

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

XEMBIFY® 4 g/20 ml SC kullanım için infüzyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İnsan normal immünoglobulin (SCIg) 4 g
(Saflık: En az %98'i immünoglobulin tip G'dir (IgG))

IgG alt sınıflarının dağılımı (yaklaşık değerler):

IgG₁ %62

IgG₂ %30

IgG₃ %4,3

IgG₄ %3,2

Maksimum IgA içeriği 160 mcg/mL'dir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Subkutanöz enjeksiyon için çözelti içeren flakon.

Çözelti berrak ya da hafif bulanık, renksiz veya açık sarı veya açık kahverengi renktedir.

XEMBIFY 280 ila 404 mOsmol/kg ozmolarite aralığına ve 4,1 ila 4,8 pH aralığına sahiptir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Aşağıdaki durumlarda erişkinler, çocuklar ve ergenlerde (0-18 yaş) replasman tedavisi:

- Antikor üretiminin bozulduğu primer immün yetmezlik (PİY) sendromları (bkz. Bölüm 4.4).
- Profilaktik antibiyotiklerin başarısız veya kontrendike olduğu kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarında hipogamaglobulinemi ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar.
- Multiple miyeloma (MM) hastalarında hipogamaglobulinemi ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar.

- Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) öncesi ve sonrasında hastalarda gelişen hipogamaglobulinemi.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Doz ve doz rejimi endikasyona bağlıdır.

Replasman tedavisi

Ürün subkutanöz yoldan uygulanmalıdır.

Replasman tedavisinde farmakokinetik ve klinik yanıtı bağlı olarak her bir hastada dozun bireysel olarak ayarlanması gerekli olabilir. Aşağıdaki doz rejimleri bir kılavuz olarak verilmiştir.

Doz rejimi en düşük 5-6 g/L serum IgG dip düzeyi (bir sonraki infüzyon öncesinde ölçülen) sağlamalıdır ve serum IgG düzeyinin yaşa uygun referans aralığı içinde olmasını amaçlamalıdır. En az 0,2 ila 0,5 g/kg (1 ila 2,5 mL/kg) vücut ağırlığı (va) yükleme dozu gerekli olabilir. Yükleme dozunun maksimum günlük doz 0,1 ila 0,15 g/kg va olacak şekilde birkaç güne bölünmesi gerekli olabilir.

Kararlı durum IgG düzeyleri elde edildikten sonra 0,4 ila 0,8 g/kg va aylık kümülatif doza ulaşmak için tekrarlayan aralıklarla (yaklaşık haftada bir kez) idame dozları uygulanmalıdır. Her bir doz farklı bir anatomik bölgeye uygulanmalıdır.

Dip düzeyler ölçülmeli ve enfeksiyon görülme sıklığı ile birlikte değerlendirilmelidir. Enfeksiyon oranını azaltmak için dozu artırmak ve daha yüksek dip düzeyleri hedeflemek gerekli olabilir.

Uygulama şekli

Sadece subkutanöz uygulama içindir.

Evde tedavi için subkutanöz infüzyon evde tedavi hizmetleri için hastalara rehberlik etme konusunda deneyimli bir sağlık çalışanı tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir. İmmünoglobulinlerin subkutanöz uygulamasına uyumlu infüzyon pompaları kullanılabilir. Hasta veya hastabakıcı infüzyon pompasının kullanımı, infüzyon teknikleri, tedavi günlüğü tutulması, ciddi advers reaksiyonların fark edilmesi ve bunların için alınması gerekli önlemler konusunda bilgilendirilmelidir.

XEMBIFY karın, uyluk, üst kol ve lateral kalçaya uygulanabilir.

Önerilen infüzyon hızı hastanın bireysel gereksinimlerine bağlıdır. İnfüzyon hızının ve bölge başına infüzyon hacminin ayarlanması hastanın tolerabilitesine bağlıdır.

Başlangıç hızı olarak 10 mL/saat/infüzyon bölgesi kullanılması önerilir. İyi tolere edilirse (bkz. Bölüm 4.4), uygulama hızı en az 10 dakikalık aralıklarla pediatrik hasta için maksimum 20 mL/saat/infüzyon bölgesi ve erişkin hasta için maksimum 25 mL/saat/infüzyon bölgesi olacak şekilde artırılabilir.

İki infüzyon için iyi tolere edilirse (bkz. Bölüm 4.4), infüzyon hızı kademeli olarak 35 mL/saat/infüzyon yeri düzeyine artırılabilir.

Eş zamanlı olarak birden fazla pompa kullanılabilir. Belirli bir bölge için infüze edilen ürün miktarı değişir. Bebekler ve çocuklarda, infüzyon yeri her 5-15 mL için değiştirilebilir. Erişkinlerde, 30 mL'nin üzerindeki dozlar hastanın tercihinine göre bölünebilir. Toplam infüzyon yeri sayısı için bir sınır yoktur. İnfüzyon yerleri arasında en az 5 cm uzaklık bulunmalıdır. İnfüzyon yerleri için rotasyon uygulanmalı ve kemik çıkıntılardan kaçınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediatric popülasyon:

Çocuklar ve ergenlerdeki (0-18 yaş) pozoloji erişkinlerden farklı değildir çünkü her bir endikasyon için pozoloji vücut ağırlığı tarafından belirlenir ve replasman tedavisi endikasyonlarından klinik sonuca göre ayarlanır.

XEMBIFY, 2 ila 16 yaş aralığında (dahil) PİY tanısı olan 43 pediatrik hastada değerlendirilmiştir, bu hastaların 28'ini 12 yaş ve altındaki hastalar oluşturmaktadır. Arzu edilen serum IgG düzeylerini sağlamak için spesifik pediatrik doz rejimi gerekli olmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Doz vücut ağırlığına göre verildiği ve yukarıda belirtilen durumların klinik sonucuna göre ayarlandığı için geriatrik popülasyonda dozun 18 ila 65 yaş arası hastalardaki dozdan farklı olmadığı değerlendirilmektedir.

Klinik çalışmalarda, XEMBIFY PİY bulunan 65 yaş ve üzeri 5 hastada incelenmiş ve arzu edilen serum IgG düzeylerini sağlamak için spesifik doz ayarlamaları gerekli olmamıştır.

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

XEMBIFY'nin güvenlilik ve etkililiği böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır. Bu hastalarda hekim gözetiminde dikkatle kullanılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya bölüm 6.1'de yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 4.4). XEMBIFY damar içine veya kas içine uygulanmamalıdır.

İnsan immün globuline karşı anafilaktik reaksiyon veya şiddetli sistemik reaksiyon bulunan hastalar.

IgA'ya karşı antikora sahip IgA eksikliği olan ve insan immün globulin tedavisine karşı aşırı duyarlılık öyküsü bulunan hastalar.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliği

XEMBIFY 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 XEMBIFY ile varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtlarla desteklenemez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

Bu tip ürünlerin enfeksiyöz 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 de mevcuttur.

Alınan önlemlerin HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüslere ve HAV gibi zarfsız virüslere karşı etkili önlemler olduğu düşünülmektedir. Parvovirüs B19 gibi zarfsız virüslere karşı önlemler sınırlı olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu gebelikte (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezlik ya veya artmış kırmızı kan hücresi üretimi (hemolitik anemi gibi) olan hastalarda zararlı olabilir.

Doktorlar bu ilacı hastalarına reçete etmeden veya uygulamadan önce hastaları ile bu ilacın risklerini ve faydalarını tartışmalıdır.

Gerekli olması halinde, hastalık yapıcı etkenlerin hastaya bulaşmasını önlemek için uygun aşılardan (Hepatit A, Hepatit B vb.) yaptırılması hekim tarafından önerilebilir.

İzlenebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini artırmak için uygulanan ürünün adı ve parti numarası açık bir şekilde kaydedilmelidir.

XEMBIFY yanlışlıkla bir kan damarına uygulanırsa, hastada şok gelişebilir.

Bölüm 4.2’de önerilen infüzyon hızı dikkatle takip edilmelidir. İnfüzyon boyunca hastalar yakından izlenmeli ve herhangi bir semptom için dikkatle gözlenmelidir.

Belirli advers reaksiyonlar ilk defa insan normal immünoglobulini alan hastalarda veya nadiren insan normal immünoglobulin ürünü değiştirildiğinde veya önceki infüzyondan itibaren uzun süre geçmiş ise daha sık oluşabilir.

Potansiyel komplikasyonlar sıklıkla şu şekilde önlenir:

- Başlangıçta ürünü yavaş infüzyon hızlarında uygulayarak (25 mL/saat/infüzyon bölgesi hızını aşmadan);
- İnfüzyon süresince hastaların herhangi bir semptom için dikkatle izlenmesi sağlanarak. Özellikle, daha önce insan normal immünoglobulini infüzyonu uygulanmamış, farklı

bir immünoglobulin ürünü uygulanmış ya da daha önceki infüzyondan sonra uzun süre geçmiş hastalar, olası advers belirtilerin tespit edilmesi için ilk infüzyon süresince ve infüzyondan sonraki ilk saat boyunca hastanede dikkatle izlenmelidir.

Diğ r tüm hastalar da uygulama sonrası en az 20 dakika izlenmelidir.

Advers reaksiyon görülmesi halinde, uygulama hızı azaltılmalı ya da uygulama durdurulmalıdır. Uygulanacak tedavi advers reaksiyonun tipine ve şiddetine bağlıdır. Alerjik veya anafilaktik tip reaksiyonlar uygulamanın hemen durdurulmasını gerektirir.

şok durumunda şok için standart tıbbi tedavi başlatılmalıdır.

Aşırı Duyarlılık

Gerçek alerjik reaksiyonlar nadirdir. Özellikle anti-IgA antik r ları bulunan hastalarda oluşabilir ve bu hastalara özellikle dikkat edilmelidir. Subkutanöz IgG  r nlerinin tek seçenek olduğu anti-IgA antikör bulunan hastalar, sadece yakından tıbbi gözetim altında XEMBIFY ile tedavi edilmelidir.

Nadiren, insan normal immünoglobulini, insan normal immünoglobulini ile önceki tedaviyi tolere etmiş hastalarda bile, anafilaktik reaksiyon ile kan basıncında düşüşe neden olabilir.

Tromboembolizm

Miyokard infarktüsü, inme, derin ven trombozu ve pulmoner emboli dahil arteriyel ve venöz tromboembolik olaylar immünoglobulin kullanımı ile ilişkilidir. İmmünoglobulin kullanımı öncesi hastalarda yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Trombotik olaylar için önceden var olan risklerin ( strojen kullanımı, ileri yaş, hipertansiyon, diyabet ve damar hastalığı veya trombotik olay öyküsü, edinilmiş veya kalıtsal trombofilik bozukluk bulunan hastalar, uzun süreli hareketsizlik bulunan hastalar, ciddi hipovolemisi bulunan hastalar ve kan viskozitesinde artışa yol açan hastalıkları bulunan hastalar) bulunduğu hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Hastalar nefes darlığı, eklemlerde ağrı ve şişlik, fokal nörolojik bozukluk ve göğüs ağrısı dahil tromboembolik olayların ilk semptomları hakkında bilgilendirilmeli ve semptomların başlaması durumunda hemen hekimleri ile iletişime geçmeleri önerilmelidir.

Aseptik Menenjit Sendromu (AMS)

Subkutanöz immünoglobulin tedavisi ile ilişkili olarak aseptik menenjit sendromunun meydana geldiği bildirilmiştir; semptomlar genellikle tedaviden birkaç saat sonra ile 2 gün arasında başlamaktadır. AMS kadınlarda erkeklerden daha fazla oluşabilir. AMS aşağıdaki belirti ve bulgular ile karakterizedir: şiddetli baş ağrısı, ense sertliği, sersemlik, ateş, fotofobi, bulantı ve kusma. AMS belirti ve bulguları sergileyen hastalarda menenjitin diğ r nedenlerinin dışlanması için BOS  alışmaları dahil tam bir nörolojik muayene yapılmalıdır. İmmünoglobulin tedavisinin sonlandırılması birkaç gün için AMS'de sekelsiz düzelme ile sonuçlanabilir. Hastalar AMS'nin ilk semptomları hakkında bilgilendirilmelidir. AMS yüksek dozlar ve/veya hızlı infüzyonda daha sık gelişebilir.

Böbrek disfonksiyonu/yetmezliği

Özellikle sükroz içerenlerde (XEMBIFY sükroz içermez) olmak üzere immün globulin tedavisi alan hastalarda şiddetli renal advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Bunlar akut böbrek yetmezliği, akut tübüler nekroz, proksimal tübüler nefropati ve ozmotik nefrozdan oluşur.

Renal komplikasyon riskini artıran faktörler daha öncesinde böbrek yetersizliğinin varlığı, diyabet, hipovolemi, nefrotoksik tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımı, 65 üzeri yaş, sepsis, hiperviskozite ve paraproteinemiden oluşur.

Böbrek yetmezliği bulunan hastaların yanı sıra önceden böbrek yetersizliği ve akut böbrek yetmezliği riski bulunan hastalar izlenmelidir.

Serolojik testler ile etkileşim

İmmünoglobulin infüzyonundan sonra pasif olarak transfer edilmiş birçok farklı antikorun hastanın kanında geçici olarak yükselmesi, serolojik testlerde yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir.

A, B, D gibi eritrosit antijenlerine karşı olan antikorların pasif geçişi, direkt antiglobulin testi (DAT; direkt Coombs testi) gibi eritrosit antikorları için bazı serolojik testlerle etkileşebilir. Yüksek dozlarda veya 0-dışı grupta hemoliz oluşabilir; bu nedenle izlem önerilir.

Bulaşıcı ajanlar

İnsan kanı veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan enfeksiyonları önlemek için standart önlemler arasında donör seçimi, bireysel bağışların ve plazma havuzlarının belirli enfeksiyon belirteçleri açısından taranması ve virüslerin inaktivasyonu/giderilmesi için etkili üretim adımlarının dahil edilmesi yer alır. Buna rağmen, insan kanı veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünler uygulandığında, enfeksiyöz etkenlerin bulaşma olasılığı tamamen dışlanamaz. Bu, bilinmeyen veya ortaya çıkan virüsler ve diğer patojenler için de geçerlidir. Alınan önlemler, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C (HCV) virüsü gibi zarflı virüsler ve zarfsız hepatit A virüsü (HAV) için etkili kabul edilir. Alınan önlemler, parvovirüs B19 gibi zarfsız virüslere karşı sınırlı bir değere sahip olabilir. Hepatit A veya parvovirüs B19'un immünoglobulinlerle bulaşmadığına dair güven verici klinik deneyimler vardır ve ayrıca antikor içeriğinin viral güvenliğe önemli bir katkı sağladığı varsayılmaktadır. XEMBIFY'nin bir hastaya her uygulanmasında, hasta ile ürünün partisi arasında bir bağlantının sürdürülebilmesi için ürünün adı ve parti numarasının kaydedilmesi şiddetle tavsiye edilir.

Pediyatrik popülasyon

Burada belirtilen uyarılar ve önlemler hem erişkinler hem de çocuklar için geçerlidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı atenüe virüs aşıları

İmmünoglobulin uygulaması kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve su çiçeği gibi canlı zayıflatılmış virüs aşılarının etkinliğini en az 6 hafta olmak üzere 3 aya kadar bozabilir. Bu ilacın uygulamasından sonra, canlı atenüe virüs aşısı uygulamak için 3 aylık bir süre geçmesi beklenmelidir. Kızamık için, bu durum 1 yıla kadar sürebilir. Bu nedenle kızamık aşısı uygulanan hastalarda antikor düzeyleri kontrol edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Burada belirtilen etkileşimler hem erişkinler hem de çocuklar için geçerlidir.

Geriatrik popölasyon:

Burada belirtilen etkileşimler yaşlı hastalar için de geçerlidir.

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

XEMBIFY'n çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Bu ürünün insan gebeliğinde kullanımına yönelik güvenliliği kontrollü klinik çalışmalarla ortaya konmamıştır; bu yüzden, hamile kadınlarda ve emziren annelerde dikkatli kullanılmalıdır.

İmmünoglobulin ürünlerinin plasentadan geçtikleri ve bu geçişin üçüncü trimesterde giderek arttığı gösterilmiştir. İmmünoglobulinlerle olan klinik deneyimlere göre gebelik seyrinde veya fetüs ve yeni doğan bebek üzerinde olumsuz etkilerin görülmesi beklenmez.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Bu nedenle gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

İmmünglobulinler anne sütüne geçer ve yeni doğanın mukozalarından girebilecek patojenlerden korunmasında yardımcı olabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İmmünoglobulinlerle olan klinik deneyimlere göre üreme yeteneği üzerinde zararlı bir etki beklenmez.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

XEMBIFY araç ve makine kullanımı üzerinde çok az etkiye (örneğin, sersemlik) sahiptir (bkz. Bölüm 4.8). Tedavi sırasında advers reaksiyon görülen hastalar araç ve makine kullanımı öncesi bu reaksiyonların düzelmesini beklemelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, kusma, alerjik reaksiyonlar, bulantı, artralji, kan basıncı düşüklüğü ve orta şiddette bel ağrısı gibi advers reaksiyonlar ara sıra görülür.

Seyrek olarak insan normal immünoglobulinleri daha önceki uygulamalarda herhangi bir aşırı duyarlılık görülmemiş olsa bile kan basıncında ani bir düşüşe ve izole vakalarda anafilaktik şoka neden olabilir.

İnfüzyon bölgesinde lokal reaksiyonlar: şişme, ağrı, kızarıklık, sertlik, lokal ısı artışı, kaşıntı, morarma ve döküntü sıklıkla oluşabilir.

Bulaşıcı ajanlara ilişkin güvenlik bilgisi için Bölüm 4.4'e bakınız.

Advers reaksiyonların listesi

XEMBIFY'ın güvenliliği yaşları 2 ila 72 arasında değişen, primer immün yetmezlik bulunan ve daha öncesinde IVIg/SCIg ile tedavi edilmiş 110 erkek ve kadın deneğin dahil edildiği iki prospektif, açık-etiketli, kontrollü olmayan, çok-merkezli faz 3 çalışmada araştırılmıştır. Deneklerin 49'u Kuzey Amerika çalışmasında ve 61'i Avrupa çalışmasında yer almıştı.

İki çalışmada 8 denek advers reaksiyonlar nedeniyle XEMBIFY tedavisini bırakmıştı; konjenital anomaliye bağlı aort kapak yetmezliği dışında bu advers reaksiyonları hepsi hafif veya orta şiddetli idi.

Aşağıdaki tablo MeDRA sistem organ sınıflamasına (SOC ve Tercih Edilen Terim Düzeyi) göre düzenlenmiştir.

Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır: 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). Her bir sıklık gruplandırmasında, advers reaksiyonlar azalan şiddete (tümü ciddi olmayan) göre sunulmaktadır.

Klinik çalışmalarda deneklerin %1 veya daha fazlasında ve infüzyon başına XEMBIFY ile Kaydedilen Advers Reaksiyonların Sıklığı

MedDRA Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Advers reaksiyon	Denek başına sıklık ^a (N=110 denek)	İnfüzyon başına sıklık ^b (N=4098 infüzyon)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Rinit	3 (%2,7) yaygın	4 (0,0010) yaygın olmayan
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	4 (%3,6) yaygın	4 (0,0010) yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare	3 (%2,7) yaygın	3 (0,0007) seyrek
	Bulantı	2 (%1,8) yaygın	2 (0,0005) seyrek
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Papül	2 (%1,8) yaygın	2 (0,0005) seyrek
	Kaşıntı	2 (%1,8) yaygın	2 (0,0005) seyrek
Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Artralji	3 (%2,7) yaygın	3 (0,0007) seyrek
	Sırt ağrısı	3 (%2,7) yaygın	3 (0,0007) seyrek
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Lokal infüzyon yeri reaksiyonu	35 (%31,8) çok yaygın	125 (0,0305) yaygın
	Yüksek ateş	2 (%1,8) yaygın	4 (0,0010) yaygın olmayan
Araştırmalar	Kan immünoglobulin G düşüklüğü	2 (%1,8) yaygın	2 (0,0005) seyrek

^a Denek başına sıklık enfeksiyonlar hariç XEMBIFY ile en azından nedensel ilişki olasılığı bulunan advers reaksiyonlar gözlenen denek sayısının toplam denek sayısına bölünmesi ile hesaplanmıştır.

^b İnfüzyon başına sıklık enfeksiyonlar hariç XEMBIFY ile en azından nedensel ilişki olasılığı bulunan advers reaksiyonlar ile ilişkili infüzyon sayısının toplam infüzyon sayısına bölünmesi ile hesaplanmıştır.

Satış sonrası deneyim

Aşağıdaki advers reaksiyonlar XEMBIFY’ın satış sonrası kullanımı sırasında tanımlanmış ve bildirilmiştir: eritem ve şişlik gibi lokal infüzyon bölgesi reaksiyonu, dispne, halsizlik, ağrı, bulantı ve baş ağrısı. Bu reaksiyonların sıklığını güvenilir bir biçimde hesaplamak her zaman mümkün değildir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda advers reaksiyonların sıklık, tip ve şiddetinin erişkinlerdeki ile aynı olması beklenmektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımının sonuçları bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmün serum ve İmmünoglobulinler: İmmünoglobulin, normal insan, damar dışı uygulama için.

ATC kod: J06BA01

Etki mekanizması

XEMBIFY bakteriyel, viral, parazitik ve mikoplazmal ajanlara ve bunların toksinlerine karşı geniş bir opsonize ve nötralize edici immünoglobulin G (IgG) antikorları spektrumu sağlar. Bu antikorların rolü ve XEMBIFY'nin etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır.

Farmakodinamik etkiler

İnsan normal immünoglobulini, enfeksiyon etkenlerine karşı geniş bir antikor dağılımına sahip immünoglobulin G (IgG) içerir.

İnsan normal immünoglobulini normal toplumda bulunan IgG antikorları içerir. Genellikle 1000 vericiden az olmayan sayıda vericinin toplanan plazma havuzlarından elde edilir. IgG alt sınıflarının dağılımı normal insan plazmasına benzer oranlardadır. Bu tıbbi ürünün yeterli dozları, düşük immünoglobulin G miktarlarını normal seviyelerine çıkarabilir.

PİY için klinik etkililik

Avrupa çalışmasında 2 ila 69 yaşları arasında olan, primer immün yetmezlik sendromlarına sahip toplam 61 denek XEMBIFY ile 52 hafta tedavi edilmişti. Her hafta uygulanan ortalama doz 125,5 mg/kg ve idi. Tedavi periyodunda ortalama 947,64 mg/dL konsantrasyon ile uzun süreli IgG dip düzeyleri sağlanmıştı. Deneklere toplam 3045 haftalık XEMBIFY infüzyonu uygulanmıştı. Ciddi bakteriyel enfeksiyonların yıllık oranı 0,017/denek (tek yönlü %99 üst güven sınırı: 0,036) olup oral antibiyotikler ile ayaktan tedavi edilen ve 4 gün içine düzelen pnömoni gözlenen bir hastayı yansıtıyordu.

Kuzey Amerika çalışmasında 2 ila 72 yaşları arasında olan, primer immün yetmezlik sendromlarına sahip toplam 49 denek XEMBIFY ile 24 hafta tedavi edilmişti. Her hafta uygulanan ortalama doz 178,9 mg/kg ve idi. Tedavi periyodunda ortalama 1244,84 mg/dl konsantrasyon ile uzun süreli IgG dip düzeyleri sağlanmıştı. Deneklere toplam 1053 haftalık XEMBIFY infüzyonu uygulanmıştı. Ciddi bakteriyel enfeksiyonların yıllık oranı 0,049/denek (tek yönlü %99 üst güven sınırı: 0,110) olup kedi ısırmasına bağlı sepsis bulunan bir deneki yansıtıyordu.

Pediyatrik popülasyon

XEMBIFY'nin güvenlilik ve etkililiği pediyatrik deneklerde gösterilmiştir. XEMBIFY 2-12 yaş (12 yaş dahil) arasında olan ve PİY bulunan 28 pediyatrik denekte ve 12 yaştan büyük ama 17 yaştan küçük olan ve PİY bulunan 15 pediyatrik denekte incelenmişti. Erişkin deneklere kıyasla farmakokinetik, güvenlilik ve etkililik profillerinde fark yoktu. Arzu edilen serum IgG düzeylerini sağlamak için pediyatrik hastalara spesifik dozlara gereksinim yoktu. PİY bulunan

erişkin ve pediatrik çalışma hastaları arasında farmakodinamik özellikler açısından fark gözlenmemiştir.

Avrupa İlaç Ajansı primer immün yetmezlikte preterm ve/veya term yeni doğanlar (0-27 gün) ve bebekler ve çocuklar (28 gün-23 ay) için pediatrik popülasyonun tüm alt sınıflarında XEMBIFY ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğundan muaf tutmuştur. Pediatrik kullanıma ilişkin daha fazla bilgi için bakınız Bölüm 4.2.

Geriatrik popülasyon

PİY bulunan 65 yaş üstü denekler ve 18-65 yaş arası denekler arasında güvenlik veya etkinlik açısından genel bir fark gözlenmemiştir. Klinik çalışmalarda XEMBIFY PİY bulunan 65 yaş üstü 5 denekte incelenmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

XEMBIFY'nin subkutanöz uygulaması sonrası, pik serum düzeyleri yaklaşık 3 gün sonra elde edilir.

Dağılım

Haftalık doz uygulaması

Avrupa'da XEMBIFY ile yapılan klinik çalışmada (n = 61) denekler 113 mg/kg va medyan haftalık dozla 52 haftalık bir dönemde uzun süreli IgG dip düzeyi (medyan 909,10 mg/dL) elde etmişti. XEMBIFY klinik çalışmasının verileri serum IgG dip düzeylerinin 400 ila 848 mg/kg va/4 hafta doz rejimleri ile devam ettirebildiğini göstermiştir.

Önceki Rejim ve SC Fazlar Sırasında Total IgG Kararlı Durum Dip Konsantrasyonlarının Özeti (IgG Popülasyonu)

	Önceki Rejim Fazı Sırasında (mg/dL)	SC Faz Sırasında Dip (mg/dL)	
İstatistik	Ortalama Dip ^a	Ortalama Dip ^b	Ortalama Dip Oranı, SC/Önceki Rejim
n	59	59	59
Ortalama ± SS	891,37 ± 165,943	947,64 ± 150,262	1,078 ± 0,1425
CV%	18,6	15,9	13,22
Medyan	874,00	909,10	1,050
Min, Maks	516,5, 1255,0	629,2, 1340,8	0,83, 1,54
Geometrik Ortalama	875,96	936,48	1,069

^a Önceki Rejim Fazında Ortalama Dip denekler ticari IgG replasman rejimi kullanırken dip konsantrasyonların ortalaması olarak hesaplanır.

^b Subkutanöz (SC) Fazda Ortalama Dip (XEMBIFY alırken) SC#17, SC#18, SC#20, SC#24, SC#28, SC#32, SC#36, SC#40, SC#44, SC#48, SC#52, ve SC#53 ziyaretlerindeki dip konsantrasyonların ortalaması olarak hesaplanır.

XEMBIFY farmakokinetiği PİY bulunan 27 hastada yapılan faz 3 etkililik ve güvenlik çalışmasında incelenmiştir. Farmakokinetik sonuçlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

XEMBIFY için Serum Total IgG Farmakokinetik Parametreleri (PK Popülasyonu)

İstatistik	Farmakokinetik Parametreler		
	EAA ₀₋₇ gün (h*mg/dL)	C _{maks} (mg/dL)	T _{maks} (h)
N	27	27	27
Ortalama (SS)	177445,7 (31081,89)	1126,6 (190,11)	50,78 (44,596)
CV%	18	17	87,8
Medyan	172369,0	1080,0	68,80
Min, Maks	132728, 250410	828, 1610	0,0, 166,8
Geometrik Ortalama	175002,1	1112,2	
Geometrik Ortalama için %90 GA	165652,5, 184879,5	1055,1, 1172,4	

GA= güven aralığı; CV = varyasyon katsayısı; SS = standart sapma

Haftada 1 kez, haftada 2 kez veya daha sık doz uygulaması (haftada 2 - 7 kez)

Haftada iki kez veya daha sık XEMBIFY doz uygulamasının farmakokinetik özellikleri PK-temelli modelleme ve simülasyon kullanılarak belirlenmiştir. Serum IgG konsantrasyon verileri PİY bulunan 95 farklı pediatrik ve erişkin denekten elde edilen 1841 örnekten oluşuyordu. Haftalık uygulama ile karşılaştırıldığında, PK modellemesi ve simülasyonu, XEMBIFY'nin haftalık dozun iki katı olarak iki haftada bir uygulanmasının, 2 haftalık bir aralığın tamamında üst üste binen IgG maruziyetiyle sonuçlanacağını öngörmüştür. Ayrıca, PK modellemesi ve simülasyon aynı toplam haftalık doz için haftada 2-7 uygulamanın (sık doz uygulaması) da tüm tedavi aralığı boyunca benzer IgG maruziyeti ile sonuçlandığını öngörmüştür.

Eliminasyon

IgG ve IgG-kompleksleri retiküloendotelyal sistem hücrelerinde yıkılır.

Pediatrik popülasyon

Erişkinler ile çocuklar arasında immünoglobulinlerin etkileri açısından teorik veya gözlenen fark yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

İmmünoglobulin insan vücudunun doğal bileşenleridir. Klinik-dışı veriler toksikoloji testlerine göre insanlar için özel bir risk ortaya koymamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Glisin
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilikle ilgili çalışma olmadığından bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

3 yıl

Flakon açıldıktan sonra çözeltinin hemen kullanılması önerilir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

XEMBIFY'ı *ambalajında ve çocukların göremeyeceği ve erişemeyeceği şekilde saklayınız.*

- Buzdolabında (2 °C – 8 °C) saklayın.
 - XEMBIFY son kullanma tarihinden önceki herhangi bir zamanda 6 aya kadar 25°C'nin altında saklanabilir.
 - Ürün buzdolabından çıkarıldıktan sonra karton kutu üzerindeki alana o gün itibarı ile 6 ay sonrası veya karton üzerinde basılı olan son kullanma tarihi (hangisi önce ise) olan "İmha Tarihi" yazılmalıdır.
 - Oda sıcaklığında saklanıyor ise ürün tekrar buzdolabına konmamalıdır. Ürünü "İmha Tarihine" kadar kullanın veya imha edin
- Dondurmayınız.
- Flakonu ışıktan korumak için karton ambalajında saklayınız.
- XEMBIFY flakondan enjektöre alındıktan sonra mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır.

Tıbbi ürünün ilk kez açılmasından sonraki saklama koşulları için bakınız Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Klorobütil gri tıpalı, alüminyum üst contalı, plastik kapaklı ve ambalajın sağlamlığını garanti eden emniyet bantlı şeffaf Tip II cam şişede 20 mL'lik çözelti.

Her bir ambalaj 1 flakon içermektedir.

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

Bu tıbbi ürün kullanımdan önce oda veya vücut sıcaklığına (20°C ila 37°C) getirilmelidir. Çalkalamayınız.

Uygulama öncesi ürün gözle incelenmelidir. Çözelti berrak ya da hafif bulanık, renksiz olmalı veya tortu bulunmamalıdır.

Kesilmiş veya açılmış ambalajları satın almayınız.

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

Kullanma talimatı

Sadece subkutanöz infüzyon içindir.

Kullanımdan önce oda veya vücut sıcaklığına (20°C ila 37°C) gelene kadar bekleyiniz.

Çalkalamayınız.

XEMBIFY uygulaması için aşağıdaki adımları takip edin ve aseptik teknik kullanınız.

1. Flakonu inceleyiniz: berraklık, renk ve son kullanma tarihini kontrol edin.
2. İnfüzyon için hazırlayınız:
Malzemeleri hazırlayınız: XEMBIFY flakon(lar), uygulama cihazları, keskin atık kutusu, hasta günlüğü ve infüzyon pompası.

Temiz bir çalışma alanı hazırlayın.

Ellerinizi yıkayınız.

3. Tıpanın orta bölümüne ulaşmak için flakonun koruyucu kapağını çıkarınız.
4. Tıpayı alkol ile silin ve kurumasını bekleyiniz.
5. Steril bir şırınga ve iğne kullanarak XEMBIFY’ı flakondan çekmek için hazırlayınız; XEMBIFY’ın çekilmesi için flakona önce eşdeğer miktarda hava enjekte edilmelidir. Daha sonra istenen miktarda XEMBIFY çekin. İstenen doza ulaşmak için birden fazla flakon gerekli ise bu adımı tekrar ediniz (Şekil 1).

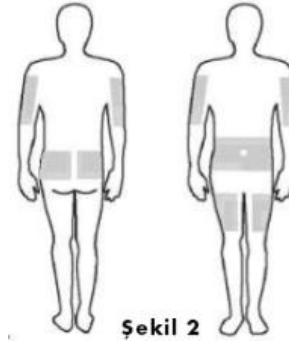


Şekil 1

6. Silikon kaplı şırıngaların neden olduğu partikül oluşumundan kaçınmak için XEMBIFY mümkün olduğunca çabuk kullanınız.
7. Pompa ve uygulama tüpünü hazırlamak için üreticinin talimatlarını takip ediniz. Tüp/iğneyi XEMBIFY ile doldurarak tüp veya iğnede hava kalmadığından emin olmak için uygulama tüpünü hazırlayınız.

8. Enjeksiyon bölgesi sayısı ve yerini seçiniz. Her bir uygulama için uygulama yerleri arasında rotasyon uygulayınız (Şekil 2).

XEMBIFY'ı karın, uyluk, üst kol, yanlar, sırt veya kalça yan kısmına infüze ediniz. Kemikli alanlara, skarlara, inflamasyon alanlarına, yüzeysel enfeksiyon ve kan damarlarına dikkat ediniz



Şekil 2

9. Enjeksiyon bölgesini merkezden dışa doğru dairesel hareketler yaparak antiseptik çözelti ile temizleyiniz. Enjeksiyon yerleri temiz, kuru olmalı ve aralarında en az 5 cm mesafe bulunmalıdır (Şekil 3).



Şekil 3

10. Deriyi iki parmağınızla yakalayın (en az 2,5 cm deri parçası) ve iğneyi 90 derecelik açı ile subkutanöz dokuya batırınız (Şekil 4).



Şekil 4

11. Her bir iğneyi yerleştirdikten sonra yanlışlıkla kan damarına girmediğinden emin olunuz. Steril şırıngayı uygulama tüpüne bağlayınız ve pistonu geri çekin ve kan görüyorsanız iğne ve uygulama tüpünü çıkarınız ve imha ediniz (Şekil 5).



Şekil 5

12. Yeni bir iğne, uygulama tüpü ve yeni infüzyon bölgesi kullanarak hazırlık ve iğne yerleştirme adımlarını tekrarlayınız. İğneyi bölge üzerine gazlı bez veya şeffaf örtü uygulayarak sabitleyiniz.

13. İlk iki infüzyon için infüzyon hızı infüzyon bölgesi başına 10 ml/saat olarak başlamalıdır. İyi tolere edilirse ve yan etki yaşanmazsa (bkz. Bölüm 4.4), hız 10 dakika aralıklar ile çocuklar ve ergenlerde infüzyon bölgesi başına maksimum 20 ml/saat ve erişkinlerde infüzyon bölgesi başına maksimum 25 mL/saat olacak şekilde artırılabilir. İkinci infüzyon iyi tolere edilirse, infüzyon hızı kademeli olarak infüzyon bölgesi başına 35 mL/saat düzeyine dek artırılabilir.

Tüm yaşta hastalar için infüzyon yerleri arasında en az 5 cm mesafe olduğundan emin olun. Infüzyon bölgesi sayısı sağlık çalışanının kararına bırakılmıştır.

Erişkinlerde, 30 mL'nin üzerindeki dozlar hastanın tercihine göre bölünebilir. İnfüzyon yerinin sayısına ilişkin bir sınır yoktur.

Çocuklarda spesifik bir XEMBIFY dozu (mg/kg vücut ağırlığı için erişkinlere kıyasla daha düşük toplam hacme gereksinim duyabilir. Sağlık çalışanı çocuğun gereksinimlerine bağlı olarak hedef dozu sağlamak için çocuklarda daha küçük hacim/bölge ve/veya daha az infüzyon bölgesi seçebilir.

Kullanılacak infüzyon bölgesi sayısını elde etmek için XEMBIFY'n toplam doz hacmi istenen hacme bölünür.

14. İnfüzyon bilgisini (lot sayısı, son kullanma tarihi, doz, tarih, zaman, infüzyon bölgesi, yan etkiler) hasta tedavi kayıtlarına veya infüzyon kaydına ekleyiniz.
15. İğneleri ve infüzyon hatlarını uygun bir atık kabına atın. İnfüzyon pompasının saklanması için üreticinin talimatlarını takip ediniz.
16. Kısmen kullanılmış flakonları imha ediniz.

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 29
Fax:0 216 428 40 86

8. RUHSAT NUMARASI

2025/674

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.12.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ