

PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Atgam 50 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 50 mg anti-human T-lymfocytimmunglobulin, häst (eATG).

Varje 5 ml ampull innehåller 250 mg eATG.

Renat, koncentrerat, sterilt gammaglobulin, främst monomeriskt IgG från hyperimmunt serum från hästar immuniserade med humana tymuslymfocyter.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Genomskinlig till lätt opaliserande, färglös till ljusrosa eller ljusbrun steril vattenlösning som kan bilda en något kornig eller flockig fällning. Ska spädas före administrering.

Lösningens pH ligger mellan 6,4 och 7,2 och osmolaliteten är ≥ 240 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Atgam är avsett för vuxna och barn från 2 års ålder för behandling av förvärvad måttlig till svår aplastisk anemi med känd eller misstänkt immunologisk etiologi. Atgam ges som en del av traditionell immunsuppressiv behandling hos patienter som inte lämpar sig för hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) eller för vilka det inte finns någon lämplig hematopoetisk stamcellsdonator (HSC-donator).

4.2 Dosering och administreringsätt

Atgam ska endast användas av läkare med erfarenhet av immunsuppressiv behandling. Behandling ska ske på sjukhus med adekvat laboratorieutrustning, lämpligt utbildad personal och understödjande medicinska resurser.

Dosering

Vuxna och barn från 2 års ålder

Doseringsrekommendationerna är baserade på kroppsvikt.

Rekommenderad dos är totalt 160 mg/kg kroppsvikt, givet som en del av traditionell immunsuppressiv behandling enligt något av följande (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1):

- 16 mg/kg kroppsvikt/dag i 10 dagar
- 20 mg/kg kroppsvikt/dag i 8 dagar
- 40 mg/kg kroppsvikt/dag i 4 dagar.

Övervakning och hantering av biverkningar

Patienter ska noga övervakas under och efter behandlingen med avseende på biverkningar.

Rekommendationer om övervakning och hantering av biverkningar återfinns i tabell 1. Behandling av biverkningar ska sättas in i enlighet med lokala riktlinjer.

| Tabell 1. Rekommendationer om övervakning och hantering av biverkningar | |
|--|---|
| Biverkning | Rekommendationer om övervakning och hantering |
| Anafylaxi, inklusive andnöd | För att identifiera patienter med störst risk för systemisk anafylaxi rekommenderas starkt att hudtester utförs på potentiella patienter innan behandling inleds, i synnerhet om patienten är atopisk. Patienterna ska övervakas noga för anafylaxi, inklusive andnöd, och behandlingen avbrytas vid anafylaxi (se avsnitt 4.4). |
| Cytokinfrisättningssyndrom (CRS) | Om CRS tillstöter ska utsättning av behandlingen övervägas (se avsnitt 4.4). |
| Trombocytopeni och neutropeni | Om det finns tecken på svår och ihållande trombocytopeni eller neutropeni ska utsättning av behandlingen övervägas (se avsnitt 4.4). |

Särskilda populationer

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Inga specifika kliniska studier har utförts för att utvärdera effekten av nedsatt njur- eller leverfunktion på Atgams farmakokinetik.

Pediatrik population

Tillgänglig information för barn under 18 år finns i avsnitt 4.8 och 5.1.

Äldre (> 65 år)

Klinisk erfarenhet hos äldre patienter har inte visat några skillnader i behandlingssvar mellan äldre och yngre patienter. Ingen dosjustering rekommenderas därför för äldre patienter.

Administreringssätt

Atgam är avsett för intravenös användning och ska helst administreras via en central ven med högt flöde.

Premedicinering

Premedicinering med kortikosteroider och antihistaminer rekommenderas före infusion med Atgam i enlighet med lokala behandlingsriktlinjer. Även febernedsättande läkemedel kan öka tolerabilitet för infusion av Atgam (se avsnitt 4.4).

Administrering

Atgam ska spädas före infusion och administreras med användning av lämplig aseptisk teknik (se avsnitt 6.3 och 6.6).

Utspätt Atgam ska vara rumstempererad (20 °C–25 °C) före infusion. Atgam ska administreras i en central ven med högt flöde genom ett in line-filter (0,2-1,0 mikromillimeter). Ett in line-filter (medföljer inte) måste alltid användas vid infusion av Atgam för att förhindra administrering av olösliga ämnen som kan bildas under förvaring. Användning av vener med högt flöde minskar risken för flebit och trombos.

Rekommenderad infusionstid för dosen 40 mg/kg är 12 till 18 timmar. Atgam får inte infunderas under mindre än 4 timmar. Ökad infusionstid kan minska biverkningar. Patienten ska kontinuerligt observeras under och efter infusionen med avseende på eventuella allergiska reaktioner (se avsnitt 4.4 och 4.8). Efter administrering rekommenderas att den intravenösa katetern genomspolas.

Infusionsvolymen av den utspädda lösningen ska ta hänsyn till faktorer som patientens hemodynamiska status, ålder och vikt.

Samtidig immunsuppressiv behandling

Atgam administreras i de flesta fall med ciklosporin A.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot något annat gammaglobulinpreparat från häst.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Särskilda överväganden vid infusion av Atgam

Atgam ska administreras i en central ven med högt flöde genom ett in line-filter (medföljer inte). Atgam får inte infunderas under mindre än 4 timmar. Ökad infusionstid kan minska biverkningar. Patienten ska kontinuerligt observeras under och efter infusionen med avseende på eventuella allergiska reaktioner (se avsnitt 4.8).

Infektion

Beroende på sjukdomens beskaffenhet och Atgams immunsuppressiva effekter är opportunistiska infektioner (bakteriella infektioner och svampinfektioner) mycket vanliga. Sepsis har också rapporterats. Infektionsrisken ökar när Atgam kombineras med andra immunsuppressiva läkemedel. Det finns en ökad risk för virusreakivering (t.ex. cytomegalovirus [CMV], Epstein-Barrvirus [EBV], herpes simplexvirus [HSV]). Patienten ska övervakas noggrant för tecken på infektion och behandling ska sättas in i enlighet med lokala riktlinjer.

Immunmedierade reaktioner

Sällsynta fall av allvarliga immunmedierade reaktioner har rapporterats vid användning av Atgam. Kliniska tecken associerade med anafylaxi, andra infusionsrelaterade reaktioner, serumsjuka och associerade symtom som hudutslag, artralgi, feber, frossa och smärta har rapporterats (se avsnitt 4.8).

En systemisk reaktion såsom ett generaliserat hudutslag, takykardi, dyspné, hypotoni eller anafylaxi utesluter all ytterligare administrering av Atgam.

Premedicinering med kortikosteroider och antihistaminer rekommenderas före infusion av Atgam (se avsnitt 4.2 och 4.5). Även febernedsättande läkemedel kan ges för att öka tolerabiliteten för infusionen med Atgam.

Cytokinfrisättningsyndrom

Det finns en potentiell risk för cytokinfrisättningsyndrom som kan vara dödligt (se avsnitt 4.2).

Anafylaxi/hudtest

För att identifiera dem med störst risk för systemisk anafylaxi, särskilt atopiska patienter, rekommenderas **starkt** att utföra hudtester på potentiella patienter innan behandling påbörjas. Ett traditionellt och vedertaget tillvägagångssätt är att i första hand använda epikutantestning med utspätt Atgam. Om ingen hudreaktion ses tio minuter efter applicering kan man fortsätta med ett intradermalt test med Atgam i 0,02 ml koksaltlösning (1:1000 v/v) med en separat kontrollinjektion av koksaltlösning med liknande volym. Avläs resultatet efter 10 minuter. En hudreaktion vid injektionsstället för Atgam ≥ 3 mm i diameter jämfört med injektionsstället för kontrollen med saltlösning (eller ett positivt pricktest) tyder på klinisk känslighet och en ökad risk för en systemisk allergisk reaktion.

Det prediktiva värdet för detta test är inte kliniskt bevisat. Allergiska reaktioner kan även förekomma hos patienter med negativt hudtest. Hudtester utförda enligt ovan kan dessutom inte förutsäga framtida serumsjuka. Vid lokalt positivt hudtest för Atgam ska alternativa behandlingsformer nogt övervägas. Nyttå–riskförhållandet måste utvärderas nogt. Om behandling med Atgam bedöms lämplig efter ett lokalt positivt hudtest ska behandling ges i en miljö där livsuppehållande intensivvårdsutrustning finns att tillgå omgående, och en läkare med erfarenhet av behandling av potentiellt livshotande allergiska reaktioner närvarar (se avsnitt 4.2).

Trombocytopeni och neutropeni

Behandling med Atgam kan förvärra trombocytopeni och neutropeni (se avsnitt 4.2).

Njur- och leverfunktionsvärden

Hos patienter med aplastisk anemi och andra hematologiska abnormaliteter som har fått Atgam har onormala lever- och njurfunktionsvärden observerats.

Samtidig användning av vaccin

Säkerhet och effektivitet för immunisering med vacciner och behandling med Atgam har inte studerats. Vaccination rekommenderas inte under behandling med Atgam eftersom vaccinetts effektivitet kan minska. Förskrivarinformationen för respektive vaccin ska konsulteras för att fastställa lämpligt vaccinationsintervall i förhållande till immunsuppressiv behandling.

Hjälpämnen

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per total dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Inför administrering kan Atgam ytterligare beredas med natriumhaltiga lösningar (se avsnitt 6.6). Detta ska beaktas i förhållande till det totala dagliga intaget från alla källor som administreras till patienten.

Överförbara agens

Atgam framställs ur hästplasma och i processen används även reagenser med ursprung i humant blod.

I Atgams tillverkningsprocess används effektiva steg för att inaktivera/avlägsna virus. Dessa steg i tillverkningen har (med hjälp av virologiska tester) bekräftats avlägsna ett stort antal både humana blodburna virus och hästvirus. Testerna täcker det fullständiga virusspektrumet; från små, icke höljeförsedda virus såsom parvovirus och hepatit A, till stora höljeförsedda virus såsom herpes simplexvirus. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas vid administrering av läkemedel framställda av häst- eller humant blod. Detta gäller även nya, hittills okända virus och andra patogener.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

När dosen kortikosteroider och andra immunsuppressiva läkemedel trappas ned kan vissa tidigare maskerade reaktioner på Atgam uppträda. Under dessa förhållanden ska patienter observeras noggrant under och efter behandling med Atgam.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av anti-human T-lymfocytimmunglobulin, häst, hos gravida kvinnor. Utfallet av graviditeter kan inte fastställas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Dessa effekter bedöms inte vara relevanta för människor.

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Atgam under graviditet.

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under och upp till 10 veckor efter avslutad behandling.

Amning

Det är okänt om anti-human T-lymfocytimmunglobulin, häst, utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga toxikologiska djurdata har inte visat att anti-human T-lymfocytimmunglobulin, häst, utsöndras i bröstmjolk (se avsnitt 5.3). Eftersom en risk för det ammade barnet inte kan uteslutas måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Atgam efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Administrering av anti-human T-lymfocytimmunglobulin, häst, till krabmakak (*Macaca fascicularis*), vid doser jämförbara med dem som använts i kliniska studier, förknippades inte med försämrad kvinnlig eller manlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier vad gäller effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har genomförts. Anti-human T-lymfocytimmunglobulin, häst, har en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Mot bakgrund av de potentiella biverkningarna som kan förekomma (t.ex. yrsel, kramper, förvirringstillstånd, synkope) ska försiktighet iaktas vid framförande av fordon eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna från kliniska studier (förekommande hos mer än 10 % av patienter) är infektioner, neutropeni, serumsjuka, huvudvärk, hypertoni, diarré, hudutslag, artralgi,

feber, frossa, smärta, ödem och onormala leverfunktionsvärden (se avsnitt 4.4). Biverkningar listade som okänd frekvens rapporterades efter marknadsintroduktion.

Säkerhetsinformation avseende överförbara agens finns i avsnitt 4.4.

Biverkningar i tabellform

I nedanstående tabell listas biverkningar enligt MedDRA:s organsystem och terminologi.

Obs! Frekvenser definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvens efter fallande allvarlighetsgrad.

| Tabell 2 Biverkningar | | | | |
|---|----------------------------------|--|-----------------------|---|
| Organsystem | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Ingen känd frekvens |
| Infektioner och infestationer | Infektion, lokaliserad infektion | Sepsis, herpes simplex | | Virushepatit, Epstein-Barrvirus, cytomegalovirus infektion |
| Blodet och lymfsystemet | Neutropeni | Hemolys, leukopeni, lymfadenopati | Trombocytopeni | Pancytopeni, granulocytopeni, hemolytisk anemi, anemi, eosinofili |
| Immunsystemsjukdomar | Serumsjuka | | Anafylaktisk reaktion | |
| Metabolism och nutrition | | Hyperglykemi | | |
| Psykiatriska sjukdomar | | | Agitation | Förvirringstillstånd, desorientering |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk | Kramper, synkope, parestesi, yrsel | | Encefalit, dyskinesi, tremor |
| Ögon | | | Periorbitalt ödem | |
| Hjärtsjukdomar | | Bradykardi, takykardi | | Kronisk hjärtsvikt |
| Vaskulära sjukdomar | Hypertoni | Hypotoni, tromboflebit | | Vaskulit, ocklusion i höftvenen, djup ventrombos |
| Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar | | Pleurautgjutning, dyspné, näsblödning, hosta | | Struphuvudspasm, lungödem, apné, smärta i orofarynx, hicka |

| Tabell 2 Biverkningar | | | | |
|---|-------------------------------|--|-----------------------------|--|
| Organsystem | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Ingen känd frekvens |
| Magtarmkanalen | Diarré | Gastrointestinal blödning, buksmärta, smärta i övre delen av buken, kräkningar, stomatit, illamående | | Gastrointestinal perforation, oral smärta |
| Sjukdomar i hud och subkutan vävnad | Hudutslag | Klåda, urtikaria | Allergisk dermatit | Toxisk epidermal nekrolys, nattliga svettningar, hyperhidros |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Artralgi | Myalgi, ryggsmärta | | Muskelstelhet, flanksmärta, smärta i extremitet |
| Njur- och urinvägssjukdomar | | Proteinuri | | Akut njursvikt, renal artär-trombos, förstorad njure |
| Medfödda och/eller genetiska störningar | | | | Aplasi |
| Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe | Ödem, feber, smärta, frossa | Bröstmärta, sjukdomskänsla | Erytem vid infusionsstället | Svullnad vid infusionsstället, smärta vid infusionsstället, asteni |
| Utredningar | Onormala leverfunktionsvärden | Onormala njurfunktionsvärden | | |
| Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer | | | | Njurruptur, arteriovenös fisteltrombos, såröppning |

Pediatriisk population

Data från publicerade studier med olika studieupplägg tyder på att säkerheten av Atgam för pediatrika patienter med aplastisk anemi liknar den för vuxna, vid doser jämförbara med dem som använts till vuxna under liknande behandlingstider.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret

4.9 Överdoser

Högsta tolererade dos Atgam kan förväntas variera mellan patienter på grund av läkemedlets biologiska egenskaper.

En högsta terapeutisk dos har inte fastställts och därmed har definitionen av överdosering med Atgam inte tydligt definierats. Vissa patienter med aplastisk anemi har fått upp till 21 doser som tilläggsbehandling varannan dag i ytterligare 14 dagar. Ingen ökad incidens av toxikologiska manifestationer sågs med någon av dessa behandlingsregimer, men noggrann övervakning av patienten rekommenderas.

Inga tecken på akut intoxikation eller sena följsymtom har observerats med en engångsdos på 7 000 mg hos en njurtransplanterad patient behandlad med Atgam.

Det finns ingen känd antidot. Behandlingen bör vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA03

Verkningsmekanism

Atgam består av antikroppar som binder till ett stort antal proteiner på ytan av lymfocyter. Atgam binder dessutom till granulocyter, trombocyter och benmärgsceller. Mekanismen bakom inducerad immunsuppression av Atgam har inte fastställts. Publicerade data tyder på att den primära mekanismen är minskningen av cirkulerande lymfocyter, med störst påverkan på T-lymfocyter. Lymfocytminskningen kan bero på komplementberoende lysis och/eller aktiveringsinducerad apoptos. Immunsuppression kan dessutom medieras av antikropparnas bindning till lymfocyter, vilket resulterar i partiell aktivering och induktion av anergi hos T-lymfocyter.

Mekanismen för behandling av aplastisk anemi med Atgam tillskrivs dess immunsuppressiva verkan. Atgam stimulerar dessutom direkt tillväxten av hematopoetiska stamceller samt frisättning av hematopoetiska tillväxtfaktorer såsom interlukin-3 och granulocyt-makrofagkolonistimulerande faktor.

Klinisk effekt och säkerhet

Användning av Atgam för behandling av måttlig till svår aplastisk anemi grundar sig på fem kliniska studier och publicerade rapporter.

Atgam utvärderades i 5 kliniska studier som innefattade totalt 332 patienter med aplastisk anemi som kunde utvärderas för effekt. Däribland fanns patienter som hade aplastisk anemi av idiopatisk eller förmodad immunologisk etiologi, sekundär etiologi inklusive hepatitlöst, graviditet, paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) och andra orsaker. Av dessa behandlades 252 patienter med Atgam 160 mg/kg vilket administrerades fördelat på lika stora doser under 4, 8 eller 10 dagar. 115 patienter (46 %) fick Atgam som enda immunsuppressiva medel medan CsA administrerades tillsammans med Atgam till 137 patienter (54 %).

Svarsfrekvensen i enskilda studier låg mellan 39 % och 68 % och de högre frekvenserna sågs i senare studier som inkluderade CsA (se tabell 3). Atgam har inducerat fall av partiell eller fullständig

hematologisk återhämtning och förbättrat överlevnaden hos patienter med aplastisk anemi av känd eller misstänkt immunologisk etiologi hos patienter som inte är lämpliga för benmärgstransplantation.

160 mg/kg (total dos) administrerat under 8 eller 10 dagar

Studie 3-197, studie 3-198, studie 5000

I tre kontrollerade kliniska studier som slutfördes på 1980-talet fick 115 utvärderingsbara patienter eATG 160 mg/kg kroppsvikt under 8 dagar eller 10 dagar. Patienterna hade måttlig (studie 3-197 och studie 5000) till svår (alla 3 studier) aplastisk anemi och var inte var lämpliga för benmärgstransplantation. Patienternas ålder var mellan 1-76 år. I dessa tre studier låg hematologisk svarsfrekvens hos eATG-behandlade patienter mellan 39 % och 52 % och överlevnadsfrekvensen var 50 % eller högre. Se tabell 3 för mer information.

160 mg/kg (total dos) administrerat under 4 dagar

(Scheinberg 2009)

Totalt 77 patienter med svår aplastisk anemi i åldern 4 till 78 år deltog i en prospektiv, randomiserad studie i vilken eATG/ciklosporin (CsA)/sirolimus jämfördes med traditionell immunsuppressiv behandling med eATG/CsA. Trettiofem patienter fick eATG/CsA/sirolimus och 42 patienter fick standardbehandling med eATG/CsA. Intravenöst eATG administrerades i dosen 40 mg/kg kroppsvikt/dag i 4 dagar och CsA gavs i dosen 10 mg/kg/dag (15 mg/kg/dag för barn under 12 år) under 6 månader. Baserat på randomisering gavs peroralt sirolimus 2 mg/dag till vuxna eller 1 mg/m²/dag till barn under 40 kg i 6 månader. Det primära effektmåttet i studien var hematologisk svarsfrekvens efter 3 månader, definierat som att inte längre uppfylla kriterier för SAA.

Efter en planerad interimanalys av 30 utvärderbara patienter i varje behandlingsarm, stängdes armen eATG/CsA/sirolimus eftersom den villkorliga styrkan för att förkasta nollhypotesen var mindre än 1 %. Total svarsfrekvens efter 3 månader var 37 % för eATG/CsA/sirolimus och 57 % för eATG/CsA, och efter 6 månader 51 % för eATG/CsA/sirolimus och 62 % för eATG/CsA. Total överlevnadsfrekvens efter 3 år var 97 % för patienter i behandlingsarmen med eATG/CsA/sirolimus och 90 % i behandlingsarmen med eATG/CsA. Se tabell 3 för mer information.

(Scheinberg 2011)

Totalt 120 behandlingsnaiva patienter (60 per arm) med svår aplastisk anemi, i åldern 2 till 77 år, randomiserades till att få antingen eATG i dosen 40 mg/kg kroppsvikt/dag i 4 dagar eller anti-tymocytglobulin från kanin (rATG) i dosen 3,5 mg/kg/dag i 5 dagar. I varje behandlingsarm ingick även CsA i dosen 10 mg/kg/dag (15 mg/kg/dag för barn under 12 år), givet i uppdelade doser var 12:e timme under minst 6 månader, med dosjustering för att bibehålla lägsta nivåer i blod på 200 till 400 ng/ml. Det primära effektmåttet var hematologiskt svar efter 6 månader, definierat som att inte längre uppfylla kriterier för svår aplastisk anemi.

Den observerade hematologiska svarsfrekvensen efter 6 månader talade för eATG jämfört med rATG (68 % respektive 37 % [$p < 0,001$]). Total överlevnadsfrekvens efter 3 år skiljde sig signifikant mellan de två behandlingsregimerna: 96 % i eATG-gruppen jämfört med 76 % i rATG-gruppen ($p = 0,04$) när data censurerade vid stamcellstransplantationstillfället, och 94 % respektive 70 % ($p = 0,008$) när stamcellstransplantationshändelser inte censurerades. Se tabell 3 för mer information.

| Tabell 3. Avgörande kliniska studier med Atgam för behandling av aplastisk anemi* | | | | | | |
|--|---|------------------------------------|--|----------------|---------------------------------------|----------------|
| Studie | eATG + komparator eller annan behandling | Antal analyserade patienter | Svarsfrekvens (effektmått)^a | p-värde | Överlevnadsfrekvens (tidpunkt) | p-värde |
| 160 mg/kg (total dos) administrerat under 8 eller 10 dagar | | | | | | |
| Studie 3-197 | eATG | 21 | 47 % ^b /52 % ^c (3 mån.) | | 62 % ^d (12 mån.) | Inte relevant |

| Tabell 3. Avgörande kliniska studier med Atgam för behandling av aplastisk anemi* | | | | | | |
|--|---|------------------------------------|--|---|---|---|
| Studie | eATG + komparator eller annan behandling | Antal analyserade patienter | Svarsfrekvens (effektmått)^a | p-värde | Överlevnadsfrekvens (tidpunkt) | p-värde |
| (20 mg/kg i 8 dagar) | Endast stödjande behandling | 20 | 6 % ^b /0 % ^c (3 mån.) | <0,01 ^b /<0,01 ^c | | |
| Studie 3-198 | eATG + OXY + benmärgsinfusion | 23 | 43 % ^b /39 % ^c (3 mån.) | Ej rapporterad | 83 % (12 mån.) | =0,14 |
| (16 mg/kg i 10 dagar) | eATG + OXY | 18 | 44 % ^b /39 % ^c (3 mån.) | | 59 % (12 mån.) | |
| Studie 5000 | eATG + androgen | 26 | 42 % (6 mån.) | >0,9 | 55 % ^e (24 mån.) | =0,65 |
| (20 mg/kg i 8 dagar) | eATG + placebo | 27 | 44 % (6 mån.) | | 50 % ^e (24 mån.) | |
| 160 mg/kg (total dos) administrerad under 4 dagar | | | | | | |
| Scheinberg 2009 | eATG + CsA + sirolimus | 35 | 51 % (6 mån.) | Ej rapporterad | 97 % (36 mån.) | =0,30 (log-rank) |
| | eATG + CsA | 42 | 62 % (6 mån.) | | 90 % (36 mån.) | |
| Scheinberg 2011 | eATG + CsA | 60 | 68 % (6 mån.) | <0,001 | 96 % ^g /94 % ^h (36 mån.) | =0,04 ^g / =0,008 ^h |
| | rATG ^f + CsA | 60 | 37 % (6 mån.) | | 76 % ^g /70 % ^h (36 mån.) | |

Förkortning: OXY: oximetolon.

* Dessa kliniska studier utfördes från 1979 till 2010.

^a Hematologiskt svar definierades olika i olika studier; konfidensintervall tillagda om tillgängliga.

^b Sponsorns bedömning av svar

^c Prövarens bedömning av svar

^d Denna överlevnadsberäkning inkluderade de 21 randomiserade patienter som fick eATG samt ytterligare 11 patienter som fick eATG efter att de korsade över från kontrollgruppen.

^e Endast patienter med svår aplastisk anemi

^f CsA avbröts efter 6 månader i rATG-gruppen.

^g Patienter som genomgick stamcellstransplantation censurerades.

^h Patienter som genomgick stamcellstransplantation censurerades inte.

Antikroppar mot häst-IgG utvärderades i två kliniska studier med njurtransplanterade patienter behandlade med Atgam. Av de behandlade patienterna uppvisade 9 % till 37 % mätbara nivåer av anti-häst-IgG-antikroppar. Incidensen av anti-häst-antikroppsbildning hos patienter med aplastisk anemi och antikropparnas neutraliserande potential är okänd och den kliniska betydelsen har inte fastställts.

Pediatrik population

Data från publicerade studier med olika design tyder på att effekten för Atgam för pediatrika patienter med aplastisk anemi liknar effekten för vuxna vid behandling med jämförbara doser mot de som använts till vuxna under liknande behandlingstider.

Baserat på data från ett "compassionate use program" kan det vara svårare att uppnå hematologiskt svar för undergruppen hos barn i åldern 2–11 år med mycket svår aplastisk anemi jämfört med äldre barn eller vuxna patienter med mycket svårt aplastisk anemi.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Under infusion av Atgam i dosen 10 till 15 mg/kg kroppsvikt/dag var den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen av hästimmunglobulin $727 \pm 310 \mu\text{g/ml}$ ($n = 27$ njurtransplanterade patienter).

Eliminering

Halveringstiden för anti-human T-lymfocytimmunglobulin, häst, efter infusion var $5,7 \pm 3,0$ dagar hos njurtransplanterade patienter. Spannet för halveringstid låg mellan 1,5 och 13 dagar.

Särskilda populationer

Etnicitet

I en klinisk studie undersöktes farmakokinetiken för Atgam hos 6 vuxna japanska patienter med måttlig eller svår aplastisk anemi. Vid intravenös infusion med en dos på 10 mg/kg kroppsvikt/dag ($n = 3$) eller 20 mg/kg kroppsvikt/dag ($n = 3$) under 8 dagar, var den genomsnittliga koncentrationen $1\ 180 \pm 240 \mu\text{g/ml}$ respektive $2\ 060 \pm 340 \mu\text{g/ml}$ vid 1 timme efter slutförd infusion på dag 8. Den skenbara halveringstiden för eliminering efter den sista dosen varierade mellan 1,3 och 6 dagar hos dessa patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och fertilitet identifierade inte några särskilda risker för människa.

Inga studier avseende karcinogenicitet samt pre- och postnatal utveckling har utförts med anti-human T-lymfocytimmunglobulin, häst.

Graviditet

Atgam var inte embryotoxiskt, fetotoxiskt eller teratogent i råtta vid doser som motsvarar doser för människa. I reproduktionsstudier på apa var Atgam embryotoxiskt och fetotoxiskt. Dessa effekter uppstod vid maternell toxicitet (observerades med Atgam vid dosen 20 mg/kg/dag och maternell död inträffade vid doser på 40 mg/kg/dag). Fosterdöd förekom efter att moderdjur behandlats under organogenesens tidiga del, men inte under den senare delen av organogenesen. Maternell död och fosterdöd tillskrevs maternell anemi på grund av ett erythrocytantigen som inte finns hos människa. Denna toxicitet anses därför inte relevant för fosterutveckling hos människa.

Amning

I djurstudier kunde Atgam inte påvisas vid kvantifieringsgränsen i mjölken hos digivande krabmakaker.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycin

Vatten för injektionsvätskor

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade ampuller

2 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 24 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas omedelbart, såvida inte metoden för öppning/spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om det inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnade ampuller

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas. Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3 och 6.6.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml koncentrat för lösning i en ampull (typ 1-glas).

Förpackningsstorlek: 5 ampuller.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av infusionslösning

Eftersom Atgam är ett gammaglobulin ska både koncentratet och den utspädda lösningen inspekteras visuellt med avseenden på partiklar och missfärgning före administrering om det är möjligt.

Koncentratet och den utspädda lösningen är genomskinliga till lätt opaliserande, färglösa till ljusrosa eller ljusbruna och en något kornig eller flockig fällning kan bildas under förvaringen.

Atgam (utspätt eller outspätt) ska inte skakas eftersom detta kan orsaka stark skumbildning och/eller att proteinet denaturerar. Atgam-koncentratet ska spädas före infusion genom att vända upp och ned på behållaren till den sterila spädningsvätskan på ett sådant sätt att utspätt Atgam inte kommer i kontakt med luften inuti.

Tillsätt den totala dygnsdosen Atgam till en inverterad flaska eller påse med en av följande nedanstående sterila spädningsvätskor:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning
- Glukoslösning/natriumkloridlösning:
 - 50 mg/ml (5 %) glukos i 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridlösning
 - 50 mg/ml (5 %) glukos i 2,25 mg/ml (0,225 %) natriumkloridlösning.

På grund av eventuell utfällning av Atgam, rekommenderas inte spädning med enbart glukoslösning (se avsnitt 6.2).

Rekommenderad koncentration av utspätt Atgam är 1 mg/ml i den valda spädningsvätskan.

Koncentrationen ska inte överstiga 4 mg/ml Atgam.

Den utspädda Atgam-lösningen ska roteras varsamt eller snurras runt för att åstadkomma fullständig blandning.

Endast avsett för intravenös administrering efter spädning.

Utspätt Atgam ska uppnå rumstemperatur (20 °C - 25 °C) före infusion. Infusionsvolymen på 250 ml till 500 ml kan användas. Atgam ska administreras i en central ven med högt flöde genom ett in line-filter (0,2-1,0 mikromillimeter).

Ett in line-filter (medföljer inte) måste alltid användas vid infusion av Atgam för att förhindra administrering av olösliga ämnen som kan bildas i läkemedlet under förvaring.

Utspädd lösning bör användas omedelbart. Utspätt Atgam ska förvaras vid rumstemperatur (20 °C - 25 °C) ifall det inte används omedelbart. Den sammanlagda tiden som lösningen är utspädd får inte överskrida 24 timmar (infusionstiden inräknad).

Ur mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas omedelbart, såvida inte metoden för öppning/spädning utesluter risk för mikrobiell kontaminering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37827

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19.4.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

3.10.2023