KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. Kan Ürününün Adı

Rho (D) İmmün Globulin (İnsan)
RhoGAM® Ultra-Filtered 300 µg IM enjeksiyon için solüsyon içeren kullanıma hazır şırınga

2. Kalitatif ve Kantitatif Terkibi

Tek doz RhoGAM 15 ml (veya daha az) Rh-pozitif kırmızı kan hücrelerine immün yanıtı baskılamak için yeterli miktarda anti-D (yaklaşık 300 µg) içerir.

Bitmiş ürün yaklaşık olarak %5 ±1 gama globulin, 2,9 mg/ml sodyum klorür, %0.01 Polisorbat 80, 15 mg/ml glisin, pH ayarı için hidroklorik asit ve sodyum hidroksit ile yeter miktar enjeksiyonluk su içerir. Doz başına 15 µg'dan az miktarda IgA bulunmaktadır.

3. Farmasötik Formu

Kas içine uygulamak için enjeksiyonluk çözelti.

4. Klinik Bilgiler

4.1 Terapötik endikasyonu

Baba ve bebeğin kesinlikle Rh negatif olmadığı durumlarda Rh negatif kadınlarda hamilelik ve diğer doğum ile ilgili durumlar

- Anne ve bebek hangi ABO grubunda olursa olsun, bir Rh pozitif bebek hamileliği veya doğumu,
- Gebeliğin her hangi bir evresinde düşük/düşük tehdidi,
- Ektopik gebelik
- Doğum öncesi kanama (ör. Placenta previa), amniosentez, koriyonik villus örneklemi, perkütan umblikal kan örneklemi, diğer doğum ile ilgili girişimsel işlemler (ör. Döndürme) veya abdominal travma sonucu oluşan doğum öncesi fötal-maternal kanama (şüpheli veya kanıtlanmış).
- Rh uyumsuz kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu

Transfüzyon

- Herhangi bir Rh negatif kişide Rh pozitif kan ve kan ürünlerinin (ör. alyuvarlar, trombosit konsantreleri, granülosit konsantreleri) uyumsuz transfüzyonu sonrası Rh immünizasyonunun engellenmesi.

4.2 Pozoloji ve kullanım şekli

RhoGAM yalnızca kas içine uygulama içindir, intravenöz uygulanmamalıdır. Doğum sonrası uygulaması sadece anneye yapılır, yeni doğan bebeğe enjekte edilmemelidir.

Parenteral ilaçlar uygulanmadan önce, partiküler madde veya renk değişim açısından görsel olarak kontrol edilmelidir.

Kullanıma hazır RhoGAM enjektörlerin her biri yalnızca tek doz (yaklaşık 300 µg) içermektedir. Bu, 15 ml üzerinde Rh pozitif alyuvarların söz konusu olduğu fötal-maternal kanamaya (FMK) ait klinik ya da laboratuvar kanıtı olmadıkça, hamilelik ile ilişkili endikasyonlar için mutat dozdur. RhoGAM, Rh-pozitif alyuvarlara bilinen veya şüpheli maruziyeti izleyen 72 saat içinde uygulanmalıdır. RhoGAM endikasyonları ve önerilen dozlar aşağıda tablo halinde verilmiştir.

Endikasyon	**Gerekli Doz[a] (yaklaşık)**
Doğum sonrası (yenidoğan Rh-pozitif ise)	300 µg[b]
Doğum öncesi : Proflaktik olarak hamileliğin 26 ila 28. haftasında[c]	300 µg
Doğum öncesi: Amniosentez, koriyonik villus örnekleri ve perkutan umblikal kan örnekleri	300 µg
Doğum öncesi: Abdominal travma ya da hamilelik ile ilgili girişim	300 µg
Doğum öncesi: Ektopik gebelik[d]	300 µg
Doğum öncesi: Devam eden hamileliğin herhangi bir aşamasında düşük veya düşük tehdidi[d]	300 µg
Rh-uyumsuz kan veya kan ürünlerinin transfüzyonu[d]	300 µg

[a] Hasta 15 ml'den fazla alyuvarlara maruz kalmışsa ilave RhoGAM dozları endikedir. Bu FMK için kalitatif ve kantitatif testlerin uygulanması ile belirlenebilir.

[b] Tek doz RhoGAM 15 ml (veya daha az) Rh-pozitif alyuvarlara immün yanıtı baskılamak için yeterli miktarda anti-D (yaklaşık 300 µg) içerir.

[c] Doğum öncesi proflaksi endike olduğunda, yenidoğan bebek Rh pozitif ise annenin doğum sonrası dozu alması gerekir.

[d] Hamileliğin 12. Haftaya kadar olan süresinde (12.hafta dahil) düşük olur ya da gebelik sonlandırılırsa veya 2.5 ml'den az Rh-uyumsuz alyuvarlar alınmışsa RhoGAM yerine 50 µg'lık tek doz (MICRhoGAM) uygulaması yeterli olacaktır.

Hamileliğin erken dönemlerinde (26 ila 28.haftalardan önce) yukarıdaki endikasyonlardan birisi için RhoGAM uygulandığında, pasif olarak kazanılmış olan anti-D düzeyinin korunması için 12 haftalık aralıklarla RhoGAM uygulaması bir zorunluluktur. RhoGAM doğumu veya alyuvarlara maruziyeti izleyen 72 saat içinde uygulanmalıdır. 72 saatlik dönemden sonra verilen Rh immün globulin etkinliği hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Doğum öncesi uygulanan son dozdan sonraki 3 hafta içinde doğum gerçekleşmişse, doğum sonrası doz uygulanmayabilir. Ancak 15 ml'den fazla alyuvarlara maruziyetini belirlemek için FMK testi yapılmalıdır.

Hamileliğin üçüncü üç aylık dönemi öncesinde görülmesi mümkün ancak pek muhtemel olmayan fakat sonraki dönemde ve çoğunlukla da doğum sırasında görülen bir olay olarak FMK'nın 15 ml'yi aşması halinde çoklu RhoGAM doz

uygulaması gerekli olabilir. FMK riskinin arttığı bilinen veya şüphelenilen hastalar kalitatif ve kantitatif metodlarla açısından test edilmelidir. Etkinlik çalışmalarında, Rh-pozitif alyuvarların ml'si başına ≥20mg doz uygulandığında bütün deneklerde Rh immünizasyonunun baskılandığı gösterilmiştir. Dolayısı ile tek doz RhoGAM, <15 ml Rh-pozitif alyuvarlara maruziyet sonrası immün yanıtı baskılayacaktır. Ancak, klinik uygulamada maruziyet miktarını (transfüzyon hacmi veya FMK) belirlemede kullanılan laboratuvar test metodları kesin değildir. Bu nedenle fazla miktarda FMK veya alyuvarlara maruziyet şüphesi varsa ya da dokümante edilmişse Rh-pozitif alyuvarların ml'si başına 20 µg'dan fazla RhoGAM uygulaması düşünülmelidir.

Çoklu dozlar gerekli olduğunda, eczacınıza danışınız. Maruziyeti izleyen 3 gün içinde toplam doz uygulanmış olması koşulu ile çoklu doz aynı anda veya aralıklı olarak uygulanabilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

İnsan globulinine anaflaktik veya ciddi sistemik reaksiyonu olduğu bilinen bireyler, RhoGAM veya diğer Rho(D) immünglobulin (insan) almamalıdır.

4.4 Özel uyarılar ve özel kullanım bilgileri

RhoGAM yalnızca kas içine uygulama içindir, intravenöz uygulanmamalıdır. Doğum sonrası uygulaması sadece anneye yapılır, yeni doğan bebeğe enjekte edilmemelidir.

Hastalar, uygulamadan sonra en az 20 dakika gözlemlenmelidir.

RhoGAM'a allerjik reaksiyonlar oluşabilir. Hastalar, ürtiker, yaygın ürtiker, gögüste sıkışma, hırıltılı soluma, hipotansiyon ve anaflaksi dahil aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken belirtileri hakkında bilgilendirilmelidir. Tedavi, reaksiyonun yapısı ve şiddetine göre belirlenir.

RhoGAM düşük miktarda IgA (doz başına 15 µg'dan az) içerir. Yüksek titre IgA antikoru olan hastaların tedavisi sırasında IgA düzeyleri 270-720 µg/ml olan yüksek doz intravenöz immün globulin uygulandığında her hangi bir olay görülmemiştir. İlgili hekim potansiyel aşırı duyarlılık reaksiyon riskine karşı yararı değerlendirmelidir.

RhoGAM insan plazmasından üretilmektedir. Bu nedenle virüs ve teorik olarak Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) ajanları gibi enfeksiyon ajanlarını bulaştırma riski taşıyabilirler. Böyle bir ürünün bir enfeksiyöz ajan bulaştırma riski, plazma donörlerinin belirli virüse önceden maruziyetini saptamak üzere taranması, belirli virüs enfeksiyonlarının varlığına ilişkin testler ve üretim sürecinde belirli

virüslerin giderilmesi yoluyla azaltılmıştır. Fraksinasyonu takiben viral temizlik amacıyla bir viral filtrasyon işlemi üretim aşamalarına ilave edilmiştir.
Bu virüslerden arındırma işleminde zarflı ve zarfsız virüsler dahil olmak üzere boyutları 18-200 nanometre aralığında olan virüslerin miktarlarının azaltıldığı laboratuvar çalışmaları ile gösterilmiştir. Bu işlemlerin tümü lipid-zarflı ve non-

lipid zarflı virüslerin bulaşma riskini azaltarak ürün güvenliğini artırmaya yönelik tasarlanmıştır.

Bu önlemlere rağmen bu gibi ürünlerin hastalık bulaştırma riskleri devam edebilmektedir. Ayrıca bilinmeyen enfeksiyöz ajanların bulunma olasılığı da vardır. Bu ürün yolu ile bulaşma olasılığını düşündüren tüm enfeksiyonlar hekim tarafından Hemat İlaç Sanayi İth. Ve İhr. Şti'ne bildirilmelidir. Hekim bu ürünün yarar ve risklerini hasta ile tartışmalıdır.

4.5 Diğer ilaçlarla etkileşim ve etkileşim türleri

Doğum öncesinde annelerine Rho (D) immüno globulin (insan) verilen bazı bebekler, doğumda direkt antiglobülin (Coombs) testlerine zayıf pozitiftir.

Fötal-maternal hemoraji annede yanlış kan tipi sonuçlarına yol açabilir. Gebeliğin sonuna doğru veya doğumdan sonra Rh-negatif annenin dolaşımında zayıf (D) (D^u) için pozitif antiglobulin testine neden olabilecek düzeyde fötal Rh-pozitif alyuvar bulunabilir.Eğer hastanın Rh tipi açısından bir şüphe varsa RhoGAM kullanılmamalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyonda kullanımı

Gebelik kategorisi C'dir. Hayvanlarda üreme sistemi üzerine etkileri araştırılmıştır. Varolan kanıtlar Rho (D) immün globulin (insan)'in fötuse zarar vermediğini veya annenin gelecekteki hamileliklerine ya da üreme kapasitesine etkisi bulunmadığını düşündürmektedir.

4.7 Araç ve makine kullanmaya etkisi

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

RhoGAM Ultra Filtered'a bağlı olarak, kullanılmak üzere dağıtılan 60.000 doz başına yaklaşık bir advers olay şikayeti alınmıştır. Bu advers olay şikayetleri, RhoGAM uygulamasına karşın anti-D oluşumu ve uygulama yerinde lokal reaksiyonlardır.

Lokal advers reaksiyonlar enjeksiyon yerinde şişlik, sertlik, kızarıklık ve hafif ağrıdan oluşmaktadır ve az sayıda hafif sıcaklık yükselmesi bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar nadiren antihistaminikler veya kortikosteroidler ile tedavi gerektirmiştir. RhoGAM'a karşı sistemik reaksiyonlar oldukça nadirdir.

RhoGAM uygulaması ile ilgili olarak anaflaksi veya başka bir nedene bağlı ölüm olgusu rapor edilmemiştir.

Her hangi bir Rho (D) İnsan İmmün Globulininde olduğu gibi, Rh-pozitif alyuvar almış hastalarda uygulamalar ateş, sırt ağrısı, mide bulantısı, kusma, hipo- ve hipertansiyon, hemoglobulinüri/emi, yükselmiş blirubin ve kreatinin ile düşmüş haptoglobin gibi hemolitik reaksiyon belirti ve semptomlarına yol açabilir.

4.9 Doz aşımı

Rh-uyumsuz transfüzyon nedeniyle RhoGAM alan hastalar, hemolitik reaksiyon riskinden dolayı klinik ve laboratuvar testleri ile izlenmelidir.

5. Farmakolojik Özellikler

5.1 Farmakodinamik etkiler

Farmakoterapötik grup: İmmün serum ve immünglobulinler: Anti-D (Rh) immünglobulin. ATC kodu: J06BB01
Anti-D immünglobulin insan eritrositlerinin D (Rh) antijenlerine karşı spesifik IgG içermektedir.

5.2 Farmakokinetik etkiler

Sekiz Rh-negatif denekte kas içi uygulamayı takiben farmakokinetik çalışmalar yapılmıştır. Altı denek tek doz (300 µg) RhoGAM, iki denek ise dört doz (1200 µg) almıştır. Plazma anti-D düzeyleri dört ay süreyle 1 ng/ml duyarlılığı olan valide edilmiş bir yöntem ile izlenmiştir. Aşağıdaki parametreler ölçülmüş ve/veya hesaplanmıştır.

C_{maks} : Maksimum plazma konsantrasyonu (ng/ml)

T_{maks} : Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmak için geçen zaman (gün)

$t_{1/2}$: Eliminasyon yarı ömrü (gün)

V_d : Dağılım hacmi (litre)

Parametre	Tek doz uygulama (n=6)	Dört doz uygulama (n=2)	Doz oranı (1/4)
C_{maks}	37.1	146.3	0.253
T_{maks}	5	5	0.999
$t_{1/2}$	24.2	27.0	0.933
V_d	8.59	8.16	1.053

5.3 Preklinik güvenilirlik bilgileri

Ek bilgi yoktur.

VADEMECUM online

6. Farmasötik Bilgiler

6.1 Yardımcı maddelerin kalitatif ve kantitatif miktarı

Bitmiş ürün RhoGAM'da bulunan yardımcı maddeler ve miktarları: 2,9 mg/ml sodyum klorür, %0.01 Polisorbat 80, 15 mg/ml glisin, pH ayarı için hidroklorik asit ve sodyum hidroksit ile yeter miktar enjeksiyonluk su.

6.2 Ürünü hazırlama metodu

RhoGAM üretimi anti-D potensi (kaynak materyal) nedeniyle seçilmiş insan plazmasının toplanması ile başlar. Bütün donörler, enfekte donörlerden kan kaynaklı patojenlerin bulaşma riskini azaltmak için geçmişe ait bilgileri ve laboratuvar testleri ile çok dikkatle taranmaktadırlar. Daha sonra, etkin madde olan insan anti-D immünglobulini içeren Presipitat II (PPTII) hamuru oluşturmak üzere plazma havuzunun, modifiye edilmiş soğuk alkol işlemi ile fraksinasyonu başlar. PPTII, etkin madde olan insan anti-D immünglobulin içermektedir. PPTII su ve tampon içinde yeniden süspanse edilerek teğetsel akış filtrasyonu (TFF) kullanan Viresolve™ Ultra Filtrasyon Sistemi ile filtre edilir. Bu filtrasyon aşaması virüsleri boyut dışlama sistemi ile uzaklaştırmaktadır. Virolojik olarak temizlenmiş materyal tampon değişimi ve yoğunlaştırma (diafiltrasyon) işlemine alınır ve steril filtrasyondan önce son formulasyonu yapılır. Enjektörlere dolum için hazır steril bulk ürün şekline getirilir. RhoGAM steril bulk ürün son ürün elde etmek üzere enjektörlere doldurulur.

online

6.3 Bitmiş ürün spesifikasyonları

QA Testi	Test yöntemi veya yeri	Spesifikasyon
Fiziksel görünüm (görsel muayene ile)	TM20071	Renksiz- hafif opal arası renktedir, gerek siyah gerekse beyaz arkaplana karşı dış kaynaklı madde içermez.
Spesifite ve teşhis (Quchterlony Çift Diffüzyon Yöntemi)	TM20174	Test edilen seyreltilmemiş materyal ve firma standardı ile Anti-Tam İnsan Serumu ve Anti-İnsan Gamma Serumu ile teşhis bandları gözlenmelidir. Aşağıdakilerle seyreltilmemiş test materyali ve firma standardında teşhis bandları gözlenmemelidir: Anti-Tam Tavşan Serumu Anti-Tam Sığır Serumu Anti-Whole Kobay Serum Anti-Tam At Serumu Anti-Tam Keçi Serum Anti-Tam Porsin Serumu Anti-Tam Murin Serumu
Teşhis(İmmunoelektroforetik yöntem)	TM20255	Seyreltilmememiş test materyali ve firma standardı için presipitasyon ana bandı, Anti-Tam İnsan Serumu ve Anti-İnsan Gamma Serum ile IgG Gamma Globulin olarak teşhis edilebilmelidir.
Salin-Albumin indirekt antiglobulin titrasyonu(manuel hemaglutinasyon yöntemi)	TM20240	Rh (D) pozitif hücrelerle test lot potensi ≥ standart olmalı ve ikinci teknisyenin bir tüp dilüsyonu içinde yer almalıdır. Test edilen materyal ve standart Rh(D) negatif test hücreleri ile aşağıdakileri karşılamalıdır: Or test hücresi ile 1:320'den daha büyük olmamalı Orr test hücresi ile 1:160'tan fazla olmamalı A_1rr ve Brr test hücreleri ile 1:80'den daha büyük olmamalı
Total protein Biüret miktar tayini	TM20666	% 4.0 – 6.0
RhoGAM ve MICRhoGAM saflık tayini (selüloz asetat membran elektroforezi)	TM20960	Numunenin globulin bandına ait pik alanı en az numunedeki tüm piklere ait alanın % 90'ı kadar olmalıdır.
Molekül büyüklüklerinin dağılımı (HPLC)	TM20718	Total monomer ve dimer yüzdesi ≥% 99.3. Agregatların toplam yüzdesi ≤ % 0.6 ve fragmanların yüzdesi ≤ % 0.1 olmalıdır.
Sterilite	OBI'de yapılır. TM1034 (PSGA-DOC-6503)	Büyüme olmamalı Rapor QAT'ye eklenir.
Bakteryel endotoksin için LAL testi	OBI'de yapılır. TM1031 (PSGA-DOC-6501)	≤19.4 EU/mL Rapor QAT'ye eklenir
HCV/RNA için PCR testi	NGI tarafından yapılır.	Polimeraz zinciri reaksiyon yöntemi ile HCV/RNA için negatif reaktivite görülmelidir.
Plasmin tayini	TM29668	Numune için ortalama plasmin aktivitesi ≤ 10 pkat/mL olmalıdır.
pH	TM20034	22-28° de 6.20 – 6.55
Stabilite testi (jelasyon yöntemi)	TM20256	2.0 mL ürün ve kontrol numuneleri 56-58°C'de 4 saatlik inkübasyondan sonra jelasyon belirtisi göstermemelidir.
Haım kontrolü (gravimetrik tayin)	TM20224	Hacım minimum dolum hamcından büyük olmalıdır.
Toksisite (genel emniyet testi)	SGS US'te yapılır.	Hayvanlar üründen beklenmeyen veya ürüne spesifik olmayan hiçbir cevap göstermemelidir. Hayvanların test sonundaki ağırlıkları enjeksiyon zamanındaki ağırlıklarının altına düşmemelidir ve test süresinin sonunda canlı kalmalıdır. Rapor QAT'ye eklenir.

VADEMECUM online

6.4 Etkileşim bilgileri

Bu ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.5 Raf ömrü, rekonstitüsyon ve/veya ilk açılıştan sonraki saklama şartları ve süresi

Raf ömrü 2 yıldır.
RhoGAM tek dozluk kullanıma hazır enjektör olarak hazırlanmıştır. Bu nedenle sulandırılması ve açıldıktan sonra saklanması söz konusu değildir.

6.6 Özel muhafaza şartları

2-8 ^{0}C'de saklayınız. Dondurmayınız.

6.7 Ambalaj türü ve yapısı

300 µg RhoGAM® Ultra-Filtered kullanıma hazır tek doz enjektör ambalajı, 1 enjektör içermektedir.

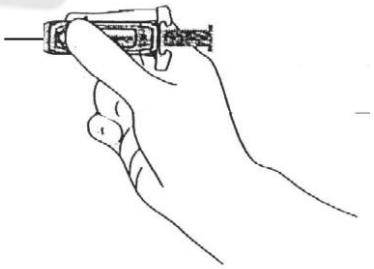
RhoGAM® Ultra-Filtered lateks içermeyen bir dağıtım sistemine sahiptir.

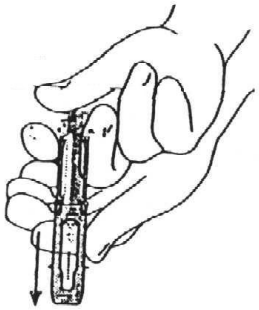
VADEMECUM

6.8 Kullanma talimatı

Parenteral ilaçlar uygulanmadan önce, partiküler madde veya renk değişimine karşı görsel olarak kontrol edilmelidir.

RhoGAM Ultra filtered içeren enjektör güvenli muhafazasına sahiptir. Kas içine enjeksiyon yaparken koruma düzeneğinin zamanından önce harekete geçmesini engellemek için, parmaklarınızı koruyucu içindeki pencereden enjektör gövdesine temas edecek şekilde yerleştirin.





Koruma düzeneğini iğne üzerinden kaydırın.
Enjeksiyondan sonra serbest olan eliniz ile koruma düzeneğini iğne üzerine kaydırın. İşitilebilen "klik" sesi uygun hareketi gösterir.
Eller daima iğnenin gerisinde tutulmalıdır.

7. Ruhsat Sahibinin Adı, Adresi, Tel, Faks ve e-Posta

İsim : Hemat İlaç Sanayi İth.ve İhr. Ltd. Şti.

Adres : Koşuyolu Cad. Cenap Şahabettin Sok. No:73
81020 Kadıköy – İSTANBUL

Tel : + 90 216 428 97 90 (pbx)

Faks : + 90 216 428 97 93

8. Ruhsat Tarih ve No

07/08/2007, 21

9. Üretici Adı, Adresi, Tel, Faks ve e-posta

İsim : Ortho-Clinical Diagnostics, Inc.

Adres : 1001 US Highway 202 , Raritan, New Jersey,
08869-0606 USA

Tel : + 1 908 218 8177

Faks : + 1 908 218 8168

VADEMECUM online