KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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

EQUAGAM 50 mg/mL IV infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her mL başına 50 mg at kaynaklı anti T-lenfosit immünoglobülin (eATG) içerir.

Her 5 mL'lik ampul 250 mg eATG içerir.

Ağırlıklı olarak monomerik lgG olmak üzere, insan timus lenfositleriyle immünize edilmiş hiperimmün at serumundan elde edilmiş, saflaştırılmış, konsantre, steril gama globulindir.

Yardımcı maddeler:
Sodyum hidroksit çözeltisi y.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk Çözelti Konsantresi (steril konsantre madde).
Şeffaf ile hafif opalesan arası, renksiz ile açık pembe veya açık kahverengi arası renkte, hafif granüler ya da pul pul birikinti gelişebilen steril sulu çözeltidir. Uygulama öncesinde seyreltilmelidir.
Çözeltinin pH'ı 6,4-7,2 aralığındadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

EQUAGAM, hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) için uygun olmayan veya uygun bir hematopoetik kök hücre (HKH) donörü bulunmayan yetişkinlerde ve 2 yaş ve üzeri çocuklarda, standart immünsupresif tedavinin parçası olarak, immünolojik etiyolojisi bilinen ya da şüphelenilen, edinilmiş orta ile şiddetli aplastik aneminin tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Yalnızca immünosupresyon tedavisinde deneyimli doktorlar EQUAGAM'ı kullanmalıdır. Yeterli laboratuvar ve destekleyici yatan hasta tıbbi kaynakları ile donatılmış ve yeterli personele sahip tesisler kullanılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkin hastalar ve 2 yaş ve üzeri çocuklar
Dozaj önerileri vücut ağırlığına dayalıdır.

Önerilen toplam doz 160 mg/kg vücut ağırlığıdır ve aşağıdaki gibi, immünsupresif standart tedavinin parçası olarak uygulanır (bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1):

- 10 gün boyunca 16 mg/kg vücut ağırlığı/gün ya da
- 8 gün boyunca 20 mg/kg vücut ağırlığı/gün ya da
- 4 gün boyunca 40 mg/kg vücut ağırlığı/gün

Advers olayların izlenmesi ve yönetimi
Hastalar, advers olaylar için tedavi sırasında ve sonrasında dikkatle izlenmelidir.
Advers olayların izlenmesi ve yönetimi için öneriler Tablo 1'de belirtilmiştir. Advers olayların tedavisi, yerel kılavuzlara uygun şekilde düzenlenmelidir.

Tablo 1. Advers Olayların İzlenmesi ve Yönetimi için Öneriler

Advers olay	**İzleme ve yönetim için öneriler**
Anafilaksi, solunum zorluğu içeren	Sistemik anafilaksi riski en yüksek olanları tanımlamak için, özellikle hasta atopik ise tedaviye başlamadan önce ilacın uygulanacağı potansiyel kişilerde deri testi önemle tavsiye edilir. Hastalar anafilaksi açısından dikkatli bir şekilde izlenmeli ve eğer anafilaksi meydana gelirse tedaviye devam edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.4).
Sitokin salınım sendromu (CRS)	CRS oluştuğunda, tedavinin kesilmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
Trombositopeni ve nötropeni	Şiddetli ve aralıksız trombositopeni veya nötropeni kanıtı varsa, tedavinin kesilmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:
EQUAGAM intravenöz kullanım içindir ve tercihen yüksek akışlı bir santral damardan uygulanmalıdır.

Premedikasyon
Yerel tedavi kılavuzlarına göre EQUAGAM infüzyonu öncesinde, kortikosteroidler ve antihistaminlerle premedikasyon uygulanması önerilir. Anti-piretikler de EQUAGAM infüzyonunun tolere edilebilirliğini arttırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama
EQUAGAM, infüzyondan önce seyreltilmelidir ve uygun aseptik teknik kullanılarak uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 6.3 ve 6.6).

Seyreltilen EQUAGAM infüzyon öncesinde oda sıcaklığında (20°- 25°C) olmalıdır. EQUAGAM, yüksek akışlı santral damar içine ya da vasküler anastomoz veya arteriyel venöz anastomoz içine, hat içi filtreyle (0,2 - 1 mikron) uygulanmalıdır. Hat içi filtre (uygulanmamış olan), saklama sırasında üründe oluşabilecek çözünmeyen maddelerin uygulanmasını önlemek

için tüm EQUAGAM infüzyonlarında kullanılmalıdır. Yüksek akışlı damarların kullanılması, flebit ve tromboz insidansını en aza indirir.

40 mg/kg doz rejimi için önerilen infüzyon süresi 12 ile 18 saattir. EQUAGAM, 4 saatten daha kısa bir süre içinde infüze edilmemelidir. İnfüzyon süresinin arttırılması, advers reaksiyonları en aza indirebilir. Hasta, infüzyon boyunca ve sonrasında, olası alerjik reaksiyonlar için sürekli gözlem altında tutulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Uygulama sonrasında intravenöz hattın yıkanması önerilir.

Seyreltilmiş çözeltinin infüzyon hacminde, hastanın hemodinamik durumu, yaşı ve kilosu gibi faktörler dikkate alınmalıdır.

Eş zamanlı immünsupresif tedavi
EQUAGAM, en yaygın olarak siklosporin A ile birlikte uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Renal veya hepatik yetmezliğin EQUAGAM'ın farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere spesifik klinik çalışmalar yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
18 yaş altı çocuklarla ilgili mevcut veriler Bölüm 4.8 ve 5.1'de belirtilmektedir.

Geriyatrik popülasyon (≥65 yaş):
Yaşlı hastalardan (≥65 yaş) elde edilen klinik deneyimlere göre yaşlı ve genç hastaların yanıtları arasında fark saptanmamıştır. Bu nedenle, yaşlı hastalar için önerilen doz ayarı yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan kişiler için kontrendikedir.

Diğer herhangi bir at gama globulin preparatına karşı aşırı duyarlılığı olan kişiler için kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bulaşıcı Ajanlar
EQUAGAM at plazmasından yapılır ve ayrıca, üretim prosesinde insan kanı türevli reaktifler kullanır.

EQUAGAM üretim sürecinde virüslerin etkisizleştirilmesi/giderilmesi için etkili basamaklar kullanılır ve bu basamakların, virüs paneli yaklaşımı kullanılarak insan kanında taşınan ve at kaynaklı virüslerin geniş bir aralığını giderdiği valide edilmiştir. Bu, parvovirüsler ve Hepatit A gibi küçük, zarflı olmayan virüslerden, Herpes simpleks virüsü gibi geniş zarflı virüslere kadar eksiksiz bir virüs spektrumunu kapsar. Buna rağmen, at ve insan kanından hazırlanan müstahzarlar uygulandığında, infektif maddelerin bulaşabileceği olasılığı tamamen göz ardı edilemez. Bu ayrıca, bilinmeyen veya yeni ortaya çıkan virüsler ve diğer patojenler için de geçerlidir.

EQUAGAM İnfüzyonu için Özel Hususlar
EQUAGAM, hat içi bir filtre (EQUAGAM ile birlikte verilmez) yoluyla yüksek akışlı bir merkezi damara uygulanmalıdır. EQUAGAM 4 saatten daha kısa bir süre içinde infüze edilmemelidir. İnfüzyon süresinin arttırılması, advers reaksiyonları en aza indirebilir. Hasta, infüzyon boyunca ve sonrasında, olası alerjik reaksiyonlar için sürekli gözlem altında tutulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8)

Enfeksiyon
Hastalığın yapısı ve EQUAGAM'ın bağışıklık sistemini baskılayan etkileri nedeniyle, fırsatçı enfeksiyonlar (bakteriyel ve fungal) çok yaygın görülür. Sepsis de rapor edilmiştir. EQUAGAM diğer immünsupresan maddelerle kombine edildiğinde enfeksiyon riski artar. Viral reaktivasyon riski yüksektir (ör. sitomegalovirüs [CMV], Epstein–Barr virüs [EBV], herpes simpleks virüsü [HSV]). Hastalar enfeksiyon bulgusu bakımından dikkatlice izlenmeli ve lokal kılavuzlara uygun olarak tedaviye başlanmalıdır.

Bağışıklık aracılı reaksiyonlar
Seyrek olarak, EQUAGAM kullanımıyla birlikte bağışıklık aracılı şiddetli reaksiyonlar rapor edilmiştir. Anafilaksi, infüzyonla bağlantılı diğer reaksiyonlar, serum hastalığı ve döküntü, artralji, pireksi, üşüme ve ağrı gibi ilişkili klinik bulgular rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Yaygın döküntü, taşikardi, dispne, hipotansiyon veya anafilaksi gibi bir sistemik reaksiyon, EQUAGAM'ın daha fazla uygulanmasını engelleyecektir.

EQUAGAM infuzyonundan önce, kortikosteroid ve antihistamin uygulanması önerilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5). EQUAGAM infüzyonunun tolere edilebilirliğini artırmak için antipiretikler de uygulanabilir.

Sitokin salınım sendromu
Ölümcül olabilen (bkz. Bölüm 4.2) potansiyel sitokin salınım sendromu riski mevcuttur.

Anafilaksi/cilt testleri
Özellikle atopik hastalarda, sistemik anafilaksiye ilişkin en yüksek risk altında olanları belirlemek amacıyla, tedaviye başlanmadan önce, uygulama yapılacak potansiyel kişilerde cilt yüzeyinde prick testi yapılması önemle tavsiye edilir. Koruyucu, konvansiyonel yaklaşımda öncelikle, seyreltilmemiş EQUAGAM ile cilt yüzeyinde test yapılacaktır. Prick testinden sonraki on dakika içinde 8 hastada kabarcık oluşmazsa, benzer hacimde ayrı bir salin kontrol enjeksiyonuyla, EQUAGAM salin dilüsyonunun (1:1000 h/h) 0,02 mL'lik kısmıyla intradermal (cilt altı) teste devam edilir. 10 dakika sonra sonucu okunur. EQUAGAM bölgesindeki kabarcığın çapının, salin kontrol bölgesindeki kabarcığın çapından 3 mm veya daha büyük olması (veya pozitif prick testinin), klinik hassasiyet belirtisidir ve ilacın intravenöz yolla uygulanmasının sistemik alerjik reaksiyona yol açma olasılığının yüksek olduğunu gösterir.

Bu testin prediktif değeri klinik olarak kanıtlanmamıştır. Cilt testi negatif sonuç veren hastalarda da alerjik reaksiyonlar meydana gelebilir. Ayrıca yukarıda açıklanan cilt testleri, ileride serum hastalığı gelişmesi olasılığına karşı bir öngörü sunmaz. EQUAGAM için cilt testinin lokal olarak pozitif sonuç vermesi halinde, alternatif tedavi biçimleri uygulanmalıdır.

Risk/fayda oranı dikkatlice değerlendirilmelidir. Lokal olarak pozitif sonuç vermiş bir cilt testinden sonra EQUAGAM ile tedavinin uygun görülmesi halinde, hayati tehlike oluşturabilecek alerjik reaksiyonların tedavisi konusunda tecrübeli bir doktorun ve yoğun bakım yaşam destek olanaklarının hazır bulunduğu bir ortamda tedavi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Trombositopeni ve nötropeni
EQUAGAM tedavisi trombositopeni ve nötropeniyi şiddetlendirebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri
Aplastik anemi veya diğer hematolojik anormallikleri bulunan EQUAGAM kullanan hastalarda, anormal karaciğer fonksiyonu ve böbrek fonksiyonu test sonuçları gözlemlenmiştir.

Aşılar ile eş zamanlı kullanımı
EQUAGAM ile tedavi ve canlı atenüe viral aşının birlikte ile immünizasyonun güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir. Aşıların etkililiği azalabileceğinden, EQUAGAM tedavisi ile birlikte aşılama yapılması önerilmez. İmmünosupresif tedaviyle ilgili olarak uygun aşı aralığını belirlemek için ilgili aşının reçete bilgilerine başvurulmalıdır.

Yardımcı Maddeler
Sodyum içeriği
Bu müstahzar, toplam doz başına 1 mmol'den az sodyum (23 mg) içerir ve bu bakımdan, 'sodyum içermediği' kabul edilir.
EQUAGAM, sodyum içeren solüsyonlarla uygulama için ayrıca hazırlanabilir (bkz. Bölüm 6.6) ve bu, hastaya uygulanacak tüm kaynaklardan alınan toplam günlük alımla ilgili olarak düşünülmelidir.

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Kortikosteroidlerin ve diğer immünosupresanların dozu azaltıldığında, EQUAGAM'a karşı daha önceden maskelenmiş bazı reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Bu koşullar altında hastalar, EQUAGAM tedavisi sırasında ve sonrasında dikkatle gözlemlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Mevcut değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında ve tedavi bırakıldıktan sonraki 10 hafta boyunca etkili kontrasepsiyon yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi
At kaynaklı anti T-lenfosit immünoglobülinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

EQUAGAM gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
At kaynaklı anti T-lenfosit immünoglobülinin anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlarda mevcut olan toksikolojik veriler, at kaynaklı EQUAGAM'ın insan sütüne geçtiğini göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3). Emzirilen çocuğa yönelik risk göz ardı edilemeyeceğinden, emzirmenin çocuğa faydası ve tedavinin anneye faydası göz önünde bulundurularak, emzirmenin bırakılmasına ya da EQUAGAM tedavisinin bırakılmasına karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Sinomolgus maymunlarına (*Macaca fascicularis*) klinik çalışmalarda kullanılanlarla benzer dozlarda uygulanan EQUAGAM, erkek veya dişi fertilitesinde bozulmayla ilişkilendirilmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanma yeteneğine yönelik etkiler üzerinde çalışma yapılmamıştır. At kaynaklı anti T-lenfosit immünoglobülin araç sürme ve makine kullanımını orta düzeyde etkiler. Karşılaşılabilecek potansiyel advers etkiler (örn. baş dönmesi, konvülsiyon, konfüzyon durumu, senkop) göz önüne alındığında, bu ilaç alındığında araç veya makine kullanılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfı ve sıklık gruplandırma (çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ile <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ile <1/100); seyrek (≥1/10.000 ile <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Her frekans içinde gruplandırmada, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar (hastaların %10'undan fazlasında görülür) enfeksiyonlar, nötropeni, serum hastalığı, baş ağrısı, hipertansiyon, ishal, döküntü, artralji, pireksi, üşüme, ağrı, ödem ve anormal karaciğer fonksiyon testidir (bkz. bölüm 4.4). 'Bilinmiyor' şeklinde listelenen advers reaksiyonlar, pazarlama sonrası deneyimden alınmıştır.

Bulaşıcı ajanlarla ilgili güvenlilik bilgileri için Bölüm 4.4'e bakınız.

Klinik çalışmalar sırasında veya pazarlama sonrası deneyimde EQUAGAM ile bildirilen advers ilaç reaksiyonlar aşağıda (Tablo 2) sunulmuştur.

Tablo 2. Advers Reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon, bölgesel enfeksiyon	Sepsis, Herpes simpleks		Viral hepatit, Epstein-Barr virüsü Sitomegalovirüs enfeksiyonu
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Nötropeni	Hemoliz, Lökopeni, Lenfadenopati	Trombositopeni	Pansitopeni, Granülositopeni, Hemolitik anemi, Anemi, Eozinofili
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Serum hastalığı		Anafilaktik reaksiyon	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Hiperglisemi		
Psikiyatrik hastalıklar			Ajitasyon	Zihin karışıklığı durumu, Dezoryantasyon
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Konvülsiyon, Senkop, Parestezi, Baş dönmesi		Ensefalit, Diskinezi, Tremor
Göz hastalıkları			Periorbital ödem	

Kardiyak hastalıklar		Bradikardi, Taşikardi		Konjestif kalp yetmezliği
Vasküler hastalıkları	Hipertansiyon	Hipotansiyon, Tromboflebit		Vaskülit, İliyak ven oklüzyonu, Derin ven trombozu
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar		Plevral efüzyon, Dispne, Epistaksis, Öksürük		Laringospazm, Pulmoner ödem, Apne, Orofaringeal ağrı, Hıçkırık
Gastrointestinal hastalıklar	İshal	Gastrointestinal hemoraji, Karın ağrısı, Üst karın ağrısı, Kusma, Stomatit, Mide bulantısı		Gastrointestinal perforasyon, Oral ağrı
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Döküntü	Kaşıntı, Ürtiker	Alerjik dermatit	Toksik epidermal nekroliz, Gece terlemeleri, Hiperhidroz
Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Artralji	Miyalji, Sırt ağrısı		Kas sertliği, Yan ağrısı, Ekstremite ağrısı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Proteinüri		Akut renal yetmezlik, Böbrek arter trombozu, Böbrek büyümesi
Konjenital, ailesel ve genetik hastalıklar				Aplazi
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ödem, Yüksek ateş, Ağrı, Üşüme	Göğüs ağrısı, Halsizlik	İnfüzyon yerinde eritem	İnfüzyon bölgesinde şişkinlik, İnfüzyon yerinde ağrı, Asteni
Araştırmalar	Anormal hepatik fonksiyon testi	Anormal renal fonksiyon testi		

Yaralanma, Zehirlenme ve Prosedüre Bağlı Komplikasyonlar				Böbrek rüptürü, Arteriyovenöz fistül trombozu, Yara açılması

Pediyatrik popülasyon
Yayınlanmış farklı çalışmalardan elde edilen veriler, yetişkinlerde kullanılanlara benzer dozlarda ve benzer sürelerde tedavi uygulandığında, EQUAGAM'ın aplastik anemili pediyatrik hastalarda güvenliliğinin yetişkinlerdekine benzer olduğunu göstermektedir.

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'ne (TÜFAM) 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

Biyolojik yapısı nedeniyle EQUAGAM'ın tolere edilebilen maksimum dozunun hastadan hastaya değişiklik göstereceği düşünülmektedir.

Maksimum tedavi dozu belirlenmediğinden EQUAGAM için doz aşımı tanımı açık bir şekilde tanımlanmamıştır. Aplastik anemili hastaların bazıları, ilaveten 14 gün boyunca alternatif tedavi olarak 21 doza kadar almıştır. Bu rejimlerin hiçbirinde toksikolojik belirtilerin görülme sıklığı artmamıştır; ancak hastanın yakından takip edilmesi önerilir.

EQUAGAM kullanan ve böbrek nakli yapılacak bir kişide 7000 mg'lık tek dozda akut intoksikasyon veya geç komplikasyonlar gözlenmemiştir.

Bilinen bir antidotu yoktur. Semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antilenfosit immünoglobulin (at)
ATC kodu: L04AA03

Etki mekanizması
EQUAGAM, lenfositlerin yüzeyinde çok çeşitli proteinlere bağlanan antikorlardan oluşur. EQUAGAM ayrıca, granülositlere, trombositlere ve kemik iliği hücrelerine bağlanır. EQUAGAM ile tetiklenen immünosupresyon mekanizması belirlenmemiştir. Yayınlanan veriler primer mekanizmanın, T lenfositlere en yüksek oranda etki ile dolaşımdaki lenfositlerin azalması olduğunu göstermektedir. Lenfosit azalmasına, kompleman bağımlı lizis ve/veya aktivasyonla indüklenen apoptoz neden olabilir. Ayrıca, antikorların lenfositlere bağlanmasıyla bağışıklık sistemi baskılanabilir ve bu, T lenfosit anerjisinin kısmi aktivasyonu ve indüksiyonu ile sonuçlanır.

Aplastik anemi tedavisinde EQUAGAM mekanizması, immünsupresif etkilere dayandırılır. Ayrıca EQUAGAM, hematopoetik kök hücre büyümesini ve interlökin 3 ve granülosit/makrofaj koloni uyarıcı faktör gibi hematopoetik çoğalma faktörlerinin salınmasını doğrudan uyarır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Orta ile şiddetli aplastik anemi tedavisi için EQUAGAM kullanımı, yayınlanmış raporlara ve beş adet klinik çalışmadan elde edilen verilere dayanmaktadır.

EQUAGAM, aplastik anemisi olan toplamda 332 hastanın kaydedildiği 5 klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Bu hastalar, idiyopatik veya nedeni belirlenemeyen immünolojik etiyolojili aplastik anemi, sekonder etiyolojili (post hepatit, hamilelik, paroksismal nokturnal hemoglobinüri (PNH) ve bazı diğer nedenler) aplastik anemili hastalar dahil olmak üzere etkililik açısından değerlendirilebilir hastalardır. Bu hastaların 252'si, eşit şekilde bölünmüş dozlar halinde 4, 8 veya 10 gün boyunca 160 mg/kg EQUAGAM ile tedavi görmüştür. 115 hasta (%46), tek immünsupresif ajan olarak EQUAGAM alırken, 137 hastaya (%54) eş zamanlı olarak CsA uygulanmıştır.

Her bir çalışmadaki yanıt oranı %39 ile %68 arasında değişmiştir ve en yüksek oranlar, CsA uygulanan en yakın tarihli çalışmalarda görülmüştür (bkz. Tablo 3). EQUAGAM, kısmi veya tam hematolojik iyileşmeyi indüklemiş ve kemik iliği nakline uygun olmayan, bilinen veya şüphelenilen immünolojik etiyolojiye sahip aplastik anemili hastalarda sağ kalımı arttırmıştır.

8 veya 10 gün boyunca 160 mg/kg (toplam doz)

Çalışma 3-197, Çalışma 3-198, Çalışma 5000

1980'li yıllarda tamamlanan kontrollü 3 klinik çalışmada, orta düzey (Çalışma 3-197 ve Çalışma 5000) ile şiddetli (3 çalışmanın hepsi) aplastik anemisi olan ve kemik iliği nakli adayı olmayan yaşları 1 ile 76 arasında değişen 115 değerlendirilebilir hastaya, 8 gün veya 10 günlük süre ile 160 mg/kg dozda eATG uygulanmıştır. Bu üç çalışmada eATG ile tedavi edilen hastalarda hematolojik yanıt oranları %39 ile %52 arasında değişmiş ve sağ kalım oranları %50 veya üzeri olmuştur. Daha fazla bilgi için Tablo 3'e bakınız.

4 gün boyunca 160 mg/kg (toplam doz)

(Scheinberg 2009)

Şiddetli aplastik anemili, 4 ile 78 yaş aralığındaki toplam 77 hasta, eATG/siklosporinin (CsA)/sirolimus ile, immunsupresif standart eATG/CsA tedavisinin karşılaştırıldığı prospektif, randomize bir çalışmaya katılmıştır. 35 hasta eATG/CsA/sirolimus ve 42 hasta standart eATG/CsA tedavisi almıştır. İntravenöz eATG, 4 gün boyunca 40 mg/kg dozda ve CsA, 10 mg/kg/gün (12 yaş altı çocuklar için 15 mg/kg/gün) dozda 6 ay boyunca verilmiştir. Randomizasyona göre, oral sirolimus yetişkinlerde 2 mg/gün veya çocuklarda (40 kg'dan az) 1 mg/m^2/gün dozda 6 ay boyunca uygulanmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası, şiddetli aplastik anemi kriterlerinin artık karşılanmaması olarak tanımlanan, 3. aydaki hematolojik yanıt oranı olmuştur.

Her koldaki değerlendirilebilir 30 hastanın planlanan ara analizinden sonra, sıfır hipotezinin reddedilmesine ilişkin koşullu güç %1'den düşük olduğundan, eATG/CsA/sirolimus koluna alım kapatılmıştır. Genel sağ kalım oranı 3. ayda eATG/CsA/sirolimus için %37 ve eATG/CsA için %57; 6. ayda eATG/CsA/sirolimus için %51 ve eATG/CsA için %62 olmuştur. 3. yıldaki

genel sağ kalım eATG/CsA/sirolimus kolundaki hastalar için %97 ve eATG/CsA kolundakiler için %90 olmuştur. Daha fazla bilgi için Tablo 3'e bakınız.

(Scheinberg 2011)
Şiddetli aplastik anemisi olan, 2 ile 77 yaş aralığında, tedavi görmemiş toplam 120 hasta (her kolda 60) randomize edilerek 4 gün boyunca 40 mg/kg/gün dozda eATG veya 5 gün boyunca 3,5 mg/kg dozda tavşan anti timosit globulin (rATG) almıştır. Her tedavi kolu ayrıca, en az 6 ay boyunca 12 saatte bir uygulanan dozlara bölünerek, 200 ile 400 ng/mL'lik dip kan seviyelerinin korunması için doz ayarlaması yapılarak uygulanan, 10 mg/kg/gün (12 yaş altı çocuklar için 15 mg/kg/gün) dozda CsA da içermiştir. Primer sonlanım noktası, şiddetli aplastik anemi kriterlerinin artık karşılanmaması olarak tanımlanan, 6. aydaki hematolojik yanıt olmuştur.

6. aydaki hematolojik yanıtın gözlenme oranı, rATG'ye kıyasla eATG'nin lehine olmuştur (sırasıyla %37'ye karşılık %,68 [p<0,001]). 3. yıldaki genel sağ kalım oranı iki rejim arasında önemli ölçüde farklılık göstermiştir: kök hücre nakli esnasında veriler sansürlendiğinde eATG grubunda %96'ya karşılık rATG grubunda %76 (p=0,04) ve kök hücre nakli olayları sansürlenmediğinde ilgili gruplarda %94'e karşılık %70 (P=0,008). Daha fazla bilgi için Tablo 3'e bakınız.

Tablo 3. Aplastik Anemi Tedavisi için EQUAGAM ile Yapılan Başlıca Klinik Çalışmalar*

Çalışma	**eATG+ karşılaştırma ilacı veya diğer tedavi**	**Analiz edilen gönüllü Sayısı**	**Yanıt oranı (sonlanım noktası)[a]**	***P* Değeri**	**Sağkalım oranı (zaman noktası)**	***P* Değeri**
8 veya 10 günde uygulanan 160 mg/kg (toplam doz)						
Çalışma 3-197 (8 gün boyunca 20 mg/kg)	eATG	21	%47[b]/ %52[c] (3 ay)	<0,01[b]/ <0,01[c]	%62[d] (12 ay)	G/D
	Yalnızca destekleyici bakım	20	%6[b]/ %0[c] (3 ay)			
Çalışma 3-198 (10 gün boyunca 16 mg/kg)	eATG + OXY + Kemik iliği infüzyonu	23	%43[b]/ %39[c] (3 ay)	Rapor edilmemiştir	%83 (12 ay)	= 0,14
	eATG + OXY	18	%44[b]/ %39[c] (3 ay)		%59 (12 ay)	
Çalışma 5 000 (8 gün boyunca 20 mg/kg)	eATG + Androjen	26	%42 (6 ay)	>0,9	%55[e] (24 ay)	= 0,65
	eATG + Plasebo	27	%44 (6 ay)		%50[e] (24 ay)	
4 günde uygulanan 160 mg/kg (toplam doz)						
Scheinberg 2009	eATG + CsA + sirolimus	35	%51 (6 ay)	Rapor edilmemiştir	%97 (36 ay)	=0,30 (log-sıra)
	eATG + CsA	42	%62 (6 ay)		%90 (36 ay)	

Çalışma	eATG+ karşılaştırma ilacı veya diğer tedavi	Analiz edilen gönüllü Sayısı	Yanıt oranı (sonlanım noktası)[a]	*P* Değeri	Sağkalım oranı (zaman noktası)	*P* Değeri
Scheinberg 2011	eATG + CsA	60	%68 (6 ay)	<0,001	96[g]/94[h] (36 ay)	=0,04[g]/ =0,008[h]
	rATG[f] + CsA	60	%37 (6 ay)		76[g]/70[h] (36 ay)	

OXY: Oksimetolon
[*] Bu klinik çalışmalar 1979 yılından 2010 yılına kadar gerçekleştirilmiştir.
[a] Hematolojik yanıt farklı çalışmalarda farklı şekilde tanımlanmıştır, mevcut olduğunda güven aralıkları eklenmiştir.
[b] Sponsorun yanıt değerlendirmesi
[c] Araştırmacının yanıt değerlendirmesi
[d] Bu sağkalım tahmini, eATG almak üzere randomize edilen 21 gönüllü ile kontrol grubundan geçirildikten sonra eATG alan 11 gönüllüyü içermektedir.
[e] Yalnızca şiddetli aplastik anemisi olan hastalar.
[f] CsA, rATG grubunda 6. ayda kesilmiştir.
[g] Kök hücre nakli olan gönüllüler sansürlenmiştir.
[h] Kök hücre nakli olan gönüllüler sansürlenmemiştir.

At kaynaklı IgG'ye karşı antikor, EQUAGAM ile tedavi gören böbrek nakli hastaları ile gerçekleştirilen iki klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Tedavi uygulanan hastaların %9 ile %37'si, tespit edilebilir düzeylerde anti-at kaynaklı IgG antikorları göstermiştir. Aplastik anemili hastalarda anti-at kaynaklı antikor oluşumu insidansı ve bunların nötralizasyon potansiyeli bilinmemektedir ve klinik açıdan anlamlılığı belirlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Yayınlanmış farklı çalışmalardan elde edilen veriler, yetişkinlerde kullanılanlara benzer dozlarda ve benzer sürelerde tedavi uygulandığında, EQUAGAM'ın aplastik anemili pediyatrik hastalarda etkililiğinin yetişkinlerdekine benzer olduğunu göstermektedir.

Bununla birlikte, bir insani amaçlı ilaca erken erişim programından elde edilen verilere dayanarak, hematolojik yanıta ulaşmak, 2 ile 11 yaş arasındaki alt grupta bulunan çok şiddetli aplastik anemi pediatrik hastalarda, çok şiddetli aplastik anemisi olan yetişkin hasta veya daha büyük çocuklara oranla daha az başarılı olmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Veri yoktur.

Dağılım:
10-15 mg/kg/gün infüzyon sırasında en yüksek ortalama pik plazma at immünoglobulin seviyesi (n=27 renal transplant hastası) 727 ± 310 µg/mL olarak bulunmuştur.

Biyotransformasyon:
Veri yoktur.

Eliminasyon:
Böbrek nakli hastalarında, at kaynaklı anti T-lenfosit immünoglobülin infüzyonundan sonra at immünoglobülininin yarılanma ömrü 5,7 ± 3,0 gün olarak saptanmıştır. Yarılanma ömrü aralığı 1,5 ile 13 gündür.

Özel popülasyonlar:

Etnik köken
Klinik bir çalışmada orta veya şiddetli aplastik anemisi olan 6 yetişkin Japon hastada EQUAGAM'ın farmakokinetiği incelenmiştir. İntravenöz infüzyon yoluyla 10 mg/kg vücut ağırlığı/gün (n=3) veya 20 mg/kg vücut ağırlığı/gün (n=3) dozunda 8 gün boyunca uygulandığında, 8. günde infüzyonun tamamlanmasından 1 saat sonra ortalama konsantrasyon sırasıyla 1180 ± 240 µg/mL ve 2060 ± 340 µg/mL olmuştur. Bu hastalarda son dozdan sonraki görünür eliminasyon yarılanma ömrü 1,3 ila 6 gün arasında değişmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlı doz toksisite, genotoksisite ve fertiliteye ilişkin konvansiyonel çalışmalara göre klinik dışı veriler, insanlar için tanımlanan hiçbir özel tehlike göstermemektedir.

At kaynaklı anti T-lenfosit immünoglobülin üzerinde prenatal/postnatal gelişim ve karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır.

Gebelik
EQUAGAM, insanlarda kullanılan dozlara benzer dozlardan sonra, sıçanlarda embriyotoksik, fetotoksik veya teratojenik olmamıştı. Maymun üreme çalışmalarında ise, EQUAGAM embriyotoksik ve fetotoksik idi. Bu etkiler maternal toksisite varlığında meydana gelmiştir (20 mg/kg/gün EQUAGAM dozlarında gözlenmiştir, 40 mg/kg/gün dozlarında maternal ölümleri meydana gelmiştir). Fetüs ölümleri, organojenezin ilk döneminde tedavi edilen dişilerde meydana gelmiş, ancak organojenezin sonraki bölümünde tedavi edilen dişilerde görülmemiştir. Maternal ve fetal ölümler, insanlarda bulunmayan kırmızı kan hücre antijenine bağlı maternal anemiye dayandırılmıştır. Bu nedenle, bu toksisitenin insan fetüs gelişimiyle ilgili olmadığı kabul edilmektedir.

Laktasyon
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, emziren sinomolgus maymunlarının sütünde miktar tayini sınırında EQUAGAM saptanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Glisin (E640)
Enjeksiyonluk Su
Sodyum Hidroksit Çözeltisi (pH ayarlayıcı)
Hidroklorik Asit Çözeltisi (pH ayarlayıcı)

6.2 Geçimsizlikler

Bu müstahzar, Bölüm 6.6'da belirtilenler dışındaki müstahzarlarla karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış ampuller

36 ay.
EQUAGAM normal serum fizyolojik, ¼ normal serum fizyolojik içinde %5 dekstroz ve ½ normal serum fizyolojik içinde %5 dekstroz ile seyreltildiğinde oda sıcaklığında 24 saat içerisinde kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış ampuller

2-8°C arasındaki sıcaklıklarda buzdolabında saklayınız.
Dondurmayınız. Işıktan korumak için ampulleri karton ambalajı içinde saklayınız.

Seyreltilmiş çözeltinin saklama koşulları için Bölüm 6.3 ve 6.6'ya bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ampul içinde (Tip 1 cam) 5 mL konsantre çözelti.
1 kutuda 5 ampul bulunmaktadır.

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

<u>İnfüzyon çözeltisinin hazırlanması</u>

EQUAGAM bir gammaglobulin olduğundan, hem konsantre hem de seyreltilmiş çözelti, çözelti ve kap izin verdiği sürece, uygulamadan önce partikül madde ve renk değişikliği açısından görsel olarak kontrol edilmelidir. Konsantre ve seyreltilmiş çözelti şeffaf ile hafif opalesan arası, renksiz ile açık pembe ya da açık kahverengi arası olabilir ve saklama esnasında hafif granüler ya da pul pul birikinti gelişebilir.

Aşırı köpüklenme ve/veya protein denatürasyonu meydana gelebileceğinden, EQUAGAM (seyreltilmiş veya seyreltilmemiş) çalkalanmamalıdır. EQUAGAM konsantresi, seyreltilmemiş EQUAGAM'ın içerideki hava ile tema etmemesi için infüzyondan önce steril çözücü kabı ters çevrilerek seyreltilmelidir.

Ürün normal serum fizyolojik, ¼ normal serum fizyolojik içinde %5 dekstroz ve ½ normal serum fizyolojik içinde %5 dekstroz ile seyreltildiğinde oda sıcaklığında 24 saat içerisinde kullanılmalıdır.

EQUAGAM'ın çökelme olasılığı nedeniyle, tek başına glukoz çözeltisiyle seyreltilmesi önerilmez (bkz. Bölüm 6.2).

Seyreltilmiş EQUAGAM'ın önerilen konsantrasyonu, seçilen çözücü içerisinde 1 mg/mL'dir. Konsantrasyon 4 mg/mL EQUAGAM'ı aşmamalıdır.

Seyreltilmiş EQUAGAM çözeltisinin iyice karışmasını sağlamak için nazikçe daireler çizerek döndürülmeli veya çalkalanmalıdır.

Seyreltildiğinde yalnızca intravenöz uygulama içindir.

Seyreltilen EQUAGAM'ın infüzyon öncesinde oda sıcaklığına (20°C - 25°C) gelmesine izin verilmelidir. 250 mL ile 500 mL infüzyon hacimleri kullanılabilir. EQUAGAM, yüksek akışlı bir santral damar içine ya da vasküler anastomoz veya arteriyel anastomoz içine, hat içi filtre (0,2-1,0 mikron) kullanılarak uygulanmalıdır.

Hat içi filtre (uygulanmamış), saklama sırasında üründe oluşabilecek çözünmeyen maddelerin uygulanmasını önlemek için tüm EQUAGAM infüzyonlarında kullanılmalıdır.

Seyreltildiğinde, çözeltinin hemen kullanılması önerilir. Seyreltilmiş EQUAGAM, hemen kullanılmayacaksa oda sıcaklığında (20°C - 25°C) saklanmalıdır. Seyreltmedeki toplam süre 24 saati aşmamalıdır (infüzyon süresi dahil).

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, açma ve seyreltme esnasında mikrobiyal kontaminasyon riski ihtimal dışı bırakılmadıkça ürün hemen kullanılmalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2018/582

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.10.2018
Ruhsat yenileme tarihi: 07.07.2023

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ