

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atgam 50 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää hevosen anti-humaani-T-lymfosyytti-immunoglobuliinia (eATG) 50 mg.

Yksi 5 ml:n ampulli sisältää 250 mg eATG:tä.

Puhdistettu, konsentroitunut, steriili gammaglobuliini, joka on pääasiassa monomeeristä IgG:tä ja joka on peräisin ihmisen kateenkorvan lymfosyyteillä immunisoitujen hevosten hyperimmunosereumista.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Läpinäkyvä tai hiukan opalisoiva, väritön tai vaaleanpunertava tai vaaleanruskehtava steriili vesiliuos, joka on laimennettava ennen antoa.

Lioksen pH on alueella 6,4–7,2 ja osmolaliteetti on ≥ 240 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Atgam on tarkoitettu käytettäväksi aikuisille ja 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille sellaisen hankinnaisen (kohtalaisesta vaikeaan) aplastisen anemian hoitoon, jonka tiedetään tai epäillään johtuvan immunologisista syistä. Sitä käytetään osana tavanomaista immunosuppressiivista hoitoa potilaille, joille ei voida tehdä hematopoieettista kantasolusiirtoa tai joille ei löydy sopivaa kantasolujen luovuttajaa.

4.2 Annostus ja antotapa

Atgam-valmistetta saavat käyttää vain lääkärit, joilla on kokemusta immunosuppressiivisen hoidon toteuttamisesta. Hoito on annettava laitoksessa, jossa on asianmukainen laboratorio ja hoitovalmius tarvittavaan tukihoidon.

Annostus

Aikuispotilaat ja 2-vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset
Annossuosituksukset perustuvat kehon painoon.

Suosittelun kokonaisannos on 160 mg/painokilo (kg), joka annetaan osana tavanomaista immunosuppressiivista hoitoa seuraavasti (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1):

- 16 mg/painokilo/vrk 10 vuorokauden aikana tai

- 20 mg/painokilo/vrk 8 vuorokauden aikana tai
- 40 mg/painokilo/vrk 4 vuorokauden aikana.

Haittatapahtumien seuranta ja hoito

Potilaita on tarkkailtava huolellisesti hoidon aikana ja sen jälkeen haittatapahtumien varalta. Taulukko 1 sisältää haittatapahtumien seuranta- ja hoitoa koskevia suosituksia. Haittatapahtumien hoito on aloitettava paikallisten suositusten mukaisesti.

Taulukko 1. Haittatapahtumien seuranta- ja hoitoa koskevia suosituksia	
Haittatapahtuma	Seuranta- ja hoitoa koskevia suosituksia
Anafylaksia, ml. hengitysvajaus	Niiden potilaiden tunnistamiseksi, joilla on suurin systeemisen anafylaksian riski, lääkettä mahdollisesti saavien potilaiden ihotestaus ennen hoidon aloittamista on erittäin suositeltavaa, erityisesti jos potilas on atooppinen. Potilaita on seurattava huolellisesti anafylaksian, ml. hengitysvaikeuksien, varalta ja hoito on keskeytettävä, jos anafylaksia ilmenee (ks. kohta 4.4).
Sytokiinien vapautumisoireyhtymä (CRS)	Sytokiinien vapautumisoireyhtymän ilmetessä on harkittava hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.4).
Trombosytopenia ja neutropenia	Jos ilmenee merkkejä vaikeasta ja jatkuvasta trombosytopeniasta tai neutropeniasta, on harkittava hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Spesifisiä kliinisiä tutkimuksia, joissa arvioidaan munuaisten tai maksan vajaatoiminnan vaikutusta Atgam-valmisteen farmakokinetiikkaan, ei ole tehty.

Pediatriset potilaat

Alle 18-vuotiaista lapsista saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1.

Iäkkäät potilaat (> 65-vuotiaat)

Kliininen kokemus käytöstä iäkkäille potilaille ei viittaa siihen, että iäkkäiden ja nuorempien potilaiden vasteissa olisi eroja. Näin ollen annoksen säätämistä iäkkäille potilaille ei suositella.

Antotapa

Atgam on tarkoitettu laskimokäyttöön ja se pitää mieluiten antaa suurivirtauksisen keskuslaskimon kautta.

Esilääkitys

Kortikosteroidien ja antihistamiinien anto esilääkityksenä on suositeltavaa ennen Atgam-infusiota paikallisten hoitosuosituksien mukaisesti. Antipyreetit saattavat myös parantaa Atgam-infuusion siedettävyyttä (ks. kohta 4.4).

Anto

Atgam on laimennettava ennen infusiota ja annettava sopivaa aseptista tekniikkaa käyttäen (ks. kohdat 6.3 ja 6.6).

Laimennetun Atgam-valmisteen on oltava huoneenlämpöistä (20 °C - 25 °C) ennen infuusiota. Atgam on annettava suurivirtauksiseen keskuslaskimoon letkusuodattimen (0,2–1,0 mikronia) läpi. Letkusuodatinta (ei toimiteta mukana) on käytettävä kaikissa Atgam-infuusioissa, jotta potilaalle ei anneta liukenematonta ainetta, jota voi muodostua säilytyksen aikana. Suurivirtauksisen laskimon käyttö minimoi flebiitin ja tromboosin ilmaantuvuuden.

Infuusion suositeltu kesto annostuksella 40 mg/kg on 12–18 tuntia. Atgam-annosta ei saa infusoida alle 4 tunnin kuluessa. Infuusion keston pidentäminen voi vähentää haittavaikutuksia. Potilasta on tarkkailtava jatkuvasti infuusion ajan ja sen jälkeen mahdollisten allergisten reaktioiden varalta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Annon jälkeen infusioletkun huuhtelu on suositeltavaa.

Laimennetun liuoksen infuusiotilavuuden määrittämisessä on huomioitava muun muassa potilaan hemodynaaminen tila, ikä ja paino.

Samanaikainen immunosuppressiivinen hoito

Atgam annetaan useimmin siklosporiini A:n kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys muille hevosen gammaglobuliinia sisältäville valmisteille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Erityisesti huomioitavia seikkoja Atgam-infuusiossa

Atgam on annettava suurivirtauksiseen keskuslaskimoon letkusuodattimen (ei toimiteta mukana) läpi. Atgam-annosta ei saa infusoida alle 4 tunnin kuluessa. Infuusion keston pidentäminen voi vähentää haittavaikutuksia. Potilasta on tarkkailtava jatkuvasti infuusion ajan ja sen jälkeen mahdollisten allergisten reaktioiden varalta (ks. kohta 4.8).

Infektio

Sairauden luonteen ja Atgam-valmisteen immunosuppressiivisten vaikutusten takia opportunistiset infektiot (bakteeri- ja sieni-infektiot) ovat hyvin yleisiä. Myös sepsistä on raportoitu. Infektioiden riski suurenee, kun Atgam yhdistetään muihin immuunialpaajiin. Viruksen (esimerkiksi sytomegaloviruksen [CMV], Epstein–Barrin viruksen [EBV] ja *Herpes simplex* -viruksen [HSV]) reaktivaation riski on suurentunut. Potilasta on seurattava tarkoin infektiioon viittaavien löydösten varalta ja hoitoa annettava paikallisten suositusten mukaisesti.

Immuunivälitteiset reaktiot

Harvinaisissa tapauksissa Atgam-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu vakavia immuunivälitteisiä reaktioita. Anafylaksiaan liittyviä kliinisiä oireita, muita infuusioon liittyviä reaktioita, seerumitautia ja näihin liittyviä oireita, kuten ihottuma, nivelkipu, kuume, vilunväristykset ja kipu, on raportoitu (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalla ilmenee systeeminen reaktio, kuten yleistynyt ihottuma, takykardia, dyspnea, hypotensio tai anafylaksia, Atgam-valmisteen antoa ei saa jatkaa.

Kortikosteroidien ja antihistamiinien anto on suositeltavaa ennen Atgam-infuusiota (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Antipyreetteja voidaan myös antaa Atgam-infuusion siedettävyyden parantamiseksi.

Sytokiinien vapautumisoireyhtymä

Sytokiinien vapautumisoireyhtymän riski on olemassa. Sytokiinien vapautumisoireyhtymä voi johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.2).

Anafylaksia- ja ihokoe

On **erittäin** suositeltavaa, että lääkkeen mahdollisille saajille tehdään ihokoe ennen hoidon aloittamista, jotta pystyttäisiin tunnistamaan potilaat, joilla on suurin systeemisen anafylaksian riski. Tämä koskee etenkin atooppisia potilaita. Konservatiivinen ja tavanomainen menetelmä on tehdä ensin epikutaaninen koe laimentamattomalla Atgam-valmisteella. Jos tutkittavalle ei muodostu rakkulaa kymmenen minuutin kuluttua ihopistokokeesta, tee ihonsisäinen koe. Käytä kokeessa 0,02 ml keittosuolaliuoksella laimennettua Atgam-valmistetta (tilavuussekoitussuhde 1:1 000) ja käytä verrokki-injektiossa sama määrä keittosuolaliuosta. Katso tulos 10 minuutin kuluttua. Jos Atgam-valmisteen injektiokohdassa on läpimitaltaan 3 millimetrin kokoinen tai suurempi rakkula kuin verrokkina käytetyssä keittosuolaliuoksen injektiokohdassa (tai jos ihopistokoe on positiivinen), tulos viittaa kliiniseen herkkyyteen, jolloin systeemisen allergisen reaktion mahdollisuus on suurentunut.

Tämän kokeen merkitystä reaktioiden ennakkoinnissa ei ole osoitettu kliinisesti. Allergisia reaktioita voi ilmetä myös potilailla, joiden ihokoe on negatiivinen. Edellä kuvatun ihokokeen avulla ei voida myöskään ennakoida sitä, kehittykö potilaalle myöhemmin seerumitauti. Jos Atgam-valmisteella tehty paikallinen ihokoe on positiivinen, vaihtoehtoisia hoitomuotoja on harkittava vakavasti. Hyöty-riskisuhde on arvioitava huolellisesti. Jos Atgam-hoito katsotaan tarkoituksenmukaiseksi positiivisen paikallisen ihokokeen jälkeen, hoito on annettava laitoksessa, jossa on välittömästi saatavilla tehoelvytyslaitteet ja lääkäri, joka osaa hoitaa mahdollisesti hengenvaarallisia reaktioita (ks. kohta 4.2).

Trombosytopenia ja neutropenia

Atgam-hoito voi pahentaa trombosytopeniaa ja neutropeniaa (ks. kohta 4.2).

Munuaisten ja maksan toimintakokeet

Atgam-valmistetta saaneilla potilailla, joilla on aplastinen anemia ja muita hematologisia poikkeavuuksia, on havaittu poikkeavuuksia maksan ja munuaisten toimintakokeiden tuloksissa.

Rokotteiden samanaikainen käyttö

Rokotteilla suoritettavan immunisaation turvallisuutta ja tehoa yhdessä Atgam-hoidon kanssa ei ole tutkittu. Rokotusta ei suositella yhdessä Atgam-hoidon kanssa, koska rokotteiden teho voi heikentyä. Kyseessä olevan rokotteen valmisteyhteenvedosta on tarkistettava sopiva aikaväli rokotteen antamiselle ja immunosuppressiivisen hoidon antamiselle.

Apuaineet

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kokonaisannos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Atgam-valmiste voidaan saattaa edelleen käyttökuntoon käyttämällä natriumia sisältäviä liuoksia (ks. kohta 6.6), joten tämä pitää ottaa huomioon potilaalle annettavista kaikista lähteistä saatavassa natriumin kokonaismäärässä.

Tartuntatautiin aiheuttajat

Atgam valmistetaan hevosen plasmasta, ja valmistusprosessissa käytetään myös ihmisen verestä saatua reagensseja.

Atgam-valmisteen valmistusprosessissa käytetään tehokkaita viruspaneelimenetelmällä validoituja virusten inaktivointi- ja poistomenetelmiä, jotka poistavat kattavasti sekä ihmisen veriteitse tarttuvia viruksia että hevosen viruksia. Menetelmät kattavat täydellisen viruskirjon pienistä, vaipattomista viruksista (kuten parvovirukset ja hepatiitti A -virus) suuriin vaipallisiin viruksiin (kuten *Herpes simplex* -virus). Tästä huolimatta taudinaiheuttajien siirtymisen mahdollisuutta ei voida sulkea täysin pois, kun käytetään hevosen ja ihmisen verestä valmistettuja lääkevalmisteita. Tämä koskee myös tuntemattomia ja uusia viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Kun kortikosteroidien ja muiden immuunialpaajien annosta pienennetään asteittain, joitakin aiemmin piilossa olleita reaktioita Atgam-valmisteelle saattaa ilmetä. Potilaita on tällöin tarkkailtava huolellisesti Atgam-hoidon aikana ja sen jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoa hevosen anti-humaani-T-lymfosyytti-immunoglobuliinin käytöstä raskaana oleville naisille. Raskauksien lopputulosta ei voida määrittää. Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Näiden vaikutusten ei katsota olevan oleellisia ihmisille.

Varotoimenpiteenä on suositeltavaa välttää Atgam-valmisteen käyttöä raskauden aikana.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vielä 10 viikon ajan sen jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö hevosen anti-humaani-T-lymfosyytti-immunoglobuliini ihmisen rintamaitoon. Saatavilla olevien eläinkokeista saatujen toksikologisten tietojen perusteella hevosen anti-humaani-T-lymfosyytti-immunoglobuliini ei erity rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Koska riskiä imettävälle lapselle ei voida sulkea pois, päätös imettämisen jatkamisesta tai Atgam-hoidon keskeyttämisestä tai siitä pidättäytymisestä on tehtävä ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidon hyödyt naiselle.

Hedelmällisyys

Kun hevosen anti-humaani-T-lymfosyytti-immunoglobuliinia annettiin jaavanmakakeille (*Macaca fascicularis*) annoksina, jotka olivat verrattavissa kliinisissä tutkimuksissa käytettyihin annoksiin, antoon ei liittynyt urosten tai naaraiden hedelmällisyyden heikentymistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Hevosen anti-humaani-T-lymfosyytti-immunoglobuliinilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Koska mahdollisia haittavaikutuksia saattaa ilmetä (kuten heitehuimausta, kouristuskohtauksia, sekavuustiloja ja pyörtymistä), ajettaessa ja koneita käytettäessä on noudatettava varovaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia (esiintyi yli 10 %:lla potilaista) ovat infektiot, neutropenia, seerumitauti, päänsärky, hypertensio, ripuli, ihottuma, nivelkipu, kuume, vilunväristykset, kipu, turvotus ja poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset (ks. kohta 4.4). Haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon, on raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

Tarttuvia taudinaiheuttajia koskevat turvallisuustiedot, ks. kohta 4.4.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset MedDRA:n elinjärjestelmien ja suositeltujen termien mukaisesti.

Huomautus: Yleisyysluokat on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa alenevan vakavuuden mukaisessa järjestyksessä.

Taulukko 2 Haittavaikutukset				
Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Yleisyys tuntematon
Infektiot	Infektio, paikallinen infektio	Sepsis, <i>Herpes simplex</i>		Virushepatiitti, Epstein-Barrin virus, sytomegalovirusinfektio
Veri ja imukudos	Neutropenia	Hemolyysi, leukopenia, lymfadenopatia	Trombosytopenia	Pansytopenia, granulositytopenia, hemolyyttinen anemia, anemia, eosinofilia
Immuunijärjestelmä	Seerumitauti		Anafylaktinen reaktio	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyperglykemia		
Psyykkiset häiriöt			Kiihtymys	Sekavuustila, desorientaatio
Hermosto	Päänsärky	Kouristus, pyörtyminen, parestesia, heitehuimaus		Enkefaliitti, dyskinesia, vapina
Silmät			Silmäkuoppaa ympäröivä turvotus	
Sydän		Bradykardia, takykardia		Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Hypertensio	Hypotensio, tromboflebiitti		Vaskuliitti, lonkkalaskimon tukos, syvä laskimotromboosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Pleuraeffuusio, dyspnea, epistaksis, yskä		Laryngospasmi, keuhkopöhö, apnea, orofaryngeaalinen kipu, hikka

Taulukko 2 Haittavaikutukset				
Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Yleisyys tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Maha-suolikanavan verenvuoto, vatsakipu, ylävatsakipu, oksentelu, stomatiitti, pahoinvointi		Maha-suolikanavan perforaatio, suukipu
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Kutina, nokkosihottuma	Allerginen dermatiitti	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, yöhikoilu, liikahikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Lihaskipu, selkäkipu		Lihaskrampit, kylkikipu, raajakipu
Munuaiset ja virtsatiet		Proteinuria		Akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisvaltimon tromboosi, munuaisten suurentuminen
Synnynäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt				Aplasia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Turvotus, kuume, kipu, vilunväristykset	Rintakehän kipu, huonovointisuus	Infuusiokohdan punoitus	Infuusiokohdan turvotus, infuusiokohdan kipu, astenia
Tutkimukset	Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset	Poikkeavat munuaisten toimintakokeiden tulokset		
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot				Munuaisten repeämä, valtimo-laskimofistelin tromboosi, haavan avautuminen

Pediatriiset potilaat

Eri tutkimusmalleilla toteutettujen julkaistujen tutkimusten tiedot viittaavat siihen, että Atgam-valmisteen turvallisuus aplastista anemiaa sairastavilla pediatriisilla potilailla on samankaltainen kuin aikuisilla, kun hoidossa käytettävä annostus on verrattavissa aikuisten annostukseen ja hoidon kesto on sama.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Atgam-valmisteen biologisen luonteen takia on odotettavissa, että suurin siedetty annos vaihtelee eri potilailla.

Suurinta terapeutista annosta ei ole selvitetty, joten Atgam-valmisteen yliannostusta ei ole määritetty selkeästi. Jotkut aplastista anemiaa sairastavat potilaat ovat saaneet enintään 21 annosta ylimääräisenä vuoropäivähoitona toisten 14 päivän ajan. Toksikologisia oireita ei ilmennyt enemmän näillä annostuksilla; potilaan tarkkaa seuranta suositellaan.

Akuutin myrkytyksen oireita tai myöhäisiä jälkiseurauksia ei havaittu, kun Atgam-valmisteella hoidetulle yhdelle munuaisensiirtopotilaalle annettiin 7 000 mg:n kerta-annos.

Tunnettua vastaläkettä ei ole. Hoidon on oltava oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA03

Vaikutusmekanismi

Atgam koostuu vasta-aineista, jotka sitoutuvat useisiin erilaisiin proteiineihin lymfosyyttien pinnalla. Lisäksi Atgam sitoutuu granulosyytteihin, verihituleisiin ja luuydinsoluihin. Atgam-valmisteen indusoiman immunosuppression mekanismi ei ole selvillä. Julkaistut tiedot viittaavat siihen, että ensisijainen mekanismi on verenkierron lymfosyyttien, suurimmalta osin T-lymfosyyttien, vaje. Lymfosyyttien vaje voi johtua komplementtirippuvaisesta hajoamisesta ja/tai aktivaation indusoimasta apoptoosista. Lisäksi immunosuppressiota voi edesauttaa vasta-aineiden sitoutuminen lymfosyytteihin, mikä johtaa osittaiseen aktivaatioon ja T-lymfosyyttien anergian induktioon.

Atgam-hoidon mekanismi aplastisen anemian hoidossa johtuu sen immunosuppressiivisista vaikutuksista. Lisäksi Atgam stimuloi suoraan hemotopoeettisten kantasolujen kasvua ja hematopoeettisten kasvutekijöiden vapautumista; näitä kasvutekijöitä ovat esimerkiksi interleukiini 3 ja granulosyytti-makrofagikasvutekijä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Atgam-valmisteen käyttö kohtalaisen ja vaikean aplastisen anemian hoidossa perustuu viiteen kliiniseen tutkimukseen ja julkaistuihin raportteihin.

Atgam-valmistetta arvioitiin 5 kliinisessä tutkimuksessa, joihin rekrytoitiin yhteensä 332 potilasta, joilla oli aplastinen anemia ja jotka voitiin arvioida tehon suhteen. Näihin kuului potilaita, joiden aplastisen anemian syy oli idiopaattinen tai oletettavasti immunologinen, syy oli sekundaarinen, kuten hepatiitin jälkeinen, raskaus, kohtauksittainen yöllinen hemoglobiuria, ja muut syyt. Näistä 252 potilasta hoidettiin Atgam-valmisteella 160 mg/kg, joka annettiin yhtä suurina annoksina 4 tai 8 tai 10 vuorokauden aikana; 115 potilasta (46 %) sai Atgam-valmistettä ainoana immunosuppressiivisena valmisteena, kun taas 137 potilaalle (54 %) annettiin samanaikaisesti siklosporiinia (CsA).

Vasteluvut yksittäisissä tutkimuksissa vaihtelivat välillä 39–68 %, ja suuremmat vasteluvut nähtiin uudemmissa tutkimuksissa, joissa käytettiin CsA:ta (katso taulukko 3). Potilailla, joilla oli aplastinen

anemia, jonka syyn tiedettiin tai epäiltiin olevan immunogeeninen, ja joille luuydinsiirto ei soveltunut, Atgam-hoito sai joissain tapauksissa aikaan osittaisen tai täydellisen hematologisen toipumisen ja pidensi elinaikaa.

160 mg/kg (kokonaisannos) annettuna 8 tai 10 vuorokauden aikana

Tutkimus 3-197, Tutkimus 3-198, Tutkimus 5000

Kolmessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jotka toteutettiin 1980-luvulla, 115 arvioitavissa olevaa potilasta, joilla oli kohtalainen (Tutkimus 3-197 ja Tutkimus 5000) tai vaikea (kaikki kolme tutkimusta) aplastinen anemia, ja joille luuydinsiirto ei soveltunut, annettiin eATG:tä 160 mg/painokilo 8 vuorokauden tai 10 vuorokauden ajan; potilaiden ikä oli 1–76 vuotta. eATG:llä hoidetuilla potilailla hematologinen vasteluku oli 39–52 % näissä kolmessa tutkimuksessa ja elossaololuvut olivat 50 % tai enemmän. Lisätietoja on taulukossa 3.

160 mg/kg (kokonaisannos) annettuna 4 vuorokauden aikana

(Scheinberg 2009)

Yhteensä 77 potilasta, joilla oli vaikea aplastinen anemia ja joiden ikä oli 4–78 vuotta, osallistui prospektiiviseen, satunnaistettuun tutkimukseen, jossa vertailtiin eATG-, siklosporiini (CsA)- ja sirolimuusihoitoa tavanomaiseen immunosuppressiiviseen eATG- ja CsA-hoitoon.

Kolmekymmentäviisi potilasta sai eATG:tä, CsA:ta ja sirolimuusia ja 42 potilasta tavanomaista eATG- ja CsA-hoitoa. Laskimonsisäistä eATG:tä annettiin 40 mg/painokilo/vrk 4 vuorokauden ajan ja CsA:ta annettiin 10 mg/painokilo/vrk (15 mg/kg/vrk alle 12-vuotiailla lapsilla) 6 kuukauden ajan. Satunnaistamisen perusteella suun kautta annettavaa sirolimuusia annettiin aikuisille 2 mg/vrk tai lapsille (alle 40 kg) 1 mg/m²/vrk 6 kuukauden ajan. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli hematologinen vasteluku 3 kuukauden kohdalla. Hematologiseksi vasteeksi määriteltiin se, että vaikean aplastisen anemian (SAA) kriteerit eivät enää täytyneet.

Kun kunkin hoitoryhmän 30:lle arvioitavissa olevalle potilaalle oli tehty suunniteltu väliaikainen analyysi, potilaiden ottaminen eATG-CsA-sirolimuusiryhmään lopetettiin, koska ehdollinen voimallahypoteesin hylkäämistä varten oli alle 1 %. Kokonaisvasteluku 3 kuukauden kohdalla oli 37 % eATG-CsA-sirolimuusiryhmässä ja 57 % eATG-CsA-ryhmässä ja 6 kuukauden kohdalla 51 % eATG-CsA-sirolimuusiryhmässä ja 62 % eATG-CsA-ryhmässä. Potilaiden kokonaiselossaololuku 3 vuoden kohdalla oli 97 % eATG-CsA-sirolimuusiryhmässä ja 90 % eATG-CsA-ryhmässä. Lisätietoja on taulukossa 3.

(Scheinberg 2011)

Yhteensä 120 potilasta, jotka eivät olleet saaneet hoitoa aiemmin (60 potilasta kussakin hoitoryhmässä) ja joilla oli vaikea aplastinen anemia ja joiden ikä oli 2–77 vuotta, satunnaistettiin saamaan joko eATG:tä 40 mg/painokilo/vrk 4 vuorokauden ajan tai kanin antitymosyyttiglobuliinia (rATG) 3,5 mg/kg/vrk 5 vuorokauden ajan. Kussakin hoitoryhmässä annettiin myös CsA:ta 10 mg/kg/vrk (15 mg/kg/vrk alle 12-vuotiaille lapsille) jaettuina annoksina 12 tunnin välein vähintään 6 kuukauden ajan. Annosta säädettiin niin, että minimipitoisuus veressä oli 200–400 ng/ml. Ensisijainen päätetapahtuma oli hematologinen vaste 6 kuukauden kohdalla. Hematologiseksi vasteeksi määriteltiin se, että vaikean aplastisen anemian kriteerit eivät enää täytyneet.

Havaittu hematologinen vasteluku 6 kuukauden kohdalla puolsi eATG:n käyttöä rATG:hen verrattuna (68 % eATG:llä, 37 % rATG:llä, [p < 0,001]). Kokonaiselossaololuku 3 vuoden kohdalla erosi merkitsevästi näissä kahdessa hoitoryhmässä: elossaololuku oli 96 % eATG-ryhmässä ja 76 % rATG-ryhmässä (p = 0,04), kun tiedot sensuroitiin kantasolusiirron aikaan, ja 94 % eATG-ryhmässä ja 70 % rATG-ryhmässä (p = 0,008), kun kantasolusiirtotapahtumia ei sensuroitu. Lisätietoja on taulukossa 3.

Taulukko 3. Kliiniset avaintutkimukset, joissa tutkittiin Atgam-valmistetta aplastisen anemian hoidossa*						
Tutkimus	eATG + vertailuvalmiste tai muu hoito	Analysoitujen tutkittavien määrä	Vasteluku % (pääte-tapahtuma)^a	P-arvo	Elossaololuku (ajankohta)	P-arvo
160 mg/kg (kokonaisannos) annettuna 8 vuorokauden tai 10 vuorokauden aikana						
Tutkimus 3-197 (20 mg/kg 8 vuorokauden ajan)	eATG	21	47 % ^b /52 % ^c (3 kk)	< 0,01 ^b / < 0,01 ^c	62 % ^d (12 kk)	–
	Vain tukihoido	20	6 % ^b /0 % ^c (3 kk)			
Tutkimus 3-198 (16 mg/kg 10 vuorokauden ajan)	eATG + OXY + luuydininfuusio	23	43 % ^b / 39 % ^c (3 kk)	Ei raportoitu	83 % (12 kk)	= 0,14
	eATG + OXY	18	44 % ^b / 39 % ^c (3 kk)		59 % (12 kk)	
Tutkimus 5000 (20 mg/kg 8 vuorokauden ajan)	eATG + androgeeni	26	42 % (6 kk)	> 0,9	55 % ^e (24 kk)	= 0,65
	eATG + lumelääke	27	44 % (6 kk)		50 % ^e (24 kk)	
160 mg/kg (kokonaisannos) annettuna 4 vuorokauden aikana						
Scheinberg 2009	eATG + CsA + sirolimuusi	35	51 % (6 kk)	Ei raportoitu	97 % (36 kk)	= 0,30 (log-rank-testi)
	eATG + CsA	42	62 % (6 kk)		90 % (36 kk)	
Scheinberg 2011	eATG + CsA	60	68 % (6 kk)	< 0,001	96 % ^g /94 % ^h (36 kk)	= 0,04 ^g / = 0,008 ^h
	rATG ^f + CsA	60	37 % (6 kk)		76 % ^g /70 % ^h (36 kk)	

Lyhenne: OXY = oksimetoloni.

* Nämä kliiniset tutkimukset suoritettiin vuosina 1979–2010.

^a Hematologinen vaste määriteltiin eri tavalla eri tutkimuksissa; luottamusvälit on lisätty, jos ne olivat saatavilla.

^b Toimeksiantajan arvioima vaste.

^c Tutkijan arvioima vaste.

^d Tämä arvioitu elossaololuku perustuu niihin 21 tutkittavaan, jotka satunnaistettiin saamaan eATG:tä, sekä vielä 11 tutkittavaan, jotka saivat eATG:tä verrokkiryhmästä pois vaihtamisen jälkeen.

^e Vain potilaat, joilla oli vaikea aplastinen anemia.

^f CsA-hoito lopetettiin 6 kuukauden kohdalla rATG-ryhmässä.

^g Kantasolusiirron saaneiden tutkittavien tiedot sensuroitiin.

^h Kantasolusiirron saaneiden tutkittavien tietoja ei sensuroitu.

Hevosen IgG:tä vastaan kohdistuva vasta-aine arvioitiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, jotka suoritettiin munuaissiirron saaneilla potilailla, joita hoidettiin Atgam-valmisteella; 9–37 %:lla hoidetuista potilaista näkyi havaittavissa olevia määriä hevosen IgG:tä vastaan kohdistuvia vasta-aineita. Hevosen vasta-aineeseen kohdistuvien vasta-aineiden muodostumisen esiintyvyys aplastista anemiaa sairastavilla potilailla ja niiden neutralointikyky on tuntematon ja sen kliinistä merkitystä ei ole määritetty.

Pediatriset potilaat

Eri tutkimusasetelmilla toteutettujen julkaistujen tutkimusten tiedot viittaavat siihen, että Atgam-valmisteen teho aplastista anemiam sairastavilla pediatriisilla potilailla on samankaltainen kuin aikuisilla, kun hoidossa käytettävä annostus on verrattavissa aikuisten annostukseen ja hoidon kesto on sama.

Erityisluvallisesta käytöstä saatujen tietojen perusteella hematologista vastetta ei kuitenkaan välttämättä saavuteta yhtä usein hyvin vaikeaa aplastista anemiam sairastavilla 2–11 vuoden ikäisillä lapsilla verrattuna hyvin vaikeaa aplastista anemiam sairastaviin sitä vanhempiin lapsiin tai aikuispotilaisiin.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Kun Atgam-valmistetta infusoitiin 10–15 mg/painokilo/vrk, hevosen immunoglobuliinin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (n = 27 munuaisensiirtopotilasta) oli 727 ± 310 mikrog/ml.

Eliminaatio

Hevosen anti-humaani-T-lymfosyytti-immunoglobuliinin puoliintumisaika infuusion jälkeen oli $5,7 \pm 3,0$ vuorokautta yhdessä saajaryhmässä. Puoliintumisaajan vaihtelualue oli 1,5–13 vuorokautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä hedelmällisyyttä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Hevosen anti-humaani-T-lymfosyytti-immunoglobuliinilla ei ole tehty karsinogeenisuutta ja pre- ja postnataalista kehitystä koskevia tutkimuksia.

Raskaus

Atgam ei ollut alkiotoksinen, sikiötoksinen tai teratogeeninen rotilla käytettäessä samankaltaisia annoksia kuin ihmisillä. Apinoilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa Atgam oli alkiotoksinen ja sikiötoksinen. Toksisia vaikutuksia havaittiin emolle aiheutuneen toksisuuden yhteydessä (Atgam-annoksella 20 mg/kg/vrk, kun emon kuolemia ilmeni annoksella 40 mg/kg/vrk). Sikiökuolemia ilmeni emoilla, joille annettiin hoitoa organogeneesin ensimmäisen vaiheen aikana, mutta ei emoilla, joille annettiin hoitoa organogeneesin jälkimmäisen vaiheen aikana. Emon ja sikiöiden kuolemien katsottiin johtuvan emon anemiasta, jonka syynä oli ihmisiltä puuttuva punasoluantigeeni. Siksi tämän toksisuuden ei katsottu olevan oleellinen ihmisen sikiön kehitykselle.

Imetys

Eläinkokeissa Atgam-valmistetta ei havaittu määritysrajan saavuttavina pitoisuuksina imettävien jaavanmakakien rintamaidossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glysiini

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Suolahappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamattomat ampullit

2 vuotta.

Kemiallinen ja fysikaalinen stabiilisuus käytössä on osoitettu 24 tunnin ajan 25 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti, ellei avaus- ja laimennusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Jos sitä ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Avaamattomat ampullit

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3 ja 6.6.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

5 ml konsentraattia liuosta varten ampullissa (tyypin 1 lasia).
Pakkauskoko: 5 ampullia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ohjeet laimennukseen

Laimennettuna vain laskimoon.

Atgam-valmistetta ei saa ravistaa laimennettuna eikä laimentamattomana, koska se voi aiheuttaa runsasta vaahtoamista ja/tai proteiinin denaturoitumista. Atgam on laimennettava ennen infuusiota kääntämällä steriilin liuoksen säiliö ylösalaisin niin, että laimennettu Atgam ei pääse kosketuksiin säiliössä olevan ilman kanssa.

Lisää Atgam-valmisteen kokonaisvuorokausiannos ylösalaisin käännettyyn pulloon tai pussiin, jossa on jotakin alla luetelluista steriileistä liuoksista:

- 0,9-prosenttinen natriumkloridiliuos
- glukoosiliuos/natriumkloridiliuos:
 - 50 mg/ml (5 %) glukoosia 0,45-prosenttisessa (4,5 mg/ml) natriumkloridiliuoksessa
 - 50 mg/ml (5 %) glukoosia 0,225-prosenttisessa (2,25 mg/ml) natriumkloridiliuoksessa.

Atgam-valmisteen mahdollisen sakkautumisen takia sitä ei ole suositeltavaa laimentaa pelkästään glukoosiliuoksella (ks. kohta 6.2).

Laimennettua liuosta on käännettävä tai pyöriteltävä hellävaroen, jotta se sekoittuu perusteellisesti.

Laimennetun Atgam-valmisteen suositeltu pitoisuus on 1 mg/ml 0,9-prosenttisessa natriumkloridiliuoksessa. Atgam-valmisteen pitoisuus liuoksessa saa olla enintään 4 mg/ml.

Laimennetun Atgam-valmisteen on annettava lämmettä huoneenlämpöiseksi (20 °C - 25 °C) ennen infuusiota. Infuusiotilavuus voi olla 250–500 ml. Atgam on annettava suurivirtauksiseen keskuslaskimoon letkusuodattimen (0,2–1,0 mikronia) läpi.

Letkusuodatinta (ei toimiteta mukana) on käytettävä kaikissa Atgam-infuusioissa, jotta potilaalle ei anneta liukenematonta ainetta, jota voi muodostua valmisteeseen säilytyksen aikana.

Liuos on suositeltavaa käyttää heti laimennuksen jälkeen. Laimennettua Atgam-valmistettä on säilytettävä huoneenlämmössä (20 °C - 25 °C), jos sitä ei käytetä välittömästi. Laimennetun liuoksen kokonaissäilytysaika saa olla enintään 24 tuntia (infuusioaika mukaan lukien).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti, jos avaus- ja laimennusmenetelmä ei poista mikrobikontaminaation riskiä.

Atgam on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värjäytymien varalta ennen antoa. Atgam voi olla läpinäkyvä tai hiukan opalisoiva, väritön tai vaaleanpunertava tai vaaleanrusehtava, ja siihen voi muodostua hiukan rakeista tai hiutaleista sakkaa säilytyksen aikana.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37827

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.4.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.10.2022