



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı :
Konu : İmmünoglobulin içeren intravenöz ürünler hk

DOSYA

İlgi: 27.04.2018 tarihli ve E.79754 sayılı sendika-dernek duyurumuz.

İmmünoglobulin içeren intravenöz ürünler ile ilgili 27.04.2018 tarihli E.79754 sayılı sendika-dernek kararı güncellenmiştir. İmmünoglobulin içeren intravenöz ürünlere ait Kısa Ürün Bilgisi ve Kullanma Talimatının ilgili bölümlerinin aşağıda belirtilen şekilde düzenlenmesi gerekmektedir. **İşbu duyuru subkütan olarak uygulanan immünoglobülin içeren ürünleri kapsamamaktadır.**

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 aşılarına en az 2 kat artış sağlanamaması

2. İmmünomodülatuar etki için;

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

Pozoloji ve uygulama şekli:

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

Pozoloji ve uygulama sıklığı endikasyonlara göre değişir.

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

Primer immün yetmezliklerde replasman tedavisi:

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





T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

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 immüoglobulin 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 yanıtı bağlı olarak (ör, enfeksiyon sıklığı) daha yüksek kararlı serum düzeylerinin sağlanması amacıyla doz ve/veya doz aralığının ayarlanması düşünülebilir.

Sekonder immün yetmezlikte replasman tedavisi:

Sekonder immün yetmezlikte replasman tedavisinde tavsiye edilen doz 3-4 haftada bir uygulanan 0,2-0,4 g/kg'dır.

Primer immün trombositopenide:

İki alternatif doz şeması vardır:

- Birinci gün 0,8-1 g/kg dozunda uygulanır; doz, 3 gün içerisinde bir kez tekrarlanabilir veya
- 2-5 gün süreyle 0,4 g/kg/gün dozunda uygulanır.

Relaps olduğunda tedavi tekrarlanabilir.

Guillain Barré Sendromu:

5 gün süreyle 0,4 g/kg/gün dozunda uygulanır.

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

Myastenia Gravis:

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

Pediyatrik popülasyon

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

Uygulama Şekli:

İntravenöz yoldan uygulanır.





T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

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 hastalarla ilişkin ek bir bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon: Yukarıda bahsedilen her durumda pozoloji vücut ağırlığına göre ve klinikte alınan yanıtı 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)

Yukarıda belirtilen değişikliklerin yansıtıldığı ürünlere ait KÜB/KT başvurularının incelenmek üzere işbu sendika dernek kararı yayın tarihi itibariyle **1 ay içerisinde Farmakolojik Değerlendirme Birimi'ne sunulması**, ruhsatlandırma süreci devam eden ürünlere ait başvuruların Ruhsatlandırma Birimi'ne sunulması, ruhsat başvurusu yapılacak ürünler için işbu duyurunun dikkate alınması gerekmektedir. Söz konusu başvuruların **Klinik Değerlendirme Birimi'ne yapılmaması** hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim

Doç. Dr. Tolga KARAKAN
Kurum Başkanı V.

Dağıtım:

Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği
İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası
Türkiye İlaç Sanayi Derneği
Gelişimci İlaç Firmaları Derneği
Sağlık Ürünleri Derneği
İlaç, Eczacılık, Sağlık Bilim ve Teknolojileri Vakfı





T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 77893119-000-
Konu : İmmunoglobulin İçeren İntravenöz
Preparatlar

DOSYA

İmmunoglobulin içeren intravenöz ürünler ile ilgili olarak Kurumumuz “Beşeri Tıbbi Ürün Klinik Değerlendirme Komisyonu” tarafından alınan karar doğrultusunda, **2203.2017 tarihli E.65249 sayılı** sendika-dernek kararı güncellenmiştir. *İmmunoglobulin* içeren intravenöz ürünlere ait Kısa Ürün Bilgilerinin ve Kullanma Talimatının ilgili bölümleri aşağıda belirtilen şekilde düzenlenmesi gerekmektedir.

Terapötik Endikasyonlar:

1. İmmün yetmezlik durumlarında replasman tedavisi için;
 - a) Antikor üretiminin bozulduğu primer (Konjenital) immün yetmezliklerde
 - b) Kronik Lenfositik Lösemi tanısı olup, hipogammaglobulinemisi bulunan ve profilaktik antibiyotiklerin yetersiz kaldığı, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda,
 - c) Multipl Miyelom tanısı olup hipogammaglobulinemisi bulunan ve pnömokok immünizasyonun yetersiz kaldığı tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda,
 - d) Konjenital AIDS ve tekrarlayan enfeksiyonların görüldüğü çocuklar ve adölesanlarda,
 - e) Allogenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrasında hipogammaglobulinemi gelişen olgularda
2. İmmünomodülatuar etki için;
 - 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 demiyenilizan Polinöröpatinin Akut tedavisinde (KIDP)
 - f) Bulber tutulumu olan Mysentenia Gravis tedavisinde uygulanır.

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 olarak ayarlanması gerekebilir. Bir rehber olarak aşağıdaki doz şemaları verilmektedir.

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 yanıtı bağli olarak (ör, enfeksiyon sıklığı) daha yüksek kararlı serum düzeylerinin sağlanması amacıyla doz ve/veya doz aralığının ayarlanması düşünülebilir.

Kronik Lenfositik Lösemi tanısı olup, hipogammaglobulinemisi bulunan ve profilaktik antibiyotiklerin yetersiz kaldığı, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda,

Multipl Miyelom tanısı olup hipogammaglobulinemisi (IgG<500 mg/dL) bulunan ve pnömokok immünizasyonun yetersiz kaldığı tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda,

Konjenital AIDS ve tekrarlayan enfeksiyonların görüldüğü çocuklar ve adölesanlarda;

Tavsiye edilen doz 3-4 haftada bir uygulanan 0,2-0,4 g/kg dır.

Allojenik kök hücre nakli sonrası bakteriyemi ve tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonu olup, IgG düzeyi <400 mg/dl olan hastalarda;

Tavsiye edilen doz 3-4 haftada bir uygulanan 0,2-0,4 g/kg dır. Kararlı serum düzeyleri 500 mg/dL üzerinde tutulmalıdır.

Primer immün trombositopeni

İki alternatif doz şeması vardır:

- Birinci gün 0.8-1 g/kg dozunda uygulanır; doz, 3 gün içerisinde bir kez tekrarlanabilir.
- 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 2g/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.

Pediyatrik popülasyon

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

Uygulama Şekli:

İntravenöz yoldan uygulanır.

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 arttırılabilir (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 (PID) 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 seyretilme gerekli olursa IVIG, 50 mg/mL'lik son konsantrasyona ulaşana kadar (%5 immünglobulin) %5 glukoz çözeltisi ile seyretililebilir. Seyretilme konusunda ayrıntılı bilgi için Bölüm 6.6.'ya bakınız.

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

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 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)

Tarafımıza yapılmış/yapılacak olan ruhsat, KÜB/KT başvurularında yukarıda belirtilen hususlarla ilgili Sendika/Derneğin üyesi firmalara gerekli bilgilendirmenin yapılmasını ve “İmmunoglobulin içeren parenteral ürünlerin” ruhsatına sahip firmalar tarafınca konu ilgili **01.06.2018** tarihine kadar yukarıda belirtilen gerekliliklerin birebir yerine getirildiği KÜB-KT örnekleri ile **“Klinik Değerlendirme Birimi’ne”** başvurulması gerektiği hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Hakkı GÜRSÖZ
Kurum Başkanı

Dağıtım:

Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği
İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası
Türkiye İlaç Sanayi Derneği
Gelişimci İlaç Firmaları Derneği
Sağlık Ürünleri Derneği

