

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” immünoglobulini 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 yapılan metilprednizolon 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 immünosupresif 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 immünosupresif 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 miyeloablatif 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. Gerekli osmolaliteyi sağlamak için 1:7 oranında bir seyreltme (Her 1 ml ATG-FRESENIUS S'ye 6 ml sodyum klorür solüsyonu eklenir) tavsiye edilmektedir. Daha büyük oranlarda seyreltme ve buna bağlı olarak pH değerinin yükselmesi durumunda parçacık oluşumu baş gösterebilir. Gözle görülür şekilde partikül içeren çözeltiler kullanılamaz.

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'nin ilk dozunun verilmesi sırasında, ilk 30 dakikada daha düşük bir infüzyon hızı uygulanmalıdır. Herhangi bir intolerans semptomu görülmezse infüzyon hızı artırılabilir. 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.

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.

Geriyatrik 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 artırabilir)
- 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 insan immün yetmezliği virüsü (HIV), Hepatit B virüsü (HBV) ve Hepatit C virüsü (HCV) gibi zarflı virüslere ve Hepatit A ve Parvovirüs B19 gibi zarfsız virüslere karşı etkili olduğu kabul edilmektedir.

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 moniterize 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 dekompanseasyonlu 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 aşılardan daha az etkin olabileceği hakkında bilgilendirilmelidir. Immün sistemi bastırılmış hastalarda zayıflatılmış canlı virüs aşıları kontrendikedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim biçimleri

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

İmmünoşüpresif tıbbi ürünler

ATG-FRESENIUS S ile eş zamanlı olarak başka immünoşüpresif 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 immünoşüpresif tedavi alan hastaların dikkatle izlenmesi ve gereken adaptasyonun yapılması tavsiye edilir.

Aşılama

Immün sistemi baskılanmış hastalarda zayıflatılmış canlı virüs aşıları 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/ fertilite

İnsanlardaki üreme yeteneği fertiliteyi 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 immünosupresif özellikleri olan bir immünoglobulindir. 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 güvenlik analizi ile incelenmiştir. İncelenen hastaların %94'ünde en az bir advers etki görülmüştür. Rapor edilen advers reaksiyonlar kısmen 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.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

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

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar
Yaygın Lenfoproliferatif bozukluk*

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın Anafilaktik şok**/anafilaktik reaksiyon , aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın Hiperlipidemi
Yaygın olmayan Vücutta sıvı toplanması, hiperkolesterolemi

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın Baş ağrısı, titreme
Yaygın Parestezi

Göz hastalıkları

Yaygın Fotofobi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın Taşikardi

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın Yüzde ve boyunda kızarma
Yaygın Hipotansiyon*, venooklüzif hastalık, hipertansiyon
Yaygın olmayan Şok**, lenfösel

Solunum göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın Nefes darlığı
Yaygın Öksürük, epistaksi

Gastrointestinal hastalıklar

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

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın Hiperbilirubinemi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın Eritem, şiddetli kaşıntı (prürit), döküntü
Yaygın olmayan İlaç erüpsiyonu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın Miyalji, artralji, sırt ağrısı, müsküloskeletal katılık

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın	Renal tübüler nekroz*, hematüri
Yaygın olmayan	Böbrek yetmezliği**, renal nekroz*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

Araştırmalar

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

* *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 seyreder 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

İmmüno-suppressif 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 immüno-suppressif 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 görülmüştür.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

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

Yaşlı hastalar:

Yaşlılar (≥65 yaş) geçirdikleri uzun süreli kronik hastalıklar ve buna bağlı tedaviler nedeniyle genel immüno-supresyona 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.

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 (TUFAM)'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

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, aktifleştirilmiş lenfositlerin daha duyarlı olduğunu göstermektedir.

ATG-FRESENIUS S, T-hücrelerini (CD3 vasıtasıyla) veya lenfositleri aktifleştirmemiştir, ancak T-hücrelerinin bir anti-CD3 antikoru 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-adezif 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 düzeye 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 S 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. Myeloablatif 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:

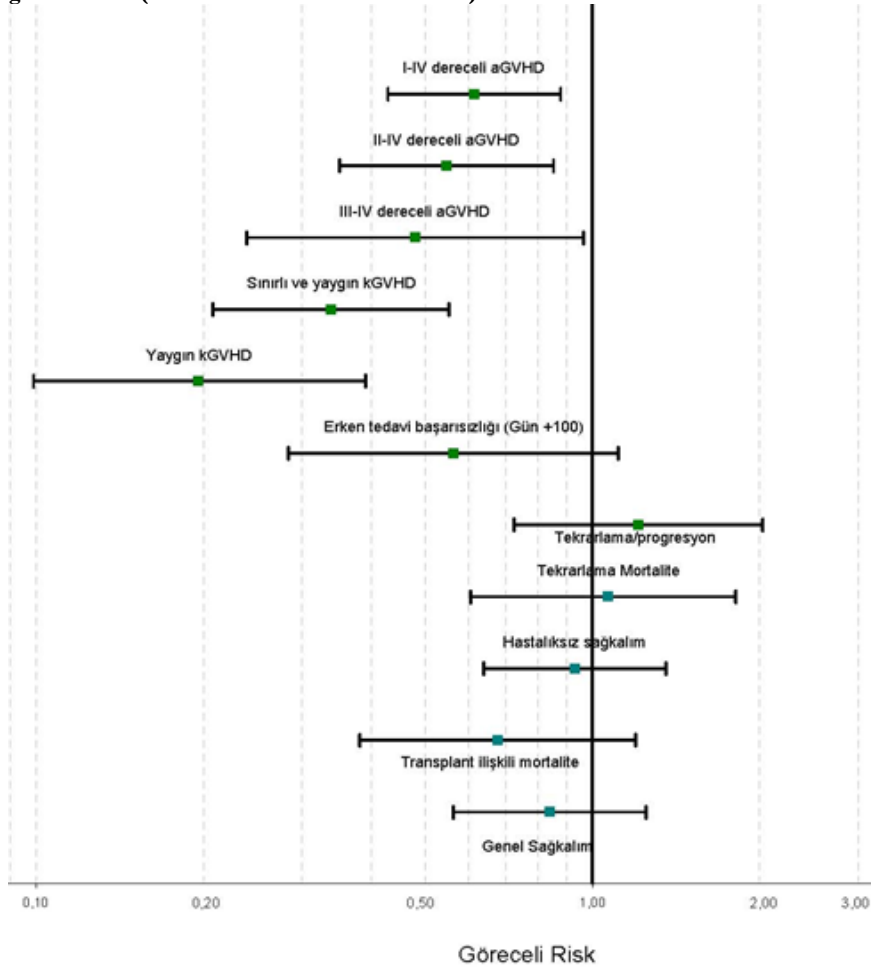
Siklosporin A ve Metotreksat ile uygulanan standart GVHD profilaksisine ATG-Fresenius S eklendiğinde tüm GVHD şekillerinin sıklığı gerilemiştir: Akut GVHD (ağırlık grupları I-IV, II-IV ve III-IV) ve kronik GVHD (ağırlık grupları sınırlı ve yaygın). Tedavi grupları arasında tekrarlama, tekrarlama-sız 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 S 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 S 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'nin yarıömrü 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 değişmeksizin, artmıştır. Prednisolon ile arasında herhangi bir ilaç-ilac etkileşimi görülmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Non-klinik toksikoloji çalışmaları kapsamında ATG-FRESENIUS S'nin tek-doz çalışması tavşanlarda, cynomolgus maymunlarında ve rhesus maymunlarında; tekrarlanan-doz çalışması ise rhesus maymunlarında araştırılmıştır. ATG-FRESENIUS S'ye karşı tolerans iyidir. Gözlemlenen bu etkilerin bazıları ATG-FRESENIUS S'nin, immünosupresyon 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'nin tek başına uygulandığı duruma kıyasla belirgin bir düzelme olmuştur.

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

Genotoksik aktivite, bölgesel tahrişler ve anti-glomerular bazal membran antikorları 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, lipid içeren solüsyonlar ve sodyum heparinle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 24 ay'dır.

Seyreltilmiş solüsyonların oda sıcaklığında 24 saat süreyle kimyasal ve fiziksel açıdan kullanılabilirliğini koruduğu kanıtlanmıştır. Ancak seyreltilen ürün, mikrobiyolojik açıdan derhal kullanılmalıdır. Eğer derhal kullanılmazsa, kullanıma kadar geçen süreden ve saklama şartlarından uygulayıcı sorumludur.

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.

7. PAZARLAMA RUHSATI SAHİBİ

FRESENIUS MEDİKAL HİZMETLER A.Ş.
Rüzgarlıbahçe Mah. Cumhuriyet Cad. Hasoğlu Plaza
No: 39 Kat: 7, 34805 Kavacık / İstanbul/ TÜRKİYE
Tel: (0216) 680 29 86
Fax: (0216) 680 29 88
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: 31 Mart 2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ