

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Atgam 50 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje 50 mg konjskega imunoglobulina proti humanim limfocitom T (eATG – *equine antithymocyte globulin*).

Ena 5 ml ampula vsebuje 250 mg eATG.

Prečiščen, koncentriran, sterilni globulin gama, predvsem monomerni IgG, iz hiperimunskega seruma konjev, imuniziranih s humanimi limfociti timusa.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Prozorna do rahlo opalescentna, brezbarvna do svetlo roza ali svetlo rjava sterilna vodna raztopina, v kateri lahko nastane nekaj zrnate ali kosmičaste oborine. Za redčenje pred uporabo.

Vrednost pH raztopine je v območju 6,4–7,2, osmolarnost pa je ≥ 240 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Atgam je indicirano za uporabo pri odraslih in otrocih, starih 2 leti in več, za zdravljenje pridobljene zmerne do hude aplastične anemije znane ali domnevne imunološke etiologije kot del standardnega imunosupresivnega zdravljenja pri bolnikih, ki niso primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic (HSCT – *haematopoietic stem cell transplantation*) ali za katere ni na voljo primerne darovalca krvotvornih matičnih celic (HSC – *haematopoietic stem cell*).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Atgam smejo uporabljati le zdravniki, ki imajo izkušnje z imunosupresivnim zdravljenjem. Uporablja se ga lahko v ustanovah z opremo in osebjem za ustrezno laboratorijsko in podporno bolnišnično zdravstveno oskrbo.

Odmerjanje

Odrasli bolniki in otroci, stari 2 leti in več
Priporočila za odmerjanje temeljijo na telesni masi.

Priporočeni skupni odmerek je 160 mg/kg telesne mase, ki ga dajemo kot del standardnega imunosupresivnega zdravljenja po naslednjih shemah (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1):

- 16 mg/kg telesne mase/dan v obdobju 10 dni ali
- 20 mg/kg telesne mase/dan v obdobju 8 dni ali
- 40 mg/kg telesne mase/dan v obdobju 4 dni.

Spremljanje in obravnava neželenih učinkov

Bolnike je treba med zdravljenjem in po njem skrbno spremljati glede neželenih učinkov. Priporočila za spremljanje in obravnavo neželenih učinkov so vključena v preglednici 1. Zdravljenje neželenih učinkov je treba uvesti v skladu z lokalnimi smernicami.

Preglednica 1 Priporočila za spremljanje in obravnavo neželenih učinkov	
Neželeni učinek	Priporočila za spremljanje in obravnavo
Anafilaksija, vključno z respiratorno stisko	Za odkrivanje bolnikov z največjim tveganjem za sistemsko anafilaksijo je pred začetkom zdravljenja zelo priporočljivo kožno testiranje potencialnih prejemnikov zdravila, zlasti če je bolnik atopik. Bolnike je treba skrbno spremljati glede anafilaksije, vključno z respiratorno stisko, in v primeru pojava anafilaksije zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.4).
Sindrom sproščanja citokinov (CRS – <i>cytokine release syndrome</i>)	Če se pojavi CRS, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).
Trombocitopenija in nevtropenija	Če so prisotni znaki hude in trajne trombocitopenije ali nevtropenije, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Okvara ledvic ali jeter

Specifičnih kliničnih študij za oceno vpliva okvare ledvic ali jeter na farmakokinetiko zdravila Atgam niso opravili.

Pediatrična populacija

Trenutno razpoložljivi podatki pri otrocih, mlajših od 18 let, so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1.

Starejši bolniki (> 65 let)

Klinične izkušnje s starejšimi bolniki niso pokazale razlik v odzivu pri starejših in mlajših bolnikih. Zato pri starejših bolnikih niso potrebna priporočila za prilagajanje odmerka.

Način uporabe

Zdravilo Atgam je namenjeno za intravensko uporabo in ga je najbolje dajati v centralno veno, kjer je pretok velik.

Premedikacija

Priporočljivo je, da pred infuzijo zdravila Atgam damo premedikacijo s kortikosteroidi in antihistaminiki v skladu z lokalnimi smernicami za zdravljenje. Prenašanje infuzije zdravila Atgam lahko povečamo tudi z uporabo antipiretikov (glejte poglavje 4.4).

Uporaba

Zdravilo Atgam moramo pred infundiranjem razredčiti in ga dati z ustrežno aseptično tehniko (glejte poglavji 6.3 in 6.6).

Razredčeno zdravilo Atgam mora biti pred infundiranjem ogreto na sobno temperaturo (20 °C–25 °C). Zdravilo Atgam moramo dajati v centralno veno, kjer je pretok velik, skozi filter (0,2–1,0 mikrona) v intravenski liniji. Filter v intravenski liniji (ni priložen) moramo uporabiti pri vseh infuzijah zdravila Atgam, da preprečimo dajanje kakršnihkoli netopnih snovi, ki lahko nastanejo med shranjevanjem. Uporaba ven, kjer je pretok velik, zmanjša pojavnost flebitisa in tromboze.

Priporočeno trajanje infuzije pri shemi odmerjanja 40 mg/kg je od 12 do 18 ur. Zdravila Atgam ne smemo infundirati v manj kot 4 urah. S podaljšanjem trajanja infuzije lahko zmanjšamo neželene učinke. Bolnika je treba med infuzijo in po njej stalno spremljati glede morebitnih alergijskih reakcij (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Po dajanju je priporočljivo izpiranje intravenske linije.

Pri infuzijskem volumnu razredčene raztopine moramo upoštevati dejavnike, kot so bolnikov hemodinamski status, starost in telesna masa.

Sočasno imunosupresivno zdravljenje

Zdravilo Atgam najpogosteje dajemo s ciklosporinom A.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost na katerokoli drugo zdravilo s konjskimi globulini gama.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Posebnosti, ki jih je treba upoštevati pri infundiranju zdravila Atgam

Zdravilo Atgam moramo dajati v centralno veno, kjer je pretok velik, skozi filter v intravenski liniji (ni priložen). Zdravila Atgam ne smemo infundirati v manj kot 4 urah. S podaljšanjem trajanja infuzije lahko zmanjšamo neželene učinke. Bolnika je treba med infuzijo in po njej stalno spremljati glede morebitnih alergijskih reakcij (glejte poglavje 4.8).

Okužba

Zaradi narave boleznin in imunosupresivnih učinkov zdravila Atgam so zelo pogoste oportunistične (bakterijske in glivične) okužbe. Poročali so tudi o sepsi. Če zdravilo Atgam uporabljamo v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, se tveganje za okužbo poveča. Poveča se tveganje za reaktivacijo virusov (npr. citomegalovirusa [CMV], virusa Epstein-Barr [EBV], virusa herpesa simpleksa [HSV]). Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov okužbe in uvesti zdravljenje v skladu z lokalnimi smernicami.

Imunske reakcije

V redkih primerih so pri uporabi zdravila Atgam poročali o resnih imunskih reakcijah. Poročali so o kliničnih znakih, povezanih z anafilaksijo, drugih reakcijah, povezanih z infundiranjem, serumski boleznin in povezanih simptomih, kot so izpuščaji, artralgija, pireksija, mrzlica in bolečina (glejte poglavje 4.8).

Če se pojavi sistemska reakcija, kot je generalizirani izpuščaji, tahikardija, dispneja, hipotenzija ali anafilaksija, je treba preprečiti kakršnokoli nadaljnjo uporabo zdravila Atgam.

Priporočljivo je, da pred infuzijo zdravila Atgam damo kortikosteroide in antihistaminike (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Za povečanje prenašanja infuzije zdravila Atgam lahko damo tudi antipiretike.

Sindrom sproščanja citokinov

Obstaja morebitno tveganje za pojav sindroma sproščanja citokinov, ki je lahko smrten (glejte poglavje 4.2).

Anafilaksija/kožni testi

Da bi odkrili bolnike, pri katerih obstaja največje tveganje za sistemsko anafilaksijo – zlasti, če je bolnik atopik – je **zelo** priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja pri potencialnih prejemnikih zdravila izvedemo kožni test. Konservativni, konvencionalni pristop obsega uvodno epikutano testiranje z nerazredčenim zdravilom Atgam. Če se pri preskušancu v 10 minutah po vbodu ne pojavi urtika, nadaljujemo z intradermalnim testiranjem z 0,02 ml razredčenega zdravila Atgam v fiziološki raztopini (v razmerju 1 : 1.000 v/v) z ločeno kontrolno injekcijo fiziološke raztopine približno enakega volumna. Rezultat odčitamo po 10 minutah. Če se na mestu injiciranja zdravila Atgam pojavi urtika, ki v premeru za 3 mm ali več presega premer na mestu injiciranja kontrolne fiziološke raztopine (ali če je izvid epikutanega testa pozitiven), to kaže na klinično občutljivost in večjo verjetnost za sistemsko alergijsko reakcijo.

Napovedna vrednost tega testa ni klinično dokazana. Alergijske reakcije se lahko pojavijo tudi pri bolnikih, ki imajo negativen kožni test. Prav tako po zgornjih navodilih opravljeno kožno testiranje ne napove poznejšega pojava serumske bolezni. V primeru lokalno pozitivnega kožnega testa na zdravilo Atgam moramo resno razmisliti o drugih oblikah zdravljenja. Skrbno je treba pretehtati razmerje med tveganjem in koristjo zdravila. Če v primeru lokalno pozitivnega kožnega testa presodimo, da je zdravljenje z zdravilom Atgam kljub temu primerno, je treba zdravilo dati v okolju, kjer je nemudoma na voljo intenzivna nega in prisoten zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem morebitnih življenjsko ogrožajočih alergijskih reakcij (glejte poglavje 4.2).

Trombocitopenija in nevtropenija

Zdravljenje z zdravilom Atgam lahko poslabša trombocitopenijo in nevtropenijo (glejte poglavje 4.2).

Testi ledvične in jetrne funkcije

Pri bolnikih z aplastično anemijo in drugimi hematološkimi nepravilnostmi, ki so prejeli zdravilo Atgam, so opazili nenormalne izvide testov ledvične in jetrne funkcije.

Sočasna uporaba cepiv

Varnosti in učinkovitosti cepljenja s cepivi in zdravljenja z zdravilom Atgam niso preučili. Cepljenje v povezavi z zdravljenjem z zdravilom Atgam ni priporočljivo, saj se učinkovitost cepiv lahko zmanjša. Preveriti je treba navodila za predpisovanje zadevnega cepiva, da določimo ustrezen časovni razmik med cepljenjem in imunosupresivnim zdravljenjem.

Pomožne snovi

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na celoten odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo Atgam lahko nadalje pripravimo za dajanje z raztopinami, ki vsebujejo natrij (glejte poglavje 6.6), kar je treba upoštevati pri celotni količini natrija iz vseh virov, ki jo bo prejel bolnik.

Povzročitelji nalezljivih bolezni

Zdravilo Atgam je pripravljeno iz konjske plazme s postopkom, ki vključuje tudi reagente, pridobljene iz človeške krvi.

Postopek priprave zdravila Atgam vključuje učinkovite proizvodne faze za inaktivacijo/odstranitev virusov. Te proizvodne faze, validirane s pomočjo vzorčnih virusov, preverjeno odstranijo širok nabor konjskih in človeških virusov, ki se prenašajo s krvjo. Pristop vključuje celoten spekter virusov, od majhnih virusov brez ovojnice, kot sta parvovirus in virus hepatitisa A, do velikih virusov z ovojnico, kot je virus herpesa simpleksa. Kljub temu pri uporabi zdravil, pripravljenih iz konjske in človeške krvi, ni mogoče v celoti izključiti možnosti prenosa povzročiteljev nalezljivih bolezni. To velja tudi za neznane ali porajajoče se viruse in druge bolezenske povzročitelje.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Po zmanjšanju odmerka kortikosteroidov in drugih imunosupresivov se lahko pojavijo nekatere prvotno prikrita reakcije na zdravilo Atgam. V teh okoliščinah je treba bolnike med zdravljenjem z zdravilom Atgam in po zdravljenju z njim skrbno spremljati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi konjskega imunoglobulina proti humanim limfocitom T pri nosečnicah so omejeni. Izida nosečnosti ni mogoče določiti. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Ti učinki ne veljajo za pomembne pri ljudeh.

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Atgam bolje izogibati.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 10 tednov po koncu zdravljenja.

Dojenje

Ni znano, ali se konjski imunoglobulin proti humanim limfocitom T izloča v materino mleko. Razpoložljivi toksikološki podatki pri živalih ne kažejo izločanja konjskega imunoglobulina proti humanim limfocitom T v mleko (glejte poglavje 5.3). Ker tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti, se je treba odločiti med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Atgam, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Uporaba konjskega imunoglobulina proti humanim limfocitom T pri makakih vrste *Macaca fascicularis* v odmerkih, primerljivih z odmerki, uporabljenimi v kliničnih študijah, ni bila povezana z zmanjšanjem plodnosti pri samcih ali samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu ali sposobnosti vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Konjski imunoglobulin proti humanim limfocitom T ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zaradi morebitnih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo (npr. omotica, konvulzije, zmedenost, sinkopa), je pri vožnji in upravljanju strojev potrebna previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki iz kliničnih študij, o katerih so najpogosteje poročali (pojavi se pri več kot 10 % bolnikov), so okužbe, nevtropenija, serumska bolezen, glavobol, hipertenzija, diareja, izpuščaj, artralgijska bolečina, mrzlica, bolečina, edem in nenormalni izvidi testov jetrne funkcije (glejte poglavje 4.4). Neželeni učinki, navedeni z neznano pogostnostjo, so iz izkušenj v obdobju trženja zdravila.

Za podatke o varnosti v zvezi s povzročitelji nalezljivih boleznih glejte poglavje 4.4.

Preglednica z neželenimi učinki

V spodnji preglednici so neželeni učinki navedeni glede na organski sistem in priporočene izraze po MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Opomba: Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2 Neželeni učinki				
Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba, lokalizirana okužba	sepsa, herpes simpleks		virusni hepatitis, virus Epstein-Barr, okužba s citomegalovirusom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija	hemoliza, levkopenija, limfadenopatija	trombocitopenija	pancitopenija, granulocitopenija, hemolitična anemija, anemija, eozinofilija
Bolezni imunskega sistema	serumska bolezen		anafilaktična reakcija	
Presnovne in prehranske motnje		hiperglikemija		
Psihiatrične motnje			agitacija	zmedenost, dezorientiranost
Bolezni živčevja	glavobol	konvulzije, sinkopa, parestezija, omotica		encefalitis, diskinezija, tremor
Očesne bolezni			periorbitalni edem	
Srčne bolezni		bradikardija, tahikardija		kongestivno srčno popuščanje
Žilne bolezni	hipertenzija	hipotenzija, tromboflebitis		vaskulitis, zapora iliakalne vene, globoka venska tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		pleuralni izliv, dispneja, epistaksa, kašelj		laringospazem, pljučni edem, apneja, bolečina v ustih in žrelu,

Preglednica 2 Neželeni učinki				
Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
				kolcanje
Bolezni prebavil	diareja	krvavitev iz prebavil, bolečina v trebuhu, bolečina v zgornjem delu trebuha, bruhanje, stomatitis, navzea		perforacija prebavil, bolečina v ustih
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	pruritus, urtikarija	alergijski dermatitis	toksična epidermalna nekroliza, nočno potenje, hiperhidroza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	mialgija, bolečine v hrbtu		mišična rigidnost, bolečine v stranskem ledvenem predelu, bolečine v okončinah
Bolezni ledvic in sečil		proteinurija		akutna ledvična odpoved, tromboza ledvične arterije, povečanje ledvice
Prirojene in dedne genetske okvare				aplazija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	edem, pireksija, bolečina, mrzlica	bolečina v prsnem košu, splošno slabo počutje	eritem na mestu infundiranja	oteklina na mestu infundiranja, bolečina na mestu infundiranja, astenija
Preiskave	nenormalni izvidi testov jetrne funkcije	nenormalni izvidi testov ledvične funkcije		
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih				ruptura ledvice, tromboza arteriovenske fistule, dehiscenca rane

Pediatrična populacija

Podatki iz objavljenih študij z različnimi zasnovami kažejo, da je varnost zdravila Atgam pri pediatričnih bolnikih z aplastično anemijo podobna kot pri odraslih, če jih zdravimo z odmerki in trajanjem zdravljenja, ki so primerljivi kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Zaradi biološke narave zdravila Atgam je mogoče pričakovati, da se največji odmerek, ki ga bolnik še prenaša, razlikuje od bolnika do bolnika.

Največjega terapevtskega odmerka niso določili, zato opredelitev prevelikega odmerka zdravila Atgam ni jasna. Nekateri bolniki z aplastično anemijo so prejeli do 21 odmerkov kot dodatno zdravljenje vsak drugi dan dodatnih 14 dni. Med nobeno od teh shem se pojavnost znakov zastrupitve ni povečala; kljub temu je priporočljivo pozorno spremljanje bolnika.

Pri enkratnem odmerku zdravila Atgam 7.000 mg v primeru bolnika s presajeno ledvico niso ugotovili znakov akutne zastrupitve ali zakasnelih posledic.

Znanega antidota ni. Zdravljenje mora biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA03

Mehanizem delovanja

Zdravilo Atgam je sestavljeno iz protiteles, ki se vežejo na veliko različnih beljakovin na površini limfocitov. Poleg tega se zdravilo Atgam veže na granulocite, trombocite in celice kostnega mozga. Mehanizma imunosupresije, ki jo povzroča zdravilo Atgam, niso ugotovili. Objavljeni podatki kažejo, da je primarni mehanizem deplecija limfocitov v obtoku, z največjim učinkom na limfocite T. Deplecijo limfocitov lahko povzroča od komplemента odvisna liza in/ali z aktivacijo sprožena apoptoza. Poleg tega lahko imunosupresijo povzroča vezava protiteles na limfocite, kar povzroči delno aktivacijo in indukcijo anergije limfocitov T.

Mehanizem zdravljenja aplastične anemije z zdravilom Atgam je posledica njegovega imunosupresivnega delovanja. Poleg tega zdravilo Atgam neposredno stimulira rast krvotvornih matičnih celic in sproščanje krvotvornih rastnih dejavnikov, kot sta interlevkin-3 in granulocitne/makrofagne kolonije stimulirajoči faktor.

Klinična učinkovitost in varnost

Uporaba zdravila Atgam za zdravljenje zmerne do hude aplastične anemije temelji na 5 kliničnih študijah in objavljenih poročilih.

Zdravilo Atgam so ocenili v 5 kliničnih študijah, v katere so skupaj vključili 332 bolnikov z aplastično anemijo, primernih za oceno učinkovitosti, vključno z bolniki, ki so imeli aplastično anemijo idiopatske ali domnevne imunološke etiologije, sekundarne etiologije, vključno s stanjem po hepatitisu, nosečnostjo, paroksizmalno nokturno hemoglobinurijo (PNH) in drugimi vzroki. Od teh so 252 bolnikov zdravili z zdravilom Atgam v odmerku 160 mg/kg, ki so ga enakomerno porazdelili na posamezne odmerke v obdobju 4 ali 8 ali 10 dni; 115 bolnikov (46 %) je prejelo zdravilo Atgam kot edino imunosupresivno zdravilo, 137 bolnikom (54 %) pa so sočasno dajali še ciklosporin A (CsA).

Stopnja odziva v posameznih študijah je bila v razponu od 39 % do 68 %, pri čemer so najvišje stopnje opazili v novejših študijah, ki so vključevale CsA (glejte preglednico 3). Zdravilo Atgam je povzročilo primere delnega ali popolnega hematološkega okrevanja in je izboljšalo preživetje pri bolnikih z aplastično anemijo znane ali domnevne imunološke etiologije, ki niso primerni za presaditev kostnega mozga.

160 mg/kg (skupni odmerek), ki ga dajemo v obdobju 8 ali 10 dni

Študija 3-197, Študija 3-198, Študija 5000

V 3 nadzorovanih kliničnih študijah, ki so jih opravili v 80. letih 20. stoletja, so 115 bolnikom, ki jih je bilo mogoče oceniti, z zmerno (Študija 3-197 in Študija 5000) do hudo (vse 3 študije) aplastično anemijo, ki niso bili primerni za presaditev kostnega mozga, dali odmerek eATG 160 mg/kg telesne mase v obdobju 8 ali 10 dni; starost bolnikov je bila v razponu od 1 leta do 76 let. Stopnje hematološkega odziva pri bolnikih, zdravljenih z eATG, so bile v teh 3 študijah v razponu od 39 % do 52 %, stopnje preživetja pa 50 % ali več. Glejte preglednico 3 za več podrobnosti.

160 mg/kg (skupni odmerek), ki ga dajemo v obdobju 4 dni

(Scheinberg 2009)

V prospektivni, randomizirani študiji, v kateri so primerjali kombinacijo eATG/ciklosporin (CsA)/sirolimus s standardno kombinacijo imunosupresivnih zdravil eATG/CsA, je sodelovalo skupno 77 bolnikov s hudo aplastično anemijo, starih od 4 do 78 let. Kombinacijo eATG/CsA/sirolimus je prejelo 35 bolnikov, standardno kombinacijo eATG/CsA pa 42 bolnikov. Zdravilo eATG so dajali intravensko v odmerku 40 mg/kg telesne mase/dan v obdobju 4 dni, CsA pa so dajali v odmerku 10 mg/kg/dan (15 mg/kg/dan otrokom, mlajšim od 12 let) v obdobju 6 mesecev. Na osnovi randomizacije so sirolimus dajali peroralno v odmerku 2 mg/dan pri odraslih in 1 mg/m²/dan pri otrocih s telesno maso pod 40 kg v obdobju 6 mesecev. Primarni opazovani dogodek študije je bila stopnja hematološkega odziva po 3 mesecih, opredeljena kot neizpolnjevanje meril za hudo aplastično anemijo.

Po načrtovani vmesni analizi 30 bolnikov v vsaki skupini, ki jih je bilo mogoče oceniti, so vključevanje v skupino s kombinacijo eATG/CsA/sirolimus prekinili, saj je bila pogojna moč za zavrnitev ničelne hipoteze manj kot 1 %. Celokupni odziv po 3 mesecih je bil za kombinacijo eATG/CsA/sirolimus 37 %, za kombinacijo eATG/CsA pa 57 %. Celokupni odziv po 6 mesecih je bil za kombinacijo eATG/CsA/sirolimus 51 %, za kombinacijo eATG/CsA pa 62 %. Celokupno preživetje po 3 letih je bilo pri bolnikih v skupini s kombinacijo eATG/CsA/sirolimus 97 %, v skupini s kombinacijo eATG/CsA pa 90 %. Glejte preglednico 3 za več podrobnosti.

(Scheinberg 2011)

Skupno 120 predhodno nezdravljenih bolnikov (60 v vsaki skupini) s hudo aplastično anemijo, starih od 2 do 77 let, so randomizirali na prejemanje eATG v odmerku 40 mg/kg telesne mase/dan v obdobju 4 dni ali prejemanje kunčjega globulina proti timocitom (rATG – *rabbit anti-thymocyte globulin*) v

odmerku 3,5 mg/kg/dan v obdobju 5 dni. Vsaki skupini so dajali tudi CsA v odmerku 10 mg/kg/dan (15 mg/kg/dan pri otrocih, mlajših od 12 let) v razdeljenih odmerkih vsakih 12 ur v obdobju vsaj 6 mesecev, pri čemer so odmere prilagodili tako, da so ohranjali najnižje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja v krvi od 200 do 400 ng/ml. Primarni opazovani dogodek študije je bila stopnja hematološkega odziva po 6 mesecih, opredeljena kot neizpolnjevanje meril za hudo aplastično anemijo.

Opazena stopnja hematološkega odziva po 6 mesecih je bila večja v skupini z eATG v primerjavi s skupino z rATG (68 % oziroma 37 % [$p < 0,001$]). Celokupno preživetje po 3 letih se je bistveno razlikovalo med obema shemama: 96 % v skupini z eATG v primerjavi s 76 % v skupini z rATG ($p = 0,04$), če so podatke cenzurirali ob presaditvi matičnih celic, oziroma 94 % v primerjavi s 70 % ($p = 0,008$), če podatkov ob presaditvi matičnih celic niso cenzurirali. Glejte preglednico 3 za več podrobnosti.

Preglednica 3 Ključne klinične študije z zdravilom Atgam za zdravljenje aplastične anemije*						
Študija	eATG + primerjalno zdravilo ali drugo zdravljenje	Število analiziranih preskušancev	Stopnja odziva (opazovani dogodek) ^a	Vrednost p	Stopnja preživetja (časovna točka)	Vrednost p
160 mg/kg (skupni odmerek), ki ga dajemo v obdobju 8 dni ali 10 dni						
Študija 3-197	eATG	21	47 % ^b /52 % ^c (3 mes.)	< 0,01 ^b / < 0,01 ^c	62 % ^d (12 mes.)	ni na voljo
	(20 mg/kg v obdobju 8 dni)	samo podporna oskrba	20			
Študija 3-198	eATG + OXY + infundiranje kostnega mozga	23	43 % ^b /39 % ^c (3 mes.)	ni poročil	83 % (12 mes.)	= 0,14
	(16 mg/kg v obdobju 10 dni)	eATG + OXY	18			
Študija 5000	eATG + androgen	26	42 % (6 mes.)	> 0,9	55 % ^e (24 mes.)	= 0,65
	(20 mg/kg v obdobju 8 dni)	eATG + placebo	27			
160 mg/kg (skupni odmerek), ki ga dajemo v obdobju 4 dni						
Scheinberg 2009	eATG + CsA + sirolimus	35	51 % (6 mes.)	ni poročil	97 % (36 mes.)	= 0,30 (log-rank)
		eATG + CsA	42			
Scheinberg 2011	eATG + CsA	60	68 % (6 mes.)	< 0,001	96 % ^g /94 % ^h (36 mes.)	= 0,04 ^g / = 0,008 ^h
		rATG ^f + CsA	60			

Okrajšava: OXY: oksimetolon (*oxymetholone*).

* Te klinične študije so opravili med letoma 1979 in 2010.

^a Hematološki odziv je bil v različnih študijah opredeljen različno, intervali zaupanja so dodani, če so bili na voljo.

^b Sponzorjeva ocena odziva.

^c Raziskovalčeva ocena odziva.

^d Ta ocena preživetja vključuje 21 preskušancev, ki so jih randomizirali na prejemanje eATG, in še 11 preskušancev, ki so prejeli eATG po prehodu iz kontrolne skupine.

^e Samo bolniki s hudo aplastično anemijo.

^f Uporabo CsA v skupini z rATG so prekinili po 6 mesecih.

^g Preskušanci s presaditvijo matičnih celic so bili cenzurirani.

^h Preskušanci s presaditvijo matičnih celic niso bili cenzurirani.

Protitelesa proti konjskim IgG so določali v 2 kliničnih študijah pri bolnikih po presaditvi ledvice, ki so se zdravili z zdravilom Atgam. Pri 9 % do 37 % zdravljenih bolnikov so bile prisotne zaznavne ravni protiteles proti konjskim IgG. Pojavnost nastajanja protiteles proti konjskim antigenom pri bolnikih z aplastično anemijo in njihov nevtralizacijski potencial nista znana, njen klinični pomen pa ni pojasnjen.

Pediatrična populacija

Podatki iz objavljenih študij z različnimi zasnovami kažejo, da je učinkovitost zdravila Atgam pri pediatričnih bolnikih z aplastično anemijo podobna kot pri odraslih, če jih zdravimo z odmerki in trajanjem zdravljenja, ki so primerljivi kot pri odraslih.

Glede na podatke iz programa sočutne uporabe bi bilo doseganje hematološkega odziva pri otrocih, starih od 2 do 11 let, iz podskupine bolnikov z zelo hudo aplastično anemijo lahko manj uspešno v primerjavi s starejšimi otroki ali odraslimi bolniki z zelo hudo aplastično anemijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Pri infundiranju zdravila Atgam v odmerkih od 10 do 15 mg/kg telesne mase/dan je bila povprečna maksimalna koncentracija konjskega imunoglobulina v plazmi (n = 27 bolnikov po presaditvi ledvice) 727 ± 310 µg/ml.

Izločanje

Pri bolnikih po presaditvi ledvice je bil razpolovni čas konjskega imunoglobulina proti humanim limfocitom T po infuziji $5,7 \pm 3,0$ dneva. Razpon razpolovnega časa je bil od 1,5 do 13 dni.

Posebne populacije

Etnična pripadnost

V klinični študiji so preučevali farmakokinetiko zdravila Atgam pri 6 odraslih japonskih bolnikih z zmerno ali hudo aplastično anemijo. Po 8 dneh dajanja odmerka 10 mg/kg telesne mase/dan (n = 3) ali 20 mg/kg telesne mase/dan (n = 3) v obliki intravenske infuzije, je bila povprečna koncentracija 1 uro po koncu infuzije na 8. dan 1.180 ± 240 µg/ml oziroma 2.060 ± 340 µg/ml. Navidezni razpolovni čas izločanja po zadnjem odmerku je bil pri teh bolnikih od 1,3 do 6 dni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in plodnosti ne kažejo posebnega ugotovljenega tveganja za človeka.

Študij kancerogenosti ter vpliva na pre- in postnatalni razvoj s konjskim imunoglobulinom proti humanim limfocitom T niso izvedli.

Nosečnost

Zdravilo Atgam pri podganah ni bilo embriotoksično, fetotoksično ali teratogeno, po aplikaciji odmerkov podobnim tistim, ki se uporabljajo za ljudi. V študijah razmnoževanja pri opicah je bilo zdravilo Atgam embriotoksično in fetotoksično. Ti učinki so se pojavili v prisotnosti toksičnosti za mater (ki so jo opazili pri odmerkih zdravila Atgam 20 mg/kg/dan; do smrti mater je prišlo pri odmerkih 40 mg/kg/dan). Smrti plodov so se pojavljale po zdravljenju mater med prvim obdobjem organogeneze, ne pa tudi med poznejšim obdobjem organogeneze. Smrti mater in plodov so pripisali

anemiji pri materi zaradi antigena na rdečih krvnih celicah, ki pri človeku ni prisoten. Ta toksičnost zato ne velja za pomembno za razvoj ploda pri človeku.

Dojenje

V študijah na živalih zdravila Atgam niso zaznali nad mejo kvantifikacije v mleku doječih samic makakov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicin
voda za injekcije
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte ampule

2 leti

Kemična in fizikalna stabilnost po redčenju je dokazano 24 ur pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda odpiranja/redčenja preprečuje tveganje za mikrobo kontaminacijo. Če zdravila ne uporabite takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprte ampule

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Ampule shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavji 6.3 in 6.6.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml koncentrata za raztopino v ampuli (iz stekla tipa 1).
Pakiranje: 5 ampul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava raztopine za infundiranje

Zdravilo Atgam je gama globulin, zato je treba tako koncentrat kot razredčeno raztopino pred dajanjem vizualno pregledati glede vidnih delcev in spremembe barve, kadar raztopina in vsebnik to omogočata. Koncentrat in razredčena raztopina sta prozorna do rahlo opalescentna, brezbarvna do svetlo roza ali svetlo rjava, v obeh pa lahko med shranjevanjem nastane nekaj zrnate ali kosmičaste oborine.

Zdravila Atgam (razredčenega in nerazredčenega) ne smete pretresati, ker se lahko pojavita čezmerno penjenje in/ali denaturacija beljakovin. Koncentrat zdravila Atgam morate pred infundiranjem razredčiti tako, da obrnete vsebnik s sterilnim vehiklom, tako da nerazredčeno zdravilo Atgam ne pride v stik z zrakom v notranjosti.

Celotni dnevni odmerek zdravila Atgam dodajte v obrnjeno steklenico ali vrečko z enim od naslednjih sterilnih vehiklov:

- 0,9 % natrijevim kloridom,
- raztopino glukoze/raztopino natrijevega klorida:
 - 50 mg/ml (5 %) glukoze v 0,45 % (4,5 mg/ml) raztopini natrijevega klorida,
 - 50 mg/ml (5 %) glukoze v 0,225 % (2,25 mg/ml) raztopini natrijevega klorida.

Zaradi morebitnega obarjanja zdravila Atgam ni priporočljivo redčenje samo z raztopino glukoze (glejte poglavje 6.2).

Priporočena koncentracija razredčenega zdravila Atgam je 1 mg/ml v izbranem vehiklu. Koncentracija ne sme preseči 4 mg/ml zdravila Atgam.

Razredčeno raztopino zdravila Atgam je treba počasi obračati ali vrtinčiti, da jo temeljito premešamo.

Zdravilo je samo za intravensko uporabo, po redčenju.

Razredčeno zdravilo Atgam je treba pred infundiranjem ogreti na sobno temperaturo (20 °C - 25 °C). Uporabite lahko infuzijske volumne od 250 ml do 500 ml. Zdravilo Atgam je treba infundirati v centralno veno, kjer je pretok velik, skozi filter (0,2–1,0 mikrona) v intravenski liniji.

Pri vseh infuzijah zdravila Atgam morate uporabiti filter v intravenski liniji (ni priložen), da preprečite vnos kakršnihkoli netopnih snovi, ki lahko nastanejo v zdravilu med shranjevanjem.

Raztopino je priporočljivo uporabiti takoj po redčenju. Če zdravilo Atgam razredčite in ga ne uporabite takoj, ga je treba shraniti pri sobni temperaturi (20 °C–25 °C). Skupni čas shranjevanja razredčenega zdravila ne sme presegati 24 ur (vključno s časom infundiranja).

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda odpiranja in redčenja preprečuje tveganje za mikrobnost kontaminacijo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/22/02890/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26.04.2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

01.10.2023