 4.4'e bakınız.

Eğer infüzyon öncesi seyreltme gerekli olursa IVIg, 50 mg/mL'lik son konsantrasyona ulaşana kadar (% 5 immünglobulin) % 5 glukoz çözeltisi ile seyreltilebilir. GAMUNEX-C'nin dilüsyonu sırasında aseptik teknikler kullanılmalıdır. Seyreltme konusunda ayrıntılı bilgi için Bölüm 6.6'ya bakınız.

GAMUNEX-C'nin % 5'lik glukoz çözeltisi ile dilüe edilmesi durumunda, diyabetik hastalarda çözeltideki glukoz düzeyi dikkate alınmalıdır.

İnfüzyonla ilişkili yan etki görülmesi durumunda infüzyon hızı azaltılmalı ya da infüzyon durdurulmalıdır.

Preparat kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirilmelidir.

Çözeltiler uygulanmadan önce partikül ve renk değişimi açısından kontrol edilmelidir. Partikül ve renk değişimi gözlenmesi halinde preparat kullanılmamalıdır. Sadece berraktan opalesana ve renksizden açık sarıya kadar olan solüsyonlar kullanılmalıdır.

Ambalaj kabına girildiğinde içerik, flakona giriş esnasındaki bakteriyel enfeksiyon riskinden dolayı hemen kullanılmalıdır.

Subkutan Uygulama (sadece Primer immün yetmezlik)

GAMUNEX-C'nin Primer immün yetmezlik endikasyonunda her infüzyon bölgesi için 20 mL/sa oranında zerk edilmesi tavsiye edilmektedir. Deri altı klinik çalışmasında her bir infüzyon bölgesi için uygulanan ortalama hacim 34 mL (17-69 mL) olmuştur ve infüzyonların

büyük çoğunluğu her bir bölge için 20 mL/sa oranında uygulanmıştır. Y tüp ve diğer tüplerin kullanımı ile eşzamanlı olarak birden fazla uygulama bölgesi kullanılmıştır. Pek çok hastada karın ve bacak üst kısımları başta olmak üzere 4 infüzyon bölgesi kullanılmıştır. Kullanılan maksimum uygulama bölgesi 8'dir. Enjeksiyon yapılan bölgeler birbirinden en az 5 cm uzak olmalıdır.

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 yanıtla göre verildiğinden, çocuklarda ve adölesanlarda (0-18 yaş) pozoloji değişmez.

Geriatrik 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

- Daha önce immünoglobülin kullanımı sırasında anafilaktik reaksiyon veya şiddetli sistemik yanıt vermiş olan hastalarda kontrendikedir.
- GAMUNEX-C az miktarda IgA içerir. IgA içeren bir ürünün uygulanması anafilaksiye neden olabileceğinden, IgA'ya karşı antikor geliştiren selektif IgA eksikliği olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliği

GAMUNEX-C, 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. GAMUNEX-C'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.

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit B virüsü ve hepatit C virüsü gibi zarflı virüsler için alınan önlemler etkili kabul edilir. Parvovirüs B19 ve hepatit A 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). İmmünoglobulinlerin, hepatit A veya parvovirüs B19 enfeksiyonları ile ilişkilendirilmemesinin muhtemel sebebi ürünün içerisinde bu enfeksiyonlara karşı bulunan antikörlerin koruyucu olmasıdır.

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

Hastaya GAMUNEX-C her uygulandığında, hastayla ürünün seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için, ürünün adı ve seri numarasının kaydedilmesi şiddetle önerilir.

Genel

- Bazı advers ilaç reaksiyonları infüzyonun hızına bağlı olabilir.
- "Pozoloji ve Uygulama Şekli" kısmında tavsiye edilen infüzyon hızı takip edilmeli, hastalar dikkatle izlenmeli ve infüzyon periyodu boyunca oluşabilecek herhangi bir semptom için dikkatle gözlenmelidir.
- Hastalar, infüzyonun tamamlanmasını takip eden en az 20 dakika boyunca gözlenmelidir.
- Aşağıdaki durumlarda bazı advers ilaç reaksiyonları daha sık görülebilir:
 - Yüksek infüzyon hızı,
 - IgA eksikliği olan veya olmayan, hipo veya agammaglobülinemili hastalarda,
 - İnsan normal immünoglobülini ilk defa alan hastalarda veya nadiren insan normal immünoglobülini değiştirildiğinde veya ilk infüzyondan sonra uzun bir ara verilmişse.
- Potansiyel komplikasyonlardan korunabilmek için:
 - Normal insan immünoglobülinine duyarlı olmayan hastalara başlangıçta ürünü yavaşça uygulayarak (0,6 - 1,2 mL/kg/saat). Hassas olma olasılığı daha yüksek olan hastalar için (örn. başka bir IVIg'den geçiş veya önceki alerjik reaksiyon), 0,1 mL/kg/saat'lik bir başlangıç infüzyon hızı düşünülebilir
 - Hastalar infüzyon süresince dikkatle takip edilmelidir. Özellikle, daha önce insan normal immünoglobülini infüzyonu uygulanmamış, farklı bir preparat uygulanmış ya da daha önceki infüzyondan sonra uzun süre geçmiş hastalar, potansiyel istenmeyen etkilerin belirtilerini tespit etmek için ilk infüzyon süresince ve infüzyondan sonraki ilk saat boyunca dikkatle izlenmelidir. Diğer tüm hastalar da uygulamadan sonra en az 20 dakika süreyle izlenmelidir.
- IVIg uygulanan tüm hastalarda aşağıdaki konular dikkatle değerlendirilmelidir:
 - IVIg infüzyonundan önce yeterli hidrasyonun sağlanması,
 - İdrar miktarının ve serum kreatinin düzeylerinin incelenmesi,
 - Loop diüretiklerinin eş zamanlı kullanımından kaçınılması. (bkz. Bölüm 4.5)
- Advers reaksiyon durumunda ya infüzyon hızı azaltılmalı ya da infüzyon durdurulmalıdır. Gerekli tedavi advers reaksiyonun doğasına ve ciddiyetine bağlıdır.

İnfüzyona bağlı reaksiyon

- Bazı advers reaksiyonlar (örn. baş ağrısı, ateş basması, titreme, miyalji, hırıltılı solunum, taşikardi, bel ağrısı, bulantı ve hipotansiyon) infüzyon hızı ile ilişkili olabilir. Bölüm 4.2'de verilen önerilen infüzyon hızına yakından uyulmalıdır. Hastalar yakından izlenmeli ve infüzyon süresi boyunca herhangi bir semptom açısından dikkatle gözlenmelidir.
- Advers reaksiyonlar daha sık ortaya çıkabilir
 - İlk kez insan normal immünoglobülini alan hastalarda veya nadir durumlarda, insan normal immünoglobülin ürünü değiştirildiğinde veya önceki infüzyondan bu yana uzun bir süre geçtiğinde
 - Aktif enfeksiyonu veya altta yatan kronik enflamasyonu olan hastalarda

Hipersensitivite

- Aşırı duyarlılık reaksiyonları çok nadir görülmektedir.
- Aşağıdaki hastalarda anafilaksi gelişebilir
 - Anti-IgA antikorları olan, tespit edilemeyen IgA'lı hastalarda
 - Daha önce insan normal immünoglobülin tedavisi uygulanmış ve tedaviyi tolere edebilmiş Hastalarda
- Şok durumunda, şok için standart tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

Tromboembolizm

- IVIg uygulaması ile miyokard infarktüsü, serebral vasküler olay (inme dahil), pulmoner emboli ve immünoglobulinin yüksek akış hızı nedeniyle kan viskozitesinde görülen göreceli artışa bağlı olduğu sanılan, derin ven trombozu gibi tromboembolik vakalar arasındaki bağlantıyı gösteren klinik kanıtlar mevcuttur.
- Obez hastalarda ve ileri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus, uzun süreli immobilizasyon, ciddi hipovolemi, kan viskozitesinde artışa yol açan hastalık ve vasküler hastalık ya da trombotik atak öyküsü, edinsel ya da kalıtsal trombofilik bozukluklar gibi trombotik olay açısından önceden var olan risk faktörlerini taşıyan hastalarda, IVIg reçetelenip infüzyonu uygulanırken dikkatli hareket edilmelidir.

Tromboembolik advers reaksiyon riski olan hastalarda, IVIg minimum doz ve infüzyon hızı ile uygulanmalıdır.

Akut böbrek yetmezliği

- IVIg ürünleri ile meyilli hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu, akut böbrek yetmezliği, ozmotik nefroz ve ölüm meydana gelebilir.
- IVIg tedavisi uygulanan hastalarda akut böbrek yetmezliği gelişebildiği bildirilmiştir. Bu olguların çoğunda daha önceden bir böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, hipovolemi, hiperproteinemi ya da aşırı kilo bulunması, önceden nefrotoksik ilaç kullanım öyküsü veya kişinin 65 yaşın üzerinde olması gibi risk faktörleri olduğu bildirilmiştir.
- Böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmesi durumunda IVIg infüzyonunun durdurulması düşünülmelidir.
- IVIg infüzyonu öncesinde, özellikle akut böbrek yetmezliği gelişme riski yüksek olduğu düşünülen hastalarda böbrek parametreleri değerlendirilmeli ve uygun aralıklarla tekrarlanmalıdır.

- Böbrek fonksiyon bozukluğu ya da böbrek yetmezliğinin değişik IVIg preparatlarının kullanımıyla ilişkili olabileceği bildirilmiş olmasına rağmen, olguların çoğundan, stabilizasyon amacıyla sukroz içeren preparatlar sorumlu tutulmaktadır. Risk altındaki hastalarda, sukroz içermeyen preparatların kullanımı düşünülmelidir. GAMUNEX-C sukroz, maltoz veya glukoz içermemekte olup, tonisite ayarlayıcı olarak doğal bir amino asit olan glisin ihtiva etmektedir.
- Akut renal yetmezlik veya tromboembolik istenmeyen etki riski bulunan hastalarda, IVIg preparatları uygulanabilir en düşük infüzyon hızında ve dozunda kullanılmalıdır.

Aseptik Menenjit Sendromu (AMS)

AMS'nin IVIg tedavisi ile ilişkili olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir. Sendrom genellikle IVIg tedavisini takiben birkaç saat ila 2 gün içinde başlar. Beyin omurilik sıvısı (BOS) çalışmaları, ağırlıklı olarak granülositik seriden olmak üzere mm3 başına birkaç bin hücreye kadar pleositoz ve birkaç yüz mg/dL'ye kadar yüksek protein seviyeleri ile sıklıkla pozitifdir. AMS, yüksek doz (2 g/kg) IVIg tedavisi ile birlikte daha sık ortaya çıkabilir.

Bu tür belirti ve semptomlar gösteren hastalar, menenjitin diğer nedenlerini ekarte etmek için BOS çalışmaları da dahil olmak üzere kapsamlı bir nörolojik muayeneden geçirilmelidir.

IVIg tedavisinin kesilmesi, AMS'nin herhangi bir komplikasyon bırakmadan birkaç gün içinde gerilemesiyle sonuçlanmıştır.

Hemolitik Anemi

IVIg ürünleri, hemolizin olarak hareket edebilen ve kırmızı kan hücrelerinin (RBC) immünoglobulin ile *in vivo* kaplanmasına neden olarak pozitif bir doğrudan antiglobulin reaksiyonuna (Coombs testi) ve nadiren hemolize neden olabilen kan grubu antikorları içerebilir. Hemolitik anemi, artan RBC sekestrasyonu nedeniyle IVIg tedavisini takiben gelişebilir. IVIg alıcıları hemolizin klinik belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. (Bkz. Bölüm 4.8).

Takip eden risk faktörleri hemoliz gelişimi ile ilişkilidir: yüksek dozlar (≥ 2 g/kg) , tek bir uygulama veya birkaç güne bölünmüş olarak verilen; 0 olmayan kan grubu; ve altta yatan inflamatuvar durum (örneğin, yükselmiş C-reaktif protein ya da eritrosit sedimentasyon hızı). Primer immün yetmezlik dışındaki endikasyonlar için yüksek doz alan 0 olmayan kan grubu hastalarında yüksek takip önerilmektedir. Primer immün yetmezlik için replasman tedavisi verilen hastalarda hemoliz nadiren bildirilmiştir. Özellikle anemi öyküsü olan ve/veya kardiyovasküler veya pulmoner riski olan hastalar hemolitik anemi belirtiler yönünden yakından izlenmelidir.

Hemoliz ile ilişkili ölümcül sonuçlanan renal disfonksiyon/böbrek yetmezliği izole vakalar meydana gelmiştir.

Nötropeni/Lökopeni

IVIg ile tedaviden sonra nötrofil sayısında geçici bir azalma ve/veya bazen ciddi nötropeni atakları bildirilmiştir. Bu durum tipik olarak IVIg uygulamasından sonraki saatler veya günler içinde ortaya çıkar ve 7 ila 14 gün içinde kendiliğinden düzelir.

Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI)

GAMUNEX-C'nin de dahil olduğu IVIg ürünleri ile tedavinin ardından, hastalarda çok nadir nonkardiyojenik pulmoner ödem meydana gelebilir. TRALI; ciddi solunum sıkıntısı, pulmoner ödem, hipoksemi, normal sol ventrikül fonksiyonu ve ateş ile karakterizedir. TRALI semptomları tipik olarak transfüzyon sırasında veya transfüzyondan sonraki 6 saat içinde, genellikle 1-2 saat içinde gelişir.

Bu nedenle, IVIg alanlar izlenmeli ve pulmoner advers reaksiyonlar durumunda IVIg infüzyonu derhal kesilmelidir. TRALI, acil yoğun bakım ünitesi yönetimi gerektiren potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur. Eğer TRALI'den şüphe edilirse, hem ürün, hem de hasta serumunda anti-nötrofil ve anti-HLA antikorları için uygun testler yapılmalıdır. TRALI, yeterli ventilasyon desteğine sahip oksijen tedavisi uygulanarak tedavi edilebilir.

Serolojik testlerle etkileşim

İmmünoglobulin uygulamasından sonra hastanın kanında pasif olarak aktarılan çeşitli antikorların geçici olarak yükselmesi serolojik testlerde yanıltıcı pozitif sonuçlara neden olabilir.

A, B, D gibi eritrosit antijenlerine karşı antikorların pasif aktarımı, kırmızı hücre antikorları için bazı serolojik testlerle, örneğin doğrudan antiglobulin testi (DAT, doğrudan Coombs testi) ile etkileşime girebilir.

Bulaşıcı ajanlar

İnsan kanı veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan enfeksiyonları önlemeye yönelik standart tedbirler arasında donörlerin seçilmesi, bireysel bağışların ve plazma havuzlarının belirli enfeksiyon belirteçleri açısından taranması ve virüslerin inaktivasyonu/ortadan kaldırılması için etkili üretim adımlarının dahil edilmesi yer almaktadır. Buna rağmen, insan kanı veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünler uygulandığında, enfektif ajanların bulaşma olasılığı tamamen ortadan kaldırılamaz. 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 için etkili olduğu düşünülmektedir. Alınan önlemler HAV ve parvovirüs B19 gibi zarfsız virüslere karşı sınırlı değere sahip olabilir.

İmmünoglobulinler ile hepatit A veya parvovirüs B19 bulaşmasının olmadığına dair güven verici klinik deneyimler mevcuttur ve antikor içeriğinin viral güvenliğe önemli bir katkı sağladığı da varsayılmaktadır.

GAMUNEX-C bir hastaya her uygulandığında, hasta ve ürün partisi arasındaki bağlantıyı korumak için ürünün adı ve parti numarasının kaydedilmesi şiddetle tavsiye edilir.

Pediyatrik popülasyon

Sınırlı veri mevcut olmasına rağmen, aynı uyarılar, önlemler ve risk faktörlerinin pediyatrik popülasyon için geçerli olması beklenmektedir. Pazarlama sonrası raporlarda, çocuklarda IVIg yüksek doz endikasyonlarının, özellikle Kawasaki hastalığı, çocuklarda diğer IVIg endikasyonlarına kıyasla, hemolitik reaksiyonların bildirilme oranının artmasıyla ilişkili olduğu gözlenmiştir.

Hekimler, hemolizden şüpheleniliyorsa, IVIg tamamlandıktan 24 ila 48 saat sonra hemoglobin seviyelerini izlemeyi şiddetle dikkate almalıdırlar. Yeniden tedavi gerekliyse, bir sonraki IVIg dozundan bir hafta sonra, hemoliz şüphesi varsa, hemoglobin seviyelerinin izlenmesi şiddetle önerilir. Aileler, çocuklarında solukluk, uyuşukluk, koyu idrar, dispne veya çarpıntı gibi hemoliz belirtileri gelişirse, doktorlarına danışmaları için bilgilendirilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

GAMUNEX-C'nin infüzyonunun kendi başına, hastanın almakta olabileceği başka bir ilaç ile karıştırılmadan ayrı olarak verilmesi önerilmektedir.

GAMUNEX-C, başka bir üreticinin üretmiş olduğu intravenöz immün globülin preparatı ile karıştırılmamalıdır.

GAMUNEX-C, izotonik tuzlu su ile uyumluluk göstermemektedir. Sulandırma yapılması gerekiyor ise GAMUNEX-C sudaki % 5 dekstroz çözeltisi ile sulandırılmalıdır.

GAMUNEX-C ile herhangi bir spesifik etkileşim çalışması yapılmamıştır. Bununla beraber, uzun süreli klinik tecrübeye dayanarak, diğer tedavi amaçlı ürünlerle ilgili bir etkileşim bildirilmemiştir.

Canlı virüs aşılı ile etkileşim:

İmmünoglobülin verilmesi, en az 6 hafta ve en çok 3 aya kadar, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve su çiçeği gibi etkinliği azaltılmış canlı aşılıların aktivesini azaltabilir. Bu ilacın uygulanmasından sonra, aşılama yapılana kadar en az 3 aylık bir ara verilmelidir.

Kızamık aşısı için bu aktivite azalmasının 1 yıla kadar bir süre olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle kızamık aşısı olanların antikor seviyelerini kontrol ettirmeleri gerekmektedir.

Loop diüretikler

Loop diüretiklerin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamış olmasına rağmen, yetişkinler ve çocuklar arasında herhangi bir farklılık beklenmemektedir

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

GAMUNEX-C'nin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

GAMUNEX-C'nin 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.

IVIg ürünlerinin plasentayı geçtiği gösterilmiştir, bu geçiş daha çok üçüncü trimesterde gerçekleşmektedir. İmmünoglobulinlerle ilgili klinik deneyimler, gebeliğin seyri veya fetüs ve yenidoğan üzerinde zararlı etkilerin beklenmediğini göstermektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

GAMUNEX-C'nin hamilelerde güvenli kullanımı kontrollü klinik çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Bu nedenle emziren annelerde dikkatli kullanılmalıdır. İmmünoglobulinler anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Ancak immünoglobulinlerin emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir olumsuz etki öngörülmemektedir. Aksine, anne sütüne geçerek yeni doğana koruyucu antikörlerin geçmesine katkıda bulunabilir.

Üreme yeteneği/fertilite

İmmünoglobulinlerle ilgili klinik deneyimler, doğurganlık üzerinde herhangi bir zararlı etki beklenmediğini göstermektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

GAMUNEX-C bazı yan etkileri sebebiyle araç ve makine kullanım kabiliyetini etkileyebilir. Tedavi sırasında yan etkileri yaşayan hastalar, araç veya makine kullanmadan önce bunlar geçene kadar beklemelidirler.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

İnsan normal immünoglobulinlerinin neden olduğu advers reaksiyonlar (azalan sıklıkta) şunları kapsar (ayrıca bkz. Bölüm 4.4):

- Titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, kusma, alerjik reaksiyonlar, bulantı, artralji, düşük kan basıncı ve orta derecede bel ağrısı
- Geri dönüşümlü hemolitik reaksiyonlar; özellikle A, B ve AB kan gruplarına sahip hastalarda ve (nadiren) transfüzyon gerektiren hemolitik anemi
- (seyrek olarak) kan basıncında ani düşüş ve izole vakalarda, hasta önceki uygulamaya karşı aşırı duyarlılık göstermemiş olsa bile anafilaktik şok
- (seyrek olarak) geçici kutanöz reaksiyonlar (kutanöz lupus eritematozus dahil - sıklığı bilinmiyor)
- (çok seyrek olarak) miyokard enfarktüsü, inme, pulmoner emboli, derin ven trombozları gibi tromboembolik reaksiyonlar
- Geri dönüşümlü aseptik menenjit vakaları

- Serum kreatinin seviyesinde artış ve/veya akut böbrek yetmezliği vakaları
- Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALI) vakaları

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Aşağıda sunulan tablo MedDRA sistemi organ sınıflandırmasına (SOC ve Tercih Edilen Terim Seviyesi) göreler. Sıklıklar aşağıdaki kurala göre değerlendirilmiştir: 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 (mevcut verilerden tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık gruplaması içinde advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Güvenlilik veri tabanının kaynağı: GAMUNEX-C'ye maruz kalan toplam 703 hastada yapılan klinik çalışmalar (toplam 4378 infüzyon ile)

Klinik çalışmalarda GAMUNEX-C'nin IV İnfüzyonu ile ilişkili 1 veya daha fazla Denekte Advers Reaksiyonlar

(SOC) MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyon	Hasta başına sıklık	İnfüzyon başına sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Farenjit	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Sinüzit, Üretrit, Viral üst solunum yolu enfeksiyonu	Yaygın olmayan	Seyrek
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Hemolitik anemi, Lenfositoz	Yaygın olmayan	Seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Aşırıduyarlılık	Yaygın olmayan	Seyrek
Psikiyatrik hastalıklar	Anksiyete	Yaygın olmayan	Seyrek
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Çok yaygın	Yaygın
	Baş dönmesi	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Afoni	Yaygın olmayan	Seyrek
Göz hastalıkları	Fotofobi	Yaygın olmayan	Seyrek
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon	Yaygın	Yaygın olmayan

	Hipertansif kriz, Hipotansiyon, Kızarma, Hiperemi	Yaygın olmayan	Seyrek
Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar	Hırıltı, Öksürük, Burun tıkanıklığı,	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Dispne,	Yaygın olmayan	Seyrek
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı, Kusma	Yaygın	Yaygın olmayan
	Karın ağrısı, İshal, Dispepsi	Yaygın olmayan	Seyrek
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü, Pruritus, Ürtiker	Yaygın	Yaygın olmayan
	Deri dökülmesi, Dermatit, Kontakt dermatit, Palmar eritem	Yaygın olmayan	Seyrek
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji, Sırt ağrısı	Yaygın	Yaygın olmayan
	Miyalji	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Kas-iskelet sistemi ağrısı, Kas-iskelet sistemi sertliği, Boyun ağrısı	Yaygın olmayan	Seyrek
Böbrek ve idrar hastalıkları	Hemoglobinüri/kanlı idrar	Yaygın olmayan	Seyrek
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Pireksi	Yaygın	Yaygın
	Grip benzeri hastalık, Titreme, Yorgunluk	Yaygın	Yaygın olmayan
	Asteni	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Göğüs ağrısı, Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, Halsizlik	Yaygın olmayan	Seyrek

Araştırmalar	Kan basıncı, artışı Beyaz kan hücresi sayısında <u>azalma</u> Hemoglobin azalması, Serbest hemoglobin mevcut, Kırmızı kan hücresi sedimentasyon hızında artış	Yaygın olmayan	Seyrek
Yaralanma, ve zehirlenme	Kontüzyon	Yaygın olmayan	Seyrek

Klinik çalışmalarda GAMUNEX-C'nin SC İnfüzyonu ile ilişkili 2 veya daha fazla Denekte Advers Reaksiyonlar

(SOC) MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyon	Hasta başına sıklık	İnfüzyon başına sıklık
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Çok Yaygın	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	İshal, bulantı	Yaygın	Yaygın olmayan
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları	Artralji	Yaygın	Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama alanı koşulları	İnfüzyon bölgesinde ağrı, İnfüzyon bölgesinde kaşıntı, İnfüzyon bölgesinde eritem	Çok yaygın	Yaygın
	İnfüzyon bölgesi hematomu, İnfüzyon bölgesi rahatsızlığı	Yaygın	Yaygın
	Pireksi, İnfüzyon bölgesinde şişme, Yorgunluk	Yaygın	Yaygın olmayan

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve ciddiyetinin yetişkinlerle aynı olması beklenir.

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 bebekler, yaşlı hastalar veya kalp ya da böbrek yetmezliği olan hastalar gibi risk altındaki hastalarda aşırı sıvı yüklenmesine ve hiperviskoziteye yol açabilir. Diyaliz gerektirebilir. Tedavi semptomatik olarak yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

- Farmakoterapötik grup: İmmünolojik serum ve immünoglobulinler: intravenöz uygulama için normal insan immünoglobulinleri.
- ATC-kodu: J06BA02

Etki mekanizması:

GAMUNEX-C, birçok enfeksiyöz ajana karşı geniş spektrumlu antikorlara sahip değiştirilmemiş immünoglobülin G (IgG) içeren bir çözeltidir. Mikroorganizmaların ve toksinlerin opsonizasyonu ve nötralizasyonu ispatlanmıştır.

GAMUNEX-C, normal popülasyonda bulunan IgG antikorlarını içerir. En az 1000 bağıştan toplanan materyalden hazırlanmıştır. GAMUNEX-C, doğal insan plazmasında bulunan IgG alt birimleri ile aynı oranda IgG alt birimlerin sahiptir. GAMUNEX-C'nin yeterli dozları, anormal derecede düşük IgG seviyelerini normal seviyeye getirebilir.

GAMUNEX-C zayıf asidik pH değerine ayarlanmıştır. GAMUNEX-C 'nin-tamponlama kapasitesi düşük olduğundan, infüzyon sırasında kan tarafından hızla nötralize edilir. GAMUNEX-C 'nin-yüksek dozlarda uygulanmasından sonra bile kanın pH değerinde herhangi bir değişiklik kaydedilmemiştir.

Çözelti 35 mEq/L (yaklaşık 0,35 mEq/g protein) tampon kapasitesine sahiptir. Bu nedenle, 1 g/kg vücut ağırlığı (10 mL /kg) doz, 0,35 mEq/kg vücut ağırlığı asit yüklemesine neden olur ve bu da kan tampon sistemi tarafından rahatlıkla nötralize edilebilir. Osmololite 258 mOsmol/kg solvan olup fizyolojik osmololiteye yakındır (285-295 mOsmol/kg).

İdame tedavisi dışındaki endikasyonlar için etki mekanizması tam olarak açıklanmamıştır, fakat immünoterapötik etkileri içerir.

Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatisi (KIDP) olan hastalarda GAMUNEX-C ile yapılan klinik çalışmalar:

Çift-kör, randomize, plasebo kontrollü GAMUNEX-C KIDP etkinlik çalışmasında (ICE çalışması), KIDP tedavisinde GAMUNEX-C'nin etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır. Toplamda 117 KIDP hastası üç haftada bir ya GAMUNEX-C ya da plasebo almak üzere randomize edildi. Yükleme dozu 2 g/kg vücut ağırlığı iken; idame dozu 1 g/kg vücut ağırlığı idi.

Yanıtlayıcı oranları (INCAT skorunda iyileşme ve 24 haftalık etkinlik süresi boyunca ≥ 1 iyileşmenin sürdürülmesiyle belirlendi), GAMUNEX-C grubunda (% 54), plasebo grubuna

kıyasla (% 21, p = 0.0002) anlamlı olarak daha yüksekti. MRC skoru ve kavrama gücü ile ölçülen kas gücünün yanı sıra ISS skoru ile ölçülen duyarlılık, plaseboya kıyasla GAMUNEX-C grubunda anlamlı olarak daha fazla iyileşmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 65 yaş üstü sınırlı hasta sayısı göz önüne alındığında, INCAT skoru ile kesin bir tedavi etkisi belirlenememiştir; kavrama gücü için, GAMUNEX-C lehine istatistiksel olarak anlamlı bir tedavi etkisi gösterilmiştir.

Yanıt verenlerin yarısından azı yükleme dozundan sonra (3. hafta), ancak çoğu ikinci dozdan sonra cevap vermiştir (6. hafta). Yanıt vermeyenler, yine maksimum 24 haftalık tedavi için alternatif tedaviye geçirilmiştir.

Tüm yanıt verenler, GAMUNEX-C veya plasebo ile diğer bir 6 aylık idame tedavisi için uzatma fazında tekrar randomize edilmiştir. GAMUNEX-C'ye daha önce yanıt verenlerin gerçek relaps oranı, plaseboya randomize edilen hastalarda (% 42), GAMUNEX-C'a randomize edilenlerden (% 13, p = 0.012) anlamlı olarak daha yüksekti.

ICE çalışması, KIDP tedavisinde GAMUNEX-C'nin kısa süreli ve uzun süreli etkinliğini göstermiştir.

Sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Primer sonlanım ve ICE çalışmasının diğer sonuçları

	GAMUNEX-C	Plasebo	p
Etkinlik süresi boyunca yanıtlayıcı oranı (primer sonlanım)	% 54	% 21	0,0002
Uzatma periyodunda relaps olasılığı	% 13	% 45	0,013
Kavrama gücü (kPA) ¹ (referanstan değişiklik)			
Dominant el	13.2	1.5	0,0008
Dominant olmayan el	13.3	4.3	0,005
Kas gücü (MRC ³ toplam skor) ¹ (referanstan değişiklik)	3.3	0.2	0,001
Duyarlılık (ISS ⁴ skor) ² (referanstan değişiklik)	-1.2	0.2	0,021

¹ Pozitif şekil ile belirtilen gelişme

² Negatif şekil ile belirtilen gelişme

³ MRC: Medikal Araştırma Konseyi

⁴ ISS: INCAT Duyusal Toplam Skoru

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

GAMUNEX-C içerisindeki immünoglobülin intravenöz uygulamadan sonra hastanın dolaşımında hemen ve tamamen biyoyararlanıma katılır. Plazma ve ekstrasvasküler sıvı arasında hızlı bir şekilde dağılır; yaklaşık 3-5 günde intravasküler ve ekstrasvasküler bölümler arasında bir dengeye ulaşılır.

Emilim:

İntravenöz uygulama: İntravenöz uygulama sonrası, insan normal immünoglobulinin absorpsiyonu tam ve hızlıdır.

Subkutan uygulama: Kararlı durumda, toplam IgG plazma konsantrasyonları C_{maks} ve C_{min} arasındaki küçük dalgalanmalarla, 7 günlük dozaj süresinin üzerinde göreceli olarak sabit kalır.

Dağılım:

İntravenöz uygulama: İmmünoglobulinler plazma ve ekstravasküler sıvı arasında nispeten hızlı dağıldığından, preparatın miktarı uygulamadan 3-5 gün sonra intravasküler ve ekstravasküler kompartmanlar arasında dengeye ulaşır.

Subkutan uygulama: Yapılan klinik çalışmalarda GAMUNEX-C'nin haftalık subkutan uygulaması IV uygulanmasından sonra elde edilen 9,58 mg/mL değerinden yaklaşık % 19 daha yüksek olan 11,4 mg/mL düzeyindeki toplam IgG dip plazma konsantrasyonunda, göreceli olarak sabit kararlı durum sağlamıştır. Klinik çalışmalar, subkutan uygulama ile GAMUNEX-C'nin dip düzeylerinin haftalık doz rejimi ile sürdürülebildiğini göstermiştir.

Biyotransformasyon:

İntravenöz ve subkutan uygulama: IgG ve IgG-kompleksleri mononükleer fagositik sistem hücrelerinde yıkılır.

Eliminasyon:

İntravenöz ve subkutan uygulama: GAMUNEX-C içerisindeki immünoglobulinin immün yetersiz hastalarda tayin edilen *in vivo* yarılanma ömrü yaklaşık 35 gün olup normal hastalar için rapor edilen IgG yarılanma ömründen 3 hafta fazladır. Bu yarılanma ömrü hastadan hastaya, özellikle primer bağışık sistem yetersizliği olan hastalarda değişir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Eliminasyonu dozla orantılı olarak lineerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

İmmünoglobulinler insan vücudunun normal yapı taşlarındandır. Hayvanlarda, tek doz toksisite testleri, yüksek dozların aşırı yüklemeye doz aşımı etkisinden dolayı anlamsızdır.

Mükerrer doz toksisitesi ve embriyo-fetus toksisite testleri ise, antikorların indüksiyonu ve engellemeleri dolayısıyla pratik olarak mümkün değildir.

Klinik tecrübeler, immünoglobulinlerin kanserojenik ve mutajenik etkileri için önemli bir veri ortaya çıkarmamıştır. Farklı türlerde deneysel çalışmalar gerekli görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Glisin

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

GAMUNEX-C, başka ürünlerle birlikte veya karıştırılarak kullanılmamalıdır. Sodyum klorür içeren çözeltiler ile uyumsuzdur.

GAMUNEX-C ve Heparin geçimsizliği nedeniyle tek lümenli uygulama kateteri aracılığıyla eş zamanlı GAMUNEX-C ve Heparin uygulamasından kaçınılmalıdır. GAMUNEX-C'nin uygulandığı Heparin kilidi (Hep-Lock), enjeksiyon için dekstrozun sudaki % 5'lik çözeltisi (D5/S) ile veya % 0.9 sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile çalkalanmalı fakat Heparin ile yıkanmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

Tek kullanımlıktır. Kaprilat/Kromatografi ile saflaştırılmış % 10 immünoglobulin intravenöz çözeltisi, 2°C ila 8°C'de arasında saklanmalıdır. Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız.

Preparatın açılıp kullanıldıktan sonra, koruyucu içermediği için, kalan kısmı atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Flakon: 25 mL USP, Tip I veya Tip II renksiz cam

Üst kapak: Fiske ile vurulunca çıkartılan plastik, vernikli, alüminyum üst kapak

Tıpa: Bütil kauçuk tıpa

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

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

Intravenöz uygulama talimatı:

50 mL, 100 mL ve 200 mL'lik flakonlar askı etiketleriyle birlikte tedarik edilmektedir (Şekil 1). Uygulama seti takıldıktan sonra (Şekil 2), şişe ters çevrilir ve ilmek geriye doğru katlanır (Şekil 3). Parmaklarınızın yardımıyla her iki taraftan çekerek askı oluşturunuz (Şekil 4). Oluşturulan askı ile şişeyi infüzyon standından askıya alınız (Şekil 5).



Şekil 1

Şekil 2

Şekil 3

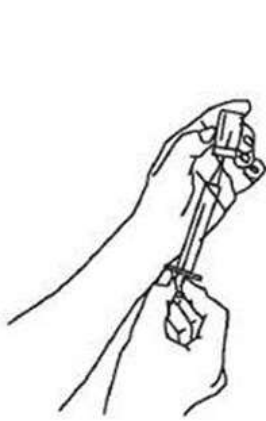
Şekil 4

Şekil 5

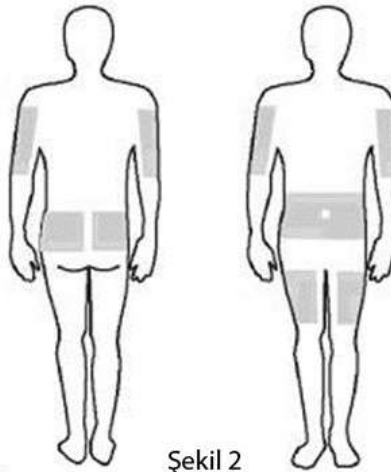
Subkutan uygulama talimatı:

Kullanımdan önce çözeltinin ortamdaki oda sıcaklığına ulaşmasına izin verin. ÇALKALAMAYIN. Çözelti bulanıksa ya da parçacıklar içeriyorsa kullanmayın. Şişenin üzerindeki ürün son kullanma tarihini kontrol edin. Son kullanım tarihinden sonra kullanmayın.

- 1.Enjeksiyonluk GAMUNEX-C'nin hazırlanması ve uygulanmasında aseptik teknik kullanın.
- 2.Kauçuk tıpanın merkezi kısmını açığa çıkarmak için şişenin koruyucu kapağını kaldırın.
- 3.Kauçuk tıpayı alkolle silin ve kurumasına izin verin.
- 4.Steril bir şırınga ve iğne kullanarak çekilecek GAMUNEX-C'nin miktarına eşdeğer miktardaki havayı öncelikle şişeye enjekte ederek GAMUNEX-C'yi çekmeye hazırlanın. Sonra istenen miktarda GAMUNEX-C'yi çekin. İstenen doza ulaşmak için birden fazla şişeye ihtiyaç duyulursa bu basamağı tekrarlayın (Şekil 1).
- 5.Gerektiğinde pompa rezervuarını doldurmak ve pompayı, uygulama borularını ve Y-bölgesi bağlantı borularını hazırlamak için üreticinin talimatlarını takip edin. Borularda ya da iğnede hiç hava kalmadığından emin olmak için boruları/iğneyi GAMUNEX-C ile doldurarak uygulama borularını kullanıma hazırladığınızdan emin olun.
- 6.Enjeksiyon sayısını ve enjeksiyon bölgelerinin konumunu seçin (Şekil 2).
- 7.Enjeksiyon bölge(leri)ni bölgenin merkezinden başlayarak dışa doğru bir dairesel hareket kullanarak antiseptik çözelti ile temizleyin. Bölgeler temiz, kuru ve en azından beş santimetre aralıklı olmalıdır (Şekil 3).
- 8.Deriye iki parmak arasında kavrayın ve iğneyi derialtı dokuya batırın (Şekil 4).
- 9.Hazırlama ve iğne sokma basamaklarını yeni bir iğne, uygulama boruları ve yeni bir infüzyon bölgesi kullanarak tekrarlayın. Bölgeye steril gazlı bez ya da şeffaf sargı bezi uygulayarak iğne yerleri emniyete alınmalıdır (Şekil 5).
- 10.Eşzamanlı olarak birden çok enjeksiyon bölgesi kullanılması halinde. Y-bölgesi bağlantı borularını kullanın ve uygulama borularını emniyete alın.
- 11.Üreticinin pompa için talimatlarını takip ederek GAMUNEX-C'yi enjekte edin (Şekil 6).



Şekil 1



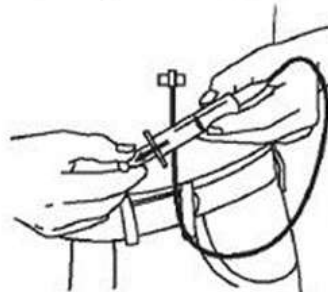
Şekil 2



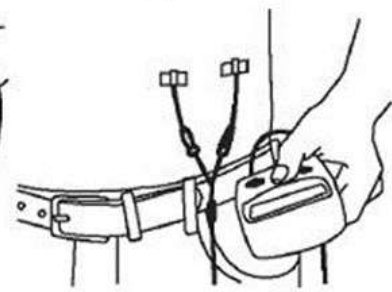
Şekil 3



Şekil 4



Şekil 5



Şekil 6

Eşzamanlı olarak birden çok enjeksiyon bölgesi Y-bölgesi bağlantı borularını ve uygulama boruları ile mümkün kılınmıştır. Çoğu denek, karın ve kalçalar en sık kullanılan bölgeler olmak

üzere her bir infüzyon için 4 infüzyon bölgesi kullanmıştır. En fazla infüzyon bölge sayısı 8'dir. Enjeksiyon bölgeleri en azından 5 santimetre aralıklı olmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Dem İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Dem Plaza İnönü Mah. Kayışdağı Cad.
No:172 34755 Ataşehir, İstanbul
Tel:0 216 428 40 49
Fax:0 216 428 40 86

8. RUHSAT NUMARASI:

93

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 05.03.2013
Ruhsat Yenileme Tarihi: 07.10.2013

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: