

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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 \geq %95'i IgG içeren insan kaynaklı protein içeriğine karşılık gelir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

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 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 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 iki doz arasındaki serum düzeyleri ölçülmelidir.

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 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	<ul style="list-style-type: none">Başlangıç:0.4-0.8 g/kgİdame: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 her 3-4 hafta 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	Birinci gün; ilk üç gün içerisinde tekrarlanabilir
Gullian Barré sendromu Kawasaki Hastalığı	0.4 g/kg/gün 0.4 g/kg/gün 1.6-2.0 g/kg ya da 2.0 g/kg	2-5 gün boyunca 3-7 gün boyunca İlk 2-5 günde asetil salisilik asitle birlikte bölünmüş dozlar halinde asetil salisilik asitle birlikte tek dozda
Allojenik kemik iliği transplantasyonu: • Enfeksiyonların tedavisi ve graft versus host hastalığının profilaksisi • Uzun süre antikor üretiminin olmaması	0.5 g/kg 0.5 g/kg	Transplantasyon öncesi 7'inci günden başlayarak transplantasyon sonrası 3 aya kadar her hafta. Antikor düzeyleri normalleşene kadar her ay.

Uygulama şekli:

RONSENGLOB doğrudan intravenöz infüzyon yoluyla verilmelidir. Eğer dilüe edilmesi tercih edilirse, %5 dekstroz (DW5) veya %5 enjeksiyonluk glukoz çözeltisiyle 1-2 defa seyreltilebilir.

Uygulamaya, ilk 15 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 oluşursa 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.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik kullanım üzerine herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır. Uzun süreli RONSENGLOB klinik kullanımı sırasında çocuklar üzerinde herhangi bir zararlı etkiye rastlanmamıştır. İnfüzyon hızı yavaş olmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik kullanım üzerine herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır. Uzun süreli RONSENGLOB klinik kullanımı sırasında yaşlılar üzerinde herhangi bir zararlı etkiye rastlanmamıştır. Minimum infüzyon hızıyla uygulama gereklidir.

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 antikora sahip olduğu bilinen seçici IgA eksikliği olan çok ender kişiler RONSENGLOB kullanmamalıdır.

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. Infüzyon 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

Gerçek aşırı duyarlılık reaksiyonları nadirdir ve çok seyrek olarak anti-IgA antikoruna sahip hastalarda 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 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.

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 bozukluklar gibi trombotik olay açısından önceden var olan risk faktörlerini taşıyan hastalarda, IVIg reçetelenip infüzyonu uygulanırken dikkatli hareket edilmelidir.

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.

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.

RONSENGLOB 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 kaldırılamayabilir. Bu durum henüz bilinmeyen ya da yeni ortaya çıkan virüsler ve diğer hastalık etkenleri için de geçerlidir.

RONSENGLOB üretiminde kullanılan her bir plazma bağışı, sadece Çin Sağlık Bakanlığınca onaylanmış kan kurumlarından alınır ve Hepatit B Yüzey Antijeni (HBsAg) ve İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV-1/HIV-2) ve Hepatit C Virüsü (HCV) antikorlarının varlığı SFDA

(State of Food and Drug Administration, Devlet Gıda ve İlaç Kurumu) tarafından ruhsatlandırılmış serolojik testlerle Çin Halk Cumhuriyeti ruhsatlandırma gerekliliklerine uygun olarak tespit edilir. Buna ek olarak, üretim işleminde virüsten arındırma ve inaktivasyon işlemleri yer almaktadır. Hekim, reçete yazmadan veya hastaya uygulamaya başlamadan önce bu ürünün risklerini ve faydalarını hastayla tartışmalıdır.

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].

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

RONSENGLOB maltoz içerir; %5 dekstroz (DW5) veya %5 enjeksiyonluk glukoz çözeltisiyle 1–2 defa seyreltilir. 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 monitorizasyonu 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 antikorlar; kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve varicella gibi canlı ve zayıflatılmış aşılardan etkinliğini en az 6 hafta olmak üzere 3 aya kadar bozabilir.

Dolayısıyla, bu aşılardan 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 aşılardan uygulanmasından 3-4 hafta sonrasına kadar ertelenmelidir. Eğer hasta söz konusu aşılardan 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 immüoglobulin 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.

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 donemi

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.

Laktasyon donemi

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 antikorların geçmesine katkıda bulunabilir.

Üreme yeteneği / fertilité

Hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir. İnsanlardaki üreme yeteneği / fertilitéyi 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.

4.8. İstenmeyen etkiler

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).

Genel bozukluklar:

Yaygın: Titreme, baş ağrısı, ateş, kusma, bulantı, halsizlik, yüzde kızarıklık

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyonlar, artralji, kan basıncı düşmesi ve orta şiddette bel ağrısı.

Kalp damar sistemi:

Yaygın: Kan basıncında ani düşme, çarpıntı.

Yaygın olmayan: Miyokard infarktüsü, inme, pulmoner emboli ve derin ven trombozu gibi tromboembolik reaksiyonlar.

Böbrek ve üriner sistem hastalıkları:

Yaygın: Kreatinin ve kan üre nitrojeninde artış, oligüri.

Yaygın olmayan: Anuri, akut renal yetmezlik, akut tübüler nefroz, proksimal tübüler

Uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

.Seyrek: Enjeksiyon uygulanan bölgede yanma, endürasyon ve ağrı gibi geçici deri reaksiyonları

Diğer advers etkiler:

Seyrek: Anafilaktik şok, geri dönüşümlü aseptik menenjit.

İzole vakalarda: Geri dönüşümlü hemolitik anemi / hemoliz, karaciğer transaminazlarında geçici yükselme.

Klinik Çalışma:

Doğumdan 1 saat sonra ila 65 yaş arasında değişen 124 hastaya, infüzyon yoluyla RONSENGLOB verilmiştir.

Hastalardan birinde geçici baş ağrısı görülmüş, sülfanilamid ve penisiline anafilaktik yanıt öyküsü olan bir diğerinde ise geçici ürtiker döküntü gözlenmiştir. Her iki olguda da advers reaksiyonlardan dolayı bu ürünün kullanımına son verilmemiştir. Diğer gönüllülerde herhangi bir advers reaksiyon görülmemiştir.

60 hastanın kan ozmotik basıncı ve kan pH değeri IVIG infüzyonundan önce ve 30 dakika sonra ölçülmüştür. Bunun sonunda RONSENGLOB infüzyonunun kan ozmotik basıncını ve pH değerini etkilemediği gösterilmiştir.

Primer İmmun Yetmezlikler:**İmmun globulin G Alt Sınıf Yetmezliği / Yaygın Değişken İmmun Yetmezlik (YDIY)**

Yaşları 2 ila 12 arasında değişen immün globulin G alt sınıf eksikliği olan 19 hasta (bu hastaların dokuzunda IgG1 eksikliği, dördünde IgG2 eksikliği, üçünde IgG1,2 eksikliği, birinde IgG3 eksikliği, birinde IgG1,2,4 eksikliği ve birinde IgG1,2,3,4 eksikliği vardır) ile YDIY'si olan 1 hasta klinik çalışmaya katılmıştır. Gönüllülere, 4 ay süresince aylık 200-400 mg/kg RONSENGLOB tedavisi uygulanmıştır. Başlangıç düzeyleriyle karşılaştırıldığında, hastaların serum IgG, IgG1, IgG3 ve IgG4 düzeylerinde 2.81 kat artış görülmüştür, IgG2 düzeyi ise 1.84 kat artmıştır. Klinik enfeksiyon semptomları daha az antibiyotik kullanılarak anlamlı olarak giderilmiştir. Çocuklarda okula gidilemeyen gün sayısı ile anne babalarının işe gidemedikleri gün sayısı da anlamlı olarak azalmıştır. IVIG tedavisinin çocuğun enfeksiyonlara olan direncini artırma yeteneğine sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Sekonder İmmun Yetmezlikler:**Neonatal sepsis**

Rastgele, paralel gruplu bir çalışmaya 120 hasta katılmıştır. Tedavi grubundaki 60 hastaya (durumları daha ciddi olduğu için bu hastalardan 41'ine 2 veya 3 gün sonra aynı dozdan ikinci

infüzyon uygulanmıştır) 200–400 mg/kg RONSENGLOB tedavisi uygulanmıştır. Tedavi grubunda iyileşme oranı %95 olup (57/60) bu oran kontrol grubundakinden (%68) (P<0.01) çok daha iyidir. Tedavi grubundaki normal vücut sıcaklığının geri kazanılması için gereken süre ile komplikasyon görülme sıklığı kontrol grubundakinden çok daha azdır (P<0.05 veya P<0.01). Tedavi grubunun 10 günde kan kültürü negatif dönüştürme oranı ve kilo alma oranı kontrol grubununkinden çok daha yüksektir (P<0.05 veya P<0.01).

İnfant Bronşioliti

Rastgele, paralel gruplu bir çalışmaya 2 yaş altı 40 hasta katılmıştır. Tedavi protokolü neonatal sepsis çalışmasındakiyle aynıdır. Tedavi grubunun etkililik oranı %80 olup bu oran kontrol grubununkinden çok daha yüksektir (%55) (P<0.05). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ateş, dispne ve astma süresi anlamlı olarak azalmıştır (P<0.01). Semptomlar, infantların çoğunda RONSENGLOB almalarından bir sonraki gün önemli ölçüde hafiflemiştir. RONSENGLOB tedavisi uygulanan infantlarda serum anti-RSV antikoru (RSV-IgG) düzeyleri kontrol grubundakilerden çok daha yüksektir (P<0.01).

Otoimmün Hastalıklar:

İdiopatik Trombositopenik Purpura

Yaşları 1 ila 9 arasında değişen 20 hasta rastgele, paralel gruplu bir çalışmaya katılmıştır. Tedavi grubuna 5 gün süreyle günde 400 mg/kg RONSENGLOB verilmiştir. Tedavinin 5. gününde tedavi grubundaki 10 hastanın (erkek: 6, kız: 4) trombosit sayıları tedavi öncesindekinden çok daha yüksek olup (P<0.001) bu kişilerden 6'sı tedavinin 7 ila 10. günlerinde 150×10^9 /litrenin üzerinde bir değere ulaşmıştır. Trombosit artışı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak hızlıdır (3 hafta) (P<0.01). Epistaksis ve hematokezi gibi hemorajiler, tedavinin 4. veya 5. gününde kontrol edilmiştir.

Pazarlama sonrası çalışma:

1634 hastanın dahil olduğu geriye dönük bir çalışmada hiçbir şiddetli advers reaksiyon görülmemiştir. Toplam hastaların %1.29'una karşılık gelen 21 vakada hafif geçici reaksiyonlar görülmüştür.

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 İmmünglobulinler: 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 çalışmalarda 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 bozukluklar ve şiddetli enfeksiyon hastalıklarında fazlasıyla uygulama üstünlüğüne sahip olduğunu 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 (C_{max}) 12 yaş ve altı çocuklarda 4,44 mg/dL (%95 güven aralığı 3,30 - 4,90), 13-17 yaş arası gençlerde 4,43 mg/dL (%95 güven aralığı 3,78 - 5,16 mg/dL) ve erişkinlerde 4,50 mg/dL (%95 güven aralığı 3,99 - 4,78 mg/dL) olarak bulunmuştur.

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-endotelial 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 kullanımını sırasında yaşlılar üzerinde herhangi bir zararlı etkiye rastlanmamıştır.

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

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

İmmüoglobulinler insan vücudunun normal bileşenlerindedir.

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, immüoglobulinlerin karsinogenik potansiyeliyle ilgili herhangi bir kanıt bulunmaması nedeniyle, heterojen türlerde deneysel araştırmalar yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Maltoz

Enjeksiyonluk su

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.

7. RUHSAT SAHİBİ

SMF İlaç Kozmetik Sağlık Gıda Sanayi 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

08/09/2011