

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ATG – FRESENIUS S
5 mL I.V. infüzyonluk çözelti konsantresi içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tavşanlardan elde edilen anti “insan T- lenfosit” immünooglobulini 20 mg/ mL

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti
Berrak-hafif opak arası sarı renkli
Steril

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İmmün cevabın supresyonu

ATG-FRESENIUS S, genellikle diğer immünosupresif tıbbi ürünlerle kombine olarak immün sistemi baskılamak ve böylece organ transplantasyonlarından sonraki akut rejeksiyonu veya Graft Versus Host Hastalığını önlemek için kullanılır.

Genellikle aşağıda belirtilen durumlarda uygulanır:

Allojenik solid organ transplantasyonu yapılmış hastalarda akut transplant rejeksiyonunun önlenmesi

ATG-FRESENIUS S, allojenik solid organ transplantasyonunu takiben immünosupresyonu arttırmak için diğer immünosupresif tıbbi ürünlerle(örneğin glukokortikosteroidler, purin antagonistleri, kalsinörin inhibitörleri veya mTOR inhibitörleri gibi) kombine olarak kullanılır.

Allojenik solid organ transplantasyonunu takiben kortikosteroide dirençli akut rejeksiyonun tedavisi ATG-FRESENIUS S, allojenik solid organ transplantasyonunu takiben yapılanmetilprednizolon tedavisinin terapötik etkisinin yetersiz kaldığı durumlarda kortikosteroid dirençli akut rejeksiyon krizinin tedavisinde kullanılır.

Allojenik kök hücre transplantasyonundan (SCT) sonra yetişkinlerde Graft-Versus-Host hastalığının (GVHD) önlenmesi

ATG Fresenius S, hematolojik malignitesi olan yetişkinlerde uyumlu akraba dışı donörlerden yapılan kök hücre transplantasyonunu takiben, standart Siklosporin A/ metotreksat profilaksisi ile kombine olarak Graft-Versus-Host hastalığının (GVHD) önlenmesinde kullanılır.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

ATG-FRESENIUS S, sadece organ transplantasyonunu izleyen veya kök hücre transplantasyonlarından önce hazırlama amacıyla yapılan immüno-supresif tedavi uygulamalarında deneyimi olan hekimler tarafından reçete edilmelidir. ATG-FRESENIUS S'nin kalifiye tıbbi gözetim altında uygulanması gerekmektedir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ATG-FRESENIUS S'nin dozu endikasyona bağlıdır. Doz önerileri vücut ağırlığı temel alınarak belirlenir.

Allojenik solid organ transplantasyonu yapılmış hastalarda akut transplant rejeksiyonunun önlenmesi

Tavsiye edilen ATG-FRESENIUS S doz aralığı 2 ile 5 mg/kg/gün'dür. En yaygın kullanılan dozajlar 3 ile 4 mg/kg/gün arasındadır. Tedavi, transplantasyonun yapılacağı gün, ya ameliyat öncesinde, ya ameliyat sırasında ya da derhal ameliyat biter bitmez başlamalıdır. Tavsiye edilen tedavi süresi, hastanın durumuna, seçilen günlük doza ve eş zamanlı immüno-supresif rejime bağlı olarak 5 ile 14 gün arasında değişir.

Allojenik solid organ transplantasyonunu takiben kortikosteroide dirençli akut rejeksiyonun tedavisi

Tavsiye edilen ATG-FRESENIUS S doz aralığı 3 ile 5 mg/kg/gün'dür. En yaygın kullanılan dozajlar 3 ile 4 mg/kg/gün arasındadır. Tedavi süresi, nakledilen organın durumuna ve vücudun verdiği klinik tepkiye bağlı olarak genelde 5 ile 14 gün arasında değişir.

Allojenik kök hücre transplantasyonundan (SCT) sonra yetişkinlerde Graft-Versus-Host hastalığının (GVHD) önlenmesi

Kök hücre transplantasyonuna yönelik miyeloablative hazırlama rejimi kapsamında, tavsiye edilen ATG Fresenius S dozu, genellikle kök hücre transplantasyonundan önceki 1-3 gün içinde başlanarak uygulanmak üzere 20 mg/kg/gün'dür.

Uygulama şekli:

ATG-FRESENIUS S, pH değeri 3.7 ± 0.3 olan, hipotonik bir infüzyon çözeltisi konsantresidir, doğrudan enjekte edilmez. Hastaya intravenöz uygulanmadan önce 9 mg/mL (% 0.9) sodyum klorür çözeltisinde seyreltilmesi gerekmektedir. Önerilen seyreltme hacmi 250 - 500 mL'dir. Solid organ transplantasyonlarında standart infüzyon süresi 4 saattir. Kök hücre transplantasyonlarında ise 4 ila 12 saatlik infüzyon süreleri tavsiye edilmektedir. İntraoperatif uygulamalarda genellikle 0,5 ila 2 saat arasında infüzyon süreleri uygulanmaktadır.

Uygulama esnasında hastanın aşırı duyarlılık ve anafilaksiye dair herhangi bir semptom gösterip göstermediği yakın takibe alınmalıdır.ATG-FRESENIUS S'in ilk dozunun verilmesi sırasında, ilk 30 dakikada daha düşük bir infüzyon hızı uygulanmalıdır.Herhangi bir intolerans semptomu görülmezse infüzyon hızı arttırılabilir.Hekim, anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyon durumlarında derhal müdahale etmeye hazır olmalı ve uygun tıbbi tedaviye başlamalıdır.

Santral venöz kateter ile yapılan infüzyona alternatif olarak; büyük, debisi yüksek periferik bir damar da seçilebilir.Sistemik ve lokal toleransı arttırmak açısından infüzyondan önce metil prednisolon ve/veya antihistaminik verilmesi tavsiye edilir.Enjeksiyon yerinde standart hijyen kurallarına uyulması, infüzyon hızının azaltılması ve/veya venöz giriş noktasının değiştirilmesi gibi hususlar göz önünde bulundurulmalıdır.

ATG-FRESENIUS S'ye sodyum heparin katılamaz, aynı yoldan sodyum heparin verilemez.

ATG-FRESENIUS S eğer çözeltinin görünümü berrak – hafif opak arası değilse kullanılmamalıdır.

Özel Popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek / Karaciğer Yetmezliği

Böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel bir doz ayarlamasına gerek yoktur.Karaciğer yetmezliğinde, trombosit ve koagülasyon parametrelerinin dikkatle izlenmesi tavsiye edilir.(Bkz. Bölüm 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuk hastalarda deneyim sınırlıdır.Mevcut deneyimler, çocuk hastaların erişkin hastalardan farklı doz kullanmalarının gerekmediğini göstermektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalardaki (≥ 65 yaş) deneyimler sınırlıdır, ancak bu hastalarda diğer yaş gruplarına kıyasla farklı bir dozaja gereksinimi olduğuna dair bir bilgi bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda (Bkz. Bölüm 6.1.),
- Yeterli terapötik kontrol altında olmayan bakteriyel, viral veya mikotik ve paraziter enfeksiyonlu hastalarda,
- Ağır trombositopenili(örn. 50,000 trombosit/ μ L) solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda (ATG-FRESENIUS S trombositopeniyi ve dolayısıyla kanama riskini arttırabilir)
- Kök hücre transplantasyonlarının tedavinin bir parçası olarak gerçekleştirildiği durumlar haricinde malign tümörü olan hastalarda, kontrendikedir.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bulaşıcı ajanlara karşı uyarı

İnsan kanından ya da plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımı nedeniyle oluşacak enfeksiyonların önlenmesi için alınacak standart önlemler, donörlerin seçimi, her bir bağış ve plazma havuzlarının spesifik enfeksiyon işaretleri açısından kontrolü ve virüslerin inaktive edilmesi /uzaklaştırılması için etkili üretim adımlarının eklenmesidir. Buna rağmen, insan kanından yada plazmasından hazırlanan tıbbi ürünler uygulanacağı zaman, enfeksiyon ajanlarının bulaşmasıyla ortaya çıkabilecek bulaşıcı hastalık olasılığı tam olarak önlenemez. Bu durum henüz bilinmeyen ya da yeni görülen virüsler ve diğer patojenler için de geçerlidir.

ATG-FRESENIUS S için alınan önlemlerin HIV, HBV ve HCV gibi zarflı ve HAV gibi zarfsız virüsler üzerinde etkili olduğu kabul edilmektedir.

Alınan bu önlemler Parvovirüs B19 gibi diğer zarfsız virüslere karşı kısıtlı etkili olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu hamile kadınlar (fötal enfeksiyon) ve immün yetersizliği ya da artmış eritropoez görülen (örn. hemolitik anemi) hastalar için riskli olabilir.

Bu ürün insan kanından elde edildiğinden, virüsler gibi enfeksiyöz ajanların ve teorik olarak Creutzfeldt-Jacob (CJD) hastalığı ajanlarının bulaşma riskini taşıyabilir. Hekim bu ürünlerin riskleri ve yararları hakkında hastaya bilgi vermelidir.

Gerektiğinde acil tedavinin sağlanabilmesi için ATG-FRESENIUS S uygulanan hastalar, donanım ve personel açısından yeterli laboratuvar ve tıbbi destek olanaklarına sahip kurumlarda bakılmalıdır. ATG-FRESENIUS S, kalifiye tıbbi gözetim altında uygulanmalı ve monitörize edilmelidir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

ATG-FRESENIUS S kullanımı ile ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. İlk ATG-FRESENIUS S uygulamasından önce anamnez yoluyla hastada, özellikle tavşan proteinlerine karşı, alerjik yatkınlık olup olmadığının belirlenmesi tavsiye edilir . Tekrarlanan ATG-FRESENIUS S tedavileri ya da başka üreticilerin tavşan immünoglobulini preparatları ile yapılan tedaviler şeklindeki re-ekspozisyon durumlarında önceki ATG-FRESENIUS S tedavisinde hassasiyet meydana gelmiş olabileceğinden, anafilaktik reaksiyon geliştirme riski daha yüksektir.

Ağır trombositopeni

ATG-FRESENIUS S trombositopeniyi ve dolayısıyla kanama riskini arttırabileceğinden , ağır trombositopeni geliştiren (trombosit/µl oranı 50,000'den az olan) solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda, ATG-FRESENIUS S tedavisine ara verilmeli ya da tedavi durdurulmalıdır. Klinik personel gerekli acil önlemleri almak üzere hazırlıklı olmalıdır.

Karaciğer hastalıkları

ATG-FRESENIUS S'nin, karaciğer hastalığı olan hastalara dikkatli uygulanması gerekmektedir. Önceki pıhtılaşma bozuklukları daha kötüye gidebilir. Trombosit ve koagülasyon parametrelerinin dikkatle izlenmesi tavsiye edilir.

Kardiyovasküler hastalıklar

ATG-FRESENIUS S'nin, kardiyovasküler hastalığı olduğu bilinen veya olmasından şüphe edilen hastalara dikkatli uygulanması gerekmektedir. Hipotansiyonu olan veya ortostatik semptomu (örn. bilinç kaybı, halsizlik, kusma, mide bulantısı gibi belirtiler) olan kardiyak dekompenasyonlu hastalarda infüzyonun yavaşlatılması/kesilmesi düşünülmelidir.

Enfeksiyonlar

İmmünosuppressif tedavi genel olarak enfeksiyon riskini artırır. ATG-FRESENIUS S uygulanan hastalarda artan bakteriyel, viral, mikotik, ve/veya paraziter enfeksiyon riski söz konusudur. Takip ve tedavi ile ilgili uygun önlemlerinin alınması gerekir.

Aşılama

Hastalar, ATG-FRESENIUS S ile tedavi sırasında uygulanan cansız aşılarda daha az etkin olabileceği hakkında bilgilendirilmelidir. İmmün sistemi bastırılmış hastalarda zayıflatılmış canlı virüs aşılı kontrendikedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim biçimleri

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

İmmünosuppressif tıbbi ürünler

ATG-FRESENIUS S ile eş zamanlı olarak başka immünosuppressif tıbbi ürünler rutin olarak uygulanmaktadır. ATG-FRESENIUS S ile kortikosteroidler, purin antagonistleri, kalsinörin inhibitörleri veya mTOR inhibitörleri arasında doğrudan bir etkileşim gözlenmemiştir. Ancak, bu tıbbi ürünlerin eş zamanlı olarak verilmesi enfeksiyon, trombositopeni ve anemi risklerini arttırabilir. Bu yüzden, kombine immünosuppressif tedavi alan hastaların dikkatle izlenmesi ve gereken adaptasyonun yapılması tavsiye edilir.

Aşılama

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda zayıflatılmış canlı virüs aşılı kontrendikedir. Diğer aşılara karşı antikor yanıtı zayıf gerçekleşebilir (bakınız Bölüm 4.4.).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Çocuk hastalarda deneyim sınırlıdır, ek bilgi bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalardaki (≥ 65 yaş) deneyimler sınırlıdır, ek bilgi bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve emzirme

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Bilinen olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

ATG- FRESENIUS S'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ ve-veya/ embriyonal / fetal gelişim/ ve-veya / doğum/ ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Elde hayvanlarla ilgili bir veri mevcut değildir. Elde gebe ya da emziren kadınlarla ilgili insan kaynaklı klinik veri mevcut değildir. Tedavi için karar, hastanın durumu göz önünde bulundurularak ve ilacın yararları/ risklerini değerlendirilerek ilgili hekim tarafından verilmelidir.

Laktasyon dönemi

ATG- FRESENIUS S'nin emziren kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. En azından insan IgG'sinin plasenta bariyerini geçebildiği veya anne sütüne salgılanabildiği göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavi için karar, hastanın durumu göz önünde bulundurularak ve ilacın yararları/ risklerini değerlendirilerek ilgili hekim tarafından verilmelidir.

Üreme yeteneği/ fertilité

İnsanlardaki üreme yeteneği fertilitéyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanma becerisini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.8.İstenmeyen etkiler

ATG-FRESENIUS S immüno-supresif özellikleri olan bir immüno-globulindir. Bu grup ürünlerle ilgili olarak iyi bilinen advers etkiler; sitokin salınımı ile ilişkili semptomlar, anafilaksi ve diğer alerjik vakalar şeklindeki aşırı duyarlılık reaksiyonları, enfeksiyon duyarlılığında artış ve malignansi oluşumlarını içermektedir.

Bu bölümde açıklanan advers reaksiyonlar ve sıklığı, rejeksiyon önleme endikasyonlu böbrek transplantasyonu yapılan (136 hasta) ve allojenik kök hücre transplantasyonu öncesi hazırlanan (106 hasta) toplam 242 hastanın katıldığı 6 klinik araştırmaya dayanan entegre güvenilirlik analizi ile incelenmiştir. İncelenen hastaların %94'ünde en az bir advers etki görülmüştür. Rapor edilen advers reaksiyonlarkısmen ilgili prosedürlerden, yani renal transplantasyonlardan (idrar yolları enfeksiyonu, böbrek yetmezliği) ve allojenik kök hücre transplantasyonlarından (pansitopeni, mukozal enflamasyon) sonra tipik olarak baş gösteren yaygın komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır.

Aşağıdaki tabloda ATG-FRESENIUS S ile bildirilen advers reaksiyonlar listelenmiş ve sıklık ve sistem organ sınıfına göre sınıflandırılmıştır.

Sıklık gruplandırmaları aşağıdaki skalaya göre tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$); seyrek ($< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Her sıklık gruplandırmasında istenmeyen etkiler azalan ciddiliğe göre sıraya koyulmuştur.

Kan ve lenfatik doku bozuklukları

Yaygın	Pansitopeni**, trombositopeni, anemi, lökopeni
Yaygın olmayan	Polisitemi

Kardiyak bozukluklar

Yaygın	Taşikardi
--------	-----------

Göz bozuklukları

Yaygın	Fotofobi
--------	----------

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın	Kusma, mide bulantısı, ishal, karın ağrısı
Yaygın	Stomatit
Yaygın olmayan	İnguinal herni*, reflü özofajit, dispepsi

Genel bozukluklar ve uygulama yeri bozuklukları

Çok yaygın	Pireksi, grip nöbeti
Yaygın	Güçsüzlük, göğüs ağrısı, hipertermi, mukozal inflamasyon, periferik ödemler
Yaygın olmayan	Ödem

Hepatobilyer bozukluklar

Yaygın	Hiperbilirubinemi
--------	-------------------

İmmün sistem bozuklukları

Yaygın	Anafilaktik şok**, anafilaktik reaksiyon , aşırı duyarlılık
--------	---

Enfeksiyonlar ve infestasyonlar

Çok yaygın	CMV enfeksiyonu*, idrar yolu enfeksiyonu*
Yaygın	Bakteriyel sepsis**, zatürre**, piyelonefrit*, herpes enfeksiyonu, influenza, oral kandidiaz, bronşit, rinit, sinüzit, nazofarınjit, cilt enfeksiyonu
Yaygın olmayan	Kateter yeri enfeksiyonu, Epstein-Barr virüs enfeksiyonu, gastrointestinal enfeksiyon, erizipel, yara enfeksiyonu

Araştırmalar

Yaygın	Kan kreatinininde artış*, pozitif sitomegalovirüs antijeni, C-reaktif proteinde artış,
Yaygın olmayan	Hepatik enzimlerde artış

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın	Hiperlipidemi
Yaygın olmayan	Vücutta sıvı toplanması, hiperkolesterolemi

Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu bozuklukları

Yaygın Miyalji, artralji, sırt ağrısı, müskuloskeletal katılık

İyi huylu, habis ve spesifik olmayan (kistler ve polipler dahil) neoplazmlar

Yaygın Lenfoproliferatif bozukluk*

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın Baş ağrısı, titreme

Yaygın Parestezi

Renal ve üriner bozukluklar

Yaygın Renal tübüler nekroz*, hematüri

Yaygın olmayan Böbrek yetmezliği**, renal nekroz*

Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar

Çok yaygın Nefes darlığı

Yaygın Öksürük, epistaksi

Deri ve subkutan doku bozuklukları

Yaygın Eritem, şiddetli kaşıntı (prürit), döküntü

Yaygın olmayan İlaç erüpsiyonu

Vasküler bozukluklar

Çok yaygın Yüzde ve boyunda kızarma

Yaygın Hipotansiyon*, venooklüzif hastalık, hipertansiyon

Yaygın olmayan Şok**, lenfösel

* *ciddi reaksiyon*

** *bireysel hallerde fatal sonuç veren ciddi reaksiyon*

Diğer advers reaksiyonlar**Sitokin salımı ile ilişkili semptomlar**

Bu reaksiyonlar sitokin salınımına bağlı olarak baş gösterir ve ateş, grip nöbeti, baş ağrısı, bulantı, kusma, taşikardi ve kan dolaşımı değişimlerini içerir. Bu reaksiyonlar sitokin salımı sendromu olarak özetlenebilir. ATG-FRESENIUS S'nin uygulanması sırasında veya sonrasında sık görülürler. Semptomlarla genellikle kolaylıkla kontrol altına alınabilir. Profilaktik ilaç tedavisi yoluyla bu semptomları hafifletmek mümkündür.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Cilt kızarması, döküntü, eritem, ödem, bronkospazmlı veya bronkospazmsız dispne ve öksürük, uygulama sırasında ve sonrasında yaygın olarak görülen reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar genel olarak tedaviye iyi yanıt verir. Uygun profilaktik ilaç tedavisi uygulayarak bu semptomları iyileştirmek mümkündür. Anafilaksi/anafilaktik şok görülürse, infüzyona derhal son verilmesi gerekir. ATG-FRESENIUS S'nin uzun süreli ve daha düşük dozajlı uygulandığı tedavi süreçlerinde görülen serum hastalığı nadiren ağır seyrederek ve genellikle semptomatik tedaviye iyi yanıt verir.

Hematolojik değişimler

ATG-FRESENIUS S uygulamasının ardından, trombositopeni ve lökopeni olarak gözlemlenen trombosit ve lökosit sayımındaki geçici değişimler olmaktadır.ATG-FRESENIUS S uygulamalarının ardından anemi de yaygın olarak gözlemlenir.

Enfeksiyonlar

İmmünoşupresif tedavi uygulanan hastaların enfeksiyonlara karşı duyarlılığı daha yüksektir.ATG-FRESENIUS S uygulanan hastaların çoğu, solid organ transplantasyonunu izleyen ilk yıl içerisinde bakteriyel, viral veya mikotik kökenli enfeksiyonlar geliştirmiştir.İdrar yolu enfeksiyonları çok yaygın bakteriyel enfeksiyonlardır; çok yaygın viral enfeksiyonlar ise sitomegalovirüsünün (CMV) neden olduğu enfeksiyonlardır.Yaygın olarak bildirilen enfeksiyonlar arasında bakteriyel sepsis, bakteriyel zatürre, piyelonefrit, herpetik viral enfeksiyonlar ve oral kandidiaz vardır.EBV / Epstein-Barr enfeksiyonları, CMV zatürresi ve CMV gastroenterit yaygın olmayan viral enfeksiyonlar arasındadır.Sistemik kandidiaz yaygın olmayan bir fungal enfeksiyondur.Enfeksiyonların çoğunluğu tedaviyle iyileştirilebilmektedir. Yaşamı tehdit eden ve hatta ölüme neden olan enfeksiyonların varlığı da bildirilmiştir. Hastanın uygun şekilde moniterizasyonu ve profilaktik tedavisi, enfeksiyon oranını azaltabilir.

Malignite

Genel olarak araştırmalara ve yayınlara bakıldığında ATG-FRESENIUS S tedavilerini izleyen malignite vakaları genellikle düşük olup bu vakaların sayısı diğer immünoşupresif medikasyon kombinasyonlarında gözlenen vakaların sayısı ile hemen hemen aynıdır. Post-transplant lenfoproliferatif hastalık sadece allojenik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda (%1,7) rapor edilmiştir.

Tıbbi açıdan önem taşıyan diğer reaksiyonlar

Seyrek (her 1000 hastada 1'den az): ATG-FRESENIUS S uygulamasıyla ilişkili olarak hemoliz olayları bildirilmiş ve izole vakalarda fatal seyir görölmüştür.

Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popölasyon:

ATG-FRESENIUS S vücut ağırlığına göre kullanılır. Çocuk hastalarda deneyim sınırlıdır. Mevcut deneyimler çocuk hastalarda güvenlilik profilinin erişkin hastalarinkinden farklı olmadığını göstermektedir.

Yaşlı hastalar:

Yaşlılar (≥65 yaş) geçirdikleri uzun süreli kronik hastalıklar ve buna bağlı tedaviler nedeniyle genel immünoşupresyona karşı daha duyarlı olabilirler. Ayrıca, immün sistem mekanizmalarındaki biyolojik düşüş nedeniyle de yaşlıların enfeksiyon geliştirme riskinin daha

yüksek olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu popülasyonda ATG-FRESENIUS S kullanımından kaynaklanan herhangi bir advers reaksiyon raporlanmamıştır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Dozun aşılması durumunda, derhal geniş spektrumlu antibiyotik, antimikotik ve antiviral tedavi uygulanması tavsiye edilmektedir. ATG-FRESENIUS S tedavisi durdurulmalı ve eş zamanlı başka immünosupresif tedaviler ise hemograma (özellikle lökositlere ve lenfositlere) göre ayarlanmalıdır. Trombosit sayımı yakından izlenmeli ve uygun görüldüğü şekilde replasman tedavisi başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: spesifik immünosupresan

ATC kodu: L04AA04.

ATG-FRESENIUS S, bir lenfoblastoid hücre dizisi olan Jurkat hücreleriyle immünize edilmiş tavşanlardan elde edilen bir poliklonal anti-T-lenfosit immünoglobulinidir. T-hücre belirteçlerinin Jurkat hücreleri üzerindeki ekspresyonu ATG-FRESENIUS S'nin lenfositler üzerindeki etkileriyle tutarlıdır. ATG-FRESENIUS S'nin Jurkat hücrelerinin diğer yüzey antijenlerine karşı da antikor içerdiği belirlenmiştir.

ATG-FRESENIUS S uygulanan hastalarda gerçekleştirilen lenfosit alt küme analizleri, Jurkat hücre dizisi tarafından ekspresyonu yapılan yüzey proteinlerini taşıyan lenfosit alt kümelerinde azalma olduğunu göstermektedir.

ATG-FRESENIUS S, insan lenfositlerine karşı sitotoksik etkilidir. Veriler, aktive edilmiş lenfositlerin daha duyarlı olduğunu göstermektedir.

ATG-FRESENIUS S, T-hücrelerini (CD3 vasıtasıyla) veya lenfositleri aktive etmemiştir, ancak T-hücrelerinin bir anti-CD3 antikoruna tarafından aktivasyonunu engellemiştir.

ATG-FRESENIUS S, adezyon moleküllerine bağlanarak insan melanoma hücrelerinin göçünü azaltmıştır.

Domuz böbrekleri ATG-FRESENIUS S ile veya ATG-FRESENIUS S olmadan inkübe edilmiş insan lenfositleriyle perfüze edildiğinde, ATG-FRESENIUS S'nin ilavesi ile böbrek damarlarında vasküler direncin düşmesi ve böbrekte daha az lenfosit tutulması, anti-adeziv özelliklerle (anti-LFA-1 ve anti-ICAM-1 aktivitesi) açıklanabilir.

ATG-FRESENIUS S, rhesus maymunlarında deri grefti ömrünü uzatmaktadır. Bu modelde immünosupresyon belirgin olup lökopeni ve lenfopeni gözlenmiştir. ATG-FRESENIUS S, cynomolgus maymunlarında iskemi / reperfüzyon hasarlarında lenfosit ve nötrofil adezyonunu engelleyerek faydalı bir etki göstermiştir.

ATG-FRESENIUS S ile standart tedavi uygulanan renal transplant hastalarında lökosit ve trombosit sayısı önce düşmüş, ancak transplantasyonu izleyen 10 gün içerisinde tekrar normal

düzele dönmüştür. Lenfosit ve lenfosit alt popülasyonlarının sayımlarında da anlamlı bir düşüş görülmüştür. CD2, CD3, CD4 ve CD8 sayımlarında düşüş izlenmiştir. CD8 ilk 20 post-operatif gün içerisinde normal düzele dönmüş, ancak CD2, CD3 ve CD4 için aynı durum geçerli olmamıştır.

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda, uygulanan standart ATG-FRESENIUS S tedavisinin lenfosit alt popülasyonları üzerinde etkili olduğu ve CD4/CD8 oranında 66 aya kadar süren bir tersine dönüş gerçekleştiği bildirilmiştir.

9 mg/kg'lık tek bir yüksek ATG-FRESENIUS S dozunun ardından, TNF- α ve IL-10 yükselmiş, IL12p40 hafifçe düşmüş, IL-12p70 ise stimüle olmamıştır.

Kök hücre transplantasyonu çalışması

Uyumlu akraba dışı donör greftleriyle yapılan iki yıllık bir kök hücre transplantasyonu izleme çalışmasının sonuçları, standart GVHD profilaksisine ek olarak ATG-Fresenius S verilen hastalarda akut Graft-Versus-Host Hastalığı (aGVHD), kronik GVHD (kGVHD) ve GVHD ilişkili mortalite sıklığının azaldığını göstermiştir.

Metodlar:

Araştırma Avrupa çapında 10 ülke ve 31 merkezde prospektif, açık ve çok merkezli bir çalışma şeklinde yürütülmüştür. Hematolojik maligniteli 202 erişkin hasta, Siklosporin ve Metotreksata ilave olarak ATG-Fresenius uygulanan veya uygulanmayan tedavi gruplarına göre randomize edilerek ayrılmıştır. Kök hücre transplantasyonundan önce Gün -3, Gün -2 ve Gün -1'de 20 mg/kg ATG-Fresenius S uygulanmıştır. Myeloablative hazırlığın ardından akraba dışı donörlerden periferik kan (n=164; %82) veya kemik iliği (n=37; %18) grefti nakledilen 201 hasta tam analiz seti kapsamına dahil edilmiştir ve randomize olarak belirlenen tedavi şekillerine göre analiz edilmiştir (ATG-Fresenius S n=103, kontrol n=98). Primer son nokta erken tedavi başarısızlığıdır: III-IV dereceli, ağır aGVHD veya transplantasyonu izleyen 100 gün içerisinde ölüm gözlenmiştir.

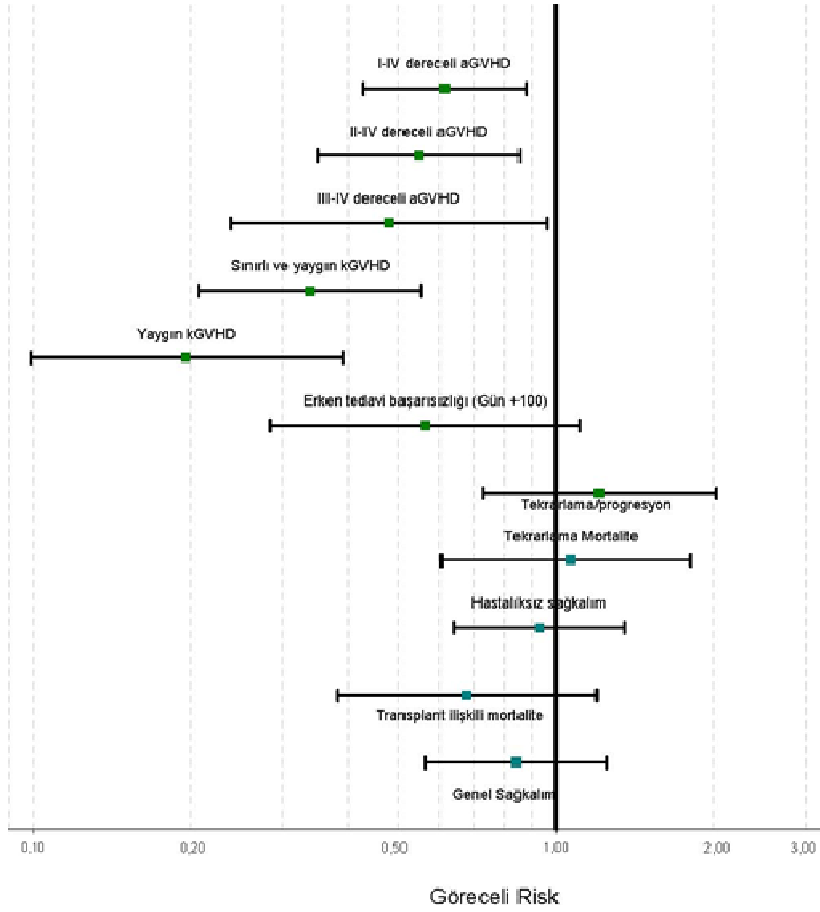
Sonuçlar:

Siklosporin A ve Metotreksat ile uygulanan standart GVHD profilaksisine ATG-Fresenius eklendiğinde tüm GVHD şekillerinin sıklığı gerilemiştir: Akut GVHD (ağırlık grupları I-IV, II-IV ve III-IV) ve kronik GVHD (ağırlık grupları sınırlı ve yaygın). Tedavi grupları arasında tekrarlama, tekrarlama-sız mortalite ve genel sağkalım bakımlarından fark görülmemiştir.

Primer son nokta: Erken tedavi başarısızlığı sıklığı, %34,7 olan kontrol grubuna kıyasla, %21,4 olarak gerçekleşmiştir (düzeltilmiş eşitsizlik oranı [odds ratio] 0,56, güven aralığı [GA] [0,28-1,11]; p=0,0983).

ATG-Fresenius grubunda kümülatif III-IV dereceli aGVHD sıklığı %11,7 kontrol grubunda ise %25,5 olarak gerçekleşmiştir (düzeltilmiş tehlike oranı [TO] 0,48, GA [0,24-0,96]; p=0,0392). Kümülatif II-IV dereceli aGVHD sıklığı ise ATG-Fresenius grubunda %33,0 kontrol grubunda %52,0 dir. (düzeltilmiş TO 0,55, GA [0,35-0,85]; p=0,0077).

2 yıllık kümülatif yaygın kronik GVHD sıklığı %12,2'ye karşı %45,0 olarak belirlenmiştir (düzeltilmiş TO 0,196, GA [0,10-0,39]; p<0,0001).



Şekil 1 ATG-Fresenius S grubunda kontrol grubuna kıyasla kök hücre kaynağına ve hastalığın durumuna göre düzeltilmiş primer ve sekonder etkinlik parametreleri için göreceli risk (noktasal kestirimci ve %95 GA)

5.2. Farmakokinetik özellikler

ATG-FRESENIUS S, intravenöz uygulanır ve bu nedenle biyoyararlanımı %100'dür.

ATG-FRESENIUS S, diğer vücut proteinleri gibi protein metabolizmasına tabidir.

ATG-FRESENIUS S'in yarı ömrü yaklaşık 14 gün olup (7 gün süreyle 4 mg/kg/gün dozaj durumunda) doza ve uygulama süresine bağlı olarak bu süre 4 ile 45 gün arasında değişebilir.

Literatür araştırmaları, T-hücre spesifik antikorların total tavşan IgG'ine kıyasla daha hızlı elimine edildiğini göstermektedir.

Farmakokinetik veriler toksikolojik çalışmaların toksikokinetik bölümlerinden elde edilmiştir. ATG-FRESENIUS S hızlı absorbe edilir ve eliminasyonu yavaştır. Sistemik maruz kalış, tüm doz düzeylerinde orantılı olmuş ve tekrarlanan dozlarda, cinsiyete göre değişmez, artmıştır. Prednisolon ile arasında herhangi bir ilaç-ilac etkileşimi görülmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Non-klinik toksikoloji çalışmaları kapsamında ATG-FRESENIUS S'nin tek-doza çalışması tavşanlarda, cynomolgus maymunlarında ve rhesus maymunlarında; tekrarlanan-doza çalışması ise rhesus maymunlarında araştırılmıştır. ATG-FRESENIUS S'ye karşı tolerans iyidir. Gözlemlenen bu etkilerin bazıları ATG-FRESENIUS S'nin, immüno-supresyon ve, başta T-lenfositler olmak üzere, lenfosit sayısında belirgin düşüş şeklinde kendini gösteren spesifik farmakodinamik etkisinden kaynaklanmaktadır. Yüksek dozlarda (250 ile 300 mg/kg), rhesus maymunlarında anafilaktik reaksiyonlar gözlenmiştir. Prednisolon ile birlikte uygulanması ATG-FRESENIUS S'nin toksisitesini azaltmıştır. Serum hastalığı görülmemiş ve klinik belirtilerde ATG-FRESENIUS S'in tek başına uygulandığı duruma kıyasla belirgin bir düzelme olmuştur.

Kedilerde yapılan bir güvenlilik farmakolojisi çalışmasında MSS, kardiyovasküler veya solunum sistemleri üzerinde bir etki görülmemiştir.

Genotoksik aktivite, bölgesel tahrişler ve anti-glomerular bazal membran antikolları gözlemlenmemiştir. Karsinojenite veya reproduktif toksisite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddeler listesi

Sodyum dihidrojenfosfat dihidrat
Fosforik asit (% 85) (pH ayarı için)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

ATG-FRESENIUS S infüzyon çözeltisi konsantresi glukoz, kan, kan türevleri, lipit içeren çözeltiler ve sodyum heparinle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Seyreltilmiş çözeltinin kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi oda sıcaklığında 48 saat olarak gösterilmiştir. Ancak, mikrobiyolojik bakış açısından, seyreltilmiş ürün derhal kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C arası sıcaklıklarda buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız.

Işıktan koruyunuz, bunun için flakonu kutusunda saklayınız.

Seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3.'e bakınız.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

5 mL çözelti içeren 1 flakonluk ambalaj.

6.6. Beseri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

ATG-FRESENIUS S, sadece immüno-supressif tedavi uygulamalarında deneyimi olan hekimler tarafından reçete edilmelidir. ATG-FRESENIUS S'nin uygun tıbbi gözetim altında uygulanması gerekmektedir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ATG-FRESENIUS S'nin dozu endikasyona bağlıdır.Doç önerileri vücut ağırlığı temel alınarak belirlenir.

Allojenik solid organ transplantasyonu yapılmış hastalarda akut transplant rejeksiyonunun önlenmesi

Tavsiye edilen ATG-FRESENIUS S doz aralığı 2 ile 5 mg/kg/gün'dür.En yaygın kullanılan dozajlar 3 ile 4 mg/kg/gün arasındadır.Tedavi, transplantasyonun yapılacağı gün, ya ameliyat öncesinde, ya ameliyat sırasında ya da derhal ameliyat biter bitmez başlamalıdır.Tavsiye edilen tedavi süresi, hastanın durumuna, seçilen günlük doza ve eş zamanlı immüno-supressif rejime bağlı olarak 5 ile 14 gün arasında değişir.

Allojenik solid organ transplantasyonunu takiben kortikosteroide dirençli akut rejeksiyonun tedavisi

Tavsiye edilen ATG-FRESENIUS S doz aralığı 3 ile 5 mg/kg/gün'dür.En yaygın kullanılan dozajlar 3 ile 4 mg/kg/gün arasındadır.Tedavi süresi, nakledilen organın durumuna ve vücudun verdiği klinik tepkiye bağlı olarak genelde 5 ile 14 gün arasında değişir.

Uygulama şekli:

ATG-FRESENIUS S, pH değeri 3.7 ± 0.3 olan, hipotonik bir infüzyon çözeltisi konsantresidir, doğrudan enjekte edilmez. Hastaya intravenöz uygulanmadan önce 9 mg/mL (% 0.9) sodyum klorür çözeltisinde seyreltilmesi gerekmektedir. Önerilen seyreltme hacmi 250 - 500 mL'dir. Solid organ transplantasyonlarında standart infüzyon süresi 4 saattir.

Uygulama esnasında hastanın aşırı duyarlılık ve anafilaksiye dair herhangi bir semptom gösterip göstermediği yakın takibe alınmalıdır. ATG-FRESENIUS S'in ilk dozunun verilmesi sırasında, ilk 30 dakikada daha düşük bir infüzyon hızı uygulanmalıdır. Herhangi bir intolerans semptomu görülmezse infüzyon hızı arttırılabilir. Hekim, anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyon durumlarında derhal müdahale etmeye hazır olmalı ve uygun tıbbi tedaviye başlamalıdır.

Santral venöz kateter ile yapılan infüzyona alternatif olarak; büyük, debisi yüksek periferik bir damar da seçilebilir. Sistemik ve lokal toleransı arttırmak açısından infüzyondan önce metil prednisolon ve/veya antihistaminik verilmesi tavsiye edilir. Enjeksiyon yerinde standart

hijyen kurallarına uyulması, infüzyon hızının azaltılması ve/veya venöz giriş noktasının değiştirilmesi gibi hususlar göz önünde bulundurulmalıdır.

ATG-FRESENIUS S'ye sodyum heparin katılamaz, aynı yoldan sodyum heparin verilemez.

Eğer çözeltinin görünümü berrak – hafif opak arası değilse kullanılmamalıdır.

7. PAZARLAMA RUHSATI SAHİBİ

FRESENIUS MEDİKAL HİZMETLER A.Ş.
Eski Büyükdere Cad. Ayazağa Yolu. Giz 2000 Plaza
No: 7, Kat: 17
34398, Maslak / İstanbul, TÜRKİYE
Tel: (0212) 335 72 00
Fax: (0212) 335 72 20
Web: www.fresenius.com.tr

8. PAZARLAMA RUHSATI NUMARASI (LARI):

25

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16 Ocak 2008
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ