

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

KIOVIG 5 g/50 mL IV infüzyon/SC kullanım için çözelti içeren flakon

Steril

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 mL çözelti içinde:

İnsan normal immüoglobulini (IVIg) 100 mg*

* En az % 98'i IgG içeren insan kaynaklı protein içeriğine karşılık gelir.

Her 50 ml'lik flakon 5 g insan normal immüoglobulini içermektedir.

IgG alt sınıflarının dağılımı (yaklaşık değerler):

IgG₁ ≥ % 56,9

IgG₂ ≥ % 26,6

IgG₃ ≥ % 3,4

IgG₄ ≥ % 1,7

İmmüoglobulin A (IgA) içeriği maksimum 140 mikrogram/mL'dir.

İnsan donörlerden toplanan plazmadan üretilmiştir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

İntravenöz ve subkutan infüzyon için çözelti

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

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

1. İmmün yetmezlik durumlarında replasman tedavisi için;

- Antikor üretiminin bozulduğu primer (Konjenital) immün yetmezliklerde,
- 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 aşılara en az 2 kat artış sağlanamaması.

2. İmmünomodülatuar etki için;

- a) Kanama riski yüksek olan veya cerrahi müdahale öncesi trombosit sayısının hızla yükseltilmesi gereken immün trombositopeni (İTP) olgularında,
- b) Guillain-Barré sendromunda,
- c) Kawasaki hastalığında,
- d) Multifokal motor nöropati hastalığında,
- e) Kronik Enflamatuar Demiyenilizan Polinoröpatinin tedavisinde (KIDP),
- f) Bulber tutulumu olan Mysentenia 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 yanıtına bağlı olarak dozun bireysel şekilde ayarlanması gerekebilir.

Primer immün yetmezliklerde replasman tedavisi:

Doz, bir sonraki infüzyondan önce ölçülen serum IgG düzeyinin en az 500-600 mg/dL düzeyinde kararlı olarak sürdürülmesini sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. Bu dengenin sağlanabilmesi için tedavinin başlangıcından itibaren 3-6 ay gereklidir. Önerilen başlangıç dozu bir seferde verilen 0,4-0,8 g/kg infüzyonu takiben her 3-4 haftada bir uygulanan en az 0,2 g/kg'dır.

Serum immünoglobulin düzeyinin 500-600 mg/dL olacak şekilde sabit tutulabilmesi için gereken doz ortalama 0,2-0,8 g/kg düzeyindedir. Kararlı serum düzeyi sağlandıktan sonra doz aralığı 3 ile 4 hafta arasında değişir.

Hastanın klinik yanıtı ile birlikte kararlı serum düzeyleri ölçülmeli ve değerlendirilmelidir. Klinik yanıtına 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 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 alınmaması durumunda 3 haftada bir 1 g/kg total doz 1-2 günde verilir ve 2 ay sonunda yanıt alınmazsa tedavi kesilir.

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

Myastenia Gravis:

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

Pediyatrik popülasyon

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

Subkutan uygulamalar için doz önerileri aşağıdaki şekilde özetlenmiştir:

| Doz | Başlangıçtaki infüzyon hızı | İdame infüzyon hızı |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">Başlangıç dozu, uygulanmakta olan intravenöz dozun, intravenöz dozlar arasında kalan hafta sayısına bölünmesinden çıkan dozun 1,37 ile çarpılmasıyla bulunur.İdame dozu klinik yanıt ve hedeflenen çukur IgG düzeyine göre belirlenir. | <u>Vücut Ağırlığı 40 kg ve üzeri:</u> Saatte 20 mL/bölge olacak şekilde 30 mL/bölge <u>Vücut Ağırlığı 40 kg altı:</u> Saatte 15 mL/bölge olacak şekilde 20 mL/bölge | <u>Vücut Ağırlığı 40 kg ve üzeri:</u> Saatte 20-30 mL/bölge olacak şekilde 30 mL/bölge <u>Vücut Ağırlığı 40 kg altı:</u> Saatte 15-20 mL/bölge olacak şekilde 20 mL/bölge |

İmmünglobulin uygulama sıklığı ve dozu hastadan hastaya değişebileceğinden, dozu IgG düzeylerine ve klinik yanıtı göre ayarlayınız.

İntravenöz uygulamada optimum çukur serum IgG düzeylerini belirlemek için yapılmış randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Hastada planlı bir dozun uygulanmaması durumunda, kaçırılan bu doz en kısa zamanda uygulanmalı ve uygun olan durumlarda 3 ya da 4 haftada bir uygulamaya devam edilerek planlanmış tedavi şeması tamamlanmalıdır.

Subkutan uygulama sırasındaki doz ayarlamalarında yol göstermesi için, intravenöz tedaviden subkutan uygulamaya geçmeden önce, hastadaki çukur serum IgG düzeylerini ölçünüz. İlk subkutan doza, son yapılan intravenöz uygulamadan yaklaşık bir hafta sonra başlayınız.

Subkutan uygulamada doz ayarlaması

Klinik çalışmalardan elde edilen veriler, doz ayarlaması yapılarak intravenöz uygulamayla kıyaslanabilir bir eğri altı kalan alan (EAA) sağlayabilecek şekilde haftalık subkutan uygulamalara devam edilirken, çukur IgG düzeylerindeki beklenen artışın, stabil intravenöz tedavideki en son çukur düzeyden yaklaşık 281 mg/dL kadar yüksek olduğunu göstermektedir. Subkutan uygulamada hedef çukur IgG düzeyleri hesaplariken, son yapılan intravenöz tedavi sonrası sağlanan çukur IgG düzeylerine 281 mg/dL ekleyiniz.

Doz ayarlamalarında yol göstermesi açısından, hastada hedeflenen çukur IgG düzeyleri ile subkutan tedaviyle sağlanan çukur IgG düzeyleri arasındaki farkı hesaplayınız. Hesapladığınız bu rakamı ve bu rakama karşılık gelen hastanın vücut ağırlığının kilogramı başına artırılması (ya da azaltılması) gereken haftalık dozu (mL cinsinden) aşağıdaki tablodaki sütunlardan bulabilirsiniz. Ölçülen ve hedeflenen çukur IgG düzeyleri arasındaki fark 100 mg/dL'den az ise doz ayarlamasına gerek yoktur. Buna rağmen doz ayarlamasında hastanın klinik yanıtı en önemli ölçüt olmalıdır.

Tablo: Hedeflenen çukur IgG düzeyleri için KIOVIG'in haftalık dozundaki ayarlamalar^a

| Hedeflenen çukur IgG düzeyleri ile sağlanan çukur IgG düzeyleri arasındaki fark | | | | |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Vücut ağırlığı | 100 mg/dL | 200 mg/dL | 300 mg/dL | 400 mg/dL |
| 10 kg | 2 ml | 4 ml | 6 ml | 8 ml |
| 20 kg | 4 ml | 8 ml | 11 ml | 15 ml |
| 30 kg | 6 ml | 11 ml | 17 ml | 23 ml |
| 40 kg | 8 ml | 15 ml | 23 ml | 30 ml |
| 50 kg | 9 ml | 19 ml | 28 ml | 38 ml |
| 60 kg | 11 ml | 23 ml | 34 ml | 45 ml |
| 70 kg | 13 ml | 26 ml | 40 ml | 53 ml |
| 80 kg | 15 ml | 30 ml | 45 ml | 60 ml |
| 90 kg | 17 ml | 34 ml | 51 ml | 68 ml |
| 100 kg | 19 ml | 38 ml | 57 ml | 75 ml |
| 110 kg | 21 ml | 42 ml | 62 ml | 83 ml |
| 120 kg | 23 ml | 45 ml | 68 ml | 91 ml |
| 130 kg | 25 ml | 49 ml | 74 ml | 98 ml |
| 140 kg | 26 ml | 53 ml | 79 ml | 106 ml |

^a Nomogram metoduna 5,3 kg/dL'lik bir eğim ile lineer yaklaşırma yöntemi kullanılarak oluşturulmuştur.

Örnek 1: 80 kg ağırlığındaki bir hastada ölçülen çukur IgG düzeyi 800 mg/dL ve hedeflenen çukur IgG düzeyi 1000 mg/dL olduğunda aradaki fark 200 mg/dL'dir. Haftalık doz 30 mL (3 g) **arttırılmalıdır**.

Örnek 2: 60 kg ağırlığındaki bir hastada ölçülen çukur IgG düzeyi 1000 mg/dL ve hedeflenen çukur IgG düzeyi 800 mg/dL olduğunda aradaki fark 200 mg/dL'dir (800-1000 mg/dL). Haftalık doz 23 mL (2,3 g) **azaltılmalıdır**.

Uygulama şekli:

İntravenöz veya subkutan yoldan uygulanır.

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

Tablo: Subkutan uygulamada uygulama hızları

| | Vücut ağırlığı 40 kg ve üzeri: | Vücut ağırlığı 40 kg altı: |
|-------------|---|---|
| Başlangıçta | Saatte 20 mL/bölge olacak şekilde 30 mL/bölge | Saatte 15 mL/bölge olacak şekilde 20 mL/bölge |
| İdamede | Saatte 20-30 mL/bölge olacak şekilde 30 mL/bölge | Saatte 15-20 mL/bölge olacak şekilde 20 mL/bölge |

Subkutan uygulama bölgelerinin seçimi: KIOVIG'in subkutan infüzyonu için önerilen bölgeler karın, uyluk, kolun üst bölgeleri veya bel bölgesidir. İnfüzyon bölgeleri seçilirken kemik çıkıntılarında kaçınılmalı ve uygulamalar birbirinden en az 5-6 cm uzağa yapılmalıdır. Uygulama bölgeleri haftalık olarak değiştirilmelidir.

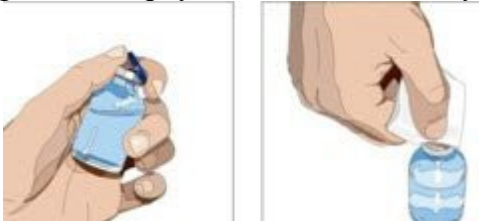
Her bir bölgeye uygulanacak hacim: Gereken bölge sayısını belirlemek için, hastanın vücut ağırlığına göre, yukarıdaki tabloya göre hesaplanan haftalık doz (mL) 30 ya da 20'ye bölünmelidir. Çok iğneli uygulama setleri kullanılarak birden fazla uygulama bölgesine eş zamanlı infüzyon yapılarak toplam uygulama süresi kısaltılabilir.

Vücut ağırlığı 40 kg ve üzeri olanlarda infüzyon hızı: Eğer birden fazla infüzyon bölgesi kullanılacaksa, infüzyon pompasındaki uygulama hızı bir bölge için olan uygulama hızının, uygulamanın yapılacağı bölge sayısı ile çarpılmasıyla bulunur (örneğin 30 mL x 4 bölge = 120 mL/saat). Eş zamanlı uygulama yapılacak bölge sayısının 8 ve maksimum infüzyon hızının 240 mL/saat ile sınırlandırılması gerekir.

Vücut ağırlığı 40 kg altı olanlarda infüzyon hızı: Eğer birden fazla infüzyon bölgesi kullanılacaksa, infüzyon pompasındaki uygulama hızı bir bölge için olan uygulama hızının, uygulamanın yapılacağı bölge sayısı ile çarpılmasıyla bulunur (örneğin 20 mL x 3 bölge = 60 mL/saat). Eş zamanlı uygulama yapılacak bölge sayısının 8 ve maksimum infüzyon hızının 160 mL/saat ile sınırlandırılması gerekir.

Subkutan uygulama için talimatlar: Hastaları aşağıdaki işlemleri yapması için bilgilendiriniz:

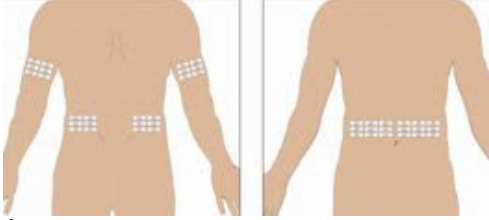
- 1. Aseptik teknik -** KIOVIG'i kullanıma hazırlarken ve uygularken aseptik teknik kullanınız.
- 2. Parçaları birleştiriniz -** Temiz bir yerde subkutan uygulama için gerekli tüm parçaları bir araya getiriniz: KIOVIG flakonları, yardımcı malzemeler, kesici atık kutusu ve pompa. Eğer uygulayacağınız KIOVIG zaten bir torbaya toplanmışsa Madde 5'e ilerleyiniz.
- 3. Ürünün hazırlanması -** Flakonların koruyucu kapaklarını çıkararak tıparları görünür hale getiriniz. Tıpayı alkolle silerek kuruyana kadar bekleyiniz.



4. **KIOVIG'in flakonlardan çekilmesi** - Steril bir enjektörün ucuna iğnesini takarak, haznesine kullanacağınız ilaç miktarı kadar hava çekiniz. Havayı flakon içine enjekte ederek kullanacağınız miktarda KIOVIG'i enjektöre çekiniz. Uygulanacak doz için birden fazla flakon kullanmanız gerekiyorsa bu aşamayı tekrarlayınız.



5. **İnfüzyon pompası ve setlerin hazırlanması** - Eğer kullanacaksanız pompa ve uygulama setlerinin üreticisinin talimatlarına uyunuz. Set ve iğnelerin içinden sıvı geçirerek içindeki havanın boşaltıldığından emin olunuz.
6. **İnfüzyon bölgelerini seçiniz** - Toplam dozun hacmine göre infüzyon yapılacak bölge sayısına karar veriniz. Maksimum hacim ve infüzyon hızları için yukarıdaki "Uygulama şekli" bölümüne bakınız. KIOVIG'in subkutan infüzyonu için önerilen bölgeler karın, uyluk, kolun üst bölgeleri veya bel bölgesidir (Bkz. Aşağıdaki şekil). İnfüzyonu uygulayacağınız bölgeleri seçerken birbirlerinden en az 5-6 cm uzak ve kemik çıkıntısı olmayan bölgeleri seçtiğinizden emin olunuz.



7. **İnfüzyon bölgesinin(lerinin) temizlenmesi** - Deriyi, uygun bir antiseptikle (örneğin alkollü bir ped ile), ilacın uygulanacağı bölgenin merkezinden başlayıp çevreye doğru dairesel hareketlerle temizleyiniz. Antiseptiğin kurummasını bekleyiniz.

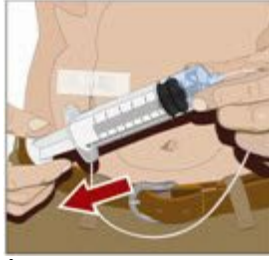


8. **İğneyi uygulayınız** - KIOVIG'in deri altına uygulanmasını sağlayabilecek uzunlukta iğne seçtiğinizden emin olunuz. Derinizi iki parmağınız arasında en az 2,5 cm'lik bir deri parçası kalacak şekilde tutunuz. İğneyi 90 derece açıyla derinize saplayınız. İğneyi sabitleyiniz.

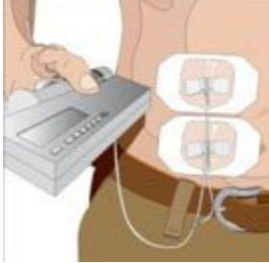


9. **İğnelerin doğru yerleştirildiğinden emin olunuz** - İnfüzyona başlamadan önce, her bir iğnenin doğru yerleştirilmiş olduğundan ve damarın delinmemiş olduğundan emin olunuz. Enjektörün pistonunu yavaşça geri çekerek kan gelip gelmediğini kontrol edin. Kan görürseniz iğneyi çıkararak atınız. Yeni bir infüzyon bölgesine, yeni bir iğne setiyle

uygulama için set içinden yeniden sıvı geçirme ve iğneyi uygulama aşamalarını tekrarlayınız.



10. İğneyi deriye sabitleyin - İğne(leri), bölgenin üzerine steril koruyucu pansuman uygulayarak sabitleyin.



11. KIOVIG infüzyonuna başlayın - Pompayı çalıştırmak için üreticisinin talimatlarına uyun.

12. İnfüzyonu kaydedin - KIOVIG flakonu üzerindeki kendinden yapışkanlı seri numarası ve son kullanma tarihini içeren etiketi çıkararak, kullanılan serileri not etmek için tuttuğunuz tedavi defterine yapıştırın. Tedavi defterini, tedavinin uygulandığı tarih, saat, doz, kullanılan ilacın etiketi ve her bir infüzyondan sonra görülen reaksiyonları kaydederek güncel tutunuz.

13. İğne setini çıkarınız - İnfüzyon tamamlanınca, iğne setini çıkarın ve iğneyi uygulamış olduğunuz bölgeye küçük bir parça gazlı bezle hafifçe baskı uygulayın ve koruyacak şekilde kapatın. Kullanılmayan çözeltileri ve tek kullanımlık malzemeleri yerel yasal düzenlemeler çerçevesinde atınız.

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 adolesanlarda (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

Etkin madde veya bölüm 6.1’de yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

İnsan immünoglobulinlerine karşı aşırı duyarlılık; özellikle IgA’ya karşı antikor bulunan hastalar.

IgA içeren ürün uygulandığında anafilaksi ile sonuçlanabilecek, IgA’ya antikor geliştiren seçici IgA eksikliği olan hastalar.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İnfüzyon reaksiyonu

Belirli ciddi advers reaksiyonlar (baş ağrısı, sıcak basması, üşüme, miyalji, hırıltılı solunum, taşikardi, bel ağrısı, bulantı ve hipotansiyon gibi) infüzyon hızıyla ilişkili olabilir. “4.2. Pozoloji ve uygulama şekli” bölümünde önerilen infüzyon hızına hassasiyetle uyulmalıdır. İnfüzyon süresince hastalar herhangi bir semptomun gelişmesi açısından monitorize edilmeli ve dikkatle izlenmelidir.

Aşağıdaki durumlarda belirli advers reaksiyonlar daha sık görülebilir:

- Yüksek infüzyon hızında uygulama
- İlk kez insan normal immünoglobulini uygulanacak hastalarda veya nadiren, kullanılan insan normal immünoglobulin preparatı değiştirilmiş ya da en son uygulamadan sonra uzun bir süre geçmiş hastalarda
- Tedavi edilmemiş enfeksiyonu veya altta yatan kronik inflamasyonu olan hastalarda.

Kullanım önlemleri

Hastalarda olası komplikasyonlar genellikle şu şekilde önlenir:

- Başlangıçta preparat yavaş infüzyon ile uygulanarak (saatte 0,5 mL/kg/saat), hastaların insan normal immünoglobulinine karşı duyarlı olup olmadıklarından emin olunmalıdır.
- Hastaların infüzyon süresince herhangi bir semptom açısından dikkatle izlendiğinden emin olunmalıdır. Özellikle, daha önce insan normal immünoglobulini infüzyonu uygulanmamış, farklı bir IVIg preparatı 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. 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 izlenmesi
- Serum kreatinin düzeylerinin izlenmesi
- Tromboz belirti ve semptomlarının izlenmesi
- Hiperviskozite riski bulunan hastalarda kan viskozitesinin izlenmesi

- Beraberinde kıvrım diüretiklerin kullanımından kaçınılması (bkz. Bölüm 4.5)

Advers reaksiyon görülmesi halinde, uygulama hızı azaltılmalı ya da uygulama durdurulmalıdır. Uygulanacak tedavi advers reaksiyonun tipine ve şiddetine bağlıdır.

Diabetes mellitus hastaları için KIOVIG'in daha düşük konsantrasyonlara seyreltilmesi gerekiyorsa, seyreltme işlemi için %5 glukoz çözeltisi kullanımı konusu tekrar değerlendirilmelidir.

Aşırı duyarlılık

Aşırı duyarlılık reaksiyonları nadirdir.

Aşağıdaki hastalarda aşırı duyarlılık gelişebilir:

- Anti-IgA antikoru olan, tespit edilemeyen IgA hastalarında
- Daha önce insan normal immünoglobulin tedavisi uygulanmış ve tedaviyi tolere edebilmiş hastalarda.

Şok durumunda, şok için standart medikal tedavi uygulanmalıdır.

Tromboembolizm

IVIg uygulaması ile yüksek riskli hastalarda immünoglobulinin yüksek akış hızı nedeniyle kan viskozitesinde görülen göreceli artışa bağlı olduğu düşünülen miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olaylar (inme dahil), pulmoner emboli ve derin ven trombozu gibi tromboembolik olaylar arasında bağlantıyı gösteren klinik kanıtlar mevcuttur. Obez hastalarda ve tromboembolik olay açısından risk faktörlerini taşıyan hastalarda (ateroskleroz öyküsü, multipl kardiyovasküler risk faktörleri, ileri yaş, bozulmuş kalp debisi, hipertansiyon, östrojen kullanımı, diabetes mellitus ve vasküler hastalık ya da trombotik atak öyküsü olan hastalar, edinsel ya da kalıtsal trombofilik bozukluğu olan hastalar, hiperkoagulabilite bozuklukları olan hastalar, uzun sürelerle immobilize olan hastalar, ağır hipovolemisi bulunan hastalar, kan viskozitesinin artmış olduğu hastalıkları olan hastalar, kalıcı vasküler kataterli hastalar ve yüksek doz ve hızlı infüzyon uygulanan hastalar gibi) IVIg reçetelenip infüzyonu uygulanırken dikkatli hareket edilmelidir.

IVIg tedavisi alan hastalarda hiperproteinemi, serum viskozitesinin artması ve bunu izleyen psödohiponatremi oluşabilir. Bu hastalarda gerçek hiponatremi tedavisi başlatılması (yani serumdaki serbest suyun azaltılması) serum viskozitesini daha da arttırabileceğinden ve bu nedenle tromboembolik olaylara öncülük edebileceğinden dolayı, bu durum hekim tarafından göz önünde bulundurulmalıdır.

Tromboembolik advers olaylar açısından riskli hastalarda IVIg preparatları uygulanabilir en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır.

Akut böbrek yetmezliği

IVIg tedavisi uygulanan hastalarda akut böbrek yetmezliği olguları bildirilmiştir. Olgular arasında akut böbrek yetmezliği, akut tübüler nekroz, proksimal tübüler nefropati ve ozmotik nefroz bulunmaktadır. Bu olguların çoğunda önceden var olan bir böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, hipovolemi, aşırı kilo, önceden nefrotoksik ilaç kullanım öyküsü, kişinin 65 yaşın üzerinde olması, sepsis, hiperviskozite veya paraproteinemi gibi risk faktörlerinin bulunduğu bildirilmiştir.

IVIg infüzyonu öncesi, özellikle akut böbrek yetmezliği gelişiminde artmış potansiyel riski olduğu kanısına varılan hastalarda, uygun aralıklarla devamlı surette renal parametreler değerlendirilmelidir. Akut renal yetmezlik riski bulunan hastalarda, IVIg preparatları uygulanabilir en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır. Böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmesi durumunda IVIg infüzyonunun durdurulması düşünülmelidir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu ya da akut böbrek yetmezliğinin sukroz, glukoz ve maltoz gibi farklı yardımcı maddeler içeren IVIg preparatlarının kullanımıyla ilişkili olabileceği bildirilmiş olmasına rağmen, olguların çoğundan, stabilizasyon amacıyla sukroz içeren preparatlar sorumlu tutulmaktadır. Risk altındaki hastalarda, bu tür yardımcı maddeleri içermeyen preparatların kullanımı düşünülmelidir. KIOVIG sukroz, maltoz ya da glukoz içermez.

Transfüzyonla İlişkili Akut Akciğer Hasarı (Transfusion Related Acute Lung Injury; TRALI)

IVIg tedavisi uygulanan hastalarda (KIOVIG dahil) nonkardiyojenik pulmoner ödem (Transfüzyonla İlişkili Akut Akciğer Hasarı; TRALI) olguları bildirilmiştir. TRALI, ciddi hipoksi, dispne, takipne, siyanoz, ateş ve hipotansiyon ile karakterizedir. TRALI semptomları tipik olarak transfüzyon sonrası, sıklıkla 1-2 saat içinde olmak üzere, 6 saat içinde gelişir. Bu nedenle, IVIg alanlar izlenmeli ve pulmoner advers reaksiyon durumunda IVIg infüzyonu derhal kesilmelidir. TRALI, acil yoğun bakım ünitesi sevki gerektiren potansiyel olarak hayatı tehdit edici bir durumdur.

Aseptik menenjit sendromu (AMS)

IVIg tedavisiyle ilişkili olarak aseptik menenjit sendromunun meydana geldiği bildirilmiştir. Sendrom genellikle IVIg tedavisinden birkaç saat sonra ile 2 gün arasında başlamaktadır. Serebrospinal sıvı incelemeleri sıklıkla, özellikle granülositik seride olmak üzere mm³'de birkaç bin hücreye kadar pleositoz ile birkaç yüz mg/dL'ye kadar protein yükselmesi şeklinde pozitif bulunur. AMS yüksek doz (2 g/kg) IVIg tedavisi ile ilişkili olarak daha sık meydana gelebilir.

Bu tarz belirtiler ve semptomlar gösteren hastalarda, menenjitin diğer belirtilerini elemek için, beyin-omurilik sıvısı (CSF) çalışması dahil nörolojik bir değerlendirme yapılmalıdır.

IVIg tedavisinin kesilmesiyle AMS birkaç günde sekel bırakmaksızın iyileşmiştir.

KIOVIG'in pazarlama sonrası verilerinden AMS ile daha yüksek dozlar arasında net bir bağlantı gözlenmemiştir. Kadınlarda daha yüksek AMS insidansı görülmüştür.

Hemolitik anemi

IVIg preparatları hemolizin olarak etki gösteren kan grubu antikorları içerebilir ve direkt antiglobulin testinde (Coombs testi) pozitifleşme ile seyrek olarak hemolize yol açacak şekilde eritrositlerin immünoglobulinlerle *in vivo* kaplanmasını uyurabilir. IVIg tedavisinden sonra artmış eritrosit sekestrasyonuna bağlı hemolitik anemi gelişebilir. IVIg uygulanan hastalar hemoliz klinik belirti ve bulguları açısından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Nötropeni/Lökopeni

IVIg ile tedavide nötrofil miktarında geçici azalma ve/veya bazen ciddi olabilen nötropeni vakaları raporlanmıştır. Bu durum tipik olarak IVIg uygulamasından saatler veya günler sonra olur ve 7 ila 14 gün içinde spontan olarak düzelir.

Serolojik testlerle etkileşim

İnsan normal immünooglobulin infüzyonundan sonra pasif olarak transfer edilmiş değişik birçok 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 alyuvar antikorları için bazı serolojik testleriyle etkileşebilir.

KIOVIG uygulaması, fungal enfeksiyonların tanısı için beta-D-glukanların saptanmasına dayanan testlerde yanlış pozitif okumalara yol açabilir. Bu, ürünün infüzyonundan sonraki haftalarda devam edebilir.

Virüs güvenliği

KIOVIG, 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. KIOVIG’de Varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kamtla desteklenemez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, plazma verenlerin belirli virüslere önceden maruz kalıp kalmadığının izlenmesi, belirli virüs enfeksiyonlarının halihazırda varlığının test edilmesi ve belirli virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu ile azaltılmıştır. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur.

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

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

Ayrıca;

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

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Pediyatrik popülasyon

Yukarıdaki advers olayların hiçbiri ile ilgili spesifik pediyatrik riskler bulunmamaktadır. Pediyatrik hastalar aşırı hacim yüklenmesine daha duyarlı olabilirler (bkz. Bölüm 4.9).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı atenüe virüs aşıları:

İnsan normal immünoglobulin uygulaması kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve varisella gibi canlı atenüe 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.

KIOVIG'in %5 glukoz çözeltisi kullanılarak seyreltilmesi durumunda, kan glukoz düzeyi artış gösterebilir.

Kıvrım diüretikler:

Kıvrım diüretiklerin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

KIOVIG ile pediyatrik popülasyonda gerçekleştirilen bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır. Listelenen etkileşimler hem yetişkin hem de çocuklar için geçerlidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Bilinen olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

KIOVIG'in insan gebeliğinde kullanımına yönelik güvenliliği kontrollü klinik çalışmalarla değerlendirilmediğinden hamile kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. IVIg preparatlarının plasentadan geçtikleri ve bu geçişin üçüncü trimesterde giderek arttığı gösterilmiştir. İmmünoglobulinlerle olan klinik deneyimlere göre gebelik seyrinde veya fetüs ve yenidoğan 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. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Bu nedenle gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

İmmünglobulinler anne sütüne geçer ve yenidoğanın mukozalarından girebilecek patojenlerden korunmasında yardımcı olabilir. Yeni doğanların veya bebeklerin emzirilmesinde olumsuz bir etki beklenmemektedir.

Ancak KIOVIG'in insan gebeliğinde kullanımına yönelik güvenliliği kontrollü klinik çalışmalarla değerlendirilmediğinden emziren annelerde dikkatli kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / fertilité

Hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir. İmmüoglobulinlerle olan klinik deneyimlere göre fertilité üzerinde zararlı bir etki beklenmez.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KIOVIG ile ilişkili bazı advers reaksiyonlar nedeniyle araç ve makine kullanma yeteneği bozulabilir. 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 ara sıra görülen advers reaksiyonlardır.

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

İnsan normal immüoglobulinleri kullanımıyla geri dönüşümlü aseptik menenjit olguları ve seyrek olarak geçici deri reaksiyonları (kutanöz lupus eritematozus dahil – sıklığı bilinmiyor) gözlenmiştir. Özellikle A, B ve AB kan grubundan olan hastalarda olmak üzere geri dönüşümlü hemolitik reaksiyonlar gözlenmiştir. Seyrek olarak yüksek IVIg dozlarından sonra transfüzyon gerektiren hemolitik anemi gelişebilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

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

Çok seyrek olarak miyokard enfarktüsü, inme, pulmoner embolizm ve derin ven trombozu olguları ile birlikte transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) vakaları bildirilmiştir.

Advers reaksiyonların listesi

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık gruplandırmasında, advers reaksiyonlar azalan şiddete göre sunulmaktadır.

KIOVIG ile klinik çalışmalardan elde edilen advers reaksiyonlar aşağıda listelenmektedir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın: Bronşit, nazofarenjit

Yaygın olmayan: Kronik sinüzit, mantar enfeksiyonları, enfeksiyon, böbrek enfeksiyonu, sinüzit, üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, bakteriyel idrar yolu enfeksiyonu, aseptik menenjit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın: Anemi, lenfadenopati

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık, anafilaktik reaksiyon

Endokrin hastalıkları:

Yaygın olmayan: Tiroid bozuklukları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: İştahta azalma

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın: Uykusuzluk, anksiyete

Yaygın olmayan: İritabilite

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi, migren, parestezi, hipoestezi

Yaygın olmayan: Amnezi, konuşma bozukluğu, tat alma duyusunda değişiklik, denge bozukluğu, tremor

Göz hastalıkları:

Yaygın: Konjonktivit

Yaygın olmayan: Gözde ağrı, göz kapaklarında şişme

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın olmayan: Vertigo, orta kulakta sıvı

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın: Taşikardi

Vasküler hastalıklar:

Çok yaygın: Hipertansiyon

Yaygın: Ateş basması

Yaygın olmayan: Periferik bölgelerde soğukluk hissi, flebit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Yaygın: Öksürük, rinore, astım, nazal konjesyon, orofaringeal ağrı, dispne

Yaygın olmayan: Orofaringeal ödem

Gastrointestinal hastalıkları:

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: İshal, kusma, karın ağrısı, dispepsi

Yaygın olmayan: Karın şişliği

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Çok yaygın: Döküntü

Yaygın: Kontüzyon, kaşıntı, ürtiker, dermatit, eritem

Yaygın olmayan: Anjiyoödem, akut ürtiker, soğuk terleme, ışığa duyarlılık reaksiyonu, gece terlemesi, aşırı terleme

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın: Sırt ağrısı, artralji, ekstremitelerde ağrı, miyalji, kas spazmları, kaslarda güçsüzlük,

Yaygın olmayan: Kas seğirmesi

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Yaygın olmayan: Proteinüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:

Çok yaygın: Lokal reaksiyonlar (infüzyon yerinde ağrı, şişme, reaksiyon, kaşıntı gibi), yüksek ateş, yorgunluk

Yaygın: Ürperme, ödem, grip benzeri hastalık, göğüste rahatsızlık, göğüste ağrı, asteni, kırgınlık, rigor

Yaygın olmayan: Göğüste sıkıntı, sıcaklık hissi, yanma hissi, şişme

Araştırmalar:

Yaygın olmayan: Kan kolestrolünde artma, kan kreatinin düzeylerinin yükselmesi, kan üre düzeyinin yükselmesi, beyaz kan hücresi sayısında azalma, alanin aminotransferazda artma, hematokritte düşme, kırmızı kan hücresi sayısında azalma, solunum hızının artması

KIOVIG ile pazarlama sonrası raporlanan advers reaksiyonlar aşağıda listelenmektedir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Hemoliz

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anafilaktik şok

Sinir sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Geçici iskemik atak, serebral vasküler olay

Kardiyak hastalıklar:

Bilinmiyor: Miyokard enfarktüsü

Vasküler hastalıklar:

Bilinmiyor: Hipotansiyon, derin ven trombozu

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Bilinmiyor: Pulmoner embolizm, pulmoner ödem

Araştırmalar:

Bilinmiyor: Direkt Coombs testinde pozitifleşme, oksijen satürasyonunda azalma

Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre bağlı komplikasyonlar:

Bilinmiyor: Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Kas seğirmesi ve kaslarda güçsüzlük sadece multifokal motor nöropatili (MMN) hastalarda raporlanmıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Pediyatrik popülasyon**

Advers reaksiyonların çocuklarda sıklığı, tipi ve şiddeti erişkinler ile aynıdır.

Subkutan uygulama

KIOVIG'in subkutan uygulamadaki güvenliliği 47 gönüllüde yapılan bir çalışmayla değerlendirilmiştir.

Ciddi olmayan 348 advers olay arasında 228'i hafif şiddette (spontan olarak ya da minimal müdahaleyle düzelen geçici rahatsızlıklar), 112'si orta şiddette (spontan olarak ya da minimal müdahaleyle sekelsiz düzelen veya fonksiyonlarda kısıtlı bozulmaya yol açan) ve 8'i ise ağır (fonksiyonlarda belirgin bozulmaya yol açan ya da normal yaşam stiline dönüşü geçici olarak engelleyen; uzun süreli olarak müdahale gerektiren veya sekele yol açan rahatsızlıklar) olarak değerlendirildi. Ağır advers olayların hiçbiri hastaneye yatırılmadı veya sekele bırakmadı.

≥%5 sıklıktaki (72 saatlik infüzyon sırasında meydana gelen advers olaylar veya çalışma periyodu sırasında meydana gelen herhangi bir nedene bağlı olay) advers olaylar aşağıdaki gibidir:

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Baş ağrısı, migren

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Çok yaygın: Kulak ağrısı

Kardiyak hastalıkları:

Çok yaygın: Kalp hızında artış

Vasküler hastalıkları:

Çok yaygın: Sistolik kan basıncında yükselme

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Çok yaygın: Astım, orofaringeal ağrı

Gastrointestinal hastalıkları:

Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare, üst batında ağrı, aftöz ülser

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Çok yaygın: Ekstremitelerde ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:

Çok yaygın: Lokal reaksiyonlar, ateş, halsizlik

Lokal Advers Olaylar: Hafif şiddette (spontan olarak ya da minimal müdahaleyle düzelen geçici rahatsızlıklar) rapor edilenler; döküntü, eritem, ödem, hemoraj ve irritasyon dur. Hafif veya orta şiddette (spontan olarak ya da minimal müdahaleyle sekelsiz düzelen ya da fonksiyonlarda kısıtlı bozulmaya yol açan) rapor edilenler; ağrı, hematoma, pruritus ve şişkinliktir.

Gönüllülerden biri KIOVIG ile 10 subkutan infüzyon (2,5 ay) sonrası halsizlikte artış ve kırıklık nedeniyle çalışmadan çıkarıldı.

Subkutan tedavi periyotlarında lokal advers olayların toplam sıklığı (enfeksiyonlar hariç), infüzyon başına %2,4 idi. Daha önceden subkutan tedavi görmemiş (N=1757 infüzyon)

hastalarda lokal advers olayların sıklığı %2,8 idi (%2,2'si hafif, %0,6'sı orta şiddette ve ağır advers olay yok). Daha önceden subkutan tedavi almış (N=537 infüzyon) hastalarda ise lokal advers olay sıklığı %1,1 idi (%1,1'i hafif; orta şiddette veya ağır advers olay yok).

Klinik çalışmada tüm subkutan dozlar ayarlandıktan sonra, biri hariç tüm gönüllüler bir ya da daha fazla infüzyon sırasında protokolda izin verilen maksimum saatlik infüzyon dozları olan vücut ağırlığı 40 kg'dan az olanlar için 20 mL/bölge/saat ve vücut ağırlığı 40 kg veya daha fazla olanlar için 30 mL/bölge/saat'lik dozlara ulaşmıştı. Bu gönüllülerin %70'i (44 gönüllüden 31'i) tüm infüzyonlar içinde en hızlı infüzyonu alacak şekilde seçilmişti. Gönüllülerden hiçbirinde infüzyon hızı görülen bir advers ilaç reaksiyonuna bağlı olarak yavaşlatılmadı. Haftalık infüzyonların medyan süresi 1,2 saattir (0,8 ile 2,3 saat arası). Pompanın hızı, bölge başına olan hızın, maksimum olmaksızın, bölge sayısı ile çarpılmasıyla ayarlandı.

Subkutan tedavi boyunca, infüzyonların %99,8'i tolerans nedeniyle doz azaltması, ara verme ya da tedavinin kesilmesine gerek kalmaksızın tamamlandı. Tüm yaş gruplarında lokal advers olay (enfeksiyonlar hariç) görülme oranı, intravenöz tedaviden subkutan tedaviye geçişten hemen sonra en yüksekti. İntravenöz tedaviden subkutan tedaviye geçişten hemen sonra her bir infüzyon başına %4,9 (29/595) olan lokal advers olay görülme sıklığı, çalışma sonunda %1,5'a (8/538) ve çalışmanın uzatılması sonundaysa %1,1'e (10/893) kadar geriledi. Subkutan infüzyonlara devam edildiğinde, lokal advers olaylarda bir azalma görüldü.

Sekiz (%17) gönüllüde ilk infüzyonda lokal bir advers reaksiyon görüldü, ancak subkutan tedavinin ilk yılında lokal advers reaksiyon görülen gönüllü sayısı 0 ila 4 (%8,7) arasında olacak şekilde 1'e kadar (%2,2) düştü. Çalışmanın 53'üncü haftasından çalışmanın sonlandığı 68'inci haftaya kadar gönüllülerin hiçbirinde lokal bir advers reaksiyon bildirilmedi.

Bulaşıcı ajanlar açısından güvenilirlikle ilgili olarak bölüm 4.4'e bakınız.

Süpheli 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

Riskli hasta grubunda (yaşlılar, kalp ya da böbrek yetmezliği olanlar dahil) doz aşımı sıvı yüklenmesi ve hiperviskoziteye neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4.).

Pediyatrik popülasyon

5 yaşından daha küçük çocuklar aşırı hacim yüklenmesine karşı özellikle duyarlı olabilirler. Bu yüzden, bu popülasyon için dozlama dikkatlice hesaplanmalıdır. Ek olarak, Kawasaki hastalığı olan çocuklar altta yatan kalp yetmezliğine bağlı olarak yüksek risk altındadır. Bu nedenle doz ve uygulama hızı dikkatle kontrol edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmün sera ve İmmünoglobulinler: İmmünoglobulin, normal insan, intravenöz uygulama için.

ATC kodu: J06BA02

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. Yeterli dozları, düşük immünoglobulin G miktarlarını normal seviyelerine çıkarabilir.

Replasman tedavisi haricindeki endikasyonlarda etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen immünmodülatör etkiye sahip olduğu bilinmektedir.

Pediyatrik popülasyon

İmmünoglobulinlerin etkisinin çocuklar ve erişkinler arasında teorik ve gözlemlenen bir farkı bulunmamaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

İntravenöz uygulama:

KIOVIG intravenöz uygulama sonrası kan dolaşımına hemen ve tam olarak geçer. Plazma ve damar dışı sıvılar arasındaki geçişi göreceli olarak hızlıdır; intra ve ekstravasküler kompartmanlar arasında yaklaşık 3 ila 5 günde eşit düzeylere ulaşır.

KIOVIG'in farmakokinetik özellikleri, Avrupa ve ABD'de primer immün yetmezlik hastaları üzerinde uygulanan iki klinik çalışmayla belirlenmiştir. Bu çalışmalarda 2 yaşının üstü toplam 83 kişiye, 6 ila 12 ay boyunca her 21-28 günde bir 300-600 mg/kg dozunda tedavi uygulanmıştır. KIOVIG'in uygulanmasının ardından IgG yarılanma ömrü medyan 32,5 gün olarak bulunmuştur. Bu yarılanma ömrü, özellikle primer immün yetmezlik hastalarında, hastadan hastaya değişiklik göstermiştir. Ürünün farmakokinetik parametreleri aşağıdaki tabloda gösterilmektedir. Parametrelerin tümü, çocuklar (12 yaş altındakiler, 5 hasta), adolesanlar (13-17 yaş arasındakiler, 10 hasta) ve erişkinler (18 yaş üzerindeki, 64 hasta) için ayrı analiz edilmiştir. Bu çalışmalarda elde edilen değerler diğer insan immünoglobulin preparatlarıyla elde edilenlerle karşılaştırılabilir bulunmuştur.

| KIOVIG farmakokinetik parametrelerinin özeti | | | | | | |
|--|--------------------------------------|--------------------|--|-------------------|---|-------------------|
| Parametre | Çocuklar (12 yaş ve altı) | | Adolesanlar (13-17 yaş arası) | | Yetişkinler (18 yaş ve üstü) | |
| | Medyan | %95 GA* | Medyan | %95 GA | Medyan | %95 GA |
| Terminal yarılanma ömrü (gün) | 41,3 | 20,2-86,8 | 45,1 | 27,3-89,3 | 31,9 | 29,6-36,1 |
| C _{min} (mg/dL)/(mg/kg) (çukur seviyesi) | 2,28 | 1,72-2,74 | 2,25 | 1,98-2,64 | 2,24 | 1,92-2,43 |
| C _{maks} (mg/dL)/(mg/kg) (pik seviyesi) | 4,44 | 3,30-4,90 | 4,43 | 3,78-5,16 | 4,50 | 3,99-4,78 |
| <i>İn-vivo</i> geri kazanım (%) | 121 | 87-137 | 99 | 75-121 | 104 | 96-114 |
| Artan geri kazanım (mg/dL)/(mg/kg) | 2,26 | 1,70-2,60 | 2,09 | 1,78-2,65 | 2,17 | 1,99-2,44 |
| EAA _{0-21gün} (g.saatt/dL)(eğri altındaki alan) | 1,49 | 1,34-1,81 | 1,67 | 1,45-2,19 | 1,62 | 1,50-1,78 |

*GA – Güven aralığı

IgG ve IgG-kompleksleri, retiküloendotelyal sistemin hücrelerinde parçalanır.

Emilim:

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

Dağılım:

Plazma ve ekstrasvasküler sıvı arasında nispeten hızlı dağıldığından, preparatın miktarı uygulamadan 3-5 gün sonra intravasküler ve ekstrasvasküler kompartmanlar arasında dengeye ulaşır.

KIOVIG'in maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) 12 yaş ve altı çocuklarda 4,44 mg/dL (%95 güven aralığı 3,30 - 4,90), 13-17 yaş arası gençlerde 4,43 mg/dL (%95 güven aralığı 3,78 - 5,16 mg/dL) ve erişkinlerde 4,50 mg/dL (%95 güven aralığı 3,99 - 4,78 mg/dL) olarak bulunmuştur.

EAA_{0-21gün} (eğri altındaki alan) ise 12 yaş ve altı çocuklarda 1,49 g.saatt/dL (%95 güven aralığı 1,34 - 1,81 g.saatt/dL), 13-17 yaş arası gençlerde 1,67 g.saatt/dL (%95 güven aralığı 1,45 - 2,19 g.saatt/dL) ve erişkinlerde 1,62 g.saatt/dL (%95 güven aralığı 1,50 - 1,78 g.saatt/dL) olarak bulunmuştur.

Biyotransformasyon:

IgG ve IgG kompleksleri retiküloendotelyal sistemde yıkılır.

Eliminasyon:

Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık bir aydır.

KIOVIG'in terminal yarı ömrü 12 yaş ve altı çocuklarda 41,3 gün (%95 güven aralığı 20,2-86,8 gün), 13-17 yaş arası adolesanlarda 45,1 gün (%95 güven aralığı 27,3 - 89,3 gün) ve erişkinlerde 31,9 gündür (%95 güven aralığı 29,6 - 36,1 gün).

Metabolitleri inaktiftir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durumlar:

Eliminasyonu dozla orantılı olarak lineerdir.

Subkutan uygulama:

KIOVIG'in subkutan uygulamaya yönelik farmakokinetik parametreleri, 12 yaş ve üstü primer immün yetmezlik hastalarında gerçekleştirilen bir klinik çalışma ile değerlendirilmiştir.

Hastalar 12 hafta boyunca KIOVIG ile intravenöz yoldan tedavi edildikten sonra haftalık subkutan KIOVIG uygulamasına geçmiştir. Başlangıçta, tüm hastalara intravenöz dozun %130'u kadarlık subkutan doz en az 12 hafta boyunca uygulanmıştır. İlk 15 yetişkin hastaya uygulanan intravenöz ve subkutan infüzyon için eğri altında kalan alan (EAA) karşılaştırması, intravenöz uygulama maruziyetinden daha az olmayacak bir subkutan uygulama maruziyeti sağlamak için intravenöz dozun %137'sinin subkutan doz olarak verilmesi gerektiğini belirlemiştir. Ardından, aşağıda belirtildiği gibi, IgG çukur seviyeleri kullanılarak hastalar için kişiselleştirilmiş doz 6 hafta boyunca tüm hastalara uygulanmıştır. Minimum 8 hafta sonunda bu subkutan dozda, 12 yaş ve üzeri hastalar (N=32) için bir PK değerlendirmesi yapılmıştır.

Çalışmanın sonunda uyarlanmış ortalama doz, 12 yaş ve üzeri kişiler için intravenöz dozun %137,3'ü (125,7 – 150,8), 12 yaş altındakiler için ise %141'i (100,5 – 160) kadardır. Böylece, çocuklar için ciddi bir doz farkı gerekmemiştir. Bu doz uyarlamasında, subkutana karşı intravenöz KIOVIG uygulaması için EAA'nın geometrik ortalama oranı %95,2'dir (%90 güven aralığı: 92,3 – 98,2). Pik IgG seviyesine KIOVIG'in subkutan uygulamasından 2,9 gün (1,2 – 3,2) sonra ulaşılmıştır.

Klinik çalışma sırasında intravenöz ve subkutan uygulanan KIOVIG'in farmakokinetik parametrelerinin karşılaştırması aşağıdaki tabloda verilmektedir. Ortalama IgG pik seviyeleri, her 3-4 haftada bir intravenöz uygulanan doz ile karşılaştırıldığında daha az haftalık doz ile uyumlu olacak şekilde, subkutan tedavi (1393 ± 289 miligram/dL) sırasında intravenözdekinden (2240 ± 536 miligram/dL) daha azdır. Buna karşılık, daha yüksek aylık doz ve daha sık dozlama sonucu, ortalama çukur seviyesi KIOVIG subkutan olarak (1202 ± 282 miligram/dL) verildiğinde intravenözdekinden (1050 ± 260 miligram/dL) daha yüksektir. Bu klinik çalışmada intravenöz tedavi sırasındaki ortalama IgG çukur seviyesi, 1010 miligram/dL (%95 güven aralığı: 940 - 1240), yukarıdaki tabloda geçen klinik çalışmadaki intravenöz tedavi boyunca elde edilen IgG çukur seviyesine, 1030 miligram/dL (%95 güven aralığı: 939 - 1110), benzerdir. Buna karşılık, ortalama IgG çukur seviyesi subkutan tedavi sırasında daha yüksektir (1260 miligram/dL (%95 güven aralığı: 1060 - 1400)).

| İntravenöz Uygulanan KIOVIG ile Subkutan Uygulanan KIOVIG'in Farmakokinetik Parametreleri | | |
|--|--------------------------|----------------------------|
| | Subkutan Uygulama | İntravenöz Uygulama |
| Hasta Sayısı | N=32 | N=32 |
| Doz* (mg/kg) | | |
| Ortalama±SD | 182,6 ± 48,4 | 133,2 ± 36,9 |
| Aralık (min - maks) | 94,2 – 293,8 | 62,7 – 195,4 |
| IgG Pik Seviyeleri (mg/dL) | | |
| Ortalama ± SD | 1393 ± 289 | 2240 ± 536 |
| Aralık (min - maks) | 734 – 1900 | 1130 – 3610 |
| IgG Çukur Seviyeleri (mg/dL) | | |
| Ortalama ± SD | 1202 ± 282 | 1050 ± 260 |
| Aralık (min - maks) | 621 – 1700 | 532 – 1460 |

| | | |
|---------------------------------|---------------|---------------|
| EAA ¹ (günler*mg/dL) | | |
| Ortalama ± SD | 9176 ± 1928 | 9958 ± 2274 |
| Aralık (min - maks) | 4695 – 12468 | 5097 – 13831 |
| Klirens [mL/kg/gün] | | |
| Ortalama ± SD | 2,023 ± 0,528 | 1,355 ± 0,316 |
| Aralık (min - maks) | 1,225 – 3,747 | 0,880 – 2,340 |

* haftalık eşdeğer doz

¹ 7 günlük süre için standardize edilmiştir.

SD - standart sapma

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İmmüoglobulinler insan vücudunun normal bileşenlerindedir.

KIOVIG'in güvenliliği çeşitli klinik olmayan araştırmalar ile gösterilmiştir. Klinik olmayan veriler, güvenlilik, farmakoloji ve toksisite ile ilgili konvansiyonel çalışmalara dayanarak insanlar için özel bir risk oluşturmadığını göstermiştir.

Heterolog proteinlere karşı gelişen ve etkileşen antikorlar nedeniyle, hayvanlarda tekrarlayan doza bağlı toksisite, genotoksisite ve üreme üzerindeki toksisite çalışmalarının yapılması olanaklı değildir.

Klinik deneyimde, immüoglobulinlerin karsinojenik potansiyeliyle ilgili herhangi bir kanıt bulunmaması nedeniyle, heterojen türlerde deneysel araştırmalar yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Glisin

Enjeksiyonluk Su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilikle ilgili çalışması olmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

Daha düşük konsantrasyonlara seyreltmenin gerekli olması halinde, seyreltme sonrasında derhal kullanılması önerilir.

% 5 glukoz ile 50 mg/mL immüoglobulin çözeltisi oluşturacak şekilde seyreltildikten sonra, KIOVIG'in kullanımındaki stabilitesinin 2° C - 8°C'de ve aynı zamanda 28° C - 30°C'de 21 gün boyunca korunduğu gösterilmiştir fakat, bu çalışmalar mikrobiyolojik kontaminasyon ve güvenlilik konularını içermemektedir.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Dondurulmamalıdır.

Flakonu ışıktan korumak için dış karton kutusunun içerisinde saklayınız.

Tıbbi ürünün seyreltmeden sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tıpalı (bromobutil) flakon içerisinde (Tip I cam) 50 mL'lik çözelti.

Ambalaj büyüklüğü: 1 flakon

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

Ürün, kullanılmadan önce oda sıcaklığı veya vücut ısısına getirilmelidir.

Eğer infüzyon öncesi seyreltme gerekli olursa %5 glukoz çözeltisi ile seyreltilmesi önerilir. 50 mg/mL'lik (%5) bir immüoglobulin çözeltisi elde edebilmek için, KIOVIG eşit miktarda %5 glukoz çözeltisi ile seyreltilmelidir. Seyreltme sırasında mikrobiyal kontaminasyonun minimize edilmesi önerilir.

Uygulamadan önce ürünün herhangi bir partikül içermediği ya da renginin değişmediği kontrol edilmelidir. Çözelti berrak ya da hafif bulanık, renksiz veya açık sarı renkte olmalıdır. Bulanık olan ya da partikül içeren çözeltiler kullanılmamalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Ltd. Şti. Levent-Şişli/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2016/66

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.02.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ