KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CLOTINAB 10 mg/ 5 mL I.V. enjeksiyon için çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde

Her flakon 10 mg absiksimab içerir.

Yardımcı maddeler

Disodyum hidrojen fosfat
Monosodyum dihidrojen fosfat
Sodyum klorür

Yardımcı maddeler için kısım 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti
Renksiz ve saydam flakonda, renksiz ve saydam çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CLOTINAB, kardiyak iskemik komplikasyonların önlenmesi için uygulanan perkütan koroner girişime yardımcı bir ajan olup;

- Akut koroner sendrom hastalarında uygulanacak perkütan koroner girişimlerde,
- Yüksek riskli perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda (uzun stent, riskli lezyonlar, çok sayıda stent , diyabetik hasta)
- 24 saat içinde perkütan koroner girişim yapılması planlanan, geleneksel tedaviye cevap vermeyen, kararsız anjinalı hastalarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

CLOTINAB'ın yetişkinlerde önerilen dozu, perkütan koroner girişim başlamadan 10-60 dk önce, i.v. bolus yolla 0.25 mg/kg'dır. Bunu 12 saat boyunca 0.125 mcg/kg/dk (maksimum 10 mcg/dk) dozundaki sürekli i.v. infüzyon takip eder.

24 saat içinde perkütan koroner girişim yapılması planlanan ve geleneksel tedaviye cevap vermeyen kararsız anjina hastaları 0.25 mg/kg i.v. bolus CLOTINAB'ı takiben, 18-24 saat 10 mcg/dk sürekli infüzyon ile tedavi edilebilir. Perkütan koroner girişim sonrası ise bir saat içinde sonlandırılabilir.

Uygulama şekli:

1) Bolus enjeksiyon için gerekli miktarda CLOTINAB bir şırınga içine çekilir. Bolus enjeksiyon için hazırlanan çözelti 0.2 veya 0.22 µm'lik düşük protein bağlayıcı, apirojen, steril bir filtreden geçirilir.
2) Sürekli infüzyon için gerekli miktar CLOTINAB bir şırınga içine çekilir. % 0.9 sodyum klorür veya % 5 dekstroza ilave edildikten sonra karıştırılır ve sürekli infüzyon pompası aracılığıyla hesaplanan oranda infüze edilir. İnfüzyon çözeltisi 0.2 veya 0.22 µm'lik düşük protein bağlayıcı, apirojen ve steril bir filtreden geçirilir. İnfüzyon sonunda kullanılmamış çözelti atılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliğinde: Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliğinde: Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon: Çocuklarda ve 18 yaşın altındaki genç erişkinlerde güvenilirliği ve etkinliği henüz çalışılmadığı için kullanılmamalıdır.
Geriyatrik popülasyon: 65 yaşa kadar olan hastalarda, yetişkinlere yapılan tedavi uygulanır. Ürünün 75 yaşın üzerindeki güvenilirliği ve etkinliği üzerinde yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

CLOTINAB kanama riskini arttırabileceğinden, aşağıdaki klinik durumlarda kontrendikedir:

- Aktif iç kanama,
- Son zamanlarda geçirilmiş (son 6 hafta içinde) klinik olarak önemi olan gastrointestinal (GI) ya da genitoüriner (GU) kanama,
- Son iki yılda geçirilmiş serebrovasküler kaza (CVA) öyküsü veya önemli rezidüel nörolojik zarar vermiş CVA,
- Kanamaya yatkınlık,
- Protrombin zamanı $\leq$ 1.2 olana kadar uygulanan yedi günlük oral antikoagülan uygulaması,
- Trombositopeni (< 100.000 hücre/mcL),
- Son zamanlarda geçirilmiş (6 hafta içinde) majör cerrahi ve travma,

- İntrakraniyal neoplazma, arteriyovenöz malformasyon veya anevrizma,
- Kontrol edilemeyen ciddi hipertansiyon,
- Olası veya gerçekleşmiş vaskülit,
- Perkütan koroner girişim öncesi veya müdahale sırasında i.v. dekstran kullanılması.

CLOTINAB ayrıca, bu ürünün bileşimindeki herhangi bir maddeye veya mürin proteinlerine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CLOTINAB özellikle heparin, diğer antikoagülanlar veya trombolitikler gibi antikoagülasyon varlığında, kanama riskini arttırma potansiyeline sahiptir (Bkz. Advers Reaksiyonlar:Kanama).

CLOTINAB tedavisine bağlı majör kanama riski trombolitik alan hastalarda artmış olup, bu durumda CLOTINAB kullanımı beklenen yararlara karşı değerlendirilmelidir.

Basınçla kontrol edilemeyen ciddi kanama gözlendiğinde, CLOTINAB ve beraberindeki heparin infüzyonu durdurulmalıdır.

CLOTINAB'ın güvenliliği ve etkinliği, sadece heparin ve aspirinle bir arada uygulaması üzerinde araştırılmıştır.

Başarısız perkütan koroner girişim uygulanmış hastalarda, CLOTINAB'ın sürekli infüzyonu durdurulmalıdır. Çünkü CLOTINAB'ın bu durumdaki etkinliğine dair bir veri yoktur.

Kompresyon ile kontrol edilemeyen ciddi kanama durumlarında, CLOTINAB ve heparin kullanımına hemen son verilmelidir.

Kanama Önlemleri
EPILOG çalışmasının sonuçları; düşük dozda ve miktarı ayarlanmış heparin uygulaması, antikoagülasyon kılavuzlarına tam olarak uyulması, femoral arteriyel kılıfın erken uzaklaştırılması, özenli bir hasta bakımı ve infüzyon yeri idaresi ve dozu ayarlanmış CLOTINAB infüzyonu ile kanamanın azaltılabileceğini göstermiştir. CLOTINAB ile tedavi sırasında; kateter insersiyon bölgelerinde, arteryel ve venöz giriş bölgelerinde, cutdown bölgelerinde, iğne giriş yerlerinde, gastrointestinal, genitoüriner, retroperitonel bölgeler gibi potansiyel kanama bölgelerinde dikkatli izlem gereklidir.

Arteryel ve venöz girişler, intramüsküler enjeksiyon ve üriner kateterlerin, nazotrakeal intübasyonun, nazogastrik tüpün, otomatik kan basıncı kolluklarının kullanımı azaltılmalıdır. IV yol uygulandığında, sıkıştırılamayan alanlardan (subklaviyan, jugular venler gibi) kaçınılmalıdır. Serum fizyolojik ya da heparin sürgülerinin kullanımı kan alınması işlemi için düşünülmelidir. Vasküler giriş bölgeleri dokümante ve monitörize edilmelidir. Yara sargısı kaldırıldığında özenli bir bakım sağlanmalıdır.

Femoral arter erişim bölgeleri

Arteryel erişim bölgesinin bakımı, kanamayı önlemede önemlidir. Vasküler erişim girişiminde bulunulduğunda, kılıf erişimi sağlamak için Seldinger tekniğinden tamamıyla kaçınılarak, sadece femoral arter anteriyor duvarının delinmesine dikkat edilmelidir. İhtiyaç duyulmadıkça femoral ven kılıf yerleştirilmesinden kaçınılmalıdır. Vasküler kılıf mevcut iken, yatağın başı 30 derece ve altında olacak şekilde hastalar tam bir yatak istirahatine alınmalı, uygulama yapılan kol ve bacak düz pozisyonda olmalıdır. Gerektiğinde, hastaların omurga ve/veya kasık ağrıları için ilaç verilebilir.

Eğer APTT ≤50 dk ya da ACT ≤175 dk ise, işlemin tamamlanmasından hemen sonra heparinin kesilmesi ve arteryel kılıfın 6 saat içinde çekilmesi önerilir (Bkz. Uyarılar: Laboratuvar testleri). Her durumda heparin uygulaması, arteryel kılıfın çekilmesi işleminden en az iki saat önce kesilmelidir. Kılıf ayrımından sonra, hemostaz için manuel kompres veya mekanik bir araç kullanarak, femoral artere 30 dk boyunca basınç uygulanmalıdır. Hemostazı takiben basınç pansumanı uygulanmalıdır. Hasta kılıf ayrımından sonra veya CLOTINAB'ın kesilmesinin ardından 6-8 saat, heparin kesildikten sonra ise 4 saat süreyle yatak istirahatinde bulunmalıdır (Hangisi daha geç gerçekleşiyor ise). Basınç pansumanına ambulasyondan önce son verilmelidir. Femoral arter kılıfı yerinde iken ve femoral arter kılıfı çekildikten sonraki 6 saat boyunca, işlem yapılan bacağın distal nabzı ve kılıf yerleştirme bölgesi sık sık kontrol edilmelidir. Hematom görülürse ölçülmeli ve büyümesi açısından monitörize edilmelidir.

Akut miyokard infarktüsü semptomlarının başlangıcından 12 saat sonraki süre içinde perkütan girişim yapılmalıdır. Uzun süren perkütan koroner müdahaleler (70 dk'dan uzun) ve başarısız perkütan koroner müdahaleler durumlarında kanama riski artabilir ve anjiyoplasti sırasında CLOTINAB'ın etkisi ile daha da artabilir.

Trombolitiklerin, Antikoagülanların ve Diğer Antiplatelet Ajanların Kullanımı

CLOTINAB; EPIC, EPILOG ve CAPTURE çalışmalarında, heparin ve aspirin ile birlikte kullanılmıştır. CLOTINAB trombosit agregasyonunu inhibe ettiği için hemostaz'ı etkileyen trombolitikler, oral antikoagülanlar, non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar, dipiridamol ve tiklopidin içeren ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkat edilmelidir.

EPIC çalışmasında, CLOTINAB'ın düşük molekül ağırlıklı dekstran ile kullanımına ilişkin sınırlı veriler bulunmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı dekstran genellikle koroner standın yerleştirilmesi sırasında kullanılır ve bu uygulama için oral antikoagülanlar da verilir. CLOTINAB ile birlikte düşük molekül ağırlıklı dekstran alan 11 hastada, 5 majör ve 4 minör kanama olayı gözlenmiştir. Düşük molekül ağırlıklı dekstran ile tedavi edilen 5 plasebo hastasının hiçbirinde majör ve minör kanama olayı gözlenmemiştir (Bkz. Kontrendikasyonlar). Trombolitik ajan alan hastalarda CLOTINAB kullanımına dair sınırlı veriler mevcuttur. Kanama üzerindeki sinerjist etkisinden dolayı, sistemik trombolitik tedavi dikkatli uygulanmalıdır.

Trombositopeni

Trombosit sayıları tedaviden önce, CLOTINAB'ın bolus dozunu takiben 2-4 saatleri arasında ve 24. saatte veya taburcu edilmeden önce monitörize edilmelidir. Eğer hastada akut trombosit düşüklüğü varsa (trombosit miktarı 100.000 hücre/mcL'den düşükse ve tedavi öncesi değerlerinden en az % 25 daha azsa), ilave trombosit sayımları yapılmalıdır. Bu trombositler in vitro antikoagülan etkileşime bağlı psödotrombositopeni dışındaki durumlarda, sırasıyla EDTA (etilendiaminetetraasetik asit), sitrat ve heparin içeren 3 ayrı tüpe konulmalıdır. Eğer trombositopeninin varlığı kesinse, CLOTINAB hemen kesilmeli, bu durum uygun şekilde monitörize edilmeli ve tedavi edilmelidir.

Trombosit Fonksiyonlarının Onarımı

Ciddi kontrol edilemeyen kanama durumlarında ya da acil cerrahi müdahale gerektiren ciddi durumlarda CLOTINAB kullanımına son verilmelidir. Eğer trombosit fonksiyonları normale dönmezse, trombosit transfüzyonu ile en azından kısmen geri dönebilir.

Bu tıbbi ürün her bir flakonda 238 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar tarafından göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CLOTINAB, aspirin ve heparin ile kullanılabilir ve sadece bu ilaçlarla etkileşimi çalışılmıştır.

CLOTINAB'ın ilaç etkileşimleri sistematik olarak henüz çalışılmamış olmakla birlikte; anjina, miyokart enfarktüsü ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan geniş bir aralıktaki medikasyonlarla tedavi edilen iskemik kalp rahatsızlığı olan hastalara bu ilaçlarla birlikte uygulanmıştır. Bu tıbbi medikasyonlar; heparin, varfarin, beta-adrenerjik reseptör blokörleri, kalsiyum kanal antagonistleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, intravenöz ve oral nitratlar, tiklopidin ve aspirin'dir. Trombolitikler, antitrombosit ajanlar, heparin ve diğer antikoagülanlar kanamanın artmasına neden olabilir. HACA (human antichimeric antibody) titreli hastalarda diğer diyagnostik veya terapötik monoklonal antikorlarla tedavi uygulandığında, alerji ya da aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlenebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon: Çocuklarda ve 18 yaşın altındaki genç erişkinlerde güvenilirliği ve etkinliği henüz çalışılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon: 65 yaşa kadar olan hastalarda, yetişkinlere yapılan tedavi uygulanır. Ürünün 75 yaşın üzerindeki güvenilirliği ve etkinliği üzerinde yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Absiksimab'ın 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. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Absiksimab ile hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir. Ayrıca absiksimab'ın hamile kadınlara uygulandığında fetal zararlara neden olup olmadığı veya üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. CLOTINAB eğer gerçekten ihtiyaç varsa, gebe kadınlara verilmelidir.

Laktasyon dönemi

Hayvan çalışmalarında ve insanlardaki sınırlı veriler absiksimab'ın anne sütüne geçip geçmediği konusunda kesin bir bilgi vermemektedir. Bu nedenle, bebeğin emzirerek beslenmesi/beslenmemesi ve CLOTINAB tedavisine devam edilmesi/edilmemesi kararı, anne sütünün bebeğe faydası ve CLOTINAB tedavisinin anneye faydaları hesaba katılarak verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Bu konuda yapılmış herhangi bir klinik ya da klinik dışı çalışma bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Absiksimab kullanımına bağlı istenmeyen etkilerin sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Aşırı duyarlılık ve alerjik reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: Bradikardi

Seyrek: Kardiyak tamponad

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Kanama, hipotansiyon, periferik ödem
Yaygın olmayan: İntrakraniyal hemoraji

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Seyrek: Erişkin solunum güçlüğü sendromu, pulmoner hemoraji

Gastrointestinal hastalıkları
Yaygın: Bulantı, kusma

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Sırt ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Yaygın: Göğüs ağrısı, yüksek ateş, enjeksiyon bölgesinde ağrı, abdominal ağrı

Kanama
CLOTINAB; heparin, diğer antikoagülanlar ve trombolitiklerden kaynaklanan antikoagülasyon varlığında kanama riskini arttırma potansiyeline sahiptir. Faz 3 çalışmalarındaki kanama "Miyokart Enfarktüsünde Tromboliz" isimli çalışma grubundaki kriterlere göre majör, minör ve önemsiz olarak sınıflandırılmıştır. Majör kanama olayları intrakraniyal hemoraji olarak veya hemoglobin miktarında oluşan 5 g/dL'den fazla düşüş olarak tanımlanmıştır. Spontan gros hematüri, spontan hematemez, 3 g/dL'den fazla hemoglobin azalması olan kan kaybı ya da bir kanama bölgesi tespit edilmeksizin en az 4 g/dL'lık hemoglobin azalmasını içermektedir. Önemsiz kanama vakaları; 3 g/dL'den az hemoglobin azalması veya kanama gözlenmeksizin hemoglobin miktarındaki 3-4 g/dL'lik azalmalar olarak tanımlanmıştır. Transfüzyon alan hastalardaki kan kaybının ünitesinin sayısı Landefeld ve arkadaşlarının hazırladığı metodun adaptasyonu ile tahmin edilmiştir.

EPIC çalışmasında, kiloya göre ayarlanmamış standart heparin doz rejimi kullanılmış olup, CLOTINAB tedavisindeki en temel komplikasyon, ilk 36 saat sırasındaki kanamadır. Majör kanama insidansı, minör kanama insidansı ve kan ürünlerinin transfüzyonu önemli oranda artmıştır. CLOTINAB ile tedavi gören majör kanamalı hastaların yaklaşık % 70'inde kasıktaki arteryel erişim bölgesinde kanama vardır. CLOTINAB ile tedavi edilmiş hastalar ayrıca gastrointestinal, genitoüriner, retroperitonal ve diğer bölgelerde daha yüksek majör kanama insidansına sahiptir.

CAPTURE çalışmasında kanama oranları azalmış olup, daha sonraki EPILOG çalışmasında da doz modifiye edilerek ve hastaya özel bakım teknikleri kullanılarak kanama oranı düşürülmüştür. EPILOG çalışmasında (heparin ve CLOTINAB dozlama kullanılarak ve önlemler kısmında belirtilen kılıf uzaklaştırma ve arteryel erişim bölgesine ilişkin kılavuzlara uyarak) majör kanama insidansı açısından, CLOTINAB ile tedavi olan ve vücut ağırlığına göre ayarlanmış düşük doz heparin alan hastalar ile plasebo alan hastalar arasında önemli bir fark bulunmamıştır.

EPIC ve CAPTURE çalışmalarındaki alt grup analizlerinde, CABG (koroner arter baypas graft) dışı majör kanama, ağırlığı ≤75 kg olan CLOTINAB hastalarında daha sık görülmüştür. Vücut ağırlığına göre ayarlanmış heparin dozu kullanılan EPILOG çalışmasında, CLOTINAB tedavisi görmüş hastalarda, CABG dışı majör kanama oranları ağırlık alt gruplarda farklı değildir.

Veriler sınırlı olmakla beraber, CLOTINAB tedavisinin, CABG cerrahisi uygulanmış hastalarda aşırı majör kanama ile ilişkisi bulunamıştır (Tüm tedavi kolları arasındaki oran EPIC çalışmasında % 3-5, CAPTURE ve EPILOG çalışmalarında ise % 1-2'dir). Uzamış kanama zamanı olan bazı hastalar cerrahi operasyondan önce kanama zamanını düzeltmek için trombosit transfüzyonu almışlardır (Bkz. Önlemler: Trombosit Fonksiyonlarının Onarımı).

CAPTURE, EPILOG ve EPISTENT çalışmalarında majör kanama, minör kanama ve transfüzyon gerektiren kanama olaylarının oranı Tablo 1'de gösterilmiştir. Önemsiz kanama vakalarının oranı Tablo 1'de gösterilmemiştir.

Tablo-1: EPISTENT, EPILOG ve CAPTURE çalışmalarında CABG dışı kanamalar

	Kanamalı Hasta Sayısı (%)		
EPILOG ve EPISTENT:			
	Plasebo[c] (n=1748)	Absiksimab+Düşük doz Heparin[d] (n=2525)	Absiksimab+Standart doz Heparin[e] (n=918)
Majör[a]	18(1.0)	21(0.8)	17(1.9)
Minör	46(2.6)	82(3.2)	70(7.6)
Transfüzyon gerektiren[b]	15(0.9)	13(0.5)	7(0.8)

CAPTURE:		
	Plasebo[f] (n=635)	Absiksimab[f] (n=630)
Majör[a]	12(1.9)	24(3.8)
Minör	12(2.0)	30(4.8)
Transfüzyon gerektiren[b]	9(1.4)	15(2.4)

[a]Bu sınıflamadan fazla kanaması olan hastalar, en ciddi sınıflamaya göre sadece bir defa sayılmıştır. Aynı sınıflamada birden çok kanaması olan hastalar sadece bir defa ve o sınıflamada sayılmıştır.
[b]Paketlenmiş kırmızı kan hücreleri veya tam kan transfüzyonu alan majör CABG dışı kanamalı hastalar
[c]Stentli veya stentsiz standart doz heparin (EPILOG ve EPISTENT)
[d]Stentli veya stentsiz düşük doz heparin (EPILOG ve EPISTENT)
[e]Standart doz heparin (EPILOG)
[f]Standart doz heparin (CAPTURE)

İntrakraniyal Hemoraji ve İnme

Üç çalışmada da intrakiraniyal hemorajinin toplam insidansı ve non-hemorajik inme oranı açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır: Hemorajik olmayan inme oranı plasebo hastaları için 7/2225, absiksimab hastaları için ise 10/3112'dir. İntrakraniyal hemoraji insidansı plasebo hastalarında 3/2225, absiksimab hastalarında 6/3112'dir.

Trombositopeni

Klinik çalışmalarda, trombositopenili hastalar için günlük trombosit sayıları normale dönene kadar izlenmiştir. Eğer bir hastanın trombosit değerleri 60000 hücre/mcL'ye düşmüşse, heparin ve aspirin kesilmiştir. Eğer bir hastanın trombosit değerleri 50000 hücre/µL'nin altına düşmüşse trombosit transfüzyonu yapılmıştır. Ciddi trombositopeni (50000 hücre/ mcL) olgularının çoğu, CLOTINAB uygulamasının ilk 24 saati içerisinde gözlenmiştir.

Klinik çalışmalarda, absiksimab ile tedavi gören hastalarda, plaseboya göre trombosit sayılarındaki düşüş daha fazladır. Birbirini izleyen CAPTURE ve EPILOG çalışmalarında trombositopeni oranı ve transfüzyon daha düşüktür (Tablo 2).

Tablo 2. TROMBOSİTOPENİ VE TROMBOSİT TRANSFÜZYONU[a]

	Plasebo+Standart doz Heparin	Absiksimab+Standart doz Heparin	Absiksimab+Düşük doz Heparin
		Toplam kayıtlı hasta sayısı	
EPIC	N=696	N=708	---
CAPTURE	N=635	N=630	---
EPILOG	N=939	N=918	N=935
Trombosit sayısı <50000 hücre/mcL[a] olan hastalar		Kanamalı hastaların yüzdesi	
EPIC	0.7	1.6	---
CAPTURE	0.3	1.7	---
EPILOG	0.4	0.9	0.4
Trombosit sayısı < 100000 hücre/mcL[a] olan hastalar			
EPIC	3.4	5.2	---
CAPTURE	1.3	5.6	---
EPILOG	1.5	2.6	2.5
Trombosit transfüzyonu alan hastalar[b]			
EPIC	2.6	5.5	---
CAPTURE	0.3	2.1	---
EPILOG	1.1	1.6	0.9

[a]Trombosit sayısı <50000 hücre/mcL olan hastalar aynı zamanda <100000 hücre/mcL olan hastalar kategorisine de dahil edilmiştir.
[b]Trombositopeni veya diğer nedenle trombosit transfüzyonu alan hastalar

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsan klinik çalışmalarında doz aşımı ile ilgili bir tecrübe yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antirombotik ajanlar (Trombosit Agregasyon İnhibitörleri)
ATC kodu: B01AC13

Absiksimab adhezyon reseptörlerinden integrin ailesi üyesi olan ve trombosit agregasyonunda rol oynayan major yüzey reseptör olan intakt trombosit GPIIb/IIIa reseptörüne bağlanır. Absiksimab, fibrinojen, von Willebrand faktörü ve diğer adezif moleküllerin aktive edilmiş trombositler üzerindeki GPIIb/IIIa reseptör bölgelerine yapışmalarını engelleyerek, trombosit agregasyonunu inhibe eder. Absiksimab'ın etki mekanizmasının, GPIIb/IIIa'nın bağlanma bölgesi olan RGD (arjinin-glisin-aspartik asit) ile doğrudan etkileşimden daha çok, sterik engeller ve/veya büyük moleküllerin reseptörlere ulaşmasını engelleyen konformasyonel etkiler olduğu düşünülmektedir.

Absiksimab, $\alpha_v\beta_3$ integrin olarak da bilinen benzer afiniteli vitronektin reseptörlerine bağlanır. Vitronektin reseptörleri trombositlerin prokoagülan özelliklerine, vasküler endotelyal hücreleri ve düz kas hücrelerinin proliferatif özelliklerine aracılık ederler. Melanom hücrelerinden türevlenen model hücre serilerinin kullanıldığı in vitro çalışmalarda, absiksimab, hücre adezyonu da dahil olmak üzere, $\alpha_v\beta_3$ integrinlerinin aracılık ettiği etkilerini bloke etmiştir (IC_{50}=0.34 mcg/mL). Absiksimab in vitro konsantrasyonlarda >% 80 GPIIb/IIIa reseptör blokajı sağlar. Bu oran in vivo terapötik oranlarından yüksek olup, absiksimab, trombosit aktivasyonunu takip eden trombin oluşumundaki yoğunlaşmayı, sadece GPIIb/IIIa'yı inhibe eden seçici komparatör antikorlardan çok daha etkin şekilde engellemektedir. In vitro verilerin, klinik etkinlik ile ilişkisi bilinmemektedir.

Absiksimab'ın insanlardaki 0.15 mg/kg-0.30 mg/kg tek i.v. bolus doz i.v. uygulaması, adenozin difosfata (ADP) karşı gelişen *ex vivo* trombosit agregasyonu olarak veya kanama süresinin uzamasını olarak ölçülen hızlı bir doza bağımlı trombosit fonksiyon inhibisyonunu gerçekleştirdi. En yüksek dozda (0.25 ve 0.30 mg/kg) yapılan 2 saaat post enjeksiyonda, GPIIb/IIIa reseptörlerinin % 80'inden fazlası bloke edildi ve 20 mcM ADP'ye karşı gelişen trombosit agregasyonu hemen hemen ortadan kalktı. Ortalama kanama süresi, yaklaşık 5 dakikalık bazal değer ile karşılaştırıldığında, her iki dozda da artarak 30 dakikanın üzerine çıkmıştır.

Absiksimab'ın insanlardaki, 12-96 saatlik periyotlar için 10 mcg/dk'lık sürekli infüzyonunun ardından yapılan 0.25 mg/kg tek bolus doz i.v. uygulaması, infüzyon süresince birçok hastada, desteklenmiş yüksek düzey GPIIb/IIIa reseptör blokajı (% 80) ve trombosit fonksiyonunun inhibisyonu (bazal değerin % 20'sinden daha az 5 mcM veya 20 mcM ADP'ye karşı gelişen ex vivo trombosit agregasyonu ve 30 dakikadan uzun kanama süresi) oluşturmuştur. Vücut ağırlığına göre ayarlanmış infüzyon dozu (0.125 mcg/kg/dk'dan, en fazla 10 mcg/dk'ya kadar), 80 kg'ın üzerindeki hastalara uygulandığında da benzer sonuçlar gözlenmiştir. 24 saat süreyle uygulanan 5 mcg/dk'lık sürekli infüzyonun ardından 0.25 mg/kg bolus absiksimab alan hastalarda görülen sonuçlar, benzer başlangıç reseptörü blokajı ve trombosit agregasyonu inhibisyonu göstermiş, ancak bu yanıt infüzyon periyodu süresince devam etmemiştir.

GPIIb/IIIa reseptör blokajının düşük düzeyleri, infüzyonun kesilmesinin ardından 10 günden fazla bir süre için sürer. Absiksimab infüzyonu kesildikten sonra trombosit fonksiyonları giderek normale dönmüştür. Kanama süresi, 20 hastanın 15'inde (% 75) infüzyonun

sonundan itibaren 12 saat, 20 hastanın 18'inde ise 24 saat içinde 12 dakikaya dönmüştür. 5 mcM ADP'ye karşı ex vivo trombosit agregasyonu; infüzyon kesildikten sonra 32 hastanın 11'inde (% 34) 24 saat içinde, 32 hastanın 23'ünde (% 72) ise 48 saat içinde bazal değerin % 50'sine dönüş yapmıştır. 20 mcM ADP'ye karşı ex vivo trombosit agregasyonu infüzyon kesildikten sonra 32 hastanın 20'sinde (% 62) 24 saat içinde, 32 hastanın 28'inde (% 88) ise 48 saat içinde bazal değerin % 50'sine geri dönmüştür.

0.25 mg/kg bolus ve 0.125 mcg/kg/dk absiksimab infüzyonunu takiben gerçekleşen absiksimab aracılı trombosit inhibisyonu hamlesi oldukça hızlı olup, trombosit agregasyonu, tedavinin başlamasından sonraki 10 dakika içerisinde, 10 hastanın 8'inde, bazal değerin % 20'sinden daha aza düşmüştür.

KLİNİK ÇALIŞMALAR:

Perkütan koroner müdahale (PKM) uygulanmış hastalarda absiksimab'ın etkisinin araştırıldığı 4 adet faz 3 klinik çalışması yapılmıştır:

-Koroner damar tedavisi sırasında ani damar tıkanması açısından yüksek riskli hastalarda yapılan çalışma (EPIC),
-Daha geniş bir hasta grubunda yapılan çalışma (EPILOG),
-Geleneksel tedaviye cevap vermeyen kararsız anjina hastalarında yapılan çalışma (CAPTURE),
-Geleneksel anjiyoplasti/aterektomi ya da primer stent implantasyonuna uygun hastalarda yapılan çalışma (EPILOG Stent, EPISTENT).

Perkütan müdahale; balon anjiyoplasti, aterektomi ve stent yerleştirilmesini içerir. Kontrendike olmadığı durumlarda, tüm çalışmalarda heparin rejimi farklı şekillerde uygulanmış olup, ayrıca planlanan prosedürden 2 saat önce ve günde 1 adet olmak üzere oral yoldan aspirin (325 mg) kullanılmıştır.

EPIC çalışması, koroner damar tedavisinde ani damar tıkanması açısından yüksek riskli, perkütan transluminal koroner anjiyoplasti veya aterektomi geçirmiş hastalarda absiksimab kullanımının incelendiği çok merkezli, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmadır. Çalışmada hastalar 3 tedavi grubuna ayrılmıştır; 1) Absiksimab bolus + 12 saat süreli infüzyon, 2) Absiksimab bolus + plasebo infüzyonu, 3) Plasebo bolus + infüzyon. Tüm hastalara aynı zamanda heparin (12 saatlik infüzyondan sonra uygulanan 10.000-12000 I.U. bolus) uygulanmıştır.

Temel sonuç; ölüm, miyokart enfarktüsü (MI) veya randomizasyonun ilk 30 günü içinde tekrarlayan iskemi için acil müdahalenin kompozitidir. Absiksimab bolus+infüzyon kullanımında bu vakaların sayıları ilk 48 saatte oldukça azalmış olup, bu yararlı durum 30 gün, 6 ay ve 3 yıl boyunca sürmüştür.

EPILOG çalışması, PKM geçirmiş daha geniş bir hasta kitlesinde (EPIC çalışmasındaki yüksek risk kriterlerinden olan kararsız anjinalı veya miyokart enfarktüslü hastalar hariç) absiksimab etkinliğinin araştırıldığı randomize, çok merkezli, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmadır. Çalışma prosedürleri, erken femoral arteryel kılıf çekilmesi işleminden sonra heparinin kesilmesini ve uygulama bölgesinin özenli bakımını önermektedir (Bkz. Bölüm 4.4 özel kullanım uyarıları ve önlemleri). EPILOG çalışması absiksimab+standart doz heparin, absiksimab+düşük doz heparin ve plasebo+standart doz heparin uygulamalarının karşılaştırıldığı 3 dallı bir çalışmadır. Absiksimab ve heparin infüzyonları tüm dallarda vücut ağırlığına göre ayarlanmıştır. Absiksimab bolus+sürekli infüzyon rejimi, 12 saat süreyle 0.125 mcg/kg/dk (maksimum 10 mcg/dk'ya kadar) absiksimab infüzyonunu takiben 0.25 mg/kg bolusu içermektedir. Heparin rejimi ise, standart doz heparin (başlangıç olarak 100 I.U/kg bolus, hedef ACT 300 sn) veya düşük doz heparin (başlangıç olarak 70 I.U/kg bolus, hedef ACT 200 sn) uygulamasını içerir.

EPILOG çalışmasının temel sonucu, ölüm veya PKM'den sonraki 30 gün içerisinde görülen miyokart enfarktüsünün kompozitidir. Ölüm, miyokart enfarktüsü ve acil müdahalenin kompoziti, önemli ikincil sonuçtur. Absiksimab tedavi grubundaki sonuç vakalar ilk 48 saatte genellikle azalmış ve bu yararlılık 30 gün, 6 ay ve 1 yıl boyunca sürmüştür. 30 günde görülen sonuç (Kaplan-Meier) vaka oranları Tablo- 1'de gösterilmiştir.

Tablo-1
30 GÜNDE GÖRÜLEN SONUÇ VAKA ORANI - EPILOG ÇALIŞMASI

	Plasebo + Standart Doz Heparin (n=939)	Absiksimab + Standart Doz Heparin (n=918)	Absiksimab + Düşük Doz Heparin (n=935)
		Hasta Sayısı (%)	
Ölüm veya MI[a]	85 (9.1)	38 (4.2)	35 (3.8)
Plaseboya karşı p-değeri		<0.001	<0.001
Ölüm, MI, ya da acil müdahale[a]	109 (11.7)	49 (5.4)	48 (5.2)
Plaseboya karşı p-değeri		<0.001	<0.001
Kompozit vaka bileşenleri[b]			
Ölüm	7 (0.8)	4 (0.4)	3 (0.3)
Hayatta kalan hastalarda akut miyokart enfarktüsü	78 (8.4)	34 (3.7)	32 (3.4)
Hayatta kalan hastalarda acil müdahale (akut miyokart enfarktüsü olmaksızın)	24 (2.6)	11 (1.2)	13 (1.4)

a. İlk 30 günde birden fazla vaka yaşamış , sadece bir kez sayılan hastalar
b.En ciddi komponent altında (ölüm > akut MI > acil müdahale) sadece bir kez sayılan hastalar

6 aylık izleme vizitinde; ölüm, MI ve tekrarlayan acil veya acil olmayan müdahale oranı, absiksimab tedavi dallarında, plasebo'dan (% 25.8) daha düşüktür (standart doz heparin uygulamasında bu oran % 22.3, düşük doz heparin uygulamasında ise oran % 22.8'dir). Ölüm, MI ve acil müdahale oranı, esasen, absiksimab tedavi dallarında (standart doz heparin uygulamasında oran % 8.3, düşük doz heparin uygulamasında oran % 8.4) plasebo'dan (% 14.7) daha düşüktür. Bu tedavinin etkileri, bir yıllık izleme vizitinde ısrarla devam etmiştir. Sonuç vaka olaylardaki orantısal düşmeler, koroner müdahale kullanılan yöntem (balon anjiyoplastisi, aterektomi, stent uygulaması) ne olursa olsun benzerdir. Amerikan Kardiyoloji Enstitüsü/Amerikan Kalp Derneği klinik/morfolojik kriterleri kullanılarak yapılan risk

değerlendirmesinde, geniş dahili gözlemci değişkenliğine sahipti. Bu nedenle, düşük riskteki alt grup, etkinlik değerlendirilmesi için tekrarlanabilir olarak tanımlanamamıştır.

EPISTENT çalışması, PKM geçirmiş hastalarda 3 farklı tedavi stratejisinin değerlendirildiği çok merkezli, randomize bir çalışmadır. Bu 3 farklı tedavi stratejisi; absiksimab+düşük doz heparin ile uygulanan geleneksel PTCA, absiksimab+düşük doz heparin ile uygulanan primer intrakoroner stent implantasyonu ve plasebo+standart doz heparin ile uygulanan primer intrakoroner stent implantasyonu'dur. Tüm çalışmalarda heparin dozu vücut ağırlığına göre ayarlanmıştır. Stent uygulanan hastaların % 90'ından fazlasında JJIS Palmaz-Schatz stent kullanılmıştır. İki stent kolu, çalışma ajanı (absiksimab veya plasebo) ve heparin dozu ile ilgili olarak maskelenmiş olup, absiksimablı PKM kolu açık etiketlidir. Absiksimab bolus+sürekli infüzyon dozu ile standart doz ve düşük doz heparin uygulaması EPILOG deneyinde kullanılan ile aynıdır. Tüm hastalar şayet verildiyse, çalışma ajanından önce aspirin, tiklopidin almışlardır. Erken kılıf çekilmesi için önemli önerileri içeren hasta ve erişim bölgesi yönetim kılavuzları EPILOG çalışmasındaki ile aynıdır.

PKM'den sonraki ilk 30 gün içindeki ölüm, MI ve acil müdahale (tekrarlayan PKM veya CABG) kompoziti üzerinde, her iki absiksimab kollarındaki (örneğin; stentli ve stentsiz) yarar, tek başına stent uygulaması ile karşılaştırılmıştır. 30 gün içinde gözlenen (Kaplan-Meier) sonuç vaka oranları Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2
30 GÜNDEKİ PRİMER SON NOKTA VAKA ORANI-EPISTENT ÇALIŞMASI

	Plasebo+Stent (n=809)	Absiksimab+Stent (n=794)	Absiksimab+ PTCA (n=796)
		Hasta sayısı (%)	
Ölüm, MI ya da acil müdahale[a]	87 (10.8%)	42 (5.3%)	55 (6.9%)
Plaseboya karşı p-değeri		<0.001	0.007
Kompozit sonuçların komponentleri[b]			
Ölüm	5 (0.6%)	2 (0.3%)	6 (0.8%)
Hayatta kalanlarda akut miyokart enfarktüsü	77 (9.6%)	35 (4.4%)	40 (5.0%)
Akut miyokart enfarktüsü olmaksızın hayatta kalanlara acil müdahale	5 (0.6%)	5 (0.6%)	9 (1.1%)

a İlk 30 günde birden fazla vaka görülen hasta sayısı.
b En ciddi olayların görüldüğü hasta sayısı (ölüm > akut MI > acil müdahale).

Bu fayda 6 ay boyunca devam etmiştir. Plasebo/stent grubundaki hastaların % 12.1'i ölüm, MI ve acil revaskülarizasyon yaşamışlardır. Absiksimab/stent (plasebo/stente karşı p<0.001) grubundaki oran % 6.4, Absiksimab/PTCA grubundaki (plasebo/stente karşı p<0.051) oran ise % 9.2'dir. Plasebo/stent grubu ile karşılaştırılan Absiksimab/stent grubunda, 6 ayda ölüm, MI ya da tekrarlayan müdahale (acil veya değil) kompozitinde bir düşüş gözlenmiştir (% 20.4'ye karşı % 15.4, p=0.006). Bu olayların oranı Abciximab/PTCA ve plasebo/stent grubunda benzerdir (% 20.4'e karşı % 22.4, p=0.467).

CAPTURE çalışması; geleneksel tıbbi tedaviye cevap vermeyen kararsız anjina hastalarında Absiksimab'ın kullanıldığı randomize, çift kör, çok merkezli bir çalışmadır. CAPTURE çalışmasında, PKM'den önce 18-24 saat plasebo-Absiksimab uygulanmış ve müdahelenin tamamlanmasından sonraki 1 saate kadar devam etmiştir.

Çalışmada hastalar; geleneksel tıbbi tedaviye cevap vermeyen kararsız anjina hastaları, yatak istirahatine rağmen en az bir miyokardiyal iskemi episodu olan ve en az 2 saat i.v. heparin terapisi ve oral ya da i.v. nitrat terapisi alan hastalar olarak ayrılmıştır. CAPTURE çalışmasında bu hastaların, anjiyogram izleme süresince değerleri kaydedilmiş, PKM'den kaynaklanan koroner lezyona sahip olup olmadıkları tespit edilmiştir. Hastalar bolus olarak ve i.v. infüzyon şeklinde 18-24 saat süresince plasebo ve Absiksimab almışlardır. İnfüzyon dönemi sonunda müdahale gerçekleştirilmiştir. Absiksimab ve plasebo infüzyonu, müdahaleyi takiben bir saat kesilmiştir. Hastalar PKM'den önce 18-24 saatlik Absiksimab infüzyonu süresince i.v. heparin ve oral ya da i.v. nitratlarla tedavi edilmiştir.

Absiksimab dozu, 10 mcg/dk'lık sürekli infüzyonu takiben 0.25 mg/kg bolus şeklindedir. CAPTURE çalışmasında, müdahale süresince sadece ağırlığa göre ayarlanmış standart heparin dozu kullanılmış, ancak daha düşük heparin dozunun etkisi incelenmemiş ve arteryel kılıflar yaklaşık 40 saat içinde çekilmiştir. CAPTURE çalışmasında PKM'nin ilk 30 gününde gözlenen primer sonuçlar; ölüm, MI ve acil müdahaledir. 30 günlük (Kaplan-Meier) primer sonuç oranı Tablo-3'te gösterilmektedir.

Tablo-3
30 GÜNDEKİ PRİMER SON NOKTA VAKA ORANI-CAPTURE ÇALIŞMASI

	Plasebo (n=635)	Absiksimab (n=794)
		Hasta Sayısı (%)
Ölüm, MI ya da acil girişim[a]	101 (15.9%)	71 (11.3%)
Plaseboya karşı p-değeri		0.012
Kompozit sonuçların komponentleri[b]		
Ölüm	8 (1.3%)	6 (1.0%)
Hayatta kalanlarda miyokart enfarktüsü	49 (7.7%)	24 (3.8%)
Akut miyokart enfarktüsü olmaksızın hayatta kalanlara acil müdahale	44 (6.9%)	41 (6.6%)

a İlk 30 günde birden fazla vaka görülen hasta sayısı. Acil müdahaleler, aort içi balon pompası kullanımı veya herhangi bir planlanmamış CABG, acil patensi için herhangi bir stent yerleştirilmesine ek olarak, planlı bir müdahaleden sonra planlanmamış PKM'yi içerir.
b.En ciddi komponent altında (ölüm > akut MI > acil müdahale) sadece bir kez sayılan hastalar.

CAPTURE çalışmasındaki 30 günlük sonuçlar, miyokart enfarktüsü ve kompozit sonuçların acil müdahale komponentleri üzerindeki etkilerinin daha büyük olması ile birlikte, diğer 3 çalışmanın sonuçları ile benzerdir. İkincil sonuçlar PKM'den önceki dönem için ayrıca analiz edilmiş olup, bu dönem, müdahalenin başlangıcından itibaren 30 gündür. Müdahale sonrası süreçte MI'da önemli farklılıklar gözlenmiştir. MI oranı plasebo ile karşılaştırıldığında, Absiksimab grubunda daha düşüktür (Absiksimab % 3.6, plasebo % 6.1). Ayrıca PKM'den önce de MI'da düşüş gözlenmiştir (Absiksimab % 0.6, plasebo % 2.0). Müdahale öncesi

süreçte acil müdahale insidansında Absiksimab kaynaklı düşüş gözlenmiştir. Her iki süreçte de mortalite üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. Takip eden 6 ayda ölüm, MI ve tekrarlayan müdahale olayları (acil veya acil olmayan) açısından Absiksimab ve plasebo grupları arasında önemli bir fark yoktur (Absiksimab % 31.0, plasebo % 30.8, p=0.77).

Mortalite 4 çalışmada da nadir görülmüştür. Çalışmaların tüm dallarında benzer mortalite oranları gözlenmiştir. EPISTENT çalışmasının bir yılını takiben, sadece stent kullanılan grup ile karşılaştırıldığında Absiksimab ve stent kullanılan grupta mortalite düşmüştür (19/809'a karşı 8/794, p=0.037). Ancak balon anjiyoplasti ile yapılan erken çalışma verileri aynı sonuçları göstermemektedir. 4 çalışmada da akut MI oranı Absiksimab ile tedavi edilen grupta daha düşüktür. Absiksimab tedavi etkilerinin çoğu akut MI'daki düşüş olarak gözlenmiştir. Ayrıca acil müdahale oranı da Absiksimab grubunda daha düşüktür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:
İntravenöz bolus uygulamayı takiben, absiksimab'ın serbest plazma konsantrasyonunun, başlangıç yarılanma ömrü 10 dakikadan azdır; ikinci faz yarılanma ömrü ise yaklaşık 30 dakikadır. Bu durumun trombosit GPIIb/IIIa reseptörlerine hızlı bağlanmadan kaynaklanması olasıdır. 10 mcg/dk (ya da 0.125 mcg/kg/dk'dan, en fazla 10 mcg/dk'ya kadar ağırlığa göre ayarlanmış infüzyon) sürekli infüzyon uygulamasını takiben, absiksimab'ın 0.25 mg/kg i.v. bolus doz uygulaması, infüzyon süresince göreceli olarak sabit bir plazma konsantrasyonu sağlar. Absiksimab, sirkülasyonda 15 gün, trombosit bağlama durumunda ise daha fazla kalmasına rağmen, trombosit fonksiyonu çoğu zaman 48 saat içerisinde eski haline gelir.

Dağılım:
Bolus olarak uygulandığında trombosit reseptörlerine hızla bağlanır.

Biyotransformasyon:
Absiksimab'ın metabolizması ve klirens hızına ilişkin bilgiler mevcut değildir.

Eliminasyon:
İnfüzyon periyodunun sonunda, serbest plazma konsantrasyonları yaklaşık 6 saat için hızlı bir şekilde, sonra daha yavaş bir hızda düşer.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
CLOTINAB'ın doğrusal/doğrusal olmayan kinetiği hakkında veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

CLOTINAB ile yapılan toksikolojik çalışmalarda doz sınırlaması ya da hedef organ toksisitesi gözlenmemiştir.

CLOTINAB'ın in vitro ve in vivo çalışmalardan alınan verilere göre genotoksik olmadığı düşünülmektedir.

CLOTINAB ile sıçanlara uygulanan 24.3 mg/kg tek i.v. doz ile yapılan çalışmalarda ölüme neden olmamış veya toksisite belirtileri göstermemiştir.

CLOTINAB, birbirini takip eden 4 hafta boyunca, haftada bir kez 1.0 mg/kg Absiksimab alan sinomolgus maymunlarında doz sınırlaması veya hedef organ toksisitesi göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum hidrojen fosfat
Monosodyum dihidrojen fosfat
Sodyum klorür
Polisorbat 80
Çözücü: Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

IV infüzyon sıvıları ile veya yaygın olarak kullanılan kardiyovasküler ilaçlarla herhangi bir geçimsizlik göstermemiştir. Bununla beraber CLOTINAB diğer ilaçlarla kullanılırken ayrı i.v. yolla uygulanmalı ve mümkünse diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Flakonlar 2°-8°C arasındaki sıcaklıkta saklanmalıdır. Ürün dondurulmamalı ve çalkalanmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kauçuk tıpa üzerine alüminyum kapşonlu ve plastikten flip-off kapaklı, renksiz, tip-I cam flakon içerisinde 5 mL çözelti bulunmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrol Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir. Çevreyi korumak amacıyla kullanılmayan CLOTINAB şehir suyuna veya çöpe atılmamalıdır.

Uygulama talimatı:

1) Parenteral ilaçlarda uygulanmadan önce görsel partikül kontrolü yapılmalıdır. Gözle görülebilen opak partikülleri içeren ürünler kullanılmamalıdır.

2) CLOTINAB gibi protein solüsyonları uygulandığı zaman aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir. Epinefrin, dopamin, teofilin, antihistaminikler ve kortikosteroidler derhal kullanım için hazır bulundurulmalıdır. Eğer bir anafilaksi veya alerjik reaksiyon semptomu gözlenirse, infüzyon durdurulmalı ve uygun tedavi yapılmalıdır.
3) CLOTINAB uygulaması süresince, diğer tüm parenteral ilaçlarda olduğu gibi aseptik prosedürler uygulanmalıdır.
4) Bolus enjeksiyon için gerekli miktarda CLOTINAB bir şırınga içine çekilir. Bolus enjeksiyon için hazırlanan çözelti 0.2 veya 0.22 µm'lik düşük protein bağlayıcı, apirojen, steril bir filtreden geçirilir.
5) Sürekli infüzyon için gerekli miktar CLOTINAB bir şırınga içine çekilir. % 0.9 sodyum klorür veya % 5 dekstroza ilave edildikten sonra karıştırılır ve sürekli infüzyon pompası aracılığıyla hesaplanan oranda infüze edilir. İnfüzyon çözeltisi 0.2 veya 0.22 µm'lik düşük protein bağlayıcı, apirojen ve steril bir filtreden geçirilir. İnfüzyon sonunda kullanılmamış çözelti atılmalıdır.
6) Yaygın kullanılan kardiyovasküler ilaçlarla veya intravenöz infüzyon sıvıları ile uyumsuzluk görülmemiştir. Yine de, absiksimab uygun koşullar mevcut olduğunda ayrı bir intravenöz yol ile uygunlanmalı ve diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.
7) Cam şişeler veya polivinil klorür torbalarla ve uygulama setleriyle uyumsuzluk gözlenmemiştir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Dem İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Dem Plaza, İnönü Mah. Kayışdağı Cad. No:172
34755 Ataşehir / İSTANBUL
Tel: 0 216 4284029
Faks: 0 216 4284069

8. RUHSAT NUMARASI

132/93

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.03.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ