

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 İ.V. infüzyonluk çözelti içeren flakon
Steril

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

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-Barré sendromunda,
- c) Kawasaki hastalığında,

- d) Multifokal motor nöropati hastalığında,
- e) Kronik Enflamatuvar Demiyelizan Poliradikülonoröpatinin tedavisinde (KIDP),
- f) Bulber tutulumu olan Myastenia 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 endikasyonlara göre değişir.

Replasman tedavisinde hastadaki farmakokinetik ve klinik yanıtı bağlı olarak dozun bireysel şekilde ayarlanması gerekebilir.

Primer immün yetmezliklerde replasman tedavisi:

Doz, bir sonraki infüzyondan önce ölçülen serum IgG düzeyinin en az 500-600 mg/dL düzeyinde kararlı olarak sürdürülmesini sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. Bu dengenin sağlanabilmesi için tedavinin başlangıcından itibaren 3-6 ay gereklidir.

Önerilen başlangıç dozu bir seferde verilen 0,4-0,8 g/kg infüzyonu takiben her 3-4 haftada bir uygulanan en az 0,2g/kg'dır.

Serum immünglobulin 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 yanıtı bağlı olarak (ör, enfeksiyon sıklığı) daha yüksek kararlı serum düzeylerinin sağlanması amacıyla doz ve/veya doz aralığının ayarlanması düşünülebilir.

Sekonder immün yetmezlikte replasman tedavisi:

Sekonder immün yetmezlikte replasman tedavisinde tavsiye edilen doz 3-4 haftada bir uygulanan 0,2-0,4 g/kg'dır.

Primer immün trombositopenide:

İki alternatif doz şeması vardır:

- Birinci gün 0,8-1 g/kg dozunda uygulanır; doz, 3 gün içerisinde bir kez tekrarlanabilir veya
 - 2-5 gün süreyle 0,4 g/kg/gün dozunda uygulanır.
- Relaps olduğunda tedavi tekrarlanabilir.

Guillain- Barré Sendromu:

5 gün süreyle 0,4 g/kg/gün dozunda uygulanır.

Kawasaki Hastalığı:

8-12 saat süreyle tek doz olarak uygulanan 2g/kg'dır ve asetil salisilik asit ile kombine olarak verilir.

Multifokal Motor Nöropati (MMN) hastalığında:

Başlangıç dozu: 2-5 gün süreyle bölünmüş dozlarda toplam 2g/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 1 g/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 1g/kg total doz 1-2 günde uygulanır. Maksimum yarar elde edilen doz önerilir ve doz doktor tarafından belirlenir. En düşük etkin idame dozu belirlenene kadar doz azaltılır ve uygulama sıklığı ayarlanır.

Myastenia Gravis:

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

Pediyatrik popülasyon

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

Uygulama Şekli:

İntravenöz yoldan uygulanır.

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

Özel Popülasyonlara İlişkin Ek Bilgiler:**Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:**

IVIG tedavisi uygulanan hastalarda akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Böbrek yetmezliği riski bulunan hastalarda, IVIG preparatları uygulanabilir en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilişkin ek bir bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

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

Geriatrik popülasyon:

IVIG tedavisi uygulanan hastalarda akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların çoğunda kişinin 65 yaşın üzerinde olması dahil belirli risk faktörlerinin olduğu bildirilmiştir. Ayrıca IVIG uygulaması ile yüksek riskli hastalarda tromboembolik olaylar arasında bağlantıyı gösteren klinik kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle ileri yaş dahil trombotik olay açısından risk faktörlerini taşıyan hastalarda IVIG reçetelenip infüzyonu uygulanırken dikkatli hareket edilmeli, uygulanabilir en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

RONSENGLOB insan immunoglobulini veya diğer insan kan ürünlerine karşı şiddetli veya anafaktik 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 immünoglobulini 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 antikorlu olan IgA yetmezlikli vakalarda görülmektedir.

Nadiren insan normal immünoglobulini, 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 immünoglobulini 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 antikorları 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 olursa 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, immunoglobulin 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 gelişebildiği 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 aşılırları ile etkileşim:

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

Dolayısıyla, bu aşılırların 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 aşılırların uygulanmasından 3-4 hafta sonrasına kadar ertelenmelidir. Eğer hasta söz konusu aşılırların 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 antikörlerin pasif geçişi, antiglobulin testi (Coombs testi) gibi kırmızı hücre allo-antikör 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 / veveya/ 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 öngörülmemektedir. Aksine, anne sütüne geçerek yeni doğana koruyucu antikörlerin geçmesine katkıda bulunabilir.

Üreme yeteneği / fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

İnfüzyon seti ile bir sağlık kuruluşunda uygulanan bir üründür. Araç ve makina 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 başağrısı, 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 infüzyonu 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, Farolarenjiyal 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 tübüler nefroz, Proksimal tübüler 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

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, eposta: 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 idiopatik 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 ekstrasvasküler sıvı arasında nispeten hızlı dağıldığından, preparatın miktarı uygulamadan 3-5 gün sonra intravasküler ve ekstrasvasküler 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.saat/dL (%95 güven aralığı 1,34 - 1,81 g.saat/dL), 13-17 yaş arası gençlerde 1,67g.saat/dL (%95 güven aralığı 1,45 - 2,19g.saat/dL) ve erişkinlerde 1,62 g.saat/dL (%95 güven aralığı 1,50 - 1,78 g.saat/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 güvenlik verileri

İmmünoglobulinler insan vücudunun normal bileşenlerindendir.

Klinik olmayan veriler, güvenlik, 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 karsinogenik 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 Yönetmelik"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

Sentinus İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Ehlibeyt Mah. Ceyhun Atuf Kansu Cad. No:110/9 Çankaya/ANKARA

Tel: 0312 227 02 02

Faks: 0312 227 02 42

Web: www.sentinuspharma.com

8. RUHSAT NUMARASI

2019/140

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.10.2010

Ruhsat yenileme tarihi: 01.03.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

KÜB yenileme tarihi: 01.03.2019