

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

TEGELINE 5 g/100 mL I.V. infüzyon için liyofilize toz içeren flakon

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Toz içeren her flakonda:

Etkin madde:

100 mL'de 5 g normal insan immunoglobulini*

* Toz, maksimum 17 mg/g proteinlik IgA ve az miktarda hayvan kaynaklı pepsin (domuz bağırsağı mukozasından elde edilmiş pepsin) içerir.

Ig G seviyesi en az %95'tir. İmmunoglobulin G'nin alt gruplarına göre dağılımı şöyledir:

Ig G1 : % 50 - 68, Ig G2 : % 27 - 43, Ig G3 : % 2.6 – 4.2, Ig G4 : % 1.7 – 3.3

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 0,2 g

Sukroz 10 g

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

IV infüzyon çözeltisi hazırlamak için liyofilize toz ve çözücü

Çözelti berrak ya da hafif opaktır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

1. İmmün yetmezlik durumlarında replasman tedavisi için;

a) Antikor üretiminin bozulduğu primer (konjenital) immün yetmezliklerde,

b) Kronik Lenfositik Lösemi tanısı olup, hipogammaglobulinemisi bulunan ve profilaktik antibiyotiklerin yetersiz kaldığı tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda,

c) Multipl Miyelom tanısı olup, hipogammaglobulinemisi bulunan ve pnömokok immünizasyonun yetersiz kaldığı tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda,

d) Konjenital AIDS ve tekrarlayan enfeksiyonların görüldüğü çocuklar ve adölesanlarda,

e) Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrasında hipogammaglobulinemi gelişen olgularda

2. İmmünomodülatör 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 (MMN) hastalığında,
- e) Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülönöropatinin akut tedavisinde (KIDP)
- f) Bulber tutulumu olan Myastenia Gravis tedavisinde uygulanır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji ve uygulama şekli:

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

Pozoloji ve uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji ve uygulama sıklığı endikasyona göre değişir. Replasman tedavisinde hastadaki farmakokinetik ve klinik yanıtı bağlı olarak dozun bireysel olarak ayarlanması gerekebilir. Bir rehber olarak aşağıdaki doz şemaları verilmektedir.

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 0,2 g/kg'dır.

Serum immünoglobulin 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 yanıtı ile birlikte (ör. Enfeksiyon sıklığı) daha yüksek kararlı serum düzeylerinin sağlanması amacıyla doz ve/veya doz aralığının ayarlanması düşünülebilir.

Kronik lenfositik lösemi tanısı olup, hipogammaglobulinemisi bulunan ve profilaktik antibiyotiklerin yetersiz kaldığı, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda,

Multipl miyelom tanısı olup, hipogammaglobulinemisi (IgG<500 mg/dL) bulunan ve pnömokok immünizasyonun yetersiz kaldığı tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon gelişen olgularda,

Konjenital AIDS ve tekrarlayan enfeksiyonların görüldüğü çocuklar ve adölesanlarda;

Tavsiye edilen doz 3-4 haftada bir 0,2 – 0,4 g /kg'dır

Allojenik kök hücre nakli sonrası bakteriyemi ve tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonu olup, IgG düzeyi < 400 mg/dl olan hastalarda;

Tavsiye edilen doz 3-4 haftada bir uygulanan 0,2 – 0,4 g /kg'dır. Kararlı serum düzeyleri 500 mg/dL üzerinde tutulmalıdır.

Primer immün trombositopeni

İki alternatif doz şeması vardır.

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

Relaps olduğunda tedavi tekrarlanır.

Guillain Barré Sendromu

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

Kawasaki hastalığında

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

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 polinöropatide

Önerilen başlangıç dozu: 2-5 ardışık günde bölünmüş dozlarda toplam 2 g/kg'dır. Yanıt alınmaması durumunda 3 haftada bir 1 g/kg total doz 1-2 günde verilir ve 2 ay sonunda yanıt alınmazsa 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

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.

İnsan normal immünglobulini ilk 30 dakikada 0,3 mL/kg/saat hızıyla intravenöz olarak uygulanmalıdır. Hasta tarafından iyi tolere edilirse uygulama hızı kademeli olarak maksimum saatte 4,8 mL/kg'a kadar artırılabilir (bkz. 4.4). Sınırlı sayıda hastadan elde edilen klinik veriler, yetişkinlerdeki 4,8 mL/kg/saat'lik bir infüzyon hızını iyi tolere edebilen primer immün yetmezlik (PID) hastalarının, 7,2 mL/kg/saat infüzyon hızını tolere edebildiklerini göstermiştir. Kullanımla ilgili daha ayrıntılı bilgi için lütfen Bölüm 4.4.'e bakınız.

İnfüzyonla ilişkili yan etki görülmesi durumunda infüzyon hızı azaltılmalı ya da infüzyon durdurulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: IVIg tedavisi uygulanan hastalarda akut böbrek yetmezliği vakaları rapor edilmiştir. 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 yanıtı göre verildiğinde, 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

- Özellikle Ig A eksikliği olan kişiler arasında insan immunoglobulinlerine aşırı duyarlılığı olanlar ve anti-Ig A antikoru geliştiren,
- TEGELINE'in bileşimindeki etkin madde ve yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliği

TEGELINE, 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. TEGELINE'de Varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. 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 virüslerin etkisi için 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;

TEGELINE kullanılması gerekiyorsa hekim tarafından, hastalık yapıcı etkenlerin hastaya bulaşmasını önlemek için uygun asıların (Hepatit A, Hepatit B vb.) yaptırılması önerilebilir.

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

Multifokal motor nöropati (MMN) ile kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati (CIDP) teşhisleri ilgili uzman hekim tarafından konulmalı ve TEGELINE ile tedaviye ilgili uzman hekimin tavsiyesi üzerine başlanmalıdır.

Tedavi başladıktan sonra myastenia gravis'in akut alevlenmelerinin tedavisi için periferik nöropatiler veya nöromusküler hastalıklar konusunda uzman bir doktorun yer aldığı onaylı bir merkeze danışılmalıdır.

İstenmeyen etkiler, infüzyon hızına bağlı olabilir. "4.2 Pozoloji ve uygulama şekli" bölümünde verilen sürelerle mutlaka uymak gereklidir. Ayrıca, infüzyon sırasında hasta istenmeyen etkiler açısından yakından izlenmelidir.

Anafilaktik reaksiyonlar veya hatta şok aşağıdaki durumlarda daha sık oluşabilir:

- Hızlı intravenöz infüzyon (Bkz. Bölüm 4.2)
- IgA yetmezliği olan ya da olmayan hipogammaglobulinemi ya da agammaglobulinemi
- Özellikle ilk kez normal insan immunoglobulini uygulaması yapılacak hastalar ya da en son uygulamadan sonra 8 hafta geçmişse.

Potansiyel komplikasyonları aşağıdaki önlemlere dikkat ederek, sıklıkla önlemek mümkündür:

- İnfüzyon hızının dikkatle izlenmesi,

-Yavaş infüzyon (1mL/kg/saat) yoluyla başlangıç IVIg dozu toleransının kontrolü.

- Geçici glukozüri gelişebilen latent diabetes mellitus, diabetes mellitus ya da düşük şekerli diyetle sükröz miktarının (2 g/g Ig G) hesaba katılması.

- Potansiyel intolerans etkilerine karşı infüzyon boyunca hastanın dikkatlice izlenmesi.. Hastalar infüzyon sonrası en az 20 dakika, ilk defa IVIg infüzyonu alan hastalar ise infüzyondan sonra en az 1 saat gözlem altında tutulmalı.

- Allerjik veya anafilaktik reaksiyon gelişirse infüzyon hemen durdurulmalıdır. Gerekli tedavi bu reaksiyonun niteliğine ve şiddetine bağlıdır. Şok durumunda semptomatik tedavi başlanmalıdır.

Tüm hastalarda, IVIg uygulanması için şunlar gereklidir:

- TEGELINE infüzyonunun başlangıcından önce yeterli hidrasyon sağlamak,
- Tedavi dönemi boyunca günlük idrar miktarının izlenmesi,
- Tedaviye başlamadan ve tedavi dönemi boyunca serum kreatinin ve üre seviyelerinin ölçülmesi,

- Kıvrım diüretikleri veya nefrotoksik ilaçlar ile beraber kullanımının engellenmesi (Bkz. Bölüm 4.5).

Hipersensitivite

Gerçek aşırı duyarlılık reaksiyonları seyrekler. Anti-IgA antikoru olan IgA yetmezlikli vakalarda immünoglobulin intoleransı gelişebilir.

IgA eksikliğinin tedavi edilecek tek fonksiyon bozukluğu olduğu seçici IgA eksikliği olan hastalarda IVIg endike değildir.

Seyrek olarak normal insan immunoglobulini, daha önce insan immunoglobulin tedavisi uygulanmış ve tedaviyi tolere edebilmiş hastalarda bile anafilaktik reaksiyonla birlikte kan basıncında ani düşmeye neden olabilmektedir.

Trombolizm

IVIg uygulaması ile miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay, pulmoner emboli ve derin ven trombozu gibi tromboembolik reaksiyonlar arasında bağlantıyı gösteren klinik kanıtlar mevcuttur. Bu olayların, risk altındaki hastalarda yüksek immünoglobulin akışı yoluyla kan viskozitesinde göreceli bir artışla ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Obez hastalarda ve trombotik olaylar açısından risk faktörlerini taşıyan hastalarda (ileri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus ve vasküler hastalık ya da trombotik atak öyküsü olan hastalar, edinsel ya da kalıtsal trombotik bozukluğu olan hastalar, uzun sürelerle immobilize olan hastalar, ağır hipovolemisi bulunan hastalar ve kan viskozitesinin artmış olduğu hastalıkları olanlar gibi) IVIg reçetelenip infüzyonu uygulanırken dikkatli hareket edilmelidir.

Trombolitik reaksiyon riski olan hastalarda, IVIg minimum doz ve infüzyon hızı ile uygulanmalıdır.

Akut böbrek yetmezliği

IVIg tedavisi alan hastalarda akut böbrek yetmezliği vakaları rapor edilmiştir. Birçok vakada, daha önceden var olan böbrek yetmezliği, diyabet, hipovolemi, obezite, nefrotoksik ilaçların birlikte kullanımı veya 65 yaş üzerindeki hastalar gibi risk faktörleri belirlenmiştir.

Böbrek yetmezliği risk faktörü olan hastalarda, TEGELINE'in en düşük etkili dozu minimum infüzyon hızında uygulanmalıdır. Klinik endikasyona bağlı olarak, özellikle en yüksek doz kullanılan endikasyonlarda, TEGELINE bölünmüş dozlar şeklinde verilebilir ve tedavi dönemleri arasındaki zamanın artırılması göz önüne alınmalıdır.

Böbrek yetmezliği durumlarında TEGELINE kullanımının durdurulması dikkate alınmalıdır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu ya da akut böbrek yetmezliğinin sukroz, glukoz ve maltoz gibi farklı yardımcı maddeler içeren değişik IVIg preparatlarının kullanımıyla ilişkili olabileceği bildirilmiş olmasına rağmen, olguların çoğundan, stabilizatör olarak sukroz içeren preparatlar sorumlu tutulmaktadır. Risk altındaki hastalarda, sukroz içermeyen preparatların kullanımı düşünülmelidir. TEGELINE mL'de 0,1 g sukroz içermektedir.

Aseptik menenjit sendromu (AMS)

IVIg tedavisine bağlı oluşan aseptik menenjit sendromu rapor edilmiştir. IVIg tedavisinin kesilmesi ile AMS herhangi bir sekel oluşmadan birkaç günde gerilemiştir.

Sendrom genellikle IVIg tedavisini takiben bir kaç saat ila 2 gün içinde başlar. Serebrospinal sıvı incelemeleri sıklıkla, özellikle granülositik seride olmak üzere mm³'de bir kaç bin

hücreye kadar pleositoz ile bir kaç yüz mg/dL'ye kadar protein yükselmesi şeklinde pozitif bulunur. Yüksek dozda (2g / kg) IVIg tedavisi ile ilişkili olarak AMS daha sık görülebilir

Hemolitik anemi

IVIg ürünleri, hemolizinler olarak davranabilen ve kırmızı kan hücrelerinin immüoglobulin ile in vivo olarak kaplanmasına yol açabilen ve pozitif direkt antoglobulin reaksiyonuna (Coombs testi) ve nadiren hemolize neden olan kan grubu antikörleri içerebilir. Gelişmiş kırmızı kan hücreleri (RBC) sekestrasyonuna bağlı olarak IVIg tedavisinden sonra hemolitik anemi gelişebilir. IVIg kullanan hastalar klinik olarak ve hemoliz semptomları açısından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4.).

Nötropeni /Lökopeni

IVIg'ler ile tedavi edildikten sonra nötrofil sayısında ciddi bir düşüş ve / veya bazen ciddi nötropeni atakları bildirilmiştir. Bu tipik olarak IVIg uygulamasından saatler veya günler sonra ortaya çıkar ve 7 ila 14 gün içinde kendiliğinden düzelir

Serolojik testler ile etkileşim

İmmüoglobulin enjeksiyonundan sonra hastanın kanına pasif olarak transfer edilmiş antikörlerin hastanın kanında geçici olarak yükselmesi, serolojik testlerde yanıltıcı pozitif sonuçlara neden olabilir.

Bu ürünün anti-eritrosit antikörler içermesi nedeniyle antiglobulin (Coombs) testi, uygulama sonrasında geçici olarak pozitif sonuç verebilir.

Bu tıbbi ürün 100 mL'de 10 g sukroz içerir. Bu durum diyabet hastalarında göz önünde bulundurulmalıdır.

TEGELINE 10 mL'de 8 mg sodyum içerir (100 mL=80 mg). Kontrollü sodyum diyetinde olan hastalarda bu durum dikkate alınmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nefrotoksik ilaçlar ile birlikte kullanımı:

Renal toksisite yapan ilaçlar ile birlikte kullanımı akut böbrek yetmezliği riskini artırır. Eğer IVIg tedavisi sırasında bu tür bir kombinasyon gerekliyse, dozun bölünmesi ve minimum infüzyon akış hızının uygulanması dikkate alınmalı ve yeterli hidrasyon ve böbrek parametrelerinin biyolojik olarak izlendiğinden emin olunmalıdır.

Nefrotoksik potansiyeli olan ilaçlar iyodinli kontrast ajanlar, nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlar, aminoglikozidler, organik-platin bileşikler, yüksek doz metotreksat, siklosporin, takrolimus, pentamidin gibi çeşitli antiparazitler veya foskarnet sodyum gibi çeşitli antiviraller (siklovirler) şeklinde sunulmaktadır.

Kıvrım diüretikleri ile kombinasyonda, özellikle enzim-dönüştürücü inhibitör, anjiyotensin II reseptör blokerleri veya direkt renin inhibitör ile birlikte tedavi başlangıcında veya pozolojisinin artırılmasında akut böbrek yetmezliği riski artmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4.).

Canlı virüs aşılı ile etkileşim:

IVIg uygulaması, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve su çiçeği gibi canlı virüs aşılarının etkinliğini, en az 6 haftadan en çok 3 aya kadar bozabilir. Bu tip aşılarda uygulanabilmesi için

IVIg infüzyonundan sonra 3 aylık bir süre geçmelidir. Kızamık hastalarında bu durum 1 yıla kadar sürebilir.

Eğer hasta infüzyondan önceki 2 hafta içinde bu aşılarından birini olmuşsa, aşı tekrarı gerekip gerekmediğini tayin etmek için aşı sonrası koruyucu antikor düzeyinin kontrolü gerekebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Bilinen bir olumsuz etkisi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

TEGELINE'in 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. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

TEGELINE gerekli olmadıkça gebe kadınlarda kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

TEGELINE'in hamilelerde güvenli kullanımı kontrollü klinik çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Bu nedenle emziren annelerde dikkatli kullanılmalıdır. İmmünoglobulinler anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Ancak immünoglobulinlerin emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi öngörülmemektedir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir. Hamile kadına verildiğinde fetal hasara neden olup olmadığı ve üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

IVIg' nin araç veya diğer makinelerin kullanılması üzerine gözlenen herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İnsan normal immunoglobulininin intravenöz uygulamasında aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir:

Güvenlik profili özeti

İnsan normal immünoglobülinleri intravenöz olarak uygulandığında, titreme, baş ağrısı, baş dönmesi hissi, ateş, kusma, alerjik reaksiyonlar, mide bulantısı, artralji, kan basıncında azalma ve orta şiddette bel ağrısı gibi duyarlılık/hassasiyet reaksiyonları bazen ortaya çıkabilir. Seyrek olarak, insan normal immünoglobulinleri, hasta daha önceki uygulama

sırasında aşırı duyarlılık reaksiyonu göstermemiş olsa bile, kan basıncında ani düşüş ve izole olaylarda anafilaktik şoka neden olabilir.

İnsan normal immüoglobulinleri ile geri dönüşümlü aseptik menenjit vakaları ve nadir görülen geçici kutanöz reaksiyonlar (özellikle ekzematiform erüpsiyonlar) gözlenmiştir. Özellikle A, B ve AB kan grubuna sahip bazı hastalarda geri dönüşümlü hemolitik reaksiyonlar gözlenmiştir. Seyrek olarak, yüksek doz IVIg tedavisinden sonra transfüzyon gerektiren hemolitik anemi gelişebilir (bkz. bölüm 4.4.).

Serum kreatinin seviyelerinde artış ve/veya akut böbrek yetmezliği vakaları gözlenmiştir

Çok seyrek olarak, miyokard infarktüsü, inme, pulmoner emboli, derin ven trombozu gibi tromboembolik olayları gözlenmiştir.

Bulaşıcı ajanlar açısından güvenlikle ilgili olarak 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız.

İstenmeyen etkiler tablosu

Aşağıdaki tablo MedDRA sistem organı sınıfını ifade eder. Bu tablo, 533 hastanın TEGELINE'e maruz kaldığı 8 klinikte gözlenen advers ilaç reaksiyonlarını ve pazarlama sonrası gözlemlenen tespitleri göstermektedir

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).

Pazarlama sonrası gözlemlenen advers ilaç reaksiyonlarının sıklıkları hesaplanamaz ve sıklıkları bilinmiyor olarak rapor edilmiştir.

Tegeline Kullanımı sonrası bildirilen advers olaylar

MedDRA Sistem Organ sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklık
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Anemi (Normokromik normositik anemi dahil), lökopeni, nötropeni, trombositopeni	Yaygın olmayan
	Hemoliz	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite (bronkospazm gibi belirtiler ile birlikte)	Yaygın
	Anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok	Bilinmiyor
Psikiyatrik hastalıklar	Ajitasyon, anksiyete	Yaygın olmayan
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Çok yaygın
	Baş dönmesi, tremor	Yaygın olmayan
	Aseptik menenjit	Bilinmiyor
Kardiyak hastalıklar	Angina pectoris, kararsız angina	Yaygın olmayan
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon	Yaygın
	Kızarma, sıcak basması, solgunluk, flebit, akut hipertansif atak	Yaygın olmayan

	Pulmoner emboli, venöz ve arteriyel tromboz (derin ve yüzeysel), serebrovasküler olaylar, miyokard enfarktüsü, dissemine intravasküler koagülasyon gibi tromboembolik olaylar	Bilinmiyor
	Hipotansiyon	Bilinmiyor
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Dispne, boğazda sıkışma hissi	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıkları	Bulantı, kusma	Yaygın
	Üst karın ağrısı, ağız kokusu	Yaygın olmayan
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Deri reaksiyonu (eritem, döküntü, eritematöz döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü ve pruritik döküntü dahil)	Yaygın
	Psoriasiform dermatit, hiperhidroz, kaşıntı, ürtiker	Yaygın olmayan
	Egzamatöz reaksiyon *	Bilinmiyor
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji, miyalji	Yaygın olmayan
	Sırt ağrısı	Bilinmiyor
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Böbrek yetmezliği (akut böbrek yetmezliği ve böbrek yetmezliği dahil)	Yaygın
	Akut tübüler nekroz	Bilinmiyor
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Titreme, hipertermi, ateş	Yaygın
	Asteni, göğüs ağrısı, disguzi, uygulama alanı reaksiyonları ** (kateter bölgesi iltihabı ve lenfanjit dahil), soğuk hissi, sıcak hissi, grip benzeri hastalık, halsizlik, ağrı	Yaygın olmayan
Araştırmalar	Transaminazların miktarında artış, alanin aminotransferazlarda artış	Yaygın
	Serum kreatinin seviyesinde artış, kan basıncında yükselme	Yaygın olmayan

* MedDRA LLT
**MedDRA HLGT

Böbrek yetmezliği

Özellikle yüksek dozda TEGELINE alan hastalarda serum kreatinin seviyelerinde artış ve/veya akut tübüler nekroz ile birlikte akut böbrek yetmezliği vakaları rapor edilmiştir. Birçok vakada daha önce böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, hipovolemi, aşırı kilo, arteriyel hipertansiyon, nefrotoksik ilaçlar ile birlikte uygulama veya 65 yaş üstü hastalar risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

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

TEGELINE için bildirilmiş aşırı doz durumu olmamasına rağmen, doza bağlı bazı yan etkiler (istenmeyen etkiler bölümüne bakınız) olabilir: beyin zarı iltihabı (aseptik menenjit), böbrek yetmezliği, kanda viskozite artışı.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmun Sera ve İmmunoglobulinler: İmmunoglobulin, normal insan, intravenöz uygulama için

ATC kodu: J06BA02

Etki mekanizması:

TEGELINE tüm immunoglobulin G (Ig G) tiplerini içermektedir. En az 1000 donörden alınan insan plazma havuzundan hazırlanır. Bu preparat ile uygun dozlarda yapılan tedavi, anormal derecede düşük immunoglobulin G seviyelerini normal değerlere yükseltebilir.

Bu preparat, enfeksiyon ajanlarına karşı geniş bir antikor spektrumuna sahiptir.

İmmunoglobulinlerin biyolojik fonksiyonlarının değişmediği Fc fonksiyon testi ile doğrulanmıştır.

İmmunoglobulinlerin immunomodülatör şeklinde tanımlanan etki mekanizması hüморal ve hücrel bağışıklığı içeren multifaktöryel bir mekanizmadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İntravenöz uygulamadan sonra Ig IV hemen ve tümüyle kana geçer.

Dağılım:

Ig IV plazma, damar dışı sıvı, ayrıca damar içi ve dışı kompartmanlarda hızla dağılır ve 3 –5 gün içinde denge durumuna geçer.

Biyotransformasyon:

İmmunoglobulinler ve immunoglobulin kompleksler retiküloendoteliyal sistemin hücrelerinde yıkılırlar.

Eliminasyon:

TEGELINE'in primer immun yetmezliği olan hastalarda hesaplanan yarı ömrü 36,4±16,5 gündür. Ig IV nin yarı ömrü hastanın immün durumuna göre değişir.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum ile ilgili yeterli veri mevcut değildir.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi güvenlilik verileri, TEGELINE'in hiçbir mutajenik potansiyeli olmadığını doğrulamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Sukroz

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Normal insan immunoglobulini başka ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

6.3.Raf ömrü

36 ay

İlaç hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır (çözelti hazırlandıktan sonra 24 saatlik süre içinde uygulanabilir).

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Aşırı ışıktan korunarak 25°C'nin altında saklanır.

Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

1 flakon (cam) toz + holobutil kauçuk tıpa ile kapatılmış flakon (cam) da 100 mL çözücü, dışında sterilizasyon filtresi tutturulmuş bir transfer sistemi ve filtre – iğne (10 mL) veya filtre (100 mL) eklenmiş infüzyon kiti.

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

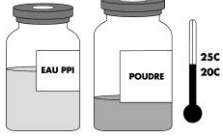
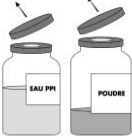



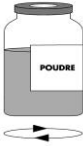
Kullanma Talimatı

Preparatın Hazırlanması:

TEGELINE, kullanım öncesinde enjeksiyonluk su ile hazırlanacak olan toz formundadır.

Aseptik prosedür kuralları altında kullanınız.

Eğer ambalaj bozulmuş ya da koruyucu kapaklar yerlerinde değilse sağlanan aksesuarları kullanmayınız.

	<ul style="list-style-type: none">• Her iki flakonu da (toz ve çözücü) oda sıcaklığına gelmesi için bekletiniz.
	<ul style="list-style-type: none">• Çözücü ve toz flakonunun koruyucu kapaklarını çıkartınız.• Kauçuk tıpların yüzeyini alkollü bir pamukla silerek dezenfekte ediniz.
	<ul style="list-style-type: none">• Transfer sisteminin buzlu cam görünümlü koruyucu başlığını çıkartıp, çözücü flakonunun tıpasından içeri döndürerek batırınız.
	<ul style="list-style-type: none">• Transfer sisteminin diğer ucundaki ikinci koruyucu kapağı da çıkartınız.• İki flakonu da yatay konuma getiriniz ve iğnenin serbest ucunu toz flakonunun kapağının ortasına hızla batırınız. Çözücü flakonunun içindeki iğnenin sürekli çözücü içinde kalmasına dikkat ediniz.
	<ul style="list-style-type: none">• Transfer iğnesi takılı durumda iken, her iki flakonu da dikey konuma getiriniz. Çözücü toza gidecek şekilde, çözücü flakonu toz flakonunun üstünde olmalıdır.• Transfer sırasında çözücü toz yüzeyinin her yanına püskürtülmelidir. Çözücünün tamamının gitmiş olduğundan emin olun.
	<ul style="list-style-type: none">• Boş flakonu (çözücü) ve transfer sistemini çıkartınız.• Toz tamamen çözünene kadar ve köpürtmeden flakonu hafifçe döndürerek sallayınız.

Toz 30 dakikadan kısa bir sürede tamamen çözünmelidir.

Hazırlanan ürün çıplak gözle incelenerek partikül içerip içermediği kontrol edilir. Bu şekilde hazırlanan çözelti berrak ya da hafif opaktır.

Bulanık veya çökeltisi olan çözeltiler kullanılmaz.

Uygulama:

100 mL için:

*Hazırlanan çözeltiyi içeren şişeye, kutuda bulunan 15 µm'lik non sterilizan filtrelili uygulama seti bağlanır.

*İnfüzyon oranı ilk yarım saat için 1 mL/kg/saat' i aşmayacak şekilde hastanın klinik toleransına göre ayarlanır, daha sonra kademeli olarak 4mL/kg/saat' i aşmayacak şekilde artırılır.

*TEGELINE hazırlandıktan hemen sonra intravenöz olarak tek doz halinde uygulanmalıdır.

Arta kalan hazırlanmış çözelti atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Er-Kim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Zorlu Center, Levazım Mah.

Koru Sk. No:2 D-Blok 342-345

34340, Beşiktaş-İstanbul

Tel: (0212) 275 39 69

Faks: (0212) 211 29 77

e-mail: erkim@erkim-ilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

110

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

06.08.2013 / 26.12.2018

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ