

19. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Atgam, koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerheds­oplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

**0. D.SP.NR.**

31959

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Atgam

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En ml indeholder 50 mg Antihumant T-lymphocytimmunoglobulin (hest) (ekvinATG).

Hver ampul på 5 ml indeholder 250 mg antihumant T-lymfocytimmunoglobulin (hest).

Oprenset, koncentreret, sterilt gammaglobulin, primært monomerisk IgG, fra hyperimmun serum fra heste immuniseret med humane thymuslymfocytter.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)

Klar til let opaliserende, farveløs til lys pink eller lys brun steril vandig opløsning, som kan udvikle et let kornet eller flaget bundfald. Skal fortyndes inden administration.

Opløsningens pH er mellem 6,4 og 7,2 og osmolaliteten er ≥ 240 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Atgam er indiceret til brug hos voksne og børn ≥ 2 år til behandling af erhvervet moderat til svær aplastisk anæmi af kendt eller formodet immunologisk ætiologi som led i immunosuppressiv standardbehandling hos patienter, der er uegnede til knoglemarvstransplantation eller hvor der ikke er fundet en egnet knoglemarvsdonor.

**4.2 Dosering og administration**

Kun læger med erfaring i immunosuppressiv behandling bør anvende Atgam. Der bør anvendes faciliteter, der er udstyret og bemandet med tilstrækkelige laboratoriemæssige og understøttende lægelige ressourcer ved indlæggelse.

Dosering

*Voksne patienter og børn ≥ 2 år*

Dosisrekommendationer er baseret på legemsvægt.

Den anbefalede samlede dosis er 160 mg/kg legemsvægt, administreret som led i immunosuppressiv standardbehandling, som følger (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1):

* 16 mg/kg/dag over 10 dage eller
* 20 mg/kg/dag over 8 dage eller
* 40 mg/kg/dag over 4 dage

*Overvågning og håndtering af bivirkninger*

Patienter skal nøje overvåges for bivirkninger både under og efter behandling. Anbefalinger for overvågning og håndtering af bivirkninger er anført i tabel 1. Behandling af bivirkninger skal iværksættes i henhold til hospitalets retningslinjer/praksis.

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabel 1. Anbefalinger for overvågning og håndtering af bivirkninger** | |
| **Bivirkning** | **Anbefalinger for overvågning og håndtering** |
| Anafylaksi, herunder åndedrætsbesvær | For at identificere patienter i størst risiko for systemisk anafylaksi, anbefales det kraftigt, at der udføres hudfølsomhedstest af potentielle patienter før behandling iværksættes, særligt hvis patienten er atopisk.  Patienter skal nøje overvåges for anafylaksi, herunder åndedrætsbesvær, og behandlingen skal afbrydes, hvis der opstår anafylaksi (se pkt. 4.4). |
| Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) | Hvis der opstår cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) skal seponering af behandlingen overvejes (se pkt. 4.4). |
| Trombocytopeni og neutropeni | Hvis der er tegn på alvorlig og blivende trombocytopeni eller neutropeni skal seponering af behandlingen overvejes (se pkt. 4.4). |

Særlige patientpopulationer

*Nyre- og leverinsufficiens*

Der er ikke udført specifikke kliniske studier til vurdering af effekten af nyre- eller leverinsufficiens på Atgams farmakokinetik.

*Pædiatrisk population*

De foreliggende data hos børn under 18 år er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1.

*Ældre (> 65 år)*

Den kliniske erfaring fra ældre patienter har ikke vist tegn på forskelle i respons mellem ældre og yngre patienter. Der anbefales derfor ingen dosisjustering til ældre patienter.

Administration

Atgam er beregnet til intravenøs anvendelse og skal helst administreres i en central vene med høj gennemstrømning.

*Præmedicinering*

Præmedicinering i form af kortikosteroider og antihistaminer anbefales inden infusion af Atgam i overensstemmelse med hospitalets retningslinjer/praksis. Febernedsættende midler kan også øge tolerabiliteten af infusionen af Atgam (se pkt. 4.4).

*Administration*

Atgam skal fortyndes inden infusion og skal administreres med passende aseptiske teknikker (se pkt. 6.3 og 6.6).

Fortyndet Atgam skal have stuetemperatur (20°C-25°C) inden infusion. Atgam skal administreres i en central vene med høj gennemstrømning via et in-line-filter (0,2‑1,0 mikrometer). Der skal anvendes et in-line-filter (medfølger ikke) ved alle infusioner af Atgam for at forhindre administration af eventuelt uopløseligt materiale, der kan udvikles under opbevaring. Brugen af vener med høj gennemstrømning vil minimere forekomsten af phlebitis og trombose.

Infusionsvarighed for 40 mg/kg doseringen er 12 til 18 timer. Atgam må ikke infunderes på mindre end 4 timer. En forlængelse af infusionstiden kan reducere bivirkninger. Patienten skal holdes under uafbrudt observation under og efter infusionen med henblik på eventuelle allergiske reaktioner (se pkt. 4.4 og 4.8). Efter administrationen anbefales det at skylle iv-slangerne.

Mængden af den fortyndede opløsning til infusion skal beregnes på basis af faktorer såsom patientens hæmodynamiske status, alder og vægt.

*Samtidig behandling med immunosupprimerende behandling*

Atgam gives almindeligvis sammen med ciclosporin A.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Overfølsomhed over for ethvert andet ekvint gammaglobulinpræparat.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Særlige overvejelser for Atgam infusion

Atgam skal administreres i en central vene med høj gennemstrømning via et in-line-filter (medfølger ikke). Atgam må ikke infunderes på mindre end 4 timer. En forlængelse af infusionstiden kan reducere bivirkninger. Patienten skal holdes under uafbrudt observation under og efter infusionen med henblik på eventuelle allergiske reaktioner (se pkt. 4.8).

Infektion

På grund af sygdommens karakter og Atgams immunosuppressive virkning er opportunistiske infektioner (der skyldes bakterier og svampe) meget almindelige. Der er også rapporteret sepsis. Risikoen for infektioner øges, når Atgam kombineres med andre immunosuppressive stoffer. Der er en øget risiko for reaktivering af virus (f.eks. cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr-virus (EBV) og herpes simplex-virus (HSV)). Patienten skal overvåges omhyggeligt for tegn på infektion, og behandling skal påbegyndes i overensstemmelse med hospitalets retningslinjer/praksis.

Immunmedierede reaktioner

I sjældne tilfælde er der rapporteret alvorlige immunmedierede reaktioner ved brug af Atgam. Kliniske tegn, der forbindes med anafylaksi, andre reaktioner forbundet med infusion, serumsygdom og relaterede symptomer herunder udslæt, artralgi, pyreksi, kulderystninger og smerter er blevet rapporteret (se pkt. 4.8).

En systemisk reaktion såsom generaliseret udslæt, takykardi, dyspnø, hypotension eller anafylaksi udelukker enhver yderligere administration af Atgam.

Det anbefales at give kortikosteroider og antihistaminer inden infusion af Atgam (se pkt. 4.2 og 4.5). Febernedsættende midler kan også øge tolerabiliteten af infusionen af Atgam.

Cytokinfrigivelsessyndrom

Der er potentiel risiko for cytokinfrigivelsessyndrom, der kan være fatal (se pkt. 4.2).

Anafylaksi/hudtest

For at identificere de patienter i størst risiko for systemisk anafylaksi, anbefales det **kraftigt**, at der udføres hudfølsomhedstest af potentielle patienter før behandling iværksættes, særligt hvis patienten er atopisk. En konservativ, traditionel tilgang vil være først at foretage epikutantest med ufortyndet Atgam. Hvis personen ikke har en papel ti minutter efter prikning, fortsættes til intradermal test med 0,02 ml saltvandsfortyndet (volumenbrøk 1:1000) Atgam med en separat kontrolinjektion af den samme mængde saltvand. Resultatet aflæses efter 10 minutter. En papel på Atgam-stedet på 3 millimeter eller større diameter end på saltvandskontrolstedet (eller en positiv priktest) tyder på klinisk sensibilitet og en øget sandsynlighed for en systemisk allergisk reaktion.

Den prognostiske værdi af denne test er ikke klinisk dokumenteret. Allergiske reaktioner kan også forekomme hos patienter, hvis hudtest er negativ. Desuden er en hudtest, der udføres som beskrevet ovenfor, ikke prognostisk for fremtidig udvikling af serumsygdom. Hvis der findes en hudtest, som er lokalt positiv over for Atgam, bør det overvejes grundigt, om alternative former for behandling skal anvendes. Benefit-risk-forholdet skal vurderes omhyggeligt. Hvis behandling med Atgam vurderes hensigtsmæssig efter en lokalt positiv hudtest, bør behandlingen administreres på et sted, hvor intensivt genoplivningsudstyr er nemt tilgængeligt, og hvor en læge, der er bekendt med behandling af potentielt livstruende allergiske reaktioner, er til stede (se pkt. 4.2).

Trombocytopeni og neutropeni

Behandling med Atgam kan forværre trombocytopeni og neutropeni (se pkt. 4.2).

Nyre- og leverfunktionstest

Hos patienter med aplastisk anæmi og andre hæmatologiske abnormiteter, som har fået Atgam, er der blevet observeret unormale testresultater af leverfunktionen og nyrefunktionen.

Samtidig anvendelse af vacciner

Sikkerhed og virkning af vacciner sammen med Atgam-behandling er ikke undersøgt. Vaccination anbefales ikke sammen med Atgam-behandling, da virkningen af vaccinerne kan være reduceret. Produktresuméet for den pågældende vaccine bør gennemlæses for at afgøre det passende interval mellem vaccination og immunosuppressiv behandling.

Hjælpestoffer

*Natriumindhold*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. samlet dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Atgam kan klargøres yderligere til administration med natriumholdige opløsninger (se pkt. 6.6), og dette skal tages i betragtning i forhold til det totale natriumindhold fra alle kilder, som patienten vil få administreret.

Overførbare stoffer

Atgam er fremstillet af ekvint plasma, og der anvendes også reagenser udledt af humant blod i processen.

Der tages effektive skridt under fremstillingen til inaktivering/fjernelse af vira i fremstillings­processen for Atgam, og det er påvist, at disse skridt fjerner en lang række af både humane blodbårne og ekvine virusser ved brug af viruspaneltest. Den dækker hele virusspektret fra små, vira uden membrankappe som parvovirus og hepatitis A til store vira med membrankappe som herpes simplex-virus. Alligevel kan muligheden for overførsel af smitstoffer ikke helt udelukkes, når lægemidler fremstillet på basis af blod fra heste og mennesker administreres. Dette gælder også ukendte eller nye vira og andre patogener.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Når dosis af kortikosteroider og andre immunosuppressive stoffer reduceres, kan der fremkomme tidligere maskerede reaktioner på Atgam. I denne situation skal patienterne observeres særligt omhyggeligt ved behandling med Atgam.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er begrænsede data om anvendelse af ekvint antihumant T-lymfocytimmunoglobulin til gravide kvinder. Graviditeternes resultat kan ikke bestemmes. Dyrestudier har vist reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3). Disse resultater kan ikke overføres til mennesker.

For en sikkerheds skyld anbefales det ikke at Atgam anvendes under graviditet.

Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende sikker prævention under og i op til 10 uger efter behandlingen er afsluttet.

Amning

Det vides ikke om ekvint antihumant T-lymfocytimmunoglobulin udskilles i human mælk. De tilgængelige toksikologiske data fra dyreforsøg har ikke vist, at ekvint antihumant T-lymfocytimmunoglobulin udskilles i mælk (se pkt. 5.3). Da en risiko for det ammede barn ikke kan udelukkes, skal det besluttes, om amning eller behandling med Atgam skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Administration af ekvint antihumant T-lymfocytimmunoglobulin til cynomolgus-aber (*Macaca fascicularis*) i doser, der er sammenlignelige med dem, som anvendes i kliniske studier, var ikke forbundet med nedsat fertilitet hos han- eller hunaber (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af virkningen eller evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Ekvint antihumant T-lymfocytimmunoglobulin kan i moderat grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. På grund af de potentielle bivirkninger, der kan forekomme (f.eks. svimmelhed, krampeanfald, sindsforvirring, synkope), skal der udvises forsigtighed ved kørsel med motorkøretøj eller betjening af maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

De mest almindelige bivirkninger, der er rapporteret fra kliniske studier (forekommer hos flere end 10 % af patienterne) er infektioner, neutropeni, serumsygdom, hovedpine, hypertension, diarré, udslæt, artralgi, pyreksi, kulderystelser, smerter, ødem og unormal leverfunktionstest (se pkt. 4.4). Bivirkninger, der er angivet med ikke kendt hyppighed, er fra erfaringer efter markedsføringen.

Se pkt. 4.4 for at få oplysninger om sikkerheden med hensyn til overførbare stoffer.

Tabel over bivirkninger

I nedenstående tabel er bivirkninger angivet efter systemorganklasse og foretrukken betegnelse i MedDRA.

Bemærk: Hyppighedskategorierne er blevet defineret i henhold til følgende konvention: meget almindelig (> 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 2. Bivirkninger** | | | | |
| Systemorganklasse | Meget almindelig  ≥ 1/10 | Almindelig  ≥ 1/100  til < 1/10 | Ikke almindelig  ≥ 1/1.000 til < 1/100 | Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Infektion, lokaliseret infektion | Sepsis, herpes simplex |  | Viral hepatitis, Epstein-Barr virus  Cytomegalovirus infektion |
| Blod og lymfesystem | Neutropeni | Hæmolyse, leukopeni, lymfadenopati | Trombocytopeni | Pancytopeni, granulocytopeni, hæmolytisk anæmi, anæmi, eosinofili |
| Immunsystemet | Serumsygdom |  | Anafylaktisk reaktion |  |
| Metabolisme og ernæring |  | Hyperglykæmi |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  |  | Agitation | Sindsforvirring,  desorientering |
| Nervesystemet | Hovedpine | Krampeanfald, synkope, paræstesi, svimmelhed |  | Encephalitis,  dyskinesi,  tremor |
| Øjne |  |  | Periorbitalt ødem |  |
| Hjerte |  | Bradykardi,  takykardi |  | Kongestiv hjerteinsufficiens |
| Vaskulære sygdomme | Hypertension | Hypotension, trombophlebitis |  | Vasculitis, vena iliaca-okklusion, dyb venetrombose |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Pleuraexsudat, dyspnø, epistaxis,  hoste |  | Laryngospasme, lungeødem,  apnø, orofaryngeale smerter,  hikke |
| Mave-tarm-kanalen | Diarré | Gastrointestinal hæmorrhagi, abdominalsmerter,  smerter i øvre abdomen, opkastning, stomatitis,  kvalme |  | Gastrointestinal perforation,  orale smerter |
| Hud og subkutane væv | Udslæt | Pruritus,  urticaria | Allergisk dermatitis | Toksisk epidermal nekrolyse,  nattesveden, hyperhidrose |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Artralgi | Myalgi,  rygsmerter |  | Muskelstivhed, flankesmerter,  smerter i ekstremitet |
| Nyrer og urinveje |  | Proteinuri |  | Akut nyresvigt,  arteria renalis-trombose, forstørrede nyrer |
| Medfødte, familiære og genetiske sygdomme |  |  |  | Aplasi |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Ødem, pyreksi, smerter,  kulderystelser | Brystsmerter, utilpashed | Erytem på infusionsstedet | Hævelse på infusionsstedet,  smerter på infusionsstedet, asteni |
| Undersøgelser | Unormal leverfunktionstest | Unormal nyrefunktionstest |  |  |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer |  |  |  | Nyreruptur, arteriovenøs fisteltrombose,  sårruptur |

Pædiatrisk population

Data fra offentliggjorte studier med forskelligt design tyder på, at Atgams sikkerhed hos pædiatriske patienter med aplastisk anæmi er den samme som hos voksne, når de behandles med doser, der kan sammenlignes med de doser, der anvendes til voksne, og ved samme behandlingsvarighed.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Den maksimale dosis Atgam, der kan tolereres, ventes at variere fra patient til patient på grund af lægemidlets biologiske karakter.

Der er ikke fastlagt en maksimal terapeutisk dosis, og derfor er overdosering ikke klart defineret for Atgam. Nogle patienter med aplastisk anæmi har fået op til 21 doser som ekstrabehandling hver anden dag i yderligere 14 dage. Forekomsten af toksikologiske symptomer blev ikke øget ved nogen af disse regimer. Det anbefales dog at overvåge patienten tæt.

Der er ikke observeret akut forgiftning eller sene følgevirkninger ved en enkelt dosis på 7.000 mg Atgam til en nyretransplanteret patient.

Der er ingen kendt modgift. Behandlingen bør være symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

BEGR – kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Selektive immunsuppressiva.

ATC-kode: L 04 AA 03.

Virkningsmekanisme

Atgam består af antistoffer, der binder en lang række proteiner på overfladen af lymfocytter. Desuden bindes Atgam til granulocytter, trombocytter og knoglemarvsceller. Mekanismen i Atgam-fremkaldt immunosuppression er ikke blevet fastlagt. Offentliggjorte data tyder på, at den primære mekanisme er depletering af cirkulerende lymfocytter, med størst virkning på T-lymfocytter. Lymfocytdepletering kan skyldes komplementafhængig lysis og/eller aktiveringsfremkaldt apoptose. Desuden kan immunosuppression være medieret af bindingen af antistoffer til lymfocytter, som resulterer i delvis aktivering og fremkaldelse af T-lymfocyt-anergi.

Mekanismen i Atgam-behandling af aplastisk anæmi tilskrives dens immunosuppressive virkning. Desuden stimulerer Atgam direkte væksten af hæmatopoietiske stamceller og frigivelse af hæmatopoietiske vækstfaktorer såsom interleukin-3 og granulocyt/makrofag koloni-stimulerende faktor.

Klinisk virkning og sikkerhed

Brugen af Atgam til behandling af moderat til svær aplastisk anæmi er baseret på fem kliniske studier og offentliggjorte rapporter.

Atgam blev undersøgt i 5 kliniske studier, der omfattede i alt 332 patienter med aplastisk anæmi, der kunne evalueres for virkningseffekt, herunder patienter med aplastisk anæmi af idiopatisk eller formodet immunologisk ætiologi, sekundær ætiologi herunder post-hepatitis, graviditet, paroxymal nokturnal hæmoglobinuria (PNH) og andre årsager. Af disse blev 252 patienter behandlet med Atgam 160 mg/kg i lige store doser over 4, 8 eller 10 dage. 115 patienter (46 %) fik Atgam som det eneste immunosupprimerende lægemiddel mens ciclosporin A blev administreret samtidig til 137 patienter (54 %).

Responsraten i de individuelle studier varierede fra 39 % til 68 %, hvor de højere rater blev set i de seneste studier som inkluderede ciclosporin A (se tabel 3). Atgam har ført til tilfælde af delvis eller fuldstændig hæmatologisk helbredelse og forbedret overlevelse hos patienter med aplastisk anæmi af kendt eller formodet immunologisk ætiologi, som er uegnede til knoglemarvstransplantation.

160 mg/kg (total dosis) administreret over 8 eller 10 dage

*Studie 3-197, Studie 3-198, Studie 5000*

I tre kontrollerede kliniske studier, der blev udført i 1980’erne, fik 115 evaluerbare patienter, der ikke var kandidater til knoglemarvstransplantation, med moderat (Studie 3-197 og Studie-5000) til alvorlig (alle 3 studier) aplastisk anæmi, administreret ekvinATG 160 mg/kg over 8 eller 10 dage. Patienternes alder spændte fra 1 år til 76 år. Hæmatologisk responsrate for ekvinATG-behandlede patienter lå mellem 39 % og 52 % i disse 3 studier og overlevelsesrater var 50 % eller derover. Se tabel 3 for flere oplysninger.

160 mg/kg (totaldosis) administreret over 4 dage

*(Scheinberg 2009)*

I alt 77 patienter i alderen 4 til 78 år med svær aplastisk anæmi deltog i et prospektivt, randomiseret studie, der sammenlignede ekvinATG/ciclosporin (CsA)/sirolimus med immunosuppressiv ekvinATG/CsA-standardbehandling. 35 patienter fik ekvinATG/CsA/sirolimus, og 42 patienter fik standard-ekvinATG/CsA. Intravenøst ekvinATG blev administreret med en dosis på 40 mg/kg/dag i 4 dage og CsA dosis var 10 mg/kg/dag (15 mg/kg/dag for børn under 12 år) i 6 måneder. Ud fra randomisering blev der givet oral sirolimus 2 mg/dag til voksne og 1 mg/m2/dag til børn (<40 kg) i 6 måneder. Studiets primære endepunkt var en hæmatologisk responsrate efter 3 måneder, hvor kriterierne for svær aplastisk anæmi ikke længere var opfyldt.

Efter en planlagt foreløbig analyse af 30 evaluerbare patienter i hver arm blev tilgang til ekvinATG/CsA/sirolimus-armen lukket, da den betingede sandsynlighed for afvisning af nulhypotesen var mindre end 1 %. Den samlede responsrate efter 3 måneder var 37 % for ekvinATG/CsA/sirolimus og 57 % for ekvinATG/CsA, og efter 6 måneder var den 51 % for ekvinATG/CsA/sirolimus og 62 % for ekvinATG/CsA. Den samlede overlevelse efter 3 år for patienter i ekvinATG/CsA/sirolimus-armen var 97 %, og den var 90 % i ekvinATG/CsA-armen. Se tabel 3 for flere oplysninger.

*(Scheinberg 2011)*

I alt 120 behandlingsnaive patienter (60 i hver arm) i alderen 2 til 77 år med svær aplastisk anæmi blev randomiseret til at få enten ekvinATG med 40 mg/kg/dag i 4 dage eller anti-thymocytglobulin (kanin) (rATG) med 3,5 mg/kg/dag i 5 dag. Hver behandlingsarm indbefattede også CsA med 10 mg/kg/dag (15 mg/kg/dag for børn under 12 år) givet i delte doser hver 12. time fra dag 1 i mindst 6 måneder, med justering af dosis for at opretholde et minimumblodniveau på 200 til 400 ng/ml. Det primære endepunkt var hæmatologisk respons efter 6 måneder, hvor kriterierne for svær aplastisk anæmi ikke længere var opfyldt.

Den observerede hæmatologiske responsrate efter 6 måneder var til fordel for ekvinATG sammenlignet med rATG (henholdsvis 68 % og 37 % [p<0,001]). Den samlede overlevelsesrate efter 3 år var signifikant forskellig ved de to behandlinger: 96 % i ekvinATG-gruppen sammenlignet med 76 % i rATG-gruppen (p=0,04), når data blev korrigeret på tidspunktet for stamcelletransplantation, og 94 % sammenlignet med 70 % (p=0,008) i de respektive grupper, når stamcelletransplantationshændelser ikke blev korrigeret. Se tabel 3 for flere oplysninger.

| **Tabel 3. Nøglestudier med Atgam til behandling af aplastisk anæmi\*** | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Studie | ekvinATG+ komparator eller anden behandling | Antal forsøgspersoner | Responsrate %  (endepunkt)a | *P-*værdi | Overlevelses-rate %  (tidspunkt) | *P-*værdi |
| **160 mg/kg (totaldosis) administreret over 8 eller 10 dage** | | | | | | |
| Studie 3-197  (20 mg/kg i 8 dage) | ekvinATG | 21 | 47 %b / 52 %c (3 mdr) | <0,01b/<0,01c | 62 %d  (12 mdr) | N/A |
| Kun understøttende behandling | 20 | 6 %b / 0 %c (3 mdr) |
| Studie 3-198  (16 mg/kg i 10 dage) | ekvinATG + OXY + knoglemarvsinfusion | 23 | 43 %b / 39 %c (3 mdr) | Ikke rapp. | 83 %  (12 mdr) | =0,14 |
| ekvinATG + OXY | 18 | 44 %b / 39 %c (3 mdr) | 59 %  (12 mdr) |
| Studie 5000  (20 mg/kg i 8 dage) | ekvinATG + androgen | 26 | 42 %  (6 mdr) | >0,9 | 55 %e  (24 mdr) | =0,65 |
| ekvinATG + placebo | 27 | 44 %  (6 mdr) | 50 %e  (24 mdr) |
| **160 mg/kg (totaldosis) administreret over 4 dage** | | | | | | |
| Scheinberg 2009 | ekvinATG+ CsA + sirolimus | 35 | 51 %  (6 mdr) | Ikke rapp. | 97 %  (36 mdr) | =0,30 (log-rank) |
| ekvinATG + CsA | 42 | 62 %  (6 mdr) | 90 %  (36 mdr) |
| Scheinberg 2011 | ekvinATG + CsA | 60 | 68 %  (6 mdr) | <0,001 | 96 %g / 94 %h (36 mdr) | =0,04g/=0,008h |
| rATGf + CsA | 60 | 37 %  (6 mdr) | 76 %g / 70 %h (36 mdr) |

Forkortelse OXY angiver oxymetholon

\* Disse kliniske studier er udført i perioden fra 1979 til 2010.

a Hæmatologisk respons var defineret forskelligt i de forskellige studier.

b Sponsors evaluering af respons

c Investigators evaluering af respons

d Dette overlevelsesestimat indbefatter de 21 forsøgspersoner, der blev randomiseret til at modtage ekvinATG, plus endnu 11 forsøgspersoner, som fik Atgam efter de var blevet overflyttet fra kontrolgruppen.

e Kun patienter med svær aplastisk anæmi

f CsA blev seponeret efter 6 måneder i rATG-gruppen.

g Forsøgspersoner, der havde fået stamcelletransplantation blev censoreret.

h Forsøgspersoner, der havde fået stamcelletransplantation blev ikke censoreret.

Udvikling af antistoffer over for ekvint IgG blev undersøgt i 2 kliniske studier med nyretransplanterede patienter, der blev behandlet med Atgam. 9 %-37 % af de behandlede patienter havde målbare niveauer af anti-ekvint IgG antistoffer. Forekomsten af udvikling af anti-ekvint antistoffer hos patienter med aplastisk anæmi og det neutraliserende potentiale af disse er ukendt og den kliniske betydning er ikke fastlagt.

Pædiatrisk population

Data fra offentliggjorte studier med forskelligt design tyder på, at Atgams virkning hos pædiatriske patienter med aplastisk anæmi er den samme som hos voksne, når de behandles med doser, der kan sammenlignes med de doser, der anvendes til voksne, og ved samme behandlingsvarighed.

Men ifølge data baseret på *compassionate use*-programmer kan opnåelse af hæmatologisk respons være mindre succesfyldt hos børn in alderen 2 til 11 år i subgruppen af pædiatriske patienter med meget alvorlig aplastisk anæmi sammenlignet med ældre børn eller voksne patienter med meget alvorlig aplastisk anæmi.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Under infusion af Atgam med 10 til 15 mg/kg/dag blev det gennemsnitlige maksimale plasmaniveau af ekvint immunoglobulin (n=27 nyretransplanterede patienter) bestemt til at være 727 ± 310 μg/ml.

Elimination

Halveringstiden for ekvint antihumant T-lymfocytimmunoglobulin efter infusion blev bestemt til at være 5,7 ± 3,0 dage hos nyretransplanterede patienter. Intervallet for halveringstid var 1,5 til 13 dage.

Særlige patientpopulationer

*Etnicitet*

Et klinisk studie undersøgte Atgams farmakokinetik i 6 voksne japanske patienter med moderat til svær aplastisk anæmi. Når administreret som intravenøs infusion i doser på 10 mg/kg legemsvægt/dag (n=3) eller 20 mg/kg legemsvægt/dag (n=3) i 8 dage var den gennemsnitslige koncentration hhv. 1.180 ± 240 μg/ml og 2.060 ± 340 μg/ml 1 time efter endt infusion på dag 8. Den tilsyneladende halveringstid efter sidste dosis varierede mellem 1,3 til 6 hos disse patienter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data tyder ikke på særlig risici for mennesker baseret på konventionelle studier af gentagen dosis toksicitet, genotoksicitet og fertilitet.

Der er ikke udført studier vedrørende carcinogenicitet og præ-/postnatal udvikling med ekvint antihumant T-lymfocytimmunoglobulin.

Graviditet

Atgam var ikke embryotoksisk, fetotoksisk eller teratogent hos rotter efter indgivelse af doser sammenlignelige med doser til mennesker. I reproduktionsstudier hos aber var Atgam embryotoksisk og fetotoksisk. Disse virkninger blev set ved maternel toksicitet (ved Atgam-doser på 20 mg/kg/dag og med maternel død ved doser på 40 mg/kg/dag). Fosterdød forekom hos moderdyr, der blev behandlet under den første del af organogenesen, men ikke hos moderdyr, der blev behandlet under den sidste del af organogenesen. Maternel død og fosterdød blev tilskrevet maternel anæmi på grund af et rødt blodcelle-antigen, som mennesker ikke har. Derfor anses denne toksicitet ikke relevant for humane fostres udvikling.

Amning

I dyrestudier blev Atgam ikke påvist ved kvantificeringsgrænsen i mælk hos diegivende cynomolgus-aber.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Glycin

Vand til injektionsvæsker

Natriumhydroxid (til justering af pH)

Saltsyre (til justering af pH)

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnede ampuller

2 år

Kemisk og fysisk stabilitet for den brugsfærdige opløsning er dokumenteret i 24 timer ved 25°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme, medmindre åbnings- og fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering.

Anvendelse af andre opbevaringsbetingelser er på brugerens eget ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Uåbnede ampuller

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar ampullen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold for den fortyndede opløsning, se pkt. 6.3 og 6.6.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

5 ml koncentrat, opløsning i en klar type-1 glasampul.

Pakningsstørrelse: 5 ampuller.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

*Klargøring af infusionsopløsningen*

Da Atgam er et gammaglobulin skal både koncentratet og den fortyndede opløsning inspiceres visuelt, såfremt det er muligt, for partikler og misfarvning inden administration. Koncentratet og den fortyndede opløsning er klar til let opaliserende, farveløs til lys pink eller lys brun og kan udvikle et let kornet eller flaget bundfald under opbevaring.

Atgam (fortyndet og ufortyndet) må ikke omrystes, da dette kan forårsage stor skumdannelse og/eller denaturering af proteinet. Atgam koncentrat skal fortyndes inden infusion ved at vende bunden i vejret på beholderen med den sterile fortyndingsopløsning, således at det ufortyndede Atgam ikke kommer i kontakt med luften indeni.

Tilsæt den samlede daglige dosis Atgam til en omvendt flaske eller pose med et af følgende sterile opløsningsmidler:

- 0,9 % natriumchlorid

- Glucoseopløsning/natriumchloridopløsning:

- 50 mg/ml (5 %) glucose i 0,45 % (4,5 mg/ml) natriumchloridopløsning

- 50 mg/ml (5 %) glucose i 0,225 % (2,25 mg/ml) natriumchloridopløsning

Da Atgam kan udfældes, frarådes det at fortynde med glucoseopløsning alene (se pkt. 6.2).

Den anbefalede koncentration af fortyndet Atgam er 1 mg/ml i det valgte opløsningsmiddel. Koncentrationen af Atgam bør ikke overstige 4 mg/ml.

Den fortyndede Atgam-opløsning skal forsigtigt roteres for at opnå grundig blanding.

Når lægemidlet er fortyndet, er det kun til intravenøs anvendelse.

Fortyndet Atgam skal have stuetemperatur (20°C – 25°C) inden infusion. Der kan anvendes infusionsmængder på 250 til 500 ml. Atgam skal administreres i en central vene med høj gennemstrømning via et in-line-filter (0,2‑1,0 mikrometer).

Der skal anvendes et in-line-filter (medfølger ikke) ved alle infusioner af Atgam for at hindre administration af eventuelt uopløseligt materiale, der kan udvikles i lægemidlet under opbevaring.

Det anbefales at anvende opløsningen straks, når den er blevet fortyndet. Fortyndet Atgam skal opbevares ved stuetemperatur (20 °C – 25 °C), hvis det ikke skal anvendes straks. Den samlede tid efter opløsning må ikke overstige 24 timer (inklusive infusionstiden).

Medmindre åbnings- og fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering, skal lægemidlet set fra et mikrobiologisk synspunkt anvendes straks.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer ApS

Lautrupvang 8

2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

64005

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. januar 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

19. marts 2024