

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

RONSENGLOB %5 100 mL I.V. infüzyon için çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İnsan İmmunoglobulin G 5 g/100 mL

*En az >%95'i IgG içeren insan kaynaklı protein içeriğine karşılık gelir. IgG alt gruplarının dağılımı normal insan plazmasınıninkine benzerdir.

Eser miktarda (%5 çözeltide ortalama 23mg/dl) IgA içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

İ.V. infüzyon için çözelti

Çözelti, renksiz veya hafif opalesandır.

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
- Steroid tedavisine dirençli ve klinik kanamalarla giden immün trombositopenik purpura'da
- ITP hastalarında trombositopenik dönemde yapılacak cerrahi veya splenektomiye hazırlık amacıyla
- Bulber tutulumu olan Myastenia Gravis'te
- Kawasaki hastalığında
- Gebeliğe sekonder immune 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 4.0 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 0.4-0.8 g/kg, ve idame dozu her 3 haftada bir 0.2 g/kg'dır. 6.0 g/L sabit düzeylere ulaşabilmek için gereken doz 0.2-0.8 g/kg/ay'dır. Stabil durum sağlandıktan sonra, her 2-4 haftada bir tekrar uygulanmalıdır. Uygulanan dozu ve uygulama sıklığını ayarlamak için, düşük IgG düzeyleri belirlenmelidir.

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.

Steroid tedavisine dirençli ve klinik kanamalarla giden immün trombositopenik purpura; 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:

3-7 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.

Allojenik Kemik İliği Transplantasyonu:

İnsan normal immüoglobulin 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.

Ronsenglob'un çocuklarda kullanımı üzerine herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Doz önerileri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Endikasyon	Doz	Uygulama sıklığı
Primer immün yetmezliklerde replasman tedavisi	<ul style="list-style-type: none">• Başlangıç:0.4-0.8 g/kg• İdame:0.2-0.8 g/kg	En az 4.0 g/L serum IgG düzeyi sağlayana kadar her 2-4 haftada bir.
Sekonder immün yetmezliklerde replasman tedavisi	0.2-0.4 g/kg	En az 4.0 g/L serum IgG düzeyi sağlayana kadar her3-4 hafta bir
Doğuştan AIDS'li çocuklarda tekrarlayan enfeksiyon durumlarında	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
Gullian Barré sendromu	0.4 g/kg/gün	3-7 gün boyunca
Kawasaki Hastalığı	1.6-2.0 g/kg ya da 2.0 g/kg	İlk 2-5 günde asetil salisilik asitle birlikte bölünmüş dozlar halinde Veya asetil salisilik asitle birlikte tek dozda
Allojenik kemik iliği transplatasyonu: • 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 antikor üretiminin olmaması	0.5 g/kg	Antikor düzeyleri normalleşene kadar her ay.

Uygulama şekli:

RONSENGLOB doğrudan intravenöz infüzyon yoluyla verilmelidir. Eğer dilüe edilmesi gerekirse, %5 dekstroz (DW5) veya %5 enjeksiyonluk glukoz çözeltisiyle seyreltilir. RONSENGLOB'un seyreltilmesi aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir.

Uygulamaya, ilk 30 dakika için 0.01-0.02 mL/kg/dak. hızda başlanmalıdır. Eğer iyi tolere edilirse, verilme hızı 0.08 mL/kg/dak'dan daha düşük bir seviyeye kademeli olarak artırılabilir. Her bir hasta için verilme hızının bireyselleştirilmesi önemlidir. Eğer advers etki olursa uygulama hızı azaltılabilir veya semptomlar hafifleyinceye kadar infüzyona ara verilebilir. Semptomların hafiflemesinin ardından infüzyona, diğer bir advers etkiye kadar devam edilebilir (bkz. Bölüm 4.4).

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'den 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. Böbrek fonksiyon testleri de düzenli olarak yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar üzerinde kullanım ile ilgili deneyimler sınırlıdır. Bu nedenle çocuklarda ve adolesanlarda (0-18 yaş) her endikasyon için vücut ağırlığına göre dozun ayarlanmasıyla kullanılabilir. İnfüzyon hızı yavaş olmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik kullanım üzerine herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır. 65 yaş üzeri yaşlı kişilerde doz ayarlanması yapılmalıdır. Minimum infüzyon hızıyla uygulama gereklidir. 65 yaş üstü hastalarda tromboembolik vakalar ve akut böbrek yetmezliği gelişimi riski nedeniyle, uygulamada dikkatli olunmalı ve önerilen doz aşılmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

RONSENGLOB insan immunoglobulini veya diğer insan kan ürünlerine karşı şiddetli veya anafilaktik aşırı duyarlılık hikayesi olan bireylerde kontrendikedir.

IgA'ya karşı IgE aracılıklı antikorlara sahip olduğu bilinen seçici IgA eksikliği olan çok ender kişiler RONSENGLOB kullanmamalıdır.

Yukarıda belirtilen durumlar dışında, RONSENGLOB'un bebeklerde kontrendike olduğuna dair bir veri bulunmamaktadır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliği

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

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

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

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

Ayrıca;

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

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

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 monotorize 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 immünoglobulinini uygulaması yapılacak hastalar ya da nadiren, kullanılan normal insan immünoglobulin preparatı değiştirildiğinde ya da en son uygulamadan sonra uzun bir süre geçmişse

Gerçek aşırı duyarlılık reaksiyonları nadirdir ve çok seyrek olarak anti-IgA antikoru olan IgA yetmezlikli vakalarda görülmektedir.

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

Potansiyel komplikasyonlardan korunabilmek için;

-İnsan normal immünoglobulinine karşı duyarlı olmayan hastalarda başlangıçta preparatı yavaş infüzyon ile uygulayınız (dakikada 0.01 mL/kg).

-Hastalar infüzyon süresince dikkatle takip edilmelidir. Özellikle, daha önce insan normal immünoglobulinini infüzyonu uygulanmamış, farklı bir preparat 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.

Hemolitik anemi

IVIg ürünleri hemolizis olarak hareket edebilecek ve kırmızı kan hücrelerinin (RBC) immünoglobulinle in vivo kaplanmasını indükleyerek pozitif doğrudan antiglobulin reaksiyonu (Coomb testi) ve nadiren hemolize neden olan kan grubu antikörleri içerebilir. Hemolitik anemi, artan RBC sekestrasyonundan dolayı IVIg tedavisinin ardından gelişebilir. IVIg alıcıları, hemoliz klinik işaret ve belirtileri açısından izlenmelidir.

Bazı vakalarda, hemolizis ile ilişkili böbrek fonksiyon bozukluğu/böbrek yetmezliği veya dissemine intravasküler koagülasyon bozukluğu oluşabilir.

Aşağıda belirtilen risk faktörleri hemolizis gelişimi ile ilişkilendirilir; -yüksek doz kullanım, -tek seferde uygulama veya bölünmüş dozlar şeklinde birkaç gün süre ile uygulama -kişinin inflamatuvar durumu ile ilişkili olarak, A, B ve AB kan grubuna sahip kişilerde

IVIg alıcıları hemolizisin klinik semptom ve belirtileri açısından takip edilmelidir. IVIg infüzyonu sırasında veya sonrasında hemolizis oluşursa IVIg uygulaması hemen kesilmelidir. (bkz. Bölüm 4.8. Olası Yan Etkiler-Hemolizis).

Aseptik menenjit sendromu

Nadir olarak IVIg tedavisi sonucu aseptik menenjit sendromu oluşumu bildirilmiştir. Sendrom genellikle, immünoglobulin intravenöz tedavisini takip eden birkaç saat ile 2 günlük süre içerisinde başlar. Şiddetli baş ağrısı, ense sertliği, uyuşukluk, ateş, foto-fobi, ağrılı göz hareketleri, mide bulantısı ve kusma gibi semptom ve belirtiler ile tanımlanır. Böyle semptom ve belirtiler gösteren hastalar Menenjit'in diğer sebeplerini eleyebilmek için, beyin omurilik sıvısı (CSF) çalışmalarını da kapsayan, tam bir nörolojik incelemeden geçirilmelidirler.

Tromboembolizm

IVIg uygulaması ile miyokard infarktüsü, inme, pulmoner emboli ve immünoglobulinin yüksek akış hızı nedeniyle kan viskozitesinde görülen göreceli artışa bağlı olduğu sanılan, derin ven trombozu gibi tromboembolik vakalar arasındaki bağlantıyı gösteren klinik kanıtlar mevcuttur. Obez hastalarda ve ileri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus ve vasküler hastalık ya da trombotik atak öyküsü, edinsel ya da kalıtsal trombofilik hastalıklar gibi trombotik olay açısından önceden var olan risk faktörlerini taşıyan hastalarda, IVIg reçetelenip infüzyonu uygulanırken dikkatli hareket edilmelidir. Tromboembolitik yan etki reaksiyonları için riskli hastalarda, IVIg ürünleri mümkün olan en düşük infüzyon hızında ve dozunda verilmelidir.

Akut böbrek yetmezliği

IVIg tedavisi uygulanan hastalarda akut böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmiştir. Bu olguların çoğunda daha önceden bir böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, hipovolemi ya da aşırı kilo bulunması, önceden nefrotoksik ilaç kullanım öyküsü veya kişinin 65 yaşın üzerinde

olması gibi risk faktörleri olduğu bildirilmiştir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmesi durumunda IVIg infüzyonunun durdurulması düşünülmelidir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu ya da böbrek yetmezliğinin değişik IVIg preparatlarının kullanımıyla ilişkili olabileceği bildirilmiş olmasına rağmen, olguların çoğundan, stabilizasyon amacıyla sukroz içeren preparatlar sorumlu tutulmaktadır. Risk altındaki hastalarda, sukroz içermeyen preparatların kullanımı düşünülmelidir.

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

IVIg uygulanan tüm hastalarda aşağıdaki konular dikkatle değerlendirilmelidir:

- IVIg infüzyonundan önce yeterli hidrasyonun sağlanması
- İdrar miktarının izlenmesi
- Serum kreatinin düzeylerinin izlenmesi
- Beraberinde Henle kıvrımına etki eden diüretiklerin 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.

Diabetes mellitus hastaları için RONSENGLOB'un daha düşük konsantrasyonlara seyreltilmesi gerekiyorsa, seyreltme işlemi için %5 Glukoz çözeltisi kullanımı düşünülmelidir.

RONSENGLOB maltoz içerir; %5 dekstroz (DW5) veya %5 enjeksiyonluk glukoz çözeltisiyle 1-2 defa seyreltilebilir. Bu, diyabet hastalarında göz önünde bulundurulmalıdır.

Kan glukoz testi: Maltoz içeren parenteral ilaç ürünleri glukoz dehidrojenaz pirrolokinolinekinonlu (GDH-PQQ) test çubuklarının kullanıldığı kan glukoz monitörlerinin yorumlarını etkileyebilir. GDH-PQQ bazlı glukoz monitorizasyon sistemleri RONSENGLOB'daki maltoz ile reaksiyona girip infüzyon gününde kan glukozunun yanlış olarak yüksek görünmesine yol açabilirler. Kandaki glukozun monitarizasyonu gereken hastalara RONSENGLOB alırken örneğin glukoz dehidrojenaz nikotin adenin dinukleotid (GDH-NAD), glukoz oksidaz ya da glukoz heksokinaz test metodları gibi maltoz ile reaksiyona girmeyen metodları tercih etmeleri önerilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı virüs aşılı ile etkileşim:

RONSENGLOB içerisinde bulunan antikolar; kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve varicella gibi canlı ve zayıflatılmış aşılıların etkinliğini en az 6 hafta olmak üzere 3 aya kadar bozabilir.

Dolayısıyla, bu aşılıların uygulanması, RONSENGLOB uygulamasından 3 ay sonrasına veya daha uzun süreye ertelenmelidir. Kızamık hastalarında bu durum 1 yıla kadar sürebilir. Bu nedenle kızamık aşısı uygulanan hastalarda antikor düzeyleri kontrol edilmelidir. Aynı sebeple, eğer hastanın durumu acil değilse, RONSENGLOB uygulanması belirtilen aşılıların uygulanmasından 3-4 hafta sonrasına kadar ertelenmelidir. Eğer hasta söz konusu aşılıların

yapılmasını takiben 3 ila 4 hafta içerisinde RONSENGLOB almışsa, aşılama işlemi RONSENGLOB'un son verildiği tarihten 3 ay sonra tekrar edilmelidir.

Serolojik testlerle etkileşim:

İnsan normal immünoglobulin enjeksiyonundan sonra pasif olarak transfer edilmiş antikorların hastanın kanında geçici olarak yükselmesi, serolojik testlerde yanlış pozitif sonuçlara neden olur.

A, B, D gibi eritrosit antijenlerine karşı olan antikorların pasif geçişi, antiglobulin testi (Coombs testi) gibi kırmızı hücre allo-antikor serolojik testleriyle etkileşebilir.

RONSENGLOB maltoz içermesi nedeniyle kan glukoz düzeyini etkileyebilir.

RONSENGLOB'un hastanın alıyor olabileceği diğer ilaçlardan ayrı olarak verilmesi tavsiye edilir. Ürün, diğer üreticilerin IVIG ürünleriyle karıştırılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

RONSENGLOB ile pediyatrik popülasyonda bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon

RONSENGLOB ile geriatrik popülasyonda bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

RONSENGLOB'un çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

RONSENGLOB'un 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.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır. RONSENGLOB gebelik döneminde gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

RONSENGLOB'un hamilelerde güvenli kullanımı kontrollü klinik çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Bu nedenle emziren annelerde dikkatli kullanılmalıdır. RONSENGLOB anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Ancak RONSENGLOB'un tüm dozlarında, emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir olumsuz etki öngörülmektedir. Aksine, anne sütüne geçerek yeni doğana koruyucu antikorların geçmesine katkıda bulunabilir.

Üreme yeteneği / fertilitite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

İnfüzyon seti ile bir sağlık kuruluşunda uygulanan bir üründür. Araç ve makine kullanımına ilişkin herhangi bir etki gözlenmemiştir. Ancak RONSENGLOB kullanımına ilişkin baş dönmesi, sersemlik hissi ve bulantı gibi durumlar görüldüğünde, araç ve makine kullanılmamalı veya söz konusu etkilerin düzelmesi beklenmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İntravenöz insan normal immünoglobulin uygulamasında baş ağrısı, ateş, titreme, ürperti, kabartı, baş dönmesi, ürtiker, hırıltı ya da göğüs sıkışması, bulantı, kusma, sertlik, sırt ağrısı, göğüs ağrısı, kas krampları ve kan basıncında değişiklikler gibi bazı istenmeyen yan etkiler sıklıkla görülebilir.

İnsan normal immünoglobulinleri kan basıncında seyrek olarak ani düşüklüklere sebep olabilir ve izole bazı vakalarda önceki uygulamada hasta hipersensitivite reaksiyonu göstermemiş olsa bile anafilaktik şok gelişebilir.

Geri dönüşümlü aseptil menenjit, izole bazı vakalarda geri dönüşümlü, hemolitik anemi/hemoliz, karaciğer transaminazlarda, geçici artış ve nadir vakalarda, geçici kutanöz reaksiyonlar insan normal immünoglobulin ile gözlemlenmiştir.

Serum kreatinin seviyesinde artış ve/veya akut renal yetmezlik gözlemlenmiştir.

Çok Seyrek: Miyokardiyal İnfarktüs, İnme, pulmoner emboli ve derin ven trombozu gibi tromboembolik reaksiyonlar.

RONSENGLOB ile bir klinik çalışma ve retrospektif bir çalışma yapılmıştır. Klinik çalışmada doğumdan 1 saat sonra yaşından 65 yaşına kadar 124 hasta RONSENGLOB İnfüzyonu almıştır. Bir hastada geçici baş ağrısı gözlemlenmiş ve daha önceden Sulfanilamide ve penisiline anafilaktik cevaplar veren bir hastada da geçici ürtiker ve kaşıntı gözlemlenmiştir. Retrospektif çalışmada 1634 Hasta RONSENGLOB İnfüzyonu almıştır ve çalışmalar süresince ciddi advers etki görülmemiştir ve infüzyon başına genel advers olay oranı 0.016 olarak bulunmuştur. Klinik çalışmada ve retrospektif çalışmada bildirilmiş ciddi olmayan advers etkiler MedDRA Sistem organ sınıfı ve frekansı olarak kategorize edilip, aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

RONSENGLOB ile yapılan klinik çalışma ve retrospektif çalışmalardaki advers ilaç reaksiyon frekansları		
MedDRA Sistem Organ Sınıfları	MedDRA Tercih Edilen Tanım	ADR Frekans Kategorisi
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Bronşit, Nazofarenjit	Yaygın
	Kronik sinüzit, Fungal enfeksiyon, Enfeksiyon, Böbrek enfeksiyonu, Sinüzit, Üst solunum yolları enfeksiyonu, Bakteriyel idrar yolu enfeksiyonu	Yaygın olmayan
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	Anemi/Hemolisiz, Lenfadenopati	Yaygın olmayan
Endokrin Hastalıklar	Tiroid hastalıkları	Yaygın olmayan
Psikolojik Hastalıklar	Anksiyete	Yaygın olmayan
Sinir Sistemi Hastalıkları	Baş ağrısı	Çok yaygın
	Migren	Yaygın
	Uykusuzluk, Amnezi, Yanma hiss, Dizatri, Disguzi Sersemlik hissi	Yaygın olmayan
	Aseptik menenjit sendromu	Çok seyrek
Göz Hastalıkları	Konjunktivit, Göz ağrısı, Göz şişmesi	Yaygın olmayan
Kulak ve İç Kulak Hastalıkları	Vertigo, Orta kulakta sıvı	Yaygın olmayan

Kardiyak Hastalıklar	Kan basıncında aniden düşme, Palpitasyon, Taşikardi	Yaygın
	Miyokard infarktüsü, İnme, Pulmoner emboli, Derin ven trombozu gibi tromboembolik reaksiyonlar	Çok seyrek
Vasküler Hastalıklar	Yüksek tansiyon	Yaygın
	Periferik üşüme, Filebit, Yanma	Yaygın olmayan
Solunum, torasik ve mediastinal Hastalıklar	Öksürük, Rinorea	Yaygın
	Astım, Nasal konjesyon, Orofarenjial şişme, Farolarenjial ağrı	Yaygın olmayan
Gastrointestinal Hastalıklar	Diare, Bulantı, Kusma	Yaygın
Deri ve Subkutan Doku Hastalıkları	Döküntü, Kaşıntı, Ürtiker	Yaygın
	Anjiyonörotik ödem, Akut ürtiker, Soğuk ter, Kontüzyon, Dermatit, Eritemöz döküntü, Kaşıntılı döküntü.	Seyrek
Kas-İskelet Sistemi ve Bağ Doku Hastalıkları	Sırt ağrısı, Miyalji, Ekstremitte ağrısı,	Yaygın
	Kas spazmları.	Yaygın olmayan
Böbrek ve Üriner sistem hastalıkları	Kreatinin ve kan üre nitrojeninde artış, oligonüri	Yaygın olmayan
	Anüri, Akut böbrek yetmezliği, Akut tubüler nefroz, Proksimal tubüler nefropati ve osmotik nefroz	Çok seyrek
Genel Hastalıklar ve Uygulama Yeri Durumları	Yüksek ateş	Çok yaygın
	İnfüzyon yeri ağrısı, Ürperti, İnfüzyon yeri şişmesi, İnfüzyon yeri filebiti, İnfluenza benzeri hastalık, Halsizlik, Sıcak basması	Yaygın
	Yorgunluk hissi, Uygulama yerinde döküntü, Göğüs sıkışması, İnfüzyon yeri reaksiyonu, hassasiyeti, Periferik ödem, Şişme	Yaygın olmayan

Süpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem

taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 3140008; faks: 0312 2183599)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımına ilişkin herhangi bir klinik çalışma yürütülmemiştir. Önerilenden daha fazla doz uygulanması, kanın yoğunlaşmasına ve kan hacminin artmasına, sonuç olarak, özellikle yaşlı hastalarda ve böbrek problemleri olan hastalarda, kalp yükünde artışa yol açabilir. Tedavi semptomatik olarak yapılmalıdır. Bazen diyaliz yapılması gerekebilir

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: J06BA02

Etki mekanizması:

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

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. IgG alt sınıflarının dağılımı normal insan plazmasına benzer oranlardadır. Yeterli dozları, düşük immünoglobulin G miktarlarını normal seviyelerine çıkarabilir.

Chengdu Rongsheng tarafından üretilen Düşük pH'lı İntravenöz İmmunoglobulin (IVIG) (insan)'ın klinik çalışmaları Çocuk Hastanesi, Chongqing Tıbbi Bilimler Üniversitesi, Pediatri Bölümü, Batı Çin Tıbbi Bilimler Üniversitesi tarafından Nisan 1990 ve Ocak 1991 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. IVIG'in klinik etkililiği ve tolerabilitesi değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, advers reaksiyonlar çok az sayıda ve hafif olduğundan RONSENGLOB'un iyi tolere edilen bir ürün olduğunu ortaya koymuştur. 110 olgu üzerinde yürütülen klinik çalışmalara elde edilen bulgular ürünün belirtilen şu hastalıkların tedavisinde etkili olduğunu ortaya koymuştur: İmmün-globulin G Alt Sınıf Yetmezliği, neonatal sepsis, infant bronşioliti ve idiyomatik trombositopenik purpura. Söz konusu bulgular ürünün immün yetmezlik, otoimmün hastalıklar ve şiddetli enfeksiyon hastalıklarında fazlasıyla uygulama üstünlüğüne sahip olduğunun altını çizmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

RONSENGLOB intravenöz uygulama sonrası kan dolaşımında hemen ve tam olarak mevcuttur. İntravenöz immünoglobulin farmakokinetiği, kullanıldığı endikasyona göre, popülasyon içi ve popülasyonlar arası değişkenlik gösterir.

Emilim:

İntravenöz uygulama sonrası, uygulanan insan normal immünoglobulini miktarının tamamı dolaşımda tespit edilebilir.

İntravenöz uygulama sonrası absorpsiyon tam ve hızlıdır.

Dağılım:

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

RONSENGLOB'un maksimum plazma konsantrasyonu (Cmaks) 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.

EAA0-21gün (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.

RONSENGLOB'un 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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda: Geriyatrik kullanım üzerine herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır. Uzun süreli RONSENGLOB klinik kullanımı sırasında yaşlılar üzerinde herhangi bir zararlı etkiye rastlanmamıştır.

Pediyatrik hastalarda: Pediyatrik kullanım üzerine herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır. Uzun süreli RONSENGLOB klinik kullanımı sırasında çocuklar üzerinde herhangi bir zararlı etkiye rastlanmamıştır.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda: Önceden böbrek yetmezliği olan hastalar, diyabetliler, yaşı 65'den büyük olanlar ya da nefrotoksik ilaç kullananlar hastaların IVIG kullanımıyla oluşacak akut renal yetmezliğe daha yatkın oldukları gözlemlenmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İmmüoglobulinler insan vücudunun normal bileşenlerindedir.

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

Maltoz

6.2. Geçimsizlikler

RONSENGLOB başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında (buzdolabında) saklayınız. Dondurmayınız. Donmuş ürün kullanılmamalıdır. Işıktan koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

RONSENGLOB, nötr borosilikat cam ve halojenize butil kauçuk enjeksiyonluk tıpadan, oluşan kalıplı şişeler, tek doz enjeksiyon için uygundur, içerisinde ambalajlıdır.

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

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

Preparat kullanılmadan önce oda ya da vücut sıcaklığına getirilmelidir. RONSENGLOB sukroz içermemektedir.

Seyreltmenin gerekli olması halinde, % 5 Glukoz çözeltisi kullanılması önerilir. 50 mg/mL (% 5) immünoglobulin solüsyonu elde etmek için, RONSENGLOB 100 mg/mL (%10) eşit hacimde glukoz çözeltisi ile seyreltilmelidir. Seyreltme sırasında mikrobiyolojik kontaminasyon riskinin en alt düzeye indirilmesi önerilir.

İnfüzyona bağlı advers olaylar, infüzyon hızının azaltılması ya da infüzyonun durdurulmasıyla önlenmelidir.

Preparat uygulanmadan önce partikül ve renk değişimi açısından gözle kontrol edilmelidir. Partikül ve renk değişimi gözlenmesi halinde preparat kullanılmamalıdır. Sadece berrak ya da hafif opalesan veya renksiz ya da açık sarı renkli solüsyonlar kullanılmalıdır.

RONSENGLOB yalnızca intravenöz olarak uygulanmalıdır. Diğer uygulama yolları incelenmemiştir.

7. RUHSAT SAHİBİ

SMF İlaç Kozmetik Sağlık Gıda Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Kızılırmak Mahallesi 1450. Sokak No: 3/41 Çukurambar/Çankaya/ANKARA

Tel: 0312 442 45 66

Faks: 0312 442 45 76

Web: www.smfilac.com

8. RUHSAT NUMARASI

63

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26/10/2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ