

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KIOVIG 20 g / 200 mL I.V. infüzyon için çözelti içeren flakon

Steril, Apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 mL çözelti içinde:

İnsan normal immünglobulini (IVIg): 100 mg
(En az % 98'i IgG içeren insan kaynaklı protein içeriğine karşılık gelir.)

Her 200 mL'lik flakon 20 g insan normal immünglobulini içermektedir.

IgG alt sınıflarının dağılımı (yaklaşık değerler):

| | |
|------------------|----------|
| IgG ₁ | ≥ % 56.9 |
| IgG ₂ | ≥ % 26.6 |
| IgG ₃ | ≥ % 3.4 |
| IgG ₄ | ≥ % 1.7 |

İmmünglobulin 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

I.V. infüzyon için çözelti

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Primer immün yetmezlik sendromlarında
- Ciddi enfeksiyonlarla seyreden ve sekonder hipogamaglobulinemi gelişmiş multiple myeloma ve kronik lenfositik lösemide
- Allojeneik kemik iliği nakli sürecinde gelişen immün yetmezlik tedavisinde

- AIDS'li çocuklarda tekrarlayan enfeksiyon durumlarında (pediyatrik HIV enfeksiyonunda)
- Guillain-Barré sendromunda
- Primer immün trombositopeni (ITP) hastalarında kanama riskinin yüksek olduğu durumlarda ya da yapılacak cerrahi girişimlerden önce trombosit sayısını düzeltmek amacıyla
- Bulber tutulumu olan Myastenia Gravis'te
- Kawasaki hastalığında
- Multifokal Motor Nöropati'de (MMN)
- Gebeliğe sekonder immün trombositopeni veya gebelik ve ITP beraberliğinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji ve uygulama sıklığı endikasyona göre değişir.

Replasman tedavisinde hastadaki farmakokinetik ve klinik yanıtı bağlı olarak dozun bireysel olarak ayarlanması gerekebilir. Bir rehber olarak aşağıdaki doz şemaları verilmektedir.

Primer immün yetmezliklerde replasman tedavisi

Doz, serum IgG düzeyi en az 5-6 g/L olarak sabit kalacak şekilde (bir sonraki infüzyondan önce ölçülen) ayarlanmalıdır. Bu düzeylerin sağlanabilmesi için tedavinin başlangıcından itibaren 3-6 ay gereklidir. Önerilen başlangıç dozu günde bir defada verilen 0.4-0.8 g/kg ve idame dozu her 3-4 haftada bir uygulanan minimum 0.2 g/kg'dır.

5-6 g/L sabit düzeylere ulaşabilmek için gereken idame dozları sırasıyla 0.2 ve 0.8 g/kg/ay'dır. Stabil durum sağlandıktan sonra dozlar arasında bırakılacak süre 3-4 hafta arasında değişir.

Uygulanan dozu ve uygulama sıklığını ayarlamak için iki doz arasındaki serum düzeyleri ölçülmeli ve enfeksiyon sıklığına göre değerlendirilmelidir. Enfeksiyon sıklığını azaltmak için dozu arttırmak ve daha yüksek sabit düzeyler hedeflemek gerekebilir.

Hipogamaglobulinemi gelişmiş ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonları olan kronik lenfositik lösemi hastalarında profilaktik antibiyotik tedavisiyle başarısız olduğunda; hipogamaglobulinemi gelişmiş ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonları olan plato fazındaki multipl myeloma hastalarında pnömokok immünizasyonuna yanıt alınmadığında ;konjenital AIDS hastalarında tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon durumlarında

Önerilen doz her üç ya da dört haftada bir 0.2-0.4 g/kg'dır.

Allojeneik hematopoetik kök hücre naklinden sonra gelişen hipogamaglobulineminin tedavisinde

Önerilen doz her üç ila dört haftada bir 0.2-0.4 g/kg'dır. Sabit kan düzeyleri 5g/L üzerinde tutulmalıdır.

Primer immün trombositopeni

İki alternatif doz şeması vardır:

- Birinci gün 0.8-1 g/kg dozunda uygulanır; aynı doz 3 gün içerisinde 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

1.6-2.0 g/kg doz 2-5 gün süreyle bölünmüş dozlar halinde ya da 2.0 g/kg tek doz olarak uygulanmalıdır. Beraberinde hastalara asetil salisilik asit tedavisi verilmelidir.

Multifokal Motor Nöropati (MMN) hastalığında

Başlangıç dozu: 2-5 gün süreyle 2 g/kg/gün.

İdame dozu: 2-4 haftada bir 1 g/kg ya da 4-8 haftada bir 2 g/kg.

Doz önerileri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

| Endikasyon | Doz | Uygulama sıklığı |
|---|--|---|
| Primer immün yetmezliklerde replasman tedavisi | Başlangıç dozu: 0.4-0.8 g/kg İdame dozu: 0.2-0.8 g/kg | En az 5-6 g/L serum IgG düzeyi sağlayana kadar her 3-4 haftada bir. |
| Sekonder immün yetmezliklerde replasman tedavisi | 0.2-0.4 g/kg | En az 5-6 g/L serum IgG düzeyi sağlayana kadar her 3-4 haftada bir |
| Konjenital AIDS | 0.2-0.4 g/kg | Her 3-4 haftada bir |
| Allojeneik hematopoietik kök hücre naklinden sonra gelişen hipogamaglobulinemi (<4 g/L) | 0.2-0.4 g/kg | Sabit kan düzeyleri 5g/L'nin üzerinde kalacak şekilde 3-4 haftada bir |
| İmmün modülasyon: Primer immün trombositopeni | 0.8-1 g/kg ya da 0.4 g/kg/gün | İlk gün; aynı doz üç gün içerisinde tekrarlanabilir. 2-5 gün boyunca |
| Guillain Barré sendromu | 0.4 g/kg/gün | 5 gün boyunca |
| Kawasaki Hastalığı | 1.6-2.0 g/kg ya da 2 g/kg | 2-5 gün süreyle asetilsalisilik asitle birlikte bölünmüş dozlar halinde asetil salisilik asitle birlikte |

| | | |
|---------------------------------|--|---|
| | | tek dozda |
| Multifokal Motor Nöropati (MMN) | Başlangıç dozu: 2 g/kg İdame dozu: 1 g/kg ya da 2 g/kg | 2-5 gün her 2-4 haftada bir her 4-8 haftada bir |

Uygulama şekli:

İntravenöz yoldan uygulanır.

İnsan normal immünglobulini ilk 30 dakikada 0.5 mL/kg/saat hızıyla intravenöz olarak uygulanmalıdır. Hasta tarafından iyi tolere edilirse uygulama hızı kademeli olarak maksimum saatte 6.0 mL/kg'a kadar artırılabilir (bkz. Bölüm 4.4). Sınırlı sayıda hastadan elde edilen klinik veriler, yetişkinlerdeki primer immün yetmezlik (PID) hastalarının 8 mL/kg/saat'lik bir infüzyon hızını tolere edebildiklerini göstermiştir. Kullanımla ilgili daha ayrıntılı bilgi için lütfen Bölüm 4.4'e bakınız.

Eğer infüzyon öncesi seyreltme gerekli olursa KIOVIG, 50 mg/mL'lik son konsantrasyona ulaşana kadar (%5 immünglobulin) %5 glukoz çözeltisi ile seyreltilebilir. Seyreltme konusunda ayrıntılı bilgi için Bölüm 6.6.'ya bakınız.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

IVIg tedavisi uygulanan hastalarda akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Böbrek yetmezliği riski bulunan hastalarda, IVIg preparatları uygulanabilir en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilişkin ek bir bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Yukarıda bahsedilen her durumda pozoloji vücut ağırlığına göre ve klinikte alınan yanıtla göre verildiğinden, çocuklarda ve adölesanlarda (0-18 yaş) pozoloji değişmez.

Geriyatrik popülasyon:

IVIg tedavisi uygulanan hastalarda akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların çoğunda kişinin 65 yaşın üzerinde olması dahil belirli risk faktörlerinin olduğu bildirilmiştir.

Ayrıca IVIg uygulaması ile yüksek riskli hastalarda tromboembolik olaylar arasında bağlantıyı gösteren klinik kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle ileri yaş dahil trombotik olay açısından risk faktörlerini taşıyan hastalarda IVIg reçetelenip infüzyonu uygulanırken dikkatli hareket edilmeli, uygulanabilir en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık bulunması (bkz. Bölüm 4.4).

İnsan immünglobulinlerine karşı aşırı duyarlılık; özellikle IgA'ya karşı antikor bulunan hastalar.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Belirli ciddi advers etkiler 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 etkiler daha sık görülebilir:

- Yüksek infüzyon hızında uygulama
- İlk kez insan normal immünglobulini uygulanacak hastalar nadiren, kullanılan normal insan immünglobulin preparatı değiştirilmiş ya da en son uygulamadan sonra uzun bir süre geçmiş hastalar.

Potansiyel komplikasyonlardan korunabilmek için;

- Başlangıçta preparat yavaş infüzyon ile uygulanarak (saatte 0.5 mL/kg), hastaların insan normal immünglobulinine karşı duyarlı olmadıkları garantilenir,
- Hastalarda infüzyon süresince herhangi bir semptom görülüp görülmediği dikkatle takip edilmelidir. Özellikle, daha önce insan normal immünglobulini infüzyonu uygulanmamış, farklı bir IVIg preparatı uygulanmış ya da daha önceki infüzyondan sonra uzun süre geçmiş hastalar, potansiyel istenmeyen etkilerin belirtilerini tesbit etmek için ilk infüzyon süresince ve infüzyondan sonraki ilk saat boyunca dikkatle izlenmelidir. Diğer tüm hastalar da uygulamadan sonra en az 20 dakika süreyle izlenmelidir.

Advers reaksiyon görülmesi halinde, uygulama hızı azaltılmalı ya da uygulama durdurulmalıdır. Uygulanacak tedavi advers reaksiyonun tipine ve şiddetine bağlıdır. Şok durumunda, standart şok tedavisi uygulanmalıdır.

IVIg uygulanan tüm hastalarda aşağıdaki konular dikkatle değerlendirilmelidir:

- IVIg infüzyonundan önce yeterli hidrasyonun sağlanması
- İdrar miktarının izlenmesi
- Serum kreatinin düzeylerinin izlenmesi
- Beraberinde Loop diüretiklerin kullanımından kaçınılması

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

Aşırı duyarlılık

Gerçek aşırı duyarlılık reaksiyonları nadirdir. Anti-IgA antikorlu olan hastalarda görülebilir. IVIg, IgA yetmezliğinin tek anormallik olduğu selektif IgA yetmezliği olan hastalarda endike değildir.

Nadiren insan normal immünglobulini, daha önce insan normal immünglobulin tedavisi uygulanmış ve tedaviyi tolere edebilmiş hastalarda bile anafilaktik reaksiyonla birlikte kan basıncında düşmeye neden olabilmektedir.

Tromboembolizm

IVIg uygulaması ile yüksek riskli hastalarda immünglobulinin yüksek akış hızı nedeniyle kan viskozitesinde görülen göreceli artışa bağlı olduğu düşünülen miyokart 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, 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 ve kan viskozitesinin artmış olduğu hastalıkları olanlar 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 başlatılmasının (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 daha önceden bir böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, hipovolemi, aşırı kilo, önceden nefrotoksik ilaç kullanım öyküsü, kişinin 65 yaşın üzerinde olması, sepsis veya paraproteinemi gibi risk faktörlerinin bulunduğu bildirilmiştir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmesi durumunda IVIg infüzyonunun durdurulması düşünülmelidir. Böbrek fonksiyon bozukluğu ya da böbrek yetmezliğinin sukroz, glukoz ve maltoz gibi değişik 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.

Akut renal yetmezlik riski bulunan hastalarda, IVIg preparatları uygulanabilir en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır.

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.

Aseptik menenjit sendromu (AMS)

IVIg tedavisiyle ilişkili olarak aseptik menenjit sendromu oluşabileceği bildirilmiştir. IVIG tedavisinin kesilmesiyle AMS bir kaç günde sekel bırakmaksızın iyileşmiştir. Sendrom genellikle IVIg tedavisinden bir kaç saat sonra ile 2 gün arasında başlamaktadır. Serebrospinal sıvı incelemeleri sıklıkla, özellikle granülositik seride olmak üzere mm³'de bir kaç bin hücreye kadar pleositoz ile bir kaç yüz mg/dL'ye kadar protein yükselmesi şeklinde pozitif bulunur.

AMS daha sık olarak yüksek doz (2 g/kg) IVIg tedavisinde oluşabilmektedir.

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 immünglobulinlerle *in vivo* kaplanmasını uyarabilir. IVIg tedavisinden sonra artmış eritrosit sekestrasyonuna bağlı hemolitik anemi gelişebilir. IVIg uygulanan hastalar hemoliz klinik belirti ve bulgularınaçısından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Serolojik testlerle etkileşim

İnsan normal immünglobulin infüzyonundan sonra pasif olarak transfer edilmiş değişik bir çok 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 bazı eritrosit serolojik testleriyle etkileşebilir.

Viral güvenlik

KIOVIG insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan kanı ya da plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan enfeksiyonların önlenmesi için alınan standart önlemler arasında, donörlerin seçimi, belirli enfeksiyon göstergeleri için bireysel bağışların ve plazma havuzlarının takibi ile virüslerin inaktivasyonu/uzaklaştırılması için etkili üretim aşamalarının kullanılması yer almaktadır. Buna rağmen insan kanı ya da plazmasından hazırlanan tıbbi ürünler uygulandığında, enfeksiyon ajanlarının bulaşma olasılığı tam olarak ortadan kaldırılamayabilir. Bu durum henüz bilinmeyen ya da yeni ortaya çıkan virüsler ve diğer hastalık etkenleri için de geçerlidir.

Alınan önlemlerin HIV, HBC, HCV gibi zarflı virüsler ile zarfsız HAV ve parvovirüs B19 virüsleri için etkili olduğu düşünülmektedir.

Immünglobulinlerle Hepatit A ya da Parvovirüs B19 bulaşımın görülmemesiyle ilgili güven verici nitelikte klinik deneyim mevcuttur ve antikor içeriğinin viral güvenilirliğe önemli bir katkısının bulunduğu kabul edilmektedir.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı attenüe virüs aşıları ile etkileşim

İnsan normal immünglobulin uygulaması kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve varisella gibi canlı ve zayıflatılmış aşıların etkinliğini en az 6 hafta olmak üzere 3 aya kadar bozabilir. Preparatın uygulamasından sonra canlı virüs aşısı uygulamak için 3 aylık bir süre geçmesi beklenmelidir. Kızamık için, bu etkilenme durumu 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.

Pediyatrik popülasyon

KIOVIG ile pediyatrik popülasyonda gerçekleştirilen bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

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

IVIg preparatlarının plasentadan geçtikleri ve bu geçişin üçüncü trimesterde giderek arttığı gösterilmiştir. İmmünglobulinlerle olan klinik deneyimlere göre gebelik seyrinde veya fetüs ve yenidoğan bebek üzerinde olumsuz etkilerin görülmesi beklenmez.

Ancak KIOVIG'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Kısım 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.

Ancak KIOVIG'in hamilelerde güvenli kullanımı kontrollü klinik çalışmalarla değerlendirilmediğinden emziren annelerde dikkatli kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / fertilité

Hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir. İnsanlarda immünglobulinlerle yaşanan klinik deneyimlere göre fertilité üzerinde zararlı bir etki beklenmez.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı KIOVIG kullanımında görülebilen bazı advers etkiler nedeniyle bozulabilir. Tedavi sırasında advers etki görülen hastalar araç ve makine kullanımı öncesi bu etkilerin düzelmesini beklemelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Titreme, başağrısı, 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 immünglobulinleri daha önceki uygulamalarda herhangi bir aşırı duyarlılık görülmemiş olsa bile kan basıncında ani bir düşüşe ve izole vakalarda anafilaktik şoka neden olabilir.

İnsan normal immünglobulinleri kullanımıyla geri dönüşlü aseptik menenjit olguları ve seyrek olarak geçici deri reaksiyonları gözlenmiştir. Özellikle A, B ve AB kan grubundan olan hastalarda olmak üzere hemolitik reaksiyonlar gözlenmiştir. Seyrek olarak yüksek IVİg dozlarından sonra transfüzyon gerektiren hemolitik anemi gelişebilir (bkz. aynı zamanda Bölüm 4.4).

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

Çok seyrek olarak miyokart enfarktüsü, inme, pulmoner emboli ve derin ven trombozu olguları bildirilmiştir.

KIOVIG ile primer immün yetmezliği olan hastalarda Avrupa ve ABD'de iki klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Avrupa çalışmasında hipogammaglobulinemisi ve agammaglobulinemisi olan 22 hasta yaklaşık 6 ay süreyle KIOVIG kullanmıştır. ABD çalışmasında ise primer immün yetmezliği bulunan 61 hasta yaklaşık 12 ay süreyle KIOVIG kullanmıştır. Avrupa'da idiyopatik trombositopenisi (ITP) bulunan 23 hastada ek bir klinik çalışma daha gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarda, ABD çalışmasında bir hastada görülen ve muhtemel olarak ilaçla ilişkili olabileceği düşünülen iki aseptik menenjit atağı dışında ciddi bir advers reaksiyon gözlenmemiştir. Görülen advers reaksiyonların çoğu hafif-orta şiddetli olmuştur.

Primer immün yetmezlik hastalarında gerçekleştirilen Avrupa ve ABD çalışmalarında infüzyon başına advers reaksiyon görülme sıklığı 0.27 olarak bildirilmiştir. ITP çalışmasındaki infüzyon başına advers reaksiyon görülme sıklığı ise, daha yüksek dozda kullanılması nedeniyle beklendiği gibi daha yüksek (0.49) olarak bulunmuştur; bu reaksiyonların %87.5'i hafif şiddetli olmuştur.

Bu üç klinik çalışmada ve pazarlama sonrası deneyimler sırasında bildirilen advers reaksiyonlar aşağıda topluca verilmektedir.

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).

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

Seyrek: Aseptik Menenjit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın: Anemi, lenfadenopati

Yaygın olmayan: Hemoliz

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anafilaktik şok, anafilaktik reaksiyon, aşırı duyarlılık

Endokrin hastalıkları:

Yaygın olmayan: Tiroid bozuklukları

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın olmayan: Anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi, migren

Yaygın olmayan: Amnezi, yanma hissi, konuşma bozukluğu, tat alma duyusunda değişiklik, uykusuzluk

Bilinmiyor: Geçici iskemik atak, tremor

Göz hastalıkları:

Yaygın olmayan: Konjonktivit, gözde ağrı, göz kapaklarında şişme

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın: Vertigo

Yaygın olmayan: Orta kulakta sıvı

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın: Taşikardi

Vasküler hastalıklar:

Yaygın: Ateş basması, hipertansiyon

Yaygın olmayan: Periferik bölgelerde soğukluk hissi, flebit

Bilinmiyor: Derin ven trombozu, hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Yaygın: Öksürük, rinore

Yaygın olmayan: Astım, nazal konjesyon, orofaringeal ödem, faringolaringeal acı

Bilinmiyor: Pulmoner embolizm, pulmoner ödem, dispne

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: İshal, bulantı, kusma

Bilinmiyor: Karın ağrısı

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Kaşıntı, döküntü, ürtiker

Yaygın olmayan: Anjionörotik ödem, akut ürtiker, soğuk terleme, kontüzyon, dermatit, eritamatöz döküntü, kaşıntılı döküntü

Bilinmiyor: Aşırı terleme

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın: Sırt ağrısı, kas ağrısı, ekstremitelerde ağrı

Yaygın olmayan: Kas spazmları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Çok yaygın: Yüksek ateş

Yaygın: Yorgunluk, grip benzeri hastalık, infüzyon yerinde ağrı, infüzyon yerinde şişme, sertlik

Yaygın olmayan: Uygulama yerinde kaşıntı, göğüste sıkıntı, sıcaklık hissi, infüzyon yerinde filebit, infüzyon yerinde reaksiyon, infüzyon yerinde gerginlik, kırgınlık, periferik ödem, şişme

Bilinmiyor: Göğüs ağrısı, titreme

Ölçülen parametrelere etkisi:

Yaygın: Vücut ısısında artma

Yaygın olmayan: Kan kolesterolünde artma, kan kreatinin düzeylerinin yükselmesi, kan üre düzeyinin yükselmesi, hematokritte düşme, eritrosit sayısında azalma, solunum hızının artması, lökopeni

Bilinmiyor: Direkt Coombs testinde pozitifleşme, oksijen saturasyonunda azalma

Yaralanma ve zehirlenme:

Bilinmiyor: Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı

Bulaşma etkenleri açısından güvenlikle ilgili olarak '4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri' bölümüne bakınız.

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmün sera ve immünglobulinler: İmmünglobulin, normal insan, intravasküler uygulama için.

ATC kodu: J06BA02

İnsan normal immünglobulini, esas olarak enfeksiyon etkenlerine karşı geniş bir antikor dağılımına sahip immünglobulin G (IgG) içerir.

İnsan normal immünglobulini normal popülasyonda bulunan IgG antikorları içerir. Genellikle 1000 vericiden az olmayan sayıda vericiden toplanan plazma havuzlarından elde edilir. IgG alt sınıflarının dağılımı normal insan plazmasına benzer oranlardadır. Yeterli dozları, düşük immünglobulin G miktarlarını normal seviyelerine çıkarabilir.

Replasman tedavisi dışında endike olduğu durumlardaki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir ancak immünmodülatör etkiler içerir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

KIOVIG'in farmakokinetik özellikleri, Avrupa ve ABD'de primer immün yetmezlikli hastalarda gerçekleştirilen iki klinik çalışmayla belirlenmiştir. Bu araştırmalarda 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 ortanca IgG yarılanma ömrü medyan

32.5 gün olarak bulunmuştur. Bu yarılanma ömrü, özellikle primer immün yetmezlik hastalarında, hastadan hastaya değişiklik göstermiştir.

Ürünün farmakokinetik özellikleri aşağıdaki gösterilmektedir. Özelliklerin tümü, çocuklar (12 yaş altındakiler, 5 hasta), ergenler (13-17 yaş arasındakiler, 10 hasta) ve erişkinler (18 yaş üzerindeki, 64 hasta) için ayrı analiz edilmiştir. Bu çalışmalarda elde edilen değerler diğer immünglobulin preparatlarıyla elde edilenlerle karşılaştırılabilir bulunmuştur.

| KIOVIG farmakokinetik parametrelerinin özeti | | | | | | |
|---|--------------------------------------|----------------|---------------------------------------|---------------|---|---------------|
| Parametre | Çocuklar (12 yaş ve altı) | | Ergenler (13-17 yaş arası) | | Yetişkinler (18 yaş ve üstü) | |
| | Medyan | %95 CI* | Medyan | %95 CI | Medyan | %95 CI |
| Terminal yarılanma ömrü (gün) | 41.3 | 20.2-86.8 | 45.1 | 27.3-89.3 | 31.9 | 29.6-36.1 |
| Cmin (mg/dL)/(mg/kg) (çukur seviyesi) | 2.28 | 1.72-2.74 | 2.25 | 1.98-2.64 | 2.24 | 1.92-2.43 |
| Cmax (mg/dL)/(mg/kg) (pik seviyesi) | 4.44 | 3.30-4.90 | 4.43 | 3.78-5.16 | 4.50 | 3.99-4.78 |
| İn-vivo recovery % | 121 | 87-137 | 99 | 75-121 | 104 | 96-114 |
| Artan recovery (mg/dL)/(mg/kg) | 2.26 | 1.70-2.60 | 2.09 | 1.78-2.65 | 2.17 | 1.99-2.44 |
| AUC _{0-21d} (g.h/dL)(eğri altındaki alan) | 1.49 | 1.34-1.81 | 1.67 | 1.45-2.19 | 1.62 | 1.50-1.78 |

*CI – Güven aralığı

IgG ve IgG-kompleksleri, retikuloendotelial sistemin hücrelerinde parçalanır.

Emilim:

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

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_{max}) 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 1.67g.saatt/dL (%95 güven aralığı 1.45

- 2.19 g.saad/dL) ve erişkinlerde 1.62 g.saad/dL (%95 güven aralığı 1.50 - 1.78 g.saad/dL) olarak bulunmuştur.

Biyotransformasyon:

IgG ve IgG kompleksleri retikülo-endotelyal 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 gençlerde 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.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İmmünglobulinler 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, immünglobulinlerin karsinogenik 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

Bu tıbbi ürün "6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler" bölümünde belirtilenler dışında başka bir tıbbi ürün ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

Daha düşük konsantrasyonlara seyreltmenin gerekli olması halinde, seyreltme sonrasında hemen kullanılması önerilir. %5 glukoz ile 50 mg/mL immünglobulin çözeltisi oluşturacak şekilde seyreltikten sonra, KIOVIG'in kullandığı stabilitesinin 2°C - 8°C'de ve aynı zamanda 28° C - 30°C'de 21 gün boyunca korunduğu gösterilmiştir, ancak bu çalışmalar mikrobiyolojik kontaminasyon ve güvenilirlik konularını içermemektedir.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 °C'nin 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) 200 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 immünglobulin 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.

KIOVIG'i yalnızca intravenöz olarak kullanınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Eczacıbaşı Baxalta Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş. Sarıyer/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI):

2016/69

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.02.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ