

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 10 g/200 mL I.V. infüzyon için liyofilize toz içeren flakon

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Toz içeren her flakonda:

Etkin madde:

200 mL’de 10 g normal insan immunoglobulini*

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

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 0.4 g

Sukroz 20 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 adolesanlarda,

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 birayssel 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 – 600mg/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 immüoglobulin düzeyinin 500 – 600 mg/dL olacak şekilde sabit tutulabilmesi için gereken doz ortalama 0.2 – 0.8 g/kg düzeyindedir.

Kararlı serum düzeyi sağlandıktan sonra doz aralığı 3 ile 4 hafta arasında değişir.

Hastanın klinik yanıtı olarak (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 çocuklarve 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 immun 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 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

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 immunglobulini 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 yanıtla göre verildiğinde, çocuklarda ve adölesanlarda (0-18 yaş) Pozoloji değişmez.

Geriyatrik 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 antikorı 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 poliradikülonöropati (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 (1 mL/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. Çok seyrek olarak anti-IgA antikorlu 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 immünoglobulini, daha önce insan immünoglobulin 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 olaylar yüksek riskli hastalarda immünoglobulin yüksek akış hızı nedeniyle kan viskozitesinde görülen göreceli artışa bağlı olabilir. 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, arteriyel hipertansiyon, 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 uygulanmalı ve infüzyon hızı düşürülmelidir. 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 bağılı 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 immünoglobulin ile in vivo olarak kaplanmasına yol açabilen ve pozitif direkt antoglobulin reaksiyonuna (Coombs testi) ve nadiren hemolize neden olan kan grubu antikorları içerebilir. Gelişmiş kırmızı kan hücreleri (RBC) sekestrasyonuna bağılı 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

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

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

Bu tıbbi ürün 200 mL'de 20 g sukroz içerir. Bu durum diyabet hastalarında göz önünde bulundurulmalıdır.

TEGELINE 10 mL'de 8 mg sodyum içerir (200 mL=160 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 ilaçları ile birlikte kullanım akut böbrek yetmezliği riskini artırır. Eğer IVIg tedavisi sırasında bu tür bir kombinasyon gerekliyse, yeterli hidrasyon ve biyolojik böbrek fonksiyonlarının 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 aşılıarı ile etkileşim:

IV Ig 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 IV Ig 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

IV Ig' 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:

Primer immun yetmezliği olan hastalarda IV Ig uygulamasına bağlı yan etkiler daha yaygın görülür.

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).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Seyrek:

- Geri dönüşümlü hemolitik anemi/hemoliz

Bilinmiyor:

- Özellikle idiopatik trombositopenik purpurası olan hastalarda, insan immunoglobulin ile geriye dönüşümlü aseptik menenjit vakaları bildirilmiştir.
- Özellikle yüksek doz ile tedavi edilen hastalarda, hızlı reversibl asemptomatik lökonötropenin erken başlangıcı görülebilir

Vasküler hastalıklar :

Seyrek:

- İzole yüksek kan basıncı, paroksizmal hipertansiyon
- Özellikle yaşlı hastalarda ve serebral veya kardiyak iskemi riski olan hastalarda tromboz, aşırı kilo veya şiddetli hipovolemi
- Önceki enjeksiyonlarında aşırı duyarlılık reaksiyonları görülmeyen hastalarda seyrek olarak hipotansiyon ve anafilaktik şok

Çok Seyrek:

- Pulmoner emboli, venöz ve arteriyel tromboz (derin ve yüzeysel), serebrovasküler olaylar, miyokard enfarktüsü, dissemine intravasküler koagülopati gibi tromboembolik olaylar

Bilinmiyor:

- Ig A eksikliği olan agammaglobulinemili hastalar ve daha önce hiç insan immünoglobulin almamış hastalar veya en son IVIg tedavisinin üzerinden 8 haftadan fazla zaman geçmiş hastalarda hızlı intravenöz infüzyon sırasında (uygulama şekli bölümüne bakınız) anafilaktik reaksiyon gelişme riski daha yüksektir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Seyrek:

- Regresif kutanöz reaksiyonlar, bazen egzematiform

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları :

Seyrek:

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

Kas ve iskelet Sistemi Hastalıkları

Bilinmiyor:

- Artralji, hafif eklem kas ağrısı veya bel ağrısı

Gastrointestinal Sistem Hastalıkları:

Bilinmiyor:

- Bulantı, kusma

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Bilinmiyor:

Titreme, hipertermi, baş ağrısı, bulantı, kusma, alerjik reaksiyonlar, kan basıncında düşme veya yükselme, artralji, hafif kas ağrısı veya bel ağrısı görülebilir.

Araştırmalar:

Seyrek: Serum kreatinin seviyesinde artış

Çok seyrek: Transaminazların miktarında geçici artış

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

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: İmmün 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. 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

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 retiküloendotelial 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 immünoglobulini 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 200 mL çözücü, dışında sterilizasyon filtresi tutturulmuş bir transfer sistemi ve filtre – iğne (10 mL) veya filtre (200 mL) eklenmiş infüzyon kiti.

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

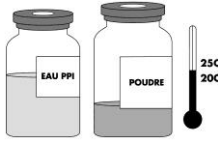
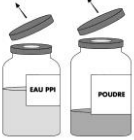
Kullanma Talimatı

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.

	Her iki flakonu da (toz ve çözücü) oda sıcaklığına gelmesi için bekletiniz.
	- Çözücü ve toz flakonunun koruyucu kapaklarını çıkartınız. - Kauçuk tıpların yüzeyini alkollü bir pamukla silerek dezenfekte ediniz.
	Transfer sisteminin buzlu cam görünümlü koruyucu başlığını çıkartıp, çözücü flakonunun tıpasından içeri döndürerek batırınız.
	- 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.
	- 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.
	- 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:

200 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

111

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

06.08.2013

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ