

## **VALMISTEYHTEENVETO**

■ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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 lymfositteilla immunisoitujen hevosten hyperimmunoserumista.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Läpinäkyvä tai hiukan opalisoiva, väritön tai vaaleanpunertava tai vaaleanruskehtava steriili vesiliuos, johon voi muodostua hiukan rakeista tai hiutaleista sakkaa. Laimennettava ennen antoa.

Liuoksen pH on alueella 6,4–7,2 ja osmolaliteetti on  $\geq 240$  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 hematopoeettista kantasolusiirtoa tai joille ei löydy sopivaa hematopoeettisten 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*  
Annossuosittukset 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.

<b>Taulukko 1. Haittatapahtumien seuranta- ja hoitoa koskevia suosituksia</b>	
<b>Haittatapahtuma</b>	<b>Seuranta- ja hoitoa koskevia suosituksia</b>
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-infuusiota paikallisten hoitosuosituksien mukaisesti. Antipyreetit saattavat myös parantaa Atgam-infuusion siedettävyyttä (ks. kohta 4.4).

##### *Anto*

Atgam on laimennettava ennen infuusiota 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 infuusioletkun huuhtelu on suositeltavaa.

Laimennetun liuoksen infuusiotilavuuden määrityksessä 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**

#### Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden 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 immuunisalpaajiin. 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 keittosuolaliuksella laimennettua Atgam-valmistetta (tilavuussekoitussuhde 1:1 000) ja käytä verrokki-injektiossa sama määrä keittosuolaliuosta. Katso tulos 10 minuutin kuluttua. Jos Atgam-valmisteen injektio kohdassa on läpimitaltaan 3 millimetrin kokoinen tai suurempi rakkula kuin verrokkina käytetyssä keittosuolaliuksen injektio kohdassa (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 saatuja reagensseja.

Atgam-valmisteen valmistusprosessissa käytetään tehokkaita viruspaneelimenetelmällä valdoiduja 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 kliinissä 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.

<b>Taulukko 2 Haittavaikutukset</b>				
<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Yleisyys tuntematon</b>
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, pyörtäminen, 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

<b>Taulukko 2 Haittavaikutukset</b>				
<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Yleisyys tuntematon</b>
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Maha-suolikanavan verenvuoto, vatsakipu, ylävatsakipu, oksentelu, stomatiitti, pahoinvointi		Maha-suolikanavan perforaatio, suukipu
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma	Kutina, nokkosihottuma	Allerginen dermatiitti	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, yöhikoilu, liukahikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Lihaskipu, selkäkipu		Lihäsjäykkyys, kylkikipu, raajakipu
Munuaiset ja virtsatiet		Proteinuria		Akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisvaltimon tromboosi, munuaisten suurentuminen
Synnyttäiset 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

### Pediatriset potilaat

Eri tutkimusmalleilla toteutettujen julkaistujen tutkimusten tiedot viittaavat siihen, että Atgam-valmisteen turvallisuus aplastista anemiaa sairastavilla pediatrisilla 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](http://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 seurantaakin suositellaan.

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

Tunnettua vastalääkettä 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 granulositytteihin, verihiihtaleisiin 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 aktivaation 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 granulositytti-makrofagikasvutekijä.

##### Kliininen teho ja turvallisuus

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

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/m<sup>2</sup>/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 voima nollahypoteesin 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 merkittävästi 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) <sup>a</sup>	P-arvo	Elossaololuku (ajankohta)	P-arvo
<b>160 mg/kg (kokonaisannos) annettuna 8 vuorokauden tai 10 vuorokauden aikana</b>						
Tutkimus 3-197  (20 mg/kg 8 vuorokauden ajan)	eATG	21	47 % <sup>b</sup> /52 % <sup>c</sup> (3 kk)	< 0,01 <sup>b</sup> / < 0,01 <sup>c</sup>	62 % <sup>d</sup> (12 kk)	–
	Vain tukihoito	20	6 % <sup>b</sup> /0 % <sup>c</sup> (3 kk)			
Tutkimus 3-198  (16 mg/kg 10 vuorokauden ajan)	eATG + OXY + luuydininfuusio	23	43 % <sup>b</sup> / 39 % <sup>c</sup> (3 kk)	Ei raportoitu	83 % (12 kk)	= 0,14
	eATG + OXY	18	44 % <sup>b</sup> / 39 % <sup>c</sup> (3 kk)			
Tutkimus 5000  (20 mg/kg 8 vuorokauden ajan)	eATG + androgeeni	26	42 % (6 kk)	> 0,9	55 % <sup>e</sup> (24 kk)	= 0,65
	eATG + lumelääke	27	44 % (6 kk)		50 % <sup>e</sup> (24 kk)	
<b>160 mg/kg (kokonaisannos) annettuna 4 vuorokauden aikana</b>						
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 % <sup>g</sup> /94 % <sup>h</sup> (36 kk)	= 0,04 <sup>g</sup> / = 0,008 <sup>h</sup>
	rATG <sup>f</sup> + CsA	60	37 % (6 kk)		76 % <sup>g</sup> /70 % <sup>h</sup> (36 kk)	

Lyhenne: OXY = oksimetoloni.

\* Nämä kliiniset tutkimukset suoritettiin vuosina 1979–2010.

<sup>a</sup> Hematologinen vaste määriteltiin eri tavalla eri tutkimuksissa; luottamusväli on lisätty, jos ne olivat saatavilla.

<sup>b</sup> Toimeksiantajan arvioima vaste.

<sup>c</sup> Tutkijan arvioima vaste.

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

<sup>e</sup> Vain potilaat, joilla oli vaikea aplastinen anemia.

<sup>f</sup> CsA-hoito lopetettiin 6 kuukauden kohdalla rATG-ryhmässä.

<sup>g</sup> Kantasolusiirron saaneiden tutkittavien tiedot sensuroitiin.

<sup>h</sup> Kantasolusiirron saaneiden tutkittavien tietoja ei sensuroitu.

Hevoson 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. Hevoson 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 Farmakokineetiikka

### Jakautuminen

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

### Eliminaatio

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

### Erityispotilasryhmät

#### *Etninen tausta*

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa selvitettiin Atgam-valmisteen farmakokineetiikkaa 6 aikuisella japanilaisella potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aplastinen anemia. Annettaessa valmistetta infuusiona laskimoon annoksena 10 mg/painokilo/vrk (n = 3) tai 20 mg/painokilo/vrk (n = 3) 8 päivän ajan, keskimääräinen pitoisuus 8. päivänä 1 tunti infuusion päättymisen jälkeen oli  $1180 \pm 240$  mikrog/ml (annos 10 mg/painokilo/vrk) ja  $2060 \pm 340$  mikrog/ml (annos 20 mg/painokilo/vrk). Näillä potilailla ilmeinen eliminaation puoliintumisaika viimeisen annoksen jälkeen oli 1,3–6 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 Kesto aika**

#### 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 pakkaus koko (pakkaus koot)**

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

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittelyohjeet**

#### Infuusioliuoksen valmistus

Atgam on gammaglobuliinivalmiste, joten sekä konsentraatti että laimennettu liuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värjäytymien varalta ennen antoa, jos tarkastaminen on liuoksen ja pakkauksen suhteen mahdollista. Konsentraatti ja laimennettu liuos ovat läpinäkyviä tai hiukan opalisovia, värittömiä tai vaaleanpunertavia tai vaaleanrusehtavia ja niihin kumpaankin voi muodostua hiukan rakeista tai hiutaleista sakkaa säilytyksen aikana.

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

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

– 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).

Laimennetun Atgam-valmisteen suositeltu pitoisuus valitussa laimentimessa on 1 mg/ml.

Atgam-valmisteen pitoisuus liuoksessa saa olla enintään 4 mg/ml.

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

Laimennettuna vain laskimoon.

Laimennetun Atgam-valmisteen on annettava lämmetä 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-valmistetta 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.

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**

3.10.2023

## 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. LÄKEMEDLETS 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. LÄKEMEDELSFORM

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  $\geq 240$  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 understödande 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.

<b>Tabell 1. Rekommendationer om övervakning och hantering av biverkningar</b>	
<b>Biverkning</b>	<b>Rekommendationer om övervakning och hantering</b>
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).
Cytokinfriättningsyndrom (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.

### Cytokinfrisättningssyndrom

Det finns en potentiell risk för cytokinfrisättningssyndrom 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  $\geq 3$  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 noga övervägas. Nyttå–riskförhållandet måste utvärderas noga. 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 vaccinets 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 krabbnak (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.

<b>Tabell 2 Biverkningar</b>				
<b>Organsystem</b>	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
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	Förvirrings-tillstånd, 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

<b>Tabell 2 Biverkningar</b>				
<b>Organsystem</b>	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
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
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Artralgi	Myalgi, ryggsmärta		Muskelstelhet, flanksmärta, smärta i extremitet
Njur- och urinvägssjukdomar		Proteinuri		Akut njursvikt, renal artär-trombos, förstörd 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

### Pediatrik 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](http://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 symptomatisk.

## 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/m<sup>2</sup>/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.

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

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

Förkortning: OXY: oximetolon.

\* Dessa kliniska studier utfördes från 1979 till 2010.

<sup>a</sup> Hematologiskt svar definierades olika i olika studier; konfidensintervall tillagda om tillgängliga.

<sup>b</sup> Sponsorns bedömning av svar

<sup>c</sup> Prövarens bedömning av svar

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

<sup>e</sup> Endast patienter med svår aplastisk anemi

<sup>f</sup> CsA avbröts efter 6 månader i rATG-gruppen.

<sup>g</sup> Patienter som genomgick stamcellstransplantation censurerades.

<sup>h</sup> 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  $727 \pm 310$  µg/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  $1\ 180 \pm 240$  µg/ml respektive  $2\ 060 \pm 340$  µg/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 råttor 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 outspätt 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