

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KIOVIG 2,5 g / 25 mL
IV infüzyon / SC kullanım için çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 mL çözelti içinde:

İnsan normal immünoglobulini (IVIg) 100 mg*

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

IgG alt sınıflarının dağılımı:

IgG₁ ≥ % 56,9

IgG₂ ≥ % 26,6

IgG₃ ≥ % 3,4

IgG₄ ≥ % 1,7

İmmünoglobulin A (IgA) içeriği ≤ 0.140 mg/mL (ortalama 0.037 mg/mL)

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

- 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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji ve uygulama sıklığının endikasyona göre değişmesine ve dozun replasman tedavisinde bireysel klinik yanıt ve farmakokinetiğe bağlı olarak ayarlanma gerekliliğine rağmen genel olarak aşağıdaki dozlar rehber olarak önerilebilir:

Primer immün yetmezliklerde yerine koyma (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.

Ciddi enfeksiyonlarla seyreden ve sekonder hipogamaglobulinemi ile birlikte olan multiple myeloma ya da kronik lenfositik lösemi ve pediyatrik HIV enfeksiyonlarında yerine koyma tedavisi:

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

ITP hastalarında trombositopenik dönemde yapılacak cerrahi veya splenektomiye hazırlık amacıyla; Gebeliğe sekonder immün trombositopeni veya gebelik ve ITP beraberliğinde; Bulber tutulumu olan Myastenia Gravis'te

Akut ataklarda birinci gün 0.8-1.0 g/kg dozunda uygulanır. Daha sonraki üç gün içerisinde aynı dozda bir defa daha ya da 2-5 gün süreyle 0.4 g/kg/gün dozunda idame tedavisi uygulanır. Relaps olduğunda tedavi tekrarlanabilir.

Guillain Barré Sendromu:

5 gün süreyle 0.4 g/kg/gün dozunda uygulanır. Çocuklarda kullanım deneyimi sınırlıdır.

Kawasaki Hastalığı:

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

Multifokal Motor Nöropati (MMN):

Başlangıç tedavisi dozu 2-5 gün süreyle 2 g/kg'dır. İdame olarak her 2-4 haftada bir 1 g/kg ya da her 4-8 haftada bir 2 g/kg dozuyla tedaviye devam edilir.

Allojenik Kemik İliği Transplantasyonu:

İnsan normal immünoglobulin tedavisi, transplantasyon sonrası ve tedavi rejiminin oluşturulmasında kullanılır.

Enfeksiyonların tedavisi ve graft versus host hastalığını önlemek amacıyla kullanıldığında, doz hasta gereksinimlerine göre ayarlanır. Genellikle transplantasyondan 7 gün önce başlanarak, transplantasyon sonrası 3 aya kadar haftada 0.5 g/kg dozunda kullanılması önerilmektedir.

Uzun süre antikor üretiminin olmaması durumunda, antikor düzeyleri normalleşene kadar aylık 0.5 g/kg dozlar önerilir.

Doz önerileri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Endikasyon	Doz	Uygulama sıklığı
Primer immün yetmezliklerde replasman tedavisi	başlangıç: 0.4-0.8 g/kg idame: 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
AIDS'li çocuklar	0.2-0.4 g/kg	Her 3-4 haftada bir
İmmün modülasyon:		
İdiyopatik Trombositopenik Purpura	0.8-1.0 g/kg ya da 0.4 g/kg/gün	Birinci gün; ilk 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 2.0 g/kg	ilk 2-5 günde asetil salisilik asitle birlikte bölünmüş dozlar halinde asetil salisilik asitle birlikte tek dozda
Multifokal Motor Nöropati (MMN)	başlangıç: 2.0 g/kg, idame: 1.0 g/kg veya 2.0 g/kg	2-5 gün boyunca Her 2-4 haftada bir Her 4-8 haftada bir
Allojenik kemik iliği transplantasyonu:		
Enfeksiyonların tedavisi ve graft versus host hastalığının profilaksisi	0.5 g/kg	Transplantasyon öncesi 7'inci günden başlayarak transplantasyon sonrası 3 aya kadar her hafta.
Uzun süre antikör üretiminin olmaması	0.5 g/kg	Antikör düzeyleri normalleşene kadar her ay.

Subkutan uygulamaları da içerecek şekilde doz önerileri aşağıdaki şekilde özetlenmiştir:

Doz	Başlangıçtaki infüzyon hızı	İdame infüzyon hızı
İntravenöz uygulama:		
<ul style="list-style-type: none">Klinik yanıtı bağlı olarak 3-4 haftada bir 300-600 mg/kg	30 dakika süreyle 0.5 mL/kg/saat (0.8 mg/kg/dakika)	Hasta tolere edebiliyorsa, maksimum 5 mL/kg/saat (8 mg/kg/dakika) olacak şekilde her 30 dakikada bir arttırılır
Subkutan uygulama:		
<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

İmmünoglobulin 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 hesaplarken, 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 arttırılması (ya da azaltılması) gereken haftalık dozu (mL cinsinden) Tablo 2'deki 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 Nomograma, 5.3 kg/dL'lik bir eğim ile lineer yaklaştırma 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 (3.0 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:

İnsan normal immünoglobulini 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 arttırılabilir. Sınırlı sayıda hastadan elde edilen klinik veriler, yetişkinlerdeki primer immün yetmezlik (PID) durumu olan hastaların 8.0 mL/kg/saat'lik bir infüzyon hızını tolere edebildiklerini göstermiştir.

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

İnfüzyonla ilgili advers olaylar, infüzyon hızı düşürülerek veya infüzyon durdurularak tedavi edilmeliler.

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 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 biraraya getiriniz: KIOVIG flakonları, flakon ekinde verilenler, keskin cisimler için kap ve pompa. Eğer uygulayacağınız KIOVIG zaten bir torbaya toplanmışsa Madde 5'e ilerleyiniz.

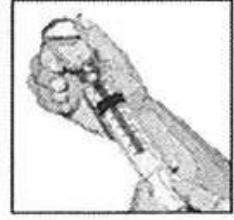
3. **Ürünün hazırlanması** - Flakonların koruyucu kapaklarını çıkararak tıparları görünür hale getiriniz. Tıpayı alkolle silerek kuruyana kadar bekleyiniz.



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.

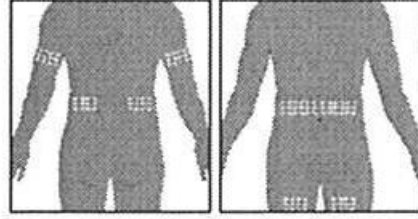


5. **İnfüzyon pompası ve setlerin hazırlanması** - Eğer kullanacaksanız pompa ve uygulama setlerinin üreticisinin talimatlarına uyunuz. Set ve iğnelerin içinden sıvı geçirerek içindeki havanın boşaltıldığından emin olunuz.



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 kurumasını 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.

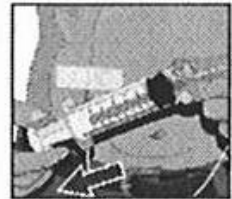


9. **İğnelerin doğru yerleştirildiğinden emin olunuz** - İnfüzyona başlamadan önce, her bir iğnenin doğru yerleştirilmiş olduğundan ve damarın delinmemiş olduğundan emin olunuz. Enjektörün pistonunu yavaşça geri çekerek kan gelip gelmediğini kontrol edin. Kan görürseniz iğneyi çıkararak atınız. Yeni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



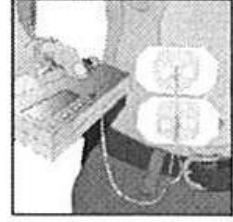
10. **İğneyi deriye sabitleyin** - İğne(leri), bölgenin üzerine steril koruyucu pansuman uygulayarak sabitleyin.

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 tamamlandıktan sonra, iğne setini çıkarın ve iğneyi uyguladığınız bölgeye küçük bir parça gazlı bezle hafifçe baskı uygulayın. Kullanılmayan çözeltileri ve tek kullanımlık malzemeleri yerel yasal düzenlemeler çerçevesinde atınız.



Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

İntravenöz immünglobulin ürünleriyle birlikte, akut renal yetmezlik, ozmotik nefroz ve ölüm bildirilmiştir. Önceden böbrek yetmezliği olan hastalar, diyabetliler, yaşı 65'ten büyük olanlar ya da nefrotoksik ilaç kullananlar IVIg kullanımıyla oluşacak akut renal yetmezliğe daha yatkındır. Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda minimum konsantrasyonda ve pratik olarak mümkün en yavaş infüzyon hızıyla uygulanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda (0-18 yaş) pozoloji, her endikasyon için vücut ağırlığına göre verilen ve yukarıda bahsedilen durumlarda ortaya çıkan klinik sonuçlara göre ayarlanan yetişkinlerdeki pozolojiden farklı değildir. İnfüzyon hızı yavaş olmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

65'inden yaşlılarda doz ayarlaması ve minimum infüzyon hızıyla uygulama gereklidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya bölüm 6.1'de yer alan yardımcı maddelere karşı aşırı hassasiyet.

Homolog immünoglobulinlere karşı aşırı duyarlılık; özellikle çok nadir olgularda, hastanın IgA'ya karşı antikor geliştirdiği, IgA yetmezliği.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bazı olumsuz etkiler infüzyon hızıyla ilgili 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 bu olumsuz etkiler daha sık görülebilir:

- Yüksek infüzyon hızı
- IgA yetmezliği olan ya da olmayan hipogamaglobulinemi ya da agamaglobulinemi
- İlk kez insan normal immünoglobulini uygulaması yapılacak hastalar ya da nadiren, kullanılan normal insan immünoglobulin preparatı değiştirildiğinde ya da en son uygulamadan sonra uzun bir süre geçmişse.

Potansiyel komplikasyonlardan korunabilmek için;

- İnsan normal immünoglobulinine karşı duyarlı olmayan hastalarda başlangıçta preparatı yavaş infüzyon ile uygulayınız (dakikada 0.5 mL/kg).
- Hastalar infüzyon süresince dikkatle takip edilmelidir. Özellikle, daha önce insan normal immünoglobulini infüzyonu uygulanmamış, farklı bir preparat uygulanmış ya da daha önceki infüzyondan sonra uzun süre geçmiş hastalar, potansiyel istenmeyen etkilerin belirtilerini tespit etmek için ilk infüzyon süresince ve infüzyondan sonraki ilk saat boyunca dikkatle izlenmelidir. Diğer tüm hastalar da uygulamadan sonra en az 20 dakika süreyle izlenmelidir.

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 kıvrım 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 antikoru 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 mm^3 '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 bulguları açısından 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.

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 ve 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

kaldırılmayabilir. 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. Bu ürünler insan kanından elde edildiği için, enfeksiyon etkenlerini bulaştırma riski taşır [örn. HIV, HBC, HCV, HAV, parvovirüs, B19 virüsleri ve teorik olarak Creutzfeld-Jacobs hastalığı (CJD) etkeni].

İmmünglobulinlerle Hepatit A ya da Parvovirüs B19 bulaşının 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 virüs aşılı ile etkileşim:

İnsan normal immünglobulin uygulaması kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve varicella gibi canlı ve zayıflatılmış aşılıların 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 hastalarında, 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.

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

KIOVIG'in hamilelerde güvenli kullanımı kontrollü klinik çalışmalarla değerlendirilmediğinden hamile kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. 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.

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.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli 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 / fertilitite

Hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir. İnsanlardaki üreme yeteneği / fertilititeyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

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, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, kusma, alerjik reaksiyonlar, bulantı, artralji, kan basıncı düşüklüğü ve orta şiddette bel ağrısı arasına 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 reversibl 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 IVIg dozlarından sonra transfüzyon gerektiren hemolitik anemi gelişebilir (bkz. aynı zamanda Bölüm 4.4).

Serum kreatinin düzeylerinde ve/veya akut böbrek yetmezliği gözlenmiştir.

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

KIOVIG ile dört tane klinik çalışma gerçekleştirilmiştir: primer immün yetmezliği olan hastalarda iki klinik çalışma, biri Avrupa'da 22 gönüllü ile ve diğeri ABD'de 61 gönüllü ile gerçekleştirilmiştir. Avrupa'da idiopatik trombositopenisi (ITP) olan 23 hastada ek bir klinik çalışma daha gerçekleştirilmiştir. Amerika ve Kanada'daki diğeri bir klinik çalışmada multifokal motor nöropatisi(MMN) olan 44 gönüllü ile çalışılmıştır. Çalışmalarda, ABD çalışmasında bir hastada görülen ve muhtemel olarak ilaçla ilişkili olabileceği düşünülen iki aseptik menenjit atağı ve MMN klinik çalışmasında ki bir hastada görülen pulmoner embolizm vakası dışında ciddi bir advers reaksiyon gözlenmemiştir. Görülen advers reaksiyonların çoğu hafif-orta şiddetteydi.

Primer immün yetmezlikli hastalarda 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'u hafif şiddetteydi. MMN çalışmasında her infüzyon için advers reaksiyonların genel oranı 0.10 du.

Bu üçdört 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).

Enfeksiyon 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

Bilinmiyor: Hemoliz

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın: Aşırı duyarlılık

Bilinmiyor: Anafilaktik şok, anafilaktik reaksiyon

Endokrin hastalıkları:

Yaygın olmayan: Tiroid bozuklukları

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın: Uykusuzluk, anksiyete

Yaygın olmayan: İritabilite

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi, migren, parestezi, hipestezi

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

Bilinmiyor: Geçici iskemik atak, titreme

Göz hastalıkları:

Yaygın: Konjonktivit

Yaygın olmayan: Gözde ağrı, göz kapaklarında şişme

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın: Vertigo

Yaygın olmayan: Orta kulakta sıvı birikimi

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın: Taşikardi

Yaygın olmayan: Sinüs taşikardi

Vasküler hastalıklar:

Yaygın: Yüzde ve boyunda kızarma, hipertansiyon

Yaygın olmayan: Periferik bölgelerde soğukluk hissi, flebit, ateş basması

Bilinmiyor: Derin ven trombozu, hipotansiyon, miyokard enfarktüsü

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Çok yaygın: Öksürük

Yaygın: Rinore, astım, nazal konjesyon, orofaringeal acı

Yaygın olmayan: Orofaringeal ödem, dispne

Bilinmiyor: Pulmoner embolizm, pulmoner ödem

Gastrointestinal hastalıkları:

Çok yaygın: Bulantı, kusma

Yaygın: İshal, karın ağrısı

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Kaşıntı, döküntü, kurdeşen, eritematöz döküntü

Yaygın olmayan: Anjionörotik ödem, akut ürtiker, soğuk terleme, dermatit, aşırı duyarlılık reaksiyonları, gece terlemeleri, aşırı terleme

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Çok yaygın: Ekstremitelerde ağrı
Yaygın: Sırt ağrısı, kas ağrısı, kas spazmları, kaslarda güçsüzlük
Yaygın olmayan: Kas çekilmesi

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Yaygın olmayan: Proteinüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:

Çok yaygın: Pireksi, yorgunluk

Yaygın: Grip benzeri hastalık, göğüste sıkıntı, göğüste sıkışma, göğüste ağrı, asteni, kırgınlık, periferik ödem, infüzyon yerinde ağrı, infüzyon yerinde şişme, infüzyon yerinde reaksiyon, sertlik

Yaygın olmayan: Uygulama yerinde kaşıntı, sıcaklık hissi, infüzyon yerinde filebit, infüzyon yerinde gerginlik, infüzyonla ilgili reaksiyon, şişme, titreme

Araştırmalar:

Yaygın: Vücut ısısında artma, kan basıncında artma, beyaz kan hücrelerinin sayısında azalma, alanin aminotransferazda artma

Yaygın olmayan: Kan kolesterolünde artma, kan kreatinin düzeylerinin yükselmesi, kan üre düzeyinin yükselmesi, hematokritte düşme, eritrositopeni, solunum hızının artması

Bilinmiyor: Direkt Coombs testinde pozitifleşme, oksijen saturasyonunda azalma

Yaralanma ve zehirlenme:

Yaygın: Morarma

Bilinmiyor: Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Kas çekilmesi ve kaslarda güçsüzlük sadece MMN'li hastalarda rapor edilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve şiddeti yetişkinlerdekiyle aynıdır.

Transmisibl ajanların güvenilirliği konusunda bölüm 4.4'e bakınız.

Subkutan uygulama

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

Çalışmada tümü ciddi olmayan 348 advers olay KIOVIG kullanımıyla ilişkili bulundu. Bu ciddi olmayan advers ilaç reaksiyonları 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 ya da 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 her ikisi de hastaneye yatırılmadı ve sekel bırakmadı.

≥%5 sıklıktaki (infüzyonun 72 saat süresince meydana gelen advers etkiler veya çalışma periyodu sırasında meydana gelen herhangi bir nedensel olarak ilişkili olay) advers etkiler 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 Etkiler: Hafif şiddette (spontan olarak ya da minimal müdahaleyle düzelen geçici rahatsızlıklar) rapor edilenler; döküntü, eritem, ödem, hemoraj ve irritasyondur. Orta şiddette (spontan olarak ya da minimal müdahaleyle sekelsiz düzelen ya da fonksiyonlarda kısıtlı bozulmaya yol açan) ve 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 rapor edilenler; ağrı, hematoma, pruri ve şişkinliktir.

Gönüllülerden biri KIOVIG ile 10 subkutan tedavi küründen (2.5 ay) sonra 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 ve 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 protokolde izin verilen maksimum saatlik infüzyon dozları olan vücut ağırlığı 40 kg'dan az olanlar için 20mL/bölge ve vücut ağırlığı 40 kg veya daha fazla olanlar için 30mL/bölge'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. Klinik çalışmada, tüm subkutan dozlar ayarlandıktan sonra 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 periyotlarının tümü 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. Subkutan infüzyonlara devam edildiğinde, lokal advers olaylarda bir azalma görüldü. 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.

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.

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

Yaşlı ya da kardiyak veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan riskli hasta grubunda doz aşımı sıvı yüklenmesi ve hiperviskoziteye neden olabilir.

Tedavi semptomatik olarak yapılmalıdır. Bazen diyaliz yapılması gerekebilir.

Pediyatrik popülasyon

5 yaşından küçük çocuklar özellikle aşırı hacim yüklenmesine karşı duyarlı olabilirler. Bu yüzden bu popülasyon için dozlama dikkatlice hesaplanarak yapılmalıdır. Ek olarak, Kawasaki hastalığı olan çocuklar özellikle temelde yatan kardiyak uyuşmaya bağlı olarak yüksek risk altındadır. Bundan dolayı doz ve uygulama oranı dikkatlice kontrol edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: J06BA02

Etki mekanizması:

İnsan normal immünoglobulini, infeksiyon etkenlerine karşı geniş bir antikor dağılımına sahip, işlevsel olarak bozulmamış 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 aydınlatılmamış olmasına rağmen immünmodülatör etkiye sahip olduğu bilinmektedir.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklar yetişkinlerle karşılaştırıldığında, immünglobulinlerin etkisinde teorik veya gözlenen farklılıklar bulunmamaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

KIOVIG intravenöz uygulama sonrası kan dolaşımında 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 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 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
Cmaks (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 %	121	87-137	99	75-121	104	96-114
Artan (mg/dL)/(mg/kg)	2.26	1.70-2.60	2.09	1.78-2.65	2.17	1.99-2.44
EAA _{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, retiküloendotelyal sistemin hücrelerinde parçalanır.

Emilim:

İntravenöz uygulama sonrası, uygulanan insan normal immünoglobulini 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 1,67g.saatt/dL (%95 güven aralığı 1,45 - 2,19g.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 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 güvenilirlik 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, immünoglobulinlerin 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

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 derhal kullanılması önerilir.

% 5 Glukoz ile 50 mg/mL immünoglobulin çözeltisi oluşturacak şekilde seyreltikten sonra, KIOVIG'in kullarımdaki 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'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Dondurulmamalıdır. Donmuş ürün kullanılmamalıdır.

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

Tipalı (bromobutil) flakon içerisinde (Tip I cam) 25 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 yalnızca intravenöz olarak kullanılmalıdır.

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-Baxter Hastane Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Cendere Yolu, Pırnal Keçeli Bahçesi 34390 Ayazağa-İSTANBUL
Tel: (0.212) 329 62 00
Faks: (0.212) 289 92 75
Web: www.eczacibasi-baxter.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI) : 44

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.12.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: