

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 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması”.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RONSENGLOB 5 g/50 mL I.V. infüzyonluk çözelti içeren flakon
Steril, apirojen.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Normal insan immünglobulini (IVIg)

1 ml içinde:

Normal insan immünglobulin (IVIg) 100 mg

(En az %98 Ig G içeren saflıktadır)

Her bir 50 ml’lik flakon, 5 g insan normal immünglobulini içerir.

IgG monomer ve dimmer %95’ten az değildir.

IgA içeriği 25µg/ml’den fazla değildir.

İnsan donörlerin plazmasından üretilmiştir.

Yardımcı Maddeler:

Bu tıbbi ürün 100 ml’de 69 mg sodyum içerir. Bu miktar, Dünya Sağlık Örgütünün erişkin bir kişi için önerdiği günlük maksimum sodyum alım miktarı olan 2 g’ın %3,45’ine eşdeğerdir.

Yardımcı maddeler için 6.1.’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti

Çözelti berrak ya da hafif opalesan, renksiz veya hafif sarı renktedir. Çözeltinin pH değeri 4,2-4,6 ve ozmolalitesi 240-360 mOsmol/kg’dır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

1. İmmün yetmezlik durumlarında replasman tedavisi için;

- Antikor üretiminin bozulduğu primer (konjenital) immün yetmezliklerde,
- Kanıtlanmış spesifik antikor yetmezliği (SAE)* ya da serum IgG düzeyi <4 g/L olup antimikrobiyal tedavinin yetersiz kaldığı şiddetli veya tekrarlayan enfeksiyonlar gelişen 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 hızla yükseltilmesi gereken immün trombositopeni (İTP) olgularında,
- b) Guillain-Barre sendromunda,
- c) Kawasaki hastalığında,
- d) Multifokal motor nöropati hastalığında,
- e) Kronik Enflamatuar Demiyenilizan Poliradikulonöröpatinin tedavisinde (KIDP),
- f) Miyastenik kriz tedavisinde

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Pozoloji ve uygulama sıklığı endikasyonlara göre değişir.

Replasman tedavisinde hastanın farmakokinetik ve klinik yanıtına bağlı olarak dozun bireysel şekilde ayarlanması gerekebilir.

Primer immün yetmezliklerde replasman tedavisi:

Doz, bir sonraki infüzyondan önce ölçülen serum IgG düzeyinin en az 600 mg/dL düzeyinde kararlı olarak sürdürülmesini sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. Bu düzeyin sağlanabilmesi için tedavinin başlangıcından itibaren 3-6 ay süre geçmesi gereklidir. Önerilen başlangıç dozu olarak ilk seferde verilen 0,4-0,8 g/kg infüzyonu takiben her 3-4 haftada bir en az 0,2 g/kg olacak şekilde uygulanmalıdır.

Serum immünoglobulin düzeyinin 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:

Önerilen 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, 3 gün içerisinde aynı doz bir kez daha 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):

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 0,4-1 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.

Myastenia Gravis:

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

Pediyatrik popülasyon

Çocuklar ve adolesanlardaki (0-18 yaş) pozoloji her bir endikasyon için erişkinlerden farklı değildir ve vücut ağırlığına göre ayarlanır.

Uygulama Şekli:

İntravenöz yoldan uygulanır.

Normal insan immünglobulini ilk 30 dakikada 0,6 ml/kg/saat hızıyla intravenöz olarak uygulanmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.4). Advers reaksiyon durumunda uygulama hızı azaltılmalı ya da infüzyon durdurulmalıdır. Hasta tarafından iyi tolere edilirse uygulama hızı kademeli olarak maksimum saatte 4,8 ml/kg'a kadar arttırılabilir.

Primer immün yetmezlik (PID) hastalarında saatte 4,8 ml/kg infüzyon hızının iyi tolere edilmesi durumunda, uygulama hızı kademeli olarak saatte 8,4 ml/kg'a kadar arttırılabilir.

İnfüzyondan sonra infüzyon setinde kalan ürünü infüze etmek için set, %0,9 sodyum klorür veya %5 dekstroz steril çözeltisi ile yıkanabilir.

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 erişkinlerden farklı değildir.

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.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye (insan immünglobulinleri) veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 4.4 ve 6.1).

IgA'ya karşı antikorların geliştiği selektif IgA eksikliği bulunan hastalarda IgA içeren bir ürün kullanılması anafeksiye neden olabilir.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Virüs güvenliliği**

İlaçlar insan kanı veya plazmasından üretildiğinde hastalara bulaşabilecek enfeksiyonların önlenmesi için bazı önlemler alınır. Bu önlemler:

- Kan veya plazma bağışlayan kişilerin enfeksiyon taşımadıklarını garanti etmek üzere, bağış yapanların dikkatle seçilmesi
- Her bir bağışın ve plazma havuzlarının, virüsler/enfeksiyonlar açısından kontrol edilmesi
- Kan veya plazmanın işlenmesi sırasında virüsleri inaktive edecek veya uzaklaştıracak basamakların kullanılması

Bütün bu önlemlere rağmen, insan kanı veya plazmasından hazırlanan ürünlerin kullanılması halinde, enfekte edici ajanların bulaşma olasılığı tamamen ekarte edilemez. Bu, aynı zamanda bilinmeyen veya yeni ortaya çıkan virüsleri ve diğer patojenleri de kapsar.

Alınan önlemlerin insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) gibi zarflı virüslerle, hepatit A virüsü (HAV) ve parvovirüs B19 gibi zarfsız virüsler için etkili olduğu kabul edilir.

Olasılıkla üründe bulunan antikor içeriğine bağlı olarak immünglobulinler hepatit A veya parvovirüs B19 enfeksiyonları ile ilişkilendirilmemiştir.

İzlenebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini iyileştirmek için, uygulanan ilacın ismi ve seri numarası net bir şekilde kaydedilmelidir.

Kullanım sırasında alınacak önlemler

Aşağıdaki önlemler ile potansiyel komplikasyonlar genellikle önlenebilir:

- Ürünün uygulamasına yavaş infüzyon hızı ile başlanarak (0,6-1,2 ml/kg/sa) insan normal immünglobuline duyarlılık durumu anlaşılabilir.
- Hastalar infüzyon süresince herhangi bir semptoma karşı dikkatle takip edilmelidir. Özellikle, insan normal immünglobulini ile hiç tedavi görmemiş hastalar, başka bir IVIg ürününden insan normal immünglobulin tedavisine geçiş yapmış hastalar ya da bir önceki infüzyondan sonra uzun bir ara vermiş olan hastalar, ilk infüzyon süresince ve ilk infüzyondan sonraki bir saat boyunca izlenmelidir. Diğer tüm hastalar, infüzyondan sonra en az 20 dakika gözlemlenmelidir.
- Şiddetli asit-baz metabolizması dengesizliği olan hastalarda dikkatle kullanın.

Tüm hastalarda, IVIg kullanımı şunları gerektirir:

- IVIg infüzyonuna başlamadan önce yeterli hidrasyon
- İdrar çıkışının izlenmesi
- Serum kreatinin düzeylerinin izlenmesi
- Loop diüretiklerin birlikte kullanımından kaçınılması (Bkz. 4.5)

Advers reaksiyon ortaya çıkması durumunda, uygulama hızı düşürülmeli veya infüzyon durdurulmalıdır. Gerekli tedavi, advers reaksiyonun doğasına ve şiddetine bağlıdır.

İnfüzyon reaksiyonu

Bazı advers reaksiyonlar (örneğin; baş ağrısı, flushing, ürperme, miyalji, hırıltılı nefes alma, taşikardi, alt sırt ağrısı, bulantı ve hipotansiyon) infüzyon hızı ile bağlantılı olabilir. “4.2. Pozoloji ve uygulama şekli” bölümünde tavsiye edilen infüzyon hızı yakından takip edilmelidir. Hastalar infüzyon süresince yakından izlenmeli ve herhangi bir semptoma karşı dikkatle gözlenmelidir.

Bazı advers reaksiyonlar daha sık meydana gelebilir:

- İnsan normal immünglobulinini ilk kez alan hastalarda veya seyrek vakalarda insan normal immünglobulin ürününün değiştirilmesi ya da önceki infüzyondan sonra uzun bir süre geçmesi durumunda
- Tedavi edilmemiş enfeksiyonu bulunan veya altta yatan kronik inflamasyonu olan hastalarda.

Hipersensitivite

Hipersensitivite reaksiyonları seyrek.

Anafilaksi aşağıdaki durumlarda gelişebilir:

- Anti-IgA antikorları olan, tespit edilemeyen IgA hastaları
- İnsan normal immünglobulinleri ile önceki tedaviyi tolere etmiş hastalar

Şok ortaya çıkarsa, şok için standart tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

Tromboembolizm

IVIg uygulaması ile miyokard enfarktüsü, serebral vasküler olay (inme dahil), pulmoner emboli ve derin ven trombozu gibi tromboembolik olaylar arasında ilişki olduğunu gösteren klinik kanıtlar mevcuttur. Bu durumun, risk altındaki hastalarda immünglobulinin yüksek influksu nedeniyle kan viskozitesinde görülen göreceli artışa bağlı olduğu düşünülmektedir. Obez hastalarda ve trombotik olaylar açısından risk faktörleri bulunan hastalarda (ileri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus ve vasküler hastalık öyküsü veya trombotik atak öyküsü,

kazanılmış veya kalıtsal trombofilik bozuklukları olan hastalar, uzun süredir hareketsiz olan hastalar, ağır hipovolemik hastalar, kan viskozitesini artıran hastalıkları olan hastalar gibi) IVIg reçetelenmesi ve infüzyonu dikkatle yapılmalıdır.

Tromboembolik advers reaksiyon riski bulunan hastalarda IVIg ürünleri mümkün olan en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır.

Akut renal yetmezlik

IVIg tedavisi gören hastalarda akut renal yetmezlik vakaları rapor edilmiştir. Vakaların çoğunda, daha önce var olan renal yetmezlik, diabetes mellitus, hipovolemi, aşırı kilo, birlikte nefrotoksik ilaç kullanımı veya kişinin 65 yaş üzeri olması gibi risk faktörleri tanımlanmıştır.

IVIg infüzyonu öncesinde renal parametreler değerlendirilmelidir, bu değerlendirme özellikle akut renal yetmezlik riskinin yüksek olduğu düşünülen hastalarda önemlidir ve sonrasında uygun aralıklarla tekrarlanmalıdır. Akut renal yetmezlik riski bulunan hastalarda, IVIg ürünleri, mümkün olan en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır. Renal bozukluk durumunda IVIg kullanımının durdurulması düşünülmelidir.

Sukroz, glikoz, maltoz gibi çeşitli yardımcı maddeler içeren ruhsatlı IVIg ürünlerinin birçoğunun kullanımı ile akut böbrek yetmezliği ve böbrek disfonksiyonu raporları ilişkilendirilmekle birlikte, stabilizan olarak sukroz içerenlerin bu tür vakalara ait toplam sayı içindeki payları orantısızdır. Risk altındaki hastalarda, bu yardımcı maddeleri içermeyen IVIg ürünlerinin kullanımı düşünülebilir. RONSENGLOB sukroz, maltoz veya glikoz içermez.

Aseptik Menenjit Sendromu (AMS)

IVIg tedavisi ile ilişkili olarak aseptik menenjit sendromunun ortaya çıktığı bildirilmiştir. Sendrom genellikle, IVIg tedavisini izleyen birkaç saat ile iki gün içinde başlar. Beyin omurilik sıvısı (BOS) çalışmaları sıklıkla pozitif ve çoğunlukla granülositik serilerden olmak üzere, mm³ başına birkaç bin hücreye kadar pleositoz ve birkaç yüz mg/dl'ye kadar artan protein düzeyleri mevcuttur.

AMS, yüksek doz IVIg tedavisi (2 g/kg) ile ilişkili olarak daha sık ortaya çıkabilir.

Aseptik menenjit sendromu, özellikle yüksek dozda veya hızlı infüzyon hızında ortaya çıkabilir. Bu belirti ve bulguları gösteren hastalara, diğer menenjit nedenlerini ekarte etmek için BOS çalışmaları dahil ayrıntılı bir nörolojik muayene yapılmalıdır.

IVIg tedavisinin kesilmesi birkaç gün içerisinde AMS'de sekelsiz bir iyileşme ile sonuçlanmıştır.

Hemolitik anemi

IVIg ürünleri, hemolizinler gibi davranabilen ve pozitif direkt antiglobülin reaksiyonuna (Coomb's testi) ve nadiren, hemolize neden olan, kırmızı kan hücrelerinin *in vivo* olarak immünglobülinle kaplanmasına yol açan kan grubu antikorlarını içerebilir. IVIg tedavisinden sonra, kırmızı kan hücrelerinin sekestrasyonundaki artışa bağlı olarak hemolitik anemi gelişebilir. IVIg alan hastalar, hemolizin klinik belirtileri ve semptomları açısından takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Nötropeni/Lökopeni

IVIg tedavisinden sonra, bazen şiddetli olabilen nötrofil sayısında geçici bir azalma ve/veya nötropeni atakları bildirilmiştir. Bu durum tipik olarak IVIg uygulamasından saatler veya günler sonra ortaya çıkar ve 7-14 günde kendiliğinden düzelir.

Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI)

IVIg ürünleri ile tedavi edilen hastalarda akut nonkardiyojenik pulmoner ödem (transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı -TRALI-) olduğunu bildiren raporlar mevcuttur. TRALI; şiddetli hipoksi, dispne, takipne, siyanoz, ateş ve hipotansiyon ile karakterizedir. Semptomlar tipik olarak tedavi sırasında veya tedaviden sonra 6 saat içinde, sıklıkla 1-2 saatte ortaya çıkar. Bu nedenle, IVIg tedavisi alan hastalar TRALI açısından izlenmelidir ve pulmoner advers reaksiyonların ortaya çıkması halinde IVIg infüzyonu hemen durdurulmalıdır. TRALI, hemen yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmesi gereken potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir durumdur.

Serolojik testlerle etkileşim

İmmünglobulin enjeksiyonundan sonra, hastanın kanında, pasif olarak geçen çeşitli antikorlar geçici olarak yükselir. Bu antikorlar, serolojik testlerde yanıltıcı pozitif sonuçlara yol açabilir.

A, B, D gibi eritrosit antijenlerine karşı antikorların pasif geçişi, kırmızı hücrelerinin antikorları için yapılan direkt antiglobulin testi (DAT, direkt Coombs testi) gibi bazı serolojik testlerle etkileşebilir.

Bulaşıcı ajanlar

İnsan kanından veya plazmasından hazırlanan ilaçların kullanımından kaynaklanan enfeksiyonların önlenmesi için standart önlemler, donörlerin seçimi, her bir bağışın ve plazma havuzlarının spesifik enfeksiyon markırları açısından taranması ve virüslerin inaktivasyonu/uzaklaştırılması için etkili üretim basamaklarının dahil edilmesini içerir. Buna rağmen, insan kanı veya plazmasından hazırlanan ürünlerin kullanılması halinde, enfekte edici ajanların bulaşma olasılığı tamamen ekarte edilemez. Bu, aynı zamanda bilinmeyen veya yeni ortaya çıkan virüsleri ve diğer patojenleri de kapsar.

Alınan önlemlerin insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) gibi zarflı virüslerle, hepatit A virüsü (HAV) ve parvovirüs B19 gibi zarfsız virüsler için etkili olduğu kabul edilir.

İmmünglobulinlerle hepatit A veya parvovirüs B19 bulaşımının olmadığı ile ilgili güven verici klinik deneyimler mevcuttur ve antikor içeriğinin de viral güvenliliğe önemli bir katkı sağladığı öngörülmektedir.

RONSENGLOB'un içeriğinde bulunan bazı maddeler ile ilgili önemli bilgi

Bu tıbbi ürün her 100 ml'lik flakonunda 69 mg sodyum içerir. Bu miktar, Dünya Sağlık Örgütü'nün erişkin bir kişide günlük maksimum sodyum alımı için önerdiği 2 g'ın %3,45'ine eşdeğerdir.

Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Belirtilen uyarı ve önlemler hem erişkinler hem de çocuklar için geçerlidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı atenüe virüs aşıları:

İmmünglobulin kullanımı, poliomyelitis, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği gibi canlı atenüe virüs aşılarının etkililiğini en az 6 haftadan 3 aya kadar azaltabilir. Bu ürünün uygulanmasından sonra canlı atenüe virüs aşıları ile aşılanmadan önce 3 aylık bir süre geçmelidir. Kızamıkta bu süre 1 yıla kadar uzayabilir. Bu nedenle kızamık aşısı uygulanan hastanın antikor durumu kontrol edilmelidir.

Loop diüretikler

Loop diüretiklerin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Listelenen etkileşimler hem erişkinler hem de çocuklar için geçerlidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Bu tıbbi ürünün hamilelikte kullanımının güvenliliği bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Bu tıbbi ürünün hamilelikte kullanımının güvenliliği kontrollü klinik çalışmalarla saptanmamıştır. Bu nedenle gebe kadınlarda dikkatle kullanılmalıdır. IVIg ürünlerinin plasentaya geçtiği ve bu geçişin 3. trimesterde arttığı gösterilmiştir. İmmünglobulinlerle klinik deneyimler, gebelik süreci, fetüs veya yeni doğanda zararlı bir etki beklenmediğini düşündürmektedir.

Laktasyon dönemi

RONSENGLOB'un hamilelerde güvenli kullanımı kontrollü klinik çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Bu nedenle emziren annelerde dikkatle kullanılmalıdır. İmmünglobulinler anne sütüne geçmektedir. Anne sütü alan yenidoğanlarda/infantlarda negatif bir etki oluşturmaları beklenmemektedir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

İmmünoglobulinlerle klinik deneyim, fertilite üzerinde zararlı bir etki beklenmediğini düşündürmektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

RONSENGLOB'un araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde ya hiç etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir. Bununla birlikte, tedavi sırasında advers reaksiyon yaşayan hastalar, araç ve makine kullanmadan önce bu belirtilerin düzelmesini beklemelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

İnsan normal immünglobulinlerinin neden olduğu advers reaksiyonlar şunları kapsar (Bkz. Bölüm 4.4) (Azalan sıklıkta):

- Ürperme, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, kusma, alerjik reaksiyonlar, bulantı, artralji, kan basıncında düşme ve orta alt sırt ağrısı
- Geri dönüşlü hemolitik reaksiyonlar, özellikle kan grubu A, B ve AB olanlarda ve (seyrek olarak) transfüzyon gerektiren hemolitik anemi
- (Seyrek olarak) kan basıncında ani düşme ve izole vakalarda, önceki uygulamalarda hipersensitivite göstermemiş olsa bile anafilaktik şok
- (Seyrek olarak) geçici kütanöz reaksiyonlar (kütanöz lupus eritematozus dahil-sıklığı bilinmiyor)
- (Çok seyrek) miyokard enfarktüs, inme, pulmoner emboli, derin ven trombozu gibi tromboembolik reaksiyonlar
- Geri dönüşlü aseptik menenjit vakaları
- Artmış serum kreatinin düzeyi ve/veya akut renal yetmezlik oluşumu vakaları • Transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) vakaları

Advers reaksiyonların çizelgeli listesi

Aşağıdaki tablo MedDRA sistem organ sınıflamasına göre (sistem organ sınıfı ve tercih edilen terim düzeyinde) sunulmuştur.

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir organ gruplamasında istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sıralamasına göre sunulmuştur. RONSENGLOB ile yürütülen klinik çalışmalarındaki advers ilaç reaksiyon sıklığı:

MedDRA sistem organ sınıfı	Advers reaksiyon	Sıklık/infüzyon	Sıklık/hasta
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Hemoliz† Anemi Lökopeni	Yaygın olmayan	Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı ----- -- Aseptik menenjit Hipoestezi Baş dönmesi	Yaygın ----- - Yaygın olmayan	Çok yaygın ----- - Yaygın
Göz hastalıkları	Gözde kaşıntı	Yaygın olmayan	Yaygın

Kulak ve iç kulak hastalıkları	Kulak ağrısı	Yaygın olmayan	Yaygın
Kardiyak hastalıkları	Taşikardi	Yaygın olmayan	Yaygın
Vasküler hastalıkları	Hipertansiyon	Yaygın olmayan	Yaygın
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Öksürük	Yaygın olmayan	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı ----- -- Kusma Abdominal ağrı Abdominal rahatsızlık	Yaygın ----- - Yaygın olmayan	Çok yaygın ----- Yaygın
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü	Yaygın olmayan	Yaygın
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji Miyalji Kas iskelet ağrısı veya sertliği	Yaygın olmayan	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ateş ----- -- Ürperme Göğüs ağrısı Ağrı Soğukluk hissetme Asteni Kırıklık Enjeksiyon yerinde Kaşıntı	Yaygın ----- - Yaygın olmayan	Çok yaygın ----- Yaygın
Araştırmalar	Hepatik enzimlerde Yükselme	Yaygın olmayan	Yaygın

[†]Subklinik vaka

Aşağıda verilen reaksiyonlar RONSENGLOB'un pazarlama sonrası deneyimlerinde bildirilmiştir. Pazarlama sonrası dönemde bildirilen reaksiyonların sıklıkları mevcut verilerden hareketle tahmin edilememektedir.

MedDRA sistem organ sınıfı	Advers reaksiyon (Tercih edilen terim düzeyi)	Sıklık
Bağıışıklık sistemi hastalıkları	Alerjik reaksiyon Anafilaktoid reaksiyon İnfüzyon reaksiyonu, Anafilaktik şok	Bilinmiyor
Psikiyatrik hastalıklar	Ajıtasyon Zihinsel bozukluk Letarji	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Hipoestezi Parestezi Tremor	Bilinmiyor
Kardiyak hastalıklar	Taşikardi	Bilinmiyor
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon	Bilinmiyor
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Nefes darlığı Taşipne Apne Hırıltılı solunum Laringeal ödem Solunum yetmezliği Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı, Hipoksemi	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	Abdominal ağrı Diyare	Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Eritem Kaşıntı Döküntü Ürtiker	Bilinmiyor
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas spazmları Boyun ağrısı Ekstremitelerde ağrı	Bilinmiyor
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni Göğüste rahatsızlık hissi Göğüs ağrısı Kırıklık Sıcaklık hissetme Halsizlik	Bilinmiyor

Aşağıda verilen reaksiyonlar IVIg tedavisinden sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir ve RONSENGLOB uygulamasından sonra da görülebilir:

MedDRA sistem organ sınıfı	Advers reaksiyon (Tercih edilen terim düzeyi)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Pansitopeni
Bağıışıklık sistemi hastalıkları	Anafilaktoid reaksiyon Anjiyonörotik ödem Yüzde ödem
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Kanda albümin düşüklüğü (hipoalbuminemi) Kanda ürik asit yüksekliği (hiperürisemi) Aşırı sıvı yüklenmesi (Pseudo) hiponatremi
Psikiyatrik hastalıklar	Ajitasyon Konfüzyonel durum Sinirlilik
Sinir sistemi hastalıkları	Serebrovasküler olay Koma Bilinç kaybı Konvülziyon Ensefalopati Migren Konuşma bozuklukları Fotofobi
Kardiyak hastalıklar	Kardiyak arrest Anjina pectoris Bradikardi Palpitasyonlar Siyanoz
Vasküler hastalıklar	Periferik dolaşım yetmezliği veya kollaps Flebit Solukluk
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Solunum yetmezliği Apne Akut solunum sıkıntısı sendromu Pulmoner ödem Bronkospazm Hipoksi Hırıltılı nefes
Hepatobiliyer hastalıklar	Hepatik disfonksiyon
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Steven-Johnson sendromu Epidermolizis Deride eksfoliasyon Egzema (büllöz) dermatit Alopesi

Böbrek ve idrar hastalıkları	Renal ağrı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Enjeksiyon yerinde reaksiyon Sıcak basması Grip benzeri hastalık Flushing Ödem Letarji Yanma hissi Hiperhidrozis
Araştırmalar	Coombs' direkt test pozitifliği Yanlış eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği Oksijen satürasyonunda düşme

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklanması

Hipersensitivite reaksiyonları, tromboembolizm, akut renal yetmezlik, aseptik menenjit sendromu ve hemolitik anemi gibi seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması için Bkz. Bölüm 4.4.

Pediyatrik popülasyon

Advers reaksiyonların çocuklardaki sıklığı, tipi ve şiddeti erişkinlerle aynıdır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı, özellikle yaşlı hastalar veya kardiyak veya renal yetmezliği olan hastalar da dahil, risk altındaki hastalarda aşırı sıvı yüklemesine ve hiperviskoziteye neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmün serum ve immünglobulinler: immünglobulinler, normal insan, intravasküler uygulama için.

ATC kodu: J06B A02

İnsan normal immünglobulini esas olarak, enfeksiyon ajanlarına karşı geniş antikor dağılımına sahip immünglobulin G (IgG) içerir.

İnsan normal immünglobulini, normal popülasyonda bulunan IgG antikorları içerir. En az 1000 bağıştan oluşan plazma havuzundan elde edilir. Doğal insan plazmasına çok yakın bir IgG alt

sınıf dağılımına sahiptir. Bu tıbbi ürünün yeterli dozları, anormal derecede düşük IgG seviyesini normal değerlere çıkarır.

Replasman tedavisi dışındaki endikasyonlarda etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır.

Klinik çalışmalar

Primer immün yetmezliği bulunan 51 hastada prospektif, açık tasarımlı ve kontrollü olmayan bir çalışma yapılmıştır. Hastalar yaşlarına göre 3 gruba ayrılmıştır (≥ 2 -<12 yaş, ≥ 12 -<16 yaş ve ≥ 16 -<75 yaş). Çalışmanın primer sonlanım noktası, tedavi altındaki hastalarda ciddi bakteriyel enfeksiyon oranı (SBI)/kişi yılıdır. Hastalar bu çalışma sırasında düzenli tedavi aralıklarının 3 hafta veya 4 hafta olmasına bağlı olarak sırası ile toplam 17 veya 13 RONSENGLOB infüzyonu almıştır. İnfüzyon dozu 0,2-0,8 g/kg'dır, infüzyon hızı maksimum 0,08 ml/kg/dk olmak üzere giderek yükseltilmiştir. İki hasta 4 SBI deneyimlemiştir. 50,2 hasta maruziyet yılı ile birlikte bu primer sonlanım noktasının sonucu 0,08 SBI/hasta maruziyet yılıdır (GA: %99, en yüksek sınır: 0,5). Enfeksiyon, antibiyotik kullanımı, okula veya işe gidememe ve enfeksiyon nedeni ile hastaneye yatma gibi, maruziyet yılına göre hesaplanan diğer etkililik parametreleri de daha önce geliştirilmiş IVIg preparatları için yapılmış yayınlarla aynı doğrultudadır.

Bu çalışmayı bir uzatma çalışması takip etmiştir. Uzatma çalışması, RONSENGLOB'un daha yüksek infüzyon hızlarında (0,08 ml/kg/dk hızından, 0,14 ml/kg/dk hızına kadar) tolerabilitesini değerlendirmek üzere yürütülmüştür. Toplamda 21 hasta dahil edilmiştir. Ürün iyi tolere edilmiş ve tüm hastalar planlandığı şekilde çalışmayı tamamlamıştır. 2 çocuk ve 2 erişkinde çalışma ilacı ile ilişkili advers olaylar bildirilmiştir. En sık bildirilen reaksiyonlar bulantı ve baş ağrısıdır.

Başka bir prospektif, açık tasarımlı, kontrollü olmayan çalışma, en az 12 aydır immün trombositopenik purpurası olan 40 hastada yapılmıştır. Hastalar birbirini takip eden 2 gün boyunca günlük 1 g/kg doz almıştır. EMA kılavuzlarına göre alternatif yanıt (AR), en az 7 günlük aralıklarla yapılan 2 ayrı kontrolde doğrulanmış, platelet sayısında $\geq 30 \times 10^9/l$ artış olması ve başlangıçtaki platelet sayısının en az iki katına çıkması ile kanamanın olmamasıdır. 24 hastada AR gözlenmiştir (%66,7).

EMA kılavuzlarına göre tam yanıt (CR), en az 7 günlük aralıklarla yapılan 2 ayrı kontrolde doğrulanmış, platelet sayısında $\geq 100 \times 10^9/l$ artış olması ile kanamanın olmamasıdır. 18 hastada CR gözlenmiştir (%50).

Eğer AR/CR yanıtı tam olarak karşılanmış ancak sonradan bozularak platelet sayısında $< 30 \times 10^9/l$ (AR) düşme olması veya $< 100 \times 10^9/l$ (CR) düşme olması halinde veya başlangıçtaki platelet sayısında iki katından daha az bir azalma olması halinde veya kanamanın ortaya çıkması durumunda AR/CR kayıp olarak kabul edilmiştir. AR kriterlerini karşılayan 24 hastanın 11'inde (%45,8) AR kaybolmuştur. CR kriterlerini karşılayan 18 hastanın 14'ünde (%77,8) CR kaybolmuştur.

Klinik çalışmalardan elde edilen güvenlik bilgisi için lütfen Bölüm 4.8'e bakınız.

Pediyatrik popülasyon

Advers olay (AE) yaşayan çocuk ve adolesan hastaların oranı ile erişkinlerin oranı arasında majör bir farklılık yoktur. Tüm yaş gruplarında “enfeksiyonlar ve enfestasyonlar” sistem organ sınıfı ile ilişkili AE’ler en yaygın olanlardır, bununla birlikte bu AE’ler çocuk ve adolesan hastalarda daha fazla bildirilmiştir. Aynı farklılık gastrointestinal AE’ler içinde belirtilmiştir. Aynı zamanda “cilt ve cilt altı bağ dokusu hastalıkları” sistem organ sınıfına ait AE’lerin de çocukluk yaş grubundaki hastalarda daha yüksek bir orana sahip olduğuna da dikkat edilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İnsan normal immünglobulinleri intravenöz uygulama sonrasında hızla ve tamamen biyoyaralanıma uğrar.

Dağılım:

Plazma ve ekstrasvasküler sıvı arasında görece olarak hızlı bir şekilde dağılır, yaklaşık 3-5 gün sonra intra ve ekstra vasküler kompartmanlar arasındaki denge sağlanır.

Biyotransformasyon:

IgG ve IgG-kompleksleri retiküloendotelial sistem hücrelerinde yıkıma uğrarlar.

Eliminasyon:

RONSENGLOB’un ortalama yarılanma ömrü 26-39 gündür. Bu yarılanma ömrü, özellikle primer immün yetmezlik durumunda hastadan hastaya farklılık gösterebilir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Eliminasyon lineerdir.

Pediyatrik popülasyon:

Farklı pediyatrik yaş gruplarında farmakokinetik çalışmaların sonuçları, erişkinlerle karşılaştırarak aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Farklı yaş gruplarında göre RONSENGLOB için total IgG farmakokinetik özelliklerinin gözden geçirilmesi (medyan değerler)

		<i>Pediyatrik popülasyon</i>		<i>Erişkinler</i>	<i>Tüm yaş grupları</i>
		<i>Çocuk</i>	<i>Adolesan</i>		
		$\geq 2- < 12$ yaş	$\geq 12- < 16$ yaş	$\geq 16- \leq 75$ yaş	
<i>Parametre</i>	<i>Birim</i>	<i>N=13</i>	<i>N=12</i>	<i>N=26</i>	<i>N=51</i>
<i>C_{maks}</i>	<i>g/l</i>	<i>18,6</i>	<i>19,3</i>	<i>17,1</i>	<i>18,2</i>
<i>C_{min} [aralık]</i>	<i>g/l</i>	<i>10,7[7,2-16,8]</i>	<i>9,3[7,4-20,4]</i>	<i>10,1[6,8-20,6]</i>	<i>9,9[6,8-20,6]</i>
<i>AUC_{0-tau}</i>	<i>h•g/l</i>	<i>6957</i>	<i>6826</i>	<i>7224</i>	<i>7182</i>
<i>t_{1/2}</i>	<i>gün</i>	<i>36</i>	<i>33</i>	<i>37</i>	<i>36</i>

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

İmmünglobulinler insan vücudunun normal bileşenleridir.

RONSENGLOB'un güvenliliği çeşitli klinik dışı güvenlik farmakolojisi (kardiyovasküler, respiratuvar ve bronkospastik etkiler, trombojebik potansiyel) ve toksikoloji (akut toksisite, lokal tolerans) çalışmalarında gösterilmiştir. Klinik dışı veriler, geleneksel güvenlik ve toksisite çalışmalarına dayanarak insanlar için spesifik bir risk ortaya koymamıştır. Hayvanlarda, tekrar doz çalışmaları, genotoksisite ve üreme toksisitesi çalışması, heterolog proteinlere karşı gelişen antikorların indüksiyonu ve bu antikorlarla etkileşim nedeniyle uygulanabilir değildir. Klinik deneyim, immünglobulinlerin karsinogenik potansiyelini gösteren bir kanıt ortaya koymadığı için, heterojen türlerde genotoksisite/karsinogenisite potansiyeli ile ilgili bir deneysel çalışma yürütülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Glisin

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları bulunmadığından, bu ilaç diğer ilaçlarla veya başka bir IVIG ürünü ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C-8°C). Dondurmayınız.

Ürünü, ışıktan korumak için orijinal dış ambalaj içinde saklayınız.

Bu ürün, +8 °C'nin üstündeki ve +25°C'nin altındaki sıcaklıklarda 12 ay süre ile saklanabilir. Bu dönem içinde tekrar buzdolabına konmamalı ve bu sürenin sonunda kullanılmazsa imha edilmelidir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

50 ml içinde 5 g

Cam flakonlar halojen butil lastik tıpalarla kapatılıp, alüminyum geçme kapaklarla contalanmıştır.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Ürün kullanılmadan önce oda veya vücut sıcaklığına getirilmelidir.

Çözelti berrak veya hafif opalesan, renksiz veya hafif sarı renkli olmalıdır.

Bulanık veya içinde çökeltiler bulunan çözeltiler kullanılmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Atık Yönetimi Yönetmeliği” hükümlerine uygun olarak imha edilmelidir.

Açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

Bakteriyel kontaminasyon olasılığı nedeniyle kullanılmayan kısımlar imha edilmelidir.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sentinus İlaç Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketi
Çankaya / Ankara

8. RUHSAT NUMARASI

2019/140

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.03.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ