

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

LIV-GAMMA SN 5 g/100 mL IV infüzyonluk çözelti

Steril, apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

İnsan normal immünoglobülini (IVIg)

1 ml Çözelti içinde;

İnsan normal immünoglobülini 50 mg

(en az % 95 IgG saflığında)

Her bir 100 ml'lik flakon 5 g insan normal immünoglobülini içerir.

IgG alt sınıflarının dağılımı (yaklaşık değer):

IgG₁ % 63

IgG₂ % 32

IgG₃ % 5

IgG₄ % 0,6

Maksimum IgA içeriği 9 µg / ml'dir

İnsan donörlerin plazmasından üretilir.

Yardımcı madde (ler);

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyon için çözelti

Çözelti berrak veya hafif opak ve renksiz veya soluk sarımsı renktedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

1. İmmün yetmezlik durumlarında replasman tedavisi için;

a) Antikor üretiminin bozulduğu primer (Konjenital) immün yetmezliklerde,

b) Şiddetli veya tekrarlayan enfeksiyonlar gelişen, antimikrobiyal tedavinin yetersiz kaldığı ve kanıtlanmış spesifik antikor yetmezliği (SAE)* olan ya da serum IgG düzeyi <4 g/L olan hastalarda sekonder immün yetmezliklerde (SİY) kullanılır.

* Kanıtlanmış SAE: IgG antikor titresinde pnömokokal polisakkarit ve polipeptit antijen aşılarına en az 2 kat artış sağlanamaması

2. İmmünomodülatuar etki için;

- a) Kanama riski yüksek olan veya cerrahi müdahale öncesi trombosit sayısının yükseltilmesi gereken immün trombositopeni (ITP) olgularında,
- b) Guillain-Barre sendromunda,
- c) Kawasaki hastalığında,
- d) Multifokal Motor Nöropati (MNN) hastalığında,
- e) Kronik Enflamatuar Demiyenilizan Polinöropatinin akut tedavisinde (KIDP)
- f) Bulber tutulumu olan Miyastenia Gravis tedavisinde uygulanır.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji ve uygulama sıklığı endikasyona göre değişir.

Replasman tedavisinde hastadaki farmakokinetik ve klinik yanıtı bağli olarak dozun bireysel olarak 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 yanıtla bağılı 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 alınamaması durumunda 3 haftada bir 1g/kg total doz 1-2 günde verilir ve 2 ay sonunda yanıt alınamazsa tedavi kesilir.

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

Miyastenia 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.

Uygulama Şekli:

İntravenöz yoldan uygulanır.

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

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 hastalara ilişkin ek bir bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Yukarıda bahsedilen her durumda pozoloji vücut ağırlığına göre ve klinikte alınan yanıtı göre verildiği için, çocuklarda ve adolesanlarda (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

Etken madde ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı hassasiyet (bkz. Bölüm 4.4 ve 6.1).

Selektif IgA eksikliği olan hastalarda IgA'ya karşı antikor olduğu durumlarda IgA içeren ürün uygulaması anafilaksi ile sonuçlanabilir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliği

LIV-GAMMA SN, 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. LIV-GAMMA SN’nde Varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. 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, gebelik (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi).

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

Ayrıca;

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

Hastalar açısından LIV-GAMMA SN her uygulandığında, hastayla ürünün seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için, ürünün adı ve seri numarası kaydedilmelidir.

Multifokal Motor Nöropati (MNN) tanısına ve tedavide kullanılacak dozaja, ilgili uzman hekimlerince karar verilmelidir.

İnfüzyon reaksiyonu:

Bazı şiddetli advers ilaç reaksiyonları (baş ağrısı, kızarma, titreme, miyalji, hırıltı, taşikardi, alt sırt ağrısı, bulantı ve hipotansiyon) infüzyon hızıyla ilişkili olabilir. “4.2. Pozoloji ve uygulama şekli” bölümünde infüzyon hızı ile ilgili önerilere mutlak suretle uyulmalıdır. Hastalar infüzyon süresince yakından izlenmeli ve herhangi bir semptom olup olmadığı dikkatle gözlenmelidir.

Bazı advers reaksiyonlar daha sık görülebilir:

- Yüksek infüzyon hızı durumunda,
- İnsan normal immünoglobulinini ilk kez alan hastalarda veya daha nadir durumlarda, insan normal immünoglobulin ürünü değiştirildiğinde veya önceki infüzyondan bu yana uzun bir aralık olduğunda,
- Tedavi edilmemiş enfeksiyonu veya altta yatan kronik iltihabı olan hastalarda.

Potansiyel komplikasyonlar genellikle şu şekilde önlenabilir:

- Normal immünoglobuline duyarlılığı olmayan hastalarda başlangıç infüzyonunun yavaş enjekte edilmesi (0,01 ml/kg/dak)

- İnfüzyon süresince hasta herhangi bir semptom açısından dikkatle izlenmelidir. Özellikle, daha önce insan normal immünoglobulinini kullanmamış hastalar, alternatif bir IVIg ürününü kullanmakta olduğu ürünle değiştiren veya son infüzyon tarihi üzerinden uzun süre geçmiş hastalar, olası yan etki belirtilerini tespit edebilmek için ilk infüzyon süresince ve infüzyondan sonraki ilk saat boyunca dikkatle izlenmelidir. Diğer tüm hastalar da uygulamadan sonra en az 20 dakika süreyle izlenmelidir.

- LIV-GAMMA SN, mL de 100 mg maltoz içermektedir. Maltozun kan glukoz ölçümleriyle etkileşimi, glukoz ölçümlerinde hatalı yüksek sonuçlara neden olabilir ve dolayısıyla gerekenden fazla insülin uygulanmasına ve hayatı tehdit eden hipoglisemilerin gelişmesine veya ölüme neden olabilir. Ayrıca, tedavi gerektiren gerçek hipoglisemi durumlarının yalancı yüksek glukoz ölçümleriyle maskelenerek gözden kaçmasına neden olabilir. Akut böbrek yetersizliği için aşağıya bakınız.

Aşırı duyarlılık:

Gerçek anlamda aşırı duyarlılık reaksiyonları seyrek.

Aşağıdaki hastalarda anafilaksi gelişebilir:

Anti-IgA antikorlarına sahip, saptanamayan IgA'sı olan hastalarda,

- Nadiren, insan normal immünoglobulinini, daha önce insan normal immünoglobulin tedavisi almış ve iyi tolere etmiş hastalarda bile anafilaktik reaksiyon ile birlikte kan basıncında düşmeye neden olabilir.

Şok durumunda, şok için standart tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

Tromboembolizm:

IVIg uygulaması ile miyokard infarktüsü, inme, pulmoner emboli ve immünoglobulinin yüksek akış hızı nedeniyle kan viskozitesinde görülen rölatif artışa bağlı olduğu sanılan, derin ven trombozu gibi tromboembolik vakalar arasındaki bağlantıyı gösteren klinik kanıtlar mevcuttur.

Obez hastalarda ve trombotik olaylar için önceden mevcut risk faktörleri bulunan hastalarda (ilerlemiş yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus ve damar hastalıkları veya trombotik epizod hikayesi olan, edinilmiş ve kalıtsal trombofilik bozukluğu olan hastalar, immobilizasyon periyodu uzamış hastalar, ciddi hipovolemik hastalar, kan viskozitesini artıran bir hastalığı olan hastalar gibi) IVIg reçete edilirken veya uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Tromboemboli riski taşıyan hastalarda, IVIg ürünü minimum hızda ve dozda uygulanmalıdır.

Aseptik menenjit sendromu (AMS):

IVIg tedavisi uygulamasında Aseptik Menenjit Sendromu (AMS) rapor edilmiştir. Tedavinin kesilmesiyle herhangi bir sekel oluşmadan birkaç gün içinde AMS remisyonu gerçekleşmiştir. Sendrom genellikle IVIg tedavisini takiben birkaç saat ile iki gün içinde görülür. Serebrospinal sıvı çalışmaları, çoğunlukla granülositik serilerde, mm³ başına birkaç bin hücre pleositosis ile ve birkaç yüz mg/dl düzeylerine yükselmiş protein seviyeleri ile çoğunlukla pozitifdir.

Bu gibi belirti ve semptomları gösteren hastalar, menenjitin diğer nedenlerini ekarte etmek için beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemeleri de dahil olmak üzere kapsamlı bir nörolojik muayeneden geçirilmelidir.

AMS çoğunlukla yüksek doz (2 g/kg) IVIg tedavisi ile ilişkili olarak meydana gelebilir.

Hemolitik anemi:

IVIg ürünleri, hemolizinler gibi davranan kan grup antikorları içerebilir ve pozitif direkt antiglobulin reaksiyona (Coombs testi) ve seyrek olarak hemolize neden olan kırmızı kan hücrelerinin *in vivo* olarak immunoglobulin ile kaplanmasına neden olur. Artmış kırmızı kan hücre göllenmesi nedeniyle IVIg tedavisine bağlı olarak hemolitik anemi gelişebilir. IVIg tedavisi alan hastalar, hemolizin klinik belirtileri ve semptomları açısından gözlemlenmelidir.

Nötropeni /Lökopeni:

IVIg ile tedaviden sonra nötrofil sayısında ve/veya bazen şiddetli olan nötropeni epizodlarında geçici bir azalma bildirilmiştir. Bu tipik olarak IVIg uygulamasından sonraki saatler veya günler içinde ortaya çıkar ve 7 ila 14 gün içinde kendiliğinden düzelir.

Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI):

IVIg alan hastalarda, akut kardiyojenik olmayan akciğer ödemi [transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALI)] ile ilgili bazı vakalar rapor edilmiştir. TRALI, ağır hipoksi, dispne, taşipne, siyanoz, ateş ve hipotansiyon ile karakterizedir. TRALI semptomları tipik olarak transfüzyon sırasında veya 6 saat içinde, sıklıkla 1-2 saat içinde gelişir. Bu nedenle IVIg alan hastalar izlenmeli ve bir pulmoner advers reaksiyon durumunda IVIg infüzyonu derhal durdurulmalıdır. TRALI, acil yoğun bakım tedavisi gerektiren, hayatı tehdit edici bir durumdur.

Serolojik testlerle etkileşim:

İmmün globulin enjeksiyonundan sonra, hastalarda, pasif olarak transfer edilen farklı antikorların geçici olarak yükselmesi ile serolojik testlerde yanıltıcı pozitif sonuçlar elde edilebilir.

Eritrosit antijenlerine (örneğin; A, B, D) antikorların pasif aktarımı, direkt antiglobulin testi (DAT, direkt Coomb's testi) gibi kırmızı hücre antikorlarının bazı serolojik testlerini etkileyebilir.

Eritrosit sedimentasyon hızında (hatalı) yükselme:

Tedavide IVIg kullanan hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı hatalı olarak yüksek çıkabilir (enflamatuvar olmayan yükselme).

Dolaşım (hacim) aşırı yüklenmesi:

İnfüze edilen IVIg'in (veya herhangi bir başka kan veya plazma kaynaklı ürünün hacmi) ve diğer eşzamanlı infüzyonlar akut hipervolemiye ve akut pulmoner ödeme yol açtığı zaman, dolaşım (hacim) aşırı yüklenmesi ortaya çıkabilir.

Lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları:

Enjeksiyon yerinde lokal reaksiyonlar tanımlanmıştır. Bu reaksiyonlar arasında ektravazasyon, infüzyon yerinde eritem, infüzyon yerinde prurit ve benzer semptomlar bulunabilir.

Akut böbrek yetmezliği:

IVIg tedavisi uygulanan hastalarda akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Vakaların çoğunluğunda, önceden var olan böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, hipovolemi, aşırı kilo, nefrotoksik ilaçların birlikte kullanımı veya 65 üzeri yaş gibi risk faktörleri tanımlanmıştır.

Renal parametreler, özellikle akut böbrek yetmezliği gelişme riski yüksek olan hastalarda, IVIg infüzyonundan önce ve sonrasında da uygun aralıklarla tekrar değerlendirilmelidir. Böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmesi durumunda IVIg infüzyonunun durdurulması düşünülmelidir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu ve akut böbrek yetmezliği raporları, sukroz, glukoz ve maltoz gibi yardımcı maddeleri içeren birçok ruhsatlı IVIg ürününün kullanımı ile ilişkilendirilmesine rağmen, stabilizör olarak sukroz içerenler toplam sayının büyük kısmını oluşturmaktadır. Risk altındaki hastalarda, bu yardımcı maddeleri içermeyen preparatların kullanımı düşünülmelidir.

LIV-GAMMA SN, 100 mg/mL maltoz içerir. Maltozun kan glukoz ölçümleriyle etkileşimi, glukoz ölçümlerinde hatalı yüksek sonuçlara neden olabilir ve dolayısıyla gerekenden fazla insülin uygulanmasına ve hayatı tehdit eden hipoglisemilerin gelişmesine veya ölüme neden olabilir. Ayrıca, tedavi gerektiren gerçek hipoglisemi durumlarının yalancı yüksek glukoz ölçümleriyle maskelenerek gözden kaçmasına neden olabilir.

Akut böbrek yetmezliği riski altında olan hastalarda, IVIg ürünleri minimum infüzyon hızı ve dozda kullanılmalıdır.

Tüm hastalarda, IVIg kullanımı şunları gerektirir:

- IVIg infüzyonuna başlamadan önce yeterli hidrasyon
- İdrar çıkışının izlenmesi
- Serum kreatinin seviyelerinin izlenmesi
- Kıvrım diüretikleri ile birlikte kullanımından kaçınılması.

İstenmeyen etki görülmesi halinde, uygulama hızı azaltılmalı ya da uygulama durdurulmalıdır. İstenmeyen etkinin tipine ve şiddetine göre tedavi gerekebilir. Şok gelişmesi durumunda, standart tıbbi şok tedavisi uygulanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Yetişkinler için belirtilen özel kullanım uyarıları ve önlemleri, pediyatrik popülasyon için de dikkate alınmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı virüs aşılıları ile etkileşim:

İmmünoglobulin kullanımı, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği gibi canlı zayıflatılmış virüs aşılarının etkisini en az 6 haftadan başlamak üzere, 3 aya kadar bir süre azaltabilir. Bu ürün kullanıldıktan sonra, canlı zayıflatılmış virüs aşılıları ile aşılama için en az 3 aylık bir süre geçmelidir. Kızamık durumunda, bu zayıflatıcı etki 1 yıla kadar sürebilir. Bu nedenle kızamık aşısı uygulanan hastalarda antikor düzeyleri kontrol edilmelidir. Ayrıca, idiyopatik trombositopenik purpura ve Kawasaki hastalığı olan hastalarda yüksek doz tedaviden (200 mg / kg'dan fazla) sonra aşılama durumunda, prensip olarak, canlı aşılama 6 aydan daha uzun bir süre sonrasında ertelenmelidir (Düşük kızamık enfeksiyonu riski durumunda, kızamık aşısı 11 aydan daha uzun bir süre sonrasında ertelenmelidir).

Loop diüretikleri:

Loop diüretiklerin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Kan glukoz testleri:

Bazı tip kan glukozu test sistemleri (örneğin, glukoz dehidrojenaz pirrokinolin kinon (GDH-PQQ) veya glukoz dioksiredüktaz yöntemlerine dayalı olanlar) LIV-GAMMA SN'deki maltozu (100 mg/mL) hatalı olarak, glukoz olarak algılamaktadır. Bu durum, infüzyon sırasında ve infüzyonun bitiminden sonra yaklaşık 15 saat süreyle hatalı yüksek glukoz ölçümlerine ve dolayısı ile hayati tehlike taşıyan hipoglisemi ile sonuçlanacak yanlış insülin uygulamasına sebep olabilmektedir.

Ayrıca, hipoglisemik durumun, hatalı yüksek glukoz yorumu ile maskelenmesi durumunda da, gerçek hipoglisemi vakalarında tedavi uygulanmamasına sebep olabilir. Buna bağlı olarak, LIV-GAMMA SN veya maltoz içeren diğer parenteral ürünler uygulandığında, kan glukozu ölçümü, glukozu özgün bir yöntemle yapılmalıdır. Kan glukozu test sisteminin, test stripleri de dahil olmak üzere, ürün bilgisi maltoz içeren parenteral ürünlerle kullanım için uygun olup olmadığının belirlenmesi açısından dikkatle incelenmelidir. Herhangi bir şüphe olduğunda, test sisteminin üreticisi ile temasa geçilerek maltoz içeren parenteral ürünlerle kullanımının uygun olup olmadığı tespit edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Yetişkinler için bahsedilen aynı etkileşimin pediyatrik popülasyonda da gerçekleşmesi beklenmektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

LIV-GAMMA SN'nin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanıma ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

LIV-GAMMA SN için gebelikte maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yeterli veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.3). IVIg ürünlerin, üçüncü trimesterde plasentayı giderek daha fazla geçtikleri gösterilmiştir.

Bu ilacın uygulanmasında İnsan Parvovirus B19 enfeksiyon riski olasılığı göz ardı edilememektedir. Fetüste, enfekte olduğunda bazı sorunlar (düşük, hidrops fetalis, fetal ölüm) gelişebildiği için bu ilaç, hamile veya hamile olma olasılığı olan hastalara, yalnızca tedavinin yararları olası risklerden daha ağır basarsa uygulanmalıdır.

Laktasyon dönemi

LIV-GAMMA SN anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Ancak LIV-GAMMA SN'nin tüm dozlarında, emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir olumsuz etki öngörülmemektedir. Aksine, anne sütüne geçerek yenidoğana koruyucu antikorların geçmesine katkıda bulunabilir.

Üreme yeteneği / Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

Araç ve makine kullanma kabiliyeti, LIV-GAMMA SN enjeksiyonu ile ilişkili bazı advers reaksiyonlar tarafından bozulabilir. Tedavi sırasında advers reaksiyon yaşayan hastalar, araç ve makine kullanmadan önce bunların düzelmesini beklemelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Şok: Hastalar şok belirtileri gösterebilir. Dispne, hırıltı, göğüs ağrısı, kan basıncında düşme ve akrotizm gibi semptomlar gözleendiğinde derhal uygulama durdurulmalı ve 0,1 ~ 0,5mL epinefrin (1: 1.000) veya kortizon gibi uygun tedavi uygulanmalıdır.

Dolaşım sistemi: Hızlı enjeksiyon kan basıncını düşürebilir (Hipo- ve agammaglobülinemili hastalara uygulanırken dikkat edilmelidir).

Karaciğer: Hastalarda, ALT, AST'de belirgin artış ile birlikte disepati ve sarılık görülebilir. Dikkatli muayenelerde anormallikler belirlendiğinde uygun önlemler alınmalıdır.

Böbrek: Akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle, uygulamadan önce dehidrasyon seviyelerinin belirlenmesi gerekir. İdrar miktarında azalma, kreatinin artışı ve BUN'da artış gibi semptomlar görülürse uygulama durdurulmalı ve uygun önlemler alınmalıdır. Ayrıca, akut böbrek yetmezliği riski yüksek olan hastalar için enjeksiyon hacmi ve enjeksiyon hızı mümkün olduğunca azaltılmalıdır.

Merkezi sinir sistemi: Yüksek doz enjeksiyona bağlı aseptik menenjit (ense sertliği, ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma veya koma) vakaları bildirilmiştir. Bu durumda, uygulama durdurulmalı ve semptomlar gözleendiğinde uygun önlemler alınmalıdır.

Kan sistemi: Uygulama trombositopeniye neden olabileceği için hasta dikkatli bir şekilde gözlelenmelidir. Trombositopeni vakalarında uygun tedavi uygulanmalıdır.

Diğer: Uyuşukluk, titreme, göğüs ağrısı, torasik sırt ağrısı, kalça ağrısı ve anksiyete görülebilir.

Advers reaksiyonun tablo halinde listesi

LIV-GAMMA SN ile primer immün trombositopenisi (ITP) olan hastaları içeren bir klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 37 hasta yer almış ve LIV-GAMMA SN ile tedavi edilmiştir.

Faz III'te rapor edilen toplam advers olayların (AE) sayısı, ITP çalışmasında 27 hastada 56 AE meydana gelmiştir. Faz III, ITP çalışmasında en sık bildirilen advers olay, 37 hastanın 15'inde (% 40,54) meydana gelen sinir sistemi bozukluklarıdır. Faz III'te meydana gelen toplam advers ilaç reaksiyonu (ADR) sayısı, ITP çalışmasında 24 hastada meydana gelen 47 ADR'dir.

En sık gözlenen ADR, 14 hastada (18 vakada, % 37,84) meydana gelen "sinir sistemi bozuklukları"dır.

Aşağıdaki tablo, MedDRA Sistem Organ Sınıfı (SOC), Tercih Edilen Terim Düzeyi (PT) ve sıklığa göre sınıflandırılan klinik çalışmadaki gözlemlenen ADR'lere genel bir bakışı göstermektedir.

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).

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Yan etkiler	Hasta başına sıklık
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İştah azalması	Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Çok Yaygın
	Baş dönmesi	Yaygın
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Ağız ve farinks bölgesinde ağrı	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Yaygın
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Ürtiker	Yaygın
	Kaşıntı	Yaygın
	Akneye benzer dermatit	Yaygın
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Miyalji	Çok yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ateş	Yaygın
	Yorgunluk	Yaygın
	Sıcaklık hissi	Yaygın
Araştırmalar	Nötrofil sayısında azalma	Yaygın
	C-reaktif protein düzeyinde artış	Yaygın
	Kilo artışı	Yaygın

Pazarlama Sonrası Gözlem, 4 yıl süreyle devam etmiş ve aşağıdaki endikasyonlardan biri olarak teşhis edilen toplam 675 hasta kaydedilmiştir; agammaglobulinemi, hipogamaglobinemi, primer immün trombositopeni, Guillain-Barre sendromu, Kawasaki hastalığı veya ciddi bulaşıcı hastalıkta antibiyotiklerle kombinasyon tedavisi.

Çalışma süresi boyunca bildirilen advers olayların (AE) ve advers ilaç reaksiyonlarının (ADR) özeti aşağıdaki tablolarda sunulmaktadır. LIV-GAMMA SN uygulandıktan sonra 36 kişiden 34'ünde (% 94,44) toplam 444 AE vakası ortaya çıkmıştır. 33 kişide (% 91,67), AE LIV- GAMMA SN ile ilişkisi dışlanamayan 436 ADR vakası görülmüştür.

Aşağıdaki tablo, MedDRA Sistem Organ Sınıfı (SOC), Tercih Edilen Terim Düzeyi (PT) ve sıklığa göre sınıflandırılan pazarlama sonrası gözlem çalışmasında belirlenen ADR'lere genel bir bakışı göstermektedir.

Sıklıklar aşağıdaki kurallara göre değerlendirilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1 / 10$), Yaygın ($\geq 1 / 100$ ila $< 1/10$), Yaygın olmayan ($\geq 1 / 1.000$ ila $< 1/100$), Seyrek ($\geq 1 / 10.000$ $< 1 / 1.000$), Çok seyrek ($< 1 / 10.000$).

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Yan etkiler	Sıklık
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Trombositopeni	Yaygın olmayan
Sinir sistemi hastalıkları	Uyuşukluk, yarı uyku hali	Yaygın olmayan
Hepatobiliyer bozukluklar	Bozulmuş hepatik fonksiyon	Yaygın olmayan
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Kaşıntı	Yaygın olmayan
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları	Sırt ağrısı	Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ateş	Yaygın olmayan

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: 0800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı, özellikle yaşlı hastalar veya kalp ya da böbrek yetmezliği olan hastalar dahil risk altındaki hastalarda aşırı sıvı yüklenmesine ve hiperviskoziteye neden olabilir.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmün serum ve immünoglobulinler: İntravenöz uygulama için normal insan immünglobulinleri

ATC kodu: J06BA02

İnsan normal immünoglobülini, esas olarak enfeksiyöz ajanlara karşı geniş bir antikor spektrumuna sahip olan immünoglobulin G (IgG) içerir.

İnsan normal immünoglobülini, normal popülasyonda bulunan IgG antikorlarını içerir. Genellikle en az 1000 bağıştan birleştirilmiş plazmadan hazırlanır. Doğal insan plazması ile benzer oranda bir immünoglobulin G alt sınıfı dağılımına sahiptir. Bu tıbbi üründen uygulanacak yeterli doz, anormal derecede düşük immünoglobulin G seviyelerini normal aralığa geri getirebilir.

Replasman tedavisi dışındaki endikasyonlardaki etki mekanizması tam olarak açıklanmamıştır, ancak immünomodülatör etkileri vardır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Genel olarak, insan normal immünoglobulin, intravenöz uygulamadan sonra alıcının dolaşımında derhal ve tamamen biyoyararlı hale gelir.

Emilim:

İntravenöz uygulama sonrası biyoyararlanım tam ve hızlıdır.

Dağılım:

Plazma ve ekstrasvasküler sıvı arasında nispeten hızlı bir şekilde dağılır, intravasküler kompartmanlar arasında yaklaşık 3-5 gün sonra dengeye ulaşılır.

Biyotransformasyon:

IgG ve IgG-kompleksleri retiküloendotelial sistem hücrelerinde yıkıma uğrarlar.

Eliminasyon:

IVIG'in yarı ömrü genellikle 26 ila 41 gün olarak bilinir. Yarı ömür, özellikle primer immün yetmezlikte olmak üzere hastadan hastaya değişebilir.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

Bilgi bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Bulunmamaktadır.

İmmünoglobulinler insan vücudunun normal bileşenleridir ve bu nedenle hayvanlarda yürütülen klasik prelinik toksisite testi; akut toksisite testinde dolaşıma aşırı yükleme yapıldığı için ve tekrarlı doz çalışmalarında antikor indüksiyonuna neden olması sebebiyle uygun değildir. Klinik deneyim, immünoglobulinlerin karsinogenik veya mutajenik potansiyeline ilişkin hiçbir kanıt sağlamadığı için, heterolog türler üzerinde hiçbir deneysel çalışma yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Maltoz hidrat

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığı için, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle ve diğer IVIg ürünleri ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2~8°C’de saklayınız.

Dondurmayınız. Işıktan koruyunuz. Donmuş ürünü çözüp kullanmayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kauçuk tıpalı cam flakon içerisinde 100 mL’lik çözelti.

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

İğne kauçuk tıpa ya gevşek veya bükülmüş bir pozisyonda enjekte edilirse, ilaç çözeltisine kauçuk partikülünün karışması riski vardır ve bu nedenle iğne, kauçuk tıpa ya dik ve yavaşça takılmalıdır. Bir kauçuk tıpa partikülü ilaç çözeltisine karışırsa bu ürün kullanılmamalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

ARVATERA İlaç San ve Tic. A.Ş.

Sarıyer/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/618

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi :28.10.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ