

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Atgam 50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml conține imunoglobulină de cal anti-limfocite T umane (eATG) 50 mg.

Fiecare fiolă de 5 ml conține eATG 250 mg.

Gama globulină purificată, concentrată, sterilă, în principal IgG monomeric, din ser hiperimun provenit de la cai imunizați cu limfocite timice umane.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție apoasă sterilă, transparentă sau ușor opalescentă, incoloră până la roz-deschis sau maro-deschis care poate dezvolta o ușoară depunere granulară sau flocculară în timpul păstrării. Pentru diluare înainte de administrare.

pH-ul soluției este în intervalul de 6,4 – 7,2 și osmolalitatea este ≥ 240 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Atgam este indicat pentru utilizare la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste pentru tratamentul anemiei aplastice dobândite moderate sau severe de etiologie imunologică cunoscută sau suspectată, ca parte a tratamentului imunosupresor standard la pacienții care nu se califică pentru un transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) sau pentru care nu este disponibil un donator de celule stem hematopoietice (CSH) compatibil.

4.2 Doze și mod de administrare

Numai medicii cu experiență în tratamentul imunosupresor trebuie să utilizeze Atgam. Trebuie administrat în unități dotate din punctul de vedere al echipamentelor și personalului, cu resurse medicale adecvate de laborator și auxiliare pentru pacienții internați.

Doze

Pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste

Recomandările privind dozele sunt în funcție de greutatea corporală (gc).

Doza totală recomandată este de 160 mg/kg gc, administrată ca parte a tratamentului imunosupresor standard, după cum urmează (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1):

- 16 mg/kg gc și zi timp de 10 zile sau
- 20 mg/kg gc și zi timp de 8 zile sau
- 40 mg/kg gc și zi timp de 4 zile

Monitorizarea și abordarea terapeutică a evenimentelor adverse

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru evenimente adverse în timpul tratamentului și după tratament. Recomandările privind monitorizarea și abordarea terapeutică a evenimentelor adverse sunt incluse în Tabelul 1. Tratamentul evenimentelor adverse trebuie instituit în conformitate cu ghidurile locale.

Tabelul 1. Recomandările privind monitorizarea și abordarea terapeutică a evenimentelor adverse	
Eveniment advers	Recomandările privind monitorizarea și abordarea terapeutică
Anafilaxie, inclusiv afectare respiratorie	Pentru a identifica persoanele cu cel mai mare risc de anafilaxie sistemică, mai ales dacă pacientul este atopic, testarea cutanată a posibililor beneficiari este ferm recomandată înainte de începerea tratamentului. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în ceea ce privește anafilaxia, inclusiv afectarea respiratorie, iar tratamentul trebuie oprit în caz de apariție a anafilaxiei (vezi pct. 4.4).
Sindromul de eliberare a citokinelor (SEC)	Dacă apare SEC, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).
Trombocitopenie și neutropenie	Dacă există dovezi de trombocitopenie sau neutropenie severe și fără remisii, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică

Nu au fost efectuate studii clinice specifice pentru evaluarea efectului insuficienței renale sau hepatice asupra farmacocineticii Atgam.

Copii și adolescenți

Datele disponibile în prezent la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1.

Pacienți vârstnici (≥65 de ani)

Experiența clinică la pacienții vârstnici nu a identificat diferențe între răspunsurile la pacienții vârstnici și cei mai tineri. Prin urmare, nu se recomandă nicio ajustare de doză pentru pacienții vârstnici.

Mod de administrare

Atgam este destinat pentru administrare intravenoasă și trebuie administrat, de preferință, printr-o venă centrală cu debit mare.

Premedicație

Se recomandă administrarea unei premedicații cu corticosteroizi și antihistaminice înainte de perfuzia cu Atgam, în conformitate cu ghidurile locale de tratament. Antipireticele pot, de asemenea, să crească tolerabilitatea perfuziei cu Atgam (vezi pct. 4.4).

Administrare

Atgam trebuie diluat înainte de perfuzie și administrat prin utilizarea unei tehnici aseptice adecvate (vezi pct. 6.3 și 6.6).

Atgam diluat trebuie să fie la temperatura camerei (20 °C – 25 °C) înainte de perfuzie. Atgam trebuie administrat într-o venă centrală cu debit mare, prin intermediul unui filtru încorporat în linia de perfuzie (0,2 – 1,0 microni). Un filtru încorporat în linia de perfuzie (care nu este furnizat) trebuie utilizat pentru toate perfuziile cu Atgam, pentru a preveni administrarea eventualelor materiale insolubile care s-ar putea forma în timpul păstrării. Utilizarea venelor cu debit mare va reduce la minimum incidența flebitei și a trombozei.

Durata recomandată a perfuziei pentru schema terapeutică cu doza de 40 mg/kg este de 12 până la 18 ore. Atgam nu trebuie perfuzat într-o durată mai mică de 4 ore. Creșterea duratei de perfuzare poate reduce la minimum reacțiile adverse. Pacientul trebuie menținut sub observație continuă în timpul perfuziei și după aceasta, pentru a depista posibilele reacții alergice (vezi pct. 4.4 și 4.8). După administrare, se recomandă spălarea liniei intravenoase.

Volumul de perfuzie al soluției diluate trebuie să ia în considerare factori cum sunt statusul hemodinamic, vârsta și greutatea pacientului.

Tratamentul imunosupresor concomitent

Atgam este administrat cel mai frecvent cu ciclosporină A.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la orice alt preparat gamaglobulinic de cal.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Considerații speciale privind perfuzia Atgam

Atgam trebuie administrat într-o venă centrală cu debit mare, prin intermediul unui filtru încorporat în linia de perfuzie (care nu este furnizat). Atgam nu trebuie perfuzat într-o durată mai mică de 4 ore. Creșterea duratei de perfuzare poate reduce la minim reacțiile adverse. Pacientul trebuie menținut sub observație continuă în timpul și după perfuzie, pentru depistarea posibilelor reacții alergice (vezi pct. 4.8).

Infecție

Din cauza naturii bolii și a efectelor imunosupresoare ale Atgam, infecțiile oportuniste (bacteriene și fungice) sunt foarte frecvente. S-a raportat, de asemenea, septicemie. Riscul de infecții este sporit la administrarea Atgam în asociere cu alte imunosupresoare. Există un risc crescut de reactivare virală (de exemplu citomegalovirus [CMV], virus Epstein-Barr [EBV], virus herpes simplex [HSV]). Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista semnele de infecție și tratamentul trebuie instituit în conformitate cu ghidurile locale.

Reacții mediate imun

În cazuri rare, s-au raportat reacții imunomediata grave în asociere cu utilizarea Atgam. S-au raportat semne clinice asociate cu anafilaxia, alte reacții asociate perfuziei, boala serului și simptome asociate, cum sunt erupție cutanată tranzitorie, artralgie, pirexie, frisoane și durere (vezi pct. 4.8).

O reacție sistemică cum este erupția cutanată generalizată, tahicardia, dispneea, hipotensiunea arterială sau anafilaxia exclude orice administrare suplimentară de Atgam.

Se recomandă administrarea de corticosteroizi și antihistaminice înainte de perfuzia cu Atgam (vezi pct. 4.2 și 4.5). Antipireticele pot fi, de asemenea, administrate pentru a crește tolerabilitatea la perfuzia de Atgam.

Sindrom de eliberare de citokine

Există un posibil risc de sindrom de eliberare de citokine, care poate fi letal (vezi pct. 4.2).

Anafilaxie/testare cutanată

Pentru a identifica persoanele cu cel mai mare risc de anafilaxie sistemică, mai ales dacă pacientul este atopic, testarea cutanată a posibililor beneficiari este **ferm** recomandată înainte de începerea tratamentului. O abordare conservatoare, convențională utilizează în prealabil testarea epicutanată cu Atgam nediluat. Dacă pacientul nu prezintă o papulă eritematoasă în decurs de zece minute după înțepare, se continuă cu testarea intradermică cu Atgam 0,02 ml diluat cu soluție salină (1:1000 v/v), cu o injecție separată de control cu soluție salină, cu volum similar. Se evaluează rezultatul după 10 minute. O papulă eritematoasă la locul injecției cu Atgam cu diametrul de 3 milimetri sau mai mare, comparativ cu locul injecției de control cu soluție salină (sau un rezultat pozitiv la testul prin înțepătură) sugerează sensibilitate clinică și o posibilitate crescută de reacție alergică sistemică.

Valoarea predictivă a acestui test nu a fost dovedită clinic. Reacțiile alergice pot apărea și la pacienții cu rezultat negativ la testul cutanat. De asemenea, testarea cutanată descrisă mai sus nu este predictivă pentru dezvoltarea viitoare a bolii serului. În prezența unui test cutanat cu rezultat local pozitiv la Atgam, trebuie avute în vedere cu seriozitate alte forme de tratament. Raportul beneficiu/risc trebuie evaluat cu atenție. Dacă tratamentul cu Atgam este considerat corespunzător în urma unui rezultat local pozitiv la testul cutanat, tratamentul trebuie administrat într-un mediu în care sunt imediat disponibile facilități de terapie intensivă pentru suport vital și în care este prezent un medic familiarizat cu tratamentul reacțiilor alergice cu posibil risc vital (vezi pct. 4.2).

Trombocitopenie și neutropenie

Tratamentul cu Atgam poate exacerba trombocitopenia și neutropenia (vezi pct. 4.2).

Teste ale funcției renale și hepatice

La pacienții cu anemie aplastică și alte tulburări hematologice cărora li s-a administrat Atgam, s-au observat rezultate anormale ale testelor funcției hepatice și funcției renale.

Utilizarea concomitentă a vaccinurilor

Siguranța și eficacitatea imunizării cu vaccinuri și tratamentul cu Atgam nu au fost studiate. Vaccinarea nu este recomandată în asociere cu tratamentul cu Atgam, întrucât eficacitatea vaccinurilor poate fi redusă. Trebuie consultate informațiile privind prescrierea respectivului vaccin pentru a stabili intervalul potrivit pentru vaccinare, în legătură cu tratamentul imunosupresor.

Excipienți

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză totală, adică practic „nu conține sodiu”.

Atgam poate fi preparat în continuare pentru administrare cu soluții care conțin sodiu (vezi pct. 6.6) și acestea trebuie avute în vedere în legătură cu conținutul total de sodiu, din toate sursele, care va fi administrat pacientului.

Agenți transmisibili

Atgam este fabricat din plasmă de cal și, în cadrul procesului de fabricație, sunt utilizați și reactivi derivați din sânge uman.

În procesul de fabricație Atgam există etape eficiente pentru inactivarea/eliminarea virusurilor, aceste etape fiind validate în eliminarea unei game largi de virusuri, atât virusuri transmise pe calea sângelui uman, cât și virusuri ecvine, utilizând o abordare cu panel de detecție virusuri. Aceasta acoperă spectrul complet de virusuri, de la virusurile mici, neîncapsulate, cum sunt parvovirusurile și virusul hepatitic A, la virusurile mari încapsulate cum este virusul herpes simplex. În ciuda acestui fapt, la administrarea unor medicamente preparate din sânge de cal și uman, posibilitatea transmiterii de agenți infecțioși nu poate fi complet exclusă. Această atenționare se aplică, de asemenea, virusurilor necunoscute sau emergente și altor patogeni.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Când doza de corticosteroizi și alte imunosupresoare este redusă treptat, este posibil să apară unele reacții la Atgam, mascate anterior. În aceste condiții, pacienții trebuie observați cu deosebită atenție pe durata tratamentului cu Atgam și după încetarea acestuia.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date limitate privind utilizarea imunoglobulinei de cal anti-limfocite T umane la femeile gravide. Rezultatele sarcinilor nu pot fi determinate. Studiile efectuate la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Aceste efecte nu sunt considerate relevante la om.

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Atgam în timpul sarcinii.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la zece săptămâni după tratament.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă imunoglobulina de cal anti-limfocite T umane se excretă în laptele uman. Datele toxicologice la animale nu au evidențiat excreția imunoglobulinei de cal anti-limfocite T umane în lapte (vezi pct. 5.3). Întrucât nu poate fi exclus un risc pentru copilul alăptat, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Atgam, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Administrarea imunoglobulinei de cal anti-limfocite T umane la maimuțele macac (*Macaca fascicularis*) în doze comparabile cu cele utilizate în studiile clinice nu a fost asociată cu afectarea fertilității la masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectul asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Imunoglobulina de cal anti-limfocite T umane are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Având în vedere reacțiile adverse posibile, care pot fi manifeste (de exemplu amețeală, convulsii, stare de confuzie, sincopă), trebuie luate măsuri de precauție la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în cadrul studiilor clinice (apărute la peste 10% din pacienți) sunt infecții, neutropenie, boala serului, cefalee, hipertensiune arterială, diaree, erupție cutanată tranzitorie, artralgie, pirexie, frisoane, durere, edem și rezultate anormale la testul funcției hepatice (vezi pct. 4.4). Reacțiile adverse listate cu frecvență necunoscută sunt cele observate din experiența după punerea pe piață.

Pentru informații de siguranță cu privire la agenții transmisibili, vezi pct. 4.4.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul următor, reacțiile adverse sunt listate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de termenul preferat, conform MedDRA.

Notă: Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2. Reacții adverse				
Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Infecție, infecție localizată	Septicemie, infecție cu virusul Herpes simplex		Hepatită virală, infecție cu virusul Epstein-Barr, infecție cu citomegalovirus
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie	Hemoliză, leucopenie, limfadenopatie	Trombocitopenie	Pancitopenie, granulocitopenie, anemie hemolitică, anemie, eozinofilie
Tulburări ale sistemului imunitar	Boala serului		Reacție anafilactică	
Tulburări metabolice și de nutriție		Hiperglicemie		
Tulburări psihice			Agitație	Stare de confuzie, dezorientare
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Convulsii, sincopă, parestezie, amețelă		Encefalită, diskinezie, tremor
Tulburări oculare			Edem periorbital	
Tulburări cardiace		Bradicardie, tahicardie		Insuficiență cardiacă congestivă
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Hipotensiune arterială, tromboflebită		Vasculită, ocluzie a venei iliace, tromboză venoasă profundă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Efuziune pleurală, dispnee, epistaxis, tuse		Laringospasm, edem pulmonar, apnee, durere orofaringiană, sughiț
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Hemoragie gastrointestinală, durere abdominală, durere abdominală superioară, vărsături, stomatită, greață		Perforație gastro-intestinală, durere la nivelul cavității bucale
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupecie cutanată tranzitorie	Prurit, urticarie	Dermatită alergică	Necroliză epidermică toxică, transpirații nocturne, hiperhidroză

Tabelul 2. Reacții adverse				
Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Mialgie, dorsalgie		Rigiditate musculară, durere la nivelul flancurilor, durere la nivelul extremităților
Tulburări renale și ale căilor urinare		Proteinurie		Insuficiență renală acută, tromboza arterelor renale, hipertrofie renală
Afecțiuni congenitale, familiale și genetice				Aplazie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem, pirexie, durere, frisoane	Durere toracică, stare generală de rău	Eritem la la nivelul locului de administrare	Tumefiere la la nivelul locului de administrare, durere la la nivelul locului de administrare, astenie
Investigații diagnostice	Rezultate anormale la testul funcției hepatice	Rezultate anormale la testul funcției renale		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate				Ruptură renală, tromboza fistulei arteriovenoase, dehiscenta plăgii

Copii și adolescenți

Datele din studiile publicate, cu structuri diferite, sugerează că siguranța Atgam la copiii și adolescenții cu anemie aplastică este similară cu cea la adulți, în condițiile tratamentului cu doze comparabile cu cele utilizate la adulți, pe durate de tratament similare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Se preconizează că doza maximă de Atgam tolerată variază de la pacient la pacient, datorită naturii biologice a produsului.

Nu s-a stabilit o doză terapeutică maximă; prin urmare, definiția supradozajului cu Atgam nu a fost clar stabilită. Unor pacienți cu anemie aplastică li s-au administrat până la 21 doze, ca tratament suplimentar în zile alternative, timp de încă 14 zile. Incidența manifestărilor toxicologice nu a crescut cu niciuna dintre aceste scheme de administrare; cu toate acestea, se recomandă monitorizarea atentă a pacientului.

Nu s-au observat semne de intoxicație acută sau sechele tardive în cazul utilizării unei doze unice de 7000 mg la un singur beneficiar de transplant renal tratat cu Atgam.

Nu există niciun antidot cunoscut. Tratamentul trebuie să fie simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA03

Mecanism de acțiune

Atgam este compus din anticorpi cu legare la o amplă varietate de proteine de la suprafața limfocitelor. Suplimentar, Atgam se leagă la granulocite, trombocite și celulele măduvei osoase. Mecanismul imunosupresiei induse de Atgam nu a fost determinat. Datele publicate indică faptul că mecanismul primar este reprezentat de depleția limfocitelor circulante, cu cel mai mare efect asupra limfocitelor T. Depleția limfocitelor poate fi cauzată de liza complement-dependentă și/sau de apoptoza indusă prin activare. Suplimentar, imunosupresia ar putea fi mediată de legarea anticorpilor la limfocite, care determină activarea parțială și inducerea anergiei limfocitelor T.

Mecanismul tratamentului cu Atgam pentru anemia aplastică este atribuit acțiunilor imunosupresoare ale acestuia. Suplimentar, Atgam stimulează direct creșterea celulelor stem hematopoietice și eliberarea factorilor de creștere hematopoietici, cum sunt interleukina 3 și factorul de stimulare al coloniilor de granulocite/macrofage.

Eficacitate și siguranță clinică

Utilizarea Atgam pentru tratamentul anemiei aplastice moderate sau severe se bazează pe cinci studii clinice și pe rapoarte publicate în literatura de specialitate.

Atgam a fost evaluat în 5 studii clinice care au înrolat un număr total de 332 de pacienți cu anemie aplastică, evaluabili în ceea ce privește eficacitatea, inclusiv pacienți cu anemie aplastică de etiologie idiopatică sau presupus imunologică, etiologia secundară incluzând status post-hepatită, sarcină, hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) și alte cauze. Dintre aceștia, 252 de pacienți au fost tratați cu Atgam 160 mg/kg, care a fost administrat în doze divizate în mod egal pe parcursul a 4, 8 sau 10 zile; la 115 pacienți (46%) s-a administrat Atgam ca singurul agent imunosupresor, în timp ce CsA a fost administrat concomitent la 137 pacienți (54%).

Rata de răspuns în studiile individuale a variat de la 39% până la 68%, rate mai mari fiind observate în studiile mai recente, care au inclus administrarea concomitentă a CsA (vezi Tabelul 3). Atgam a indus cazuri

de recuperare hematologică parțială sau completă și de îmbunătățire a duratei de supraviețuire la pacienții cu anemie aplastică de etiologie imunologică cunoscută sau suspectată, care nu sunt candidați la un transplant de măduvă osoasă.

160 mg/kg (doză totală) administrată în decurs de 8 sau 10 zile

Studiul 3-197, Studiul 3-198, Studiul 5000

În cadrul a trei studii clinice controlate, finalizate în anii 1980, unui număr de 115 pacienți evaluabili cu anemie aplastică moderată (Studiul 3-197 și Studiul 5000) sau severă (toate cele 3 studii) care nu erau candidați la un transplant de măduvă osoasă li s-a administrat eATG 160 mg/kg gc în decurs de 8 zile sau 10 zile; vârstele pacienților au fost cuprinse între 1 și 76 de ani. Ratele de răspuns hematologic pentru pacienții tratați cu eATG au fost cuprinse între 39% și 52% în cadrul acestor trei studii și ratele de supraviețuire au fost de 50% sau mai mari. Vezi Tabelul 3 pentru mai multe detalii.

160 mg/kg (doză totală) administrată în decurs de 4 zile

(Scheinberg 2009)

În total, 77 pacienți cu anemie aplastică severă, cu vârsta cuprinsă între 4 și 78 ani, au participat la un studiu prospectiv, randomizat, de comparație a tratamentului cu eATG/ciclosporină (CsA)/sirolimus cu tratamentul imunosupresor standard cu eATG/CsA. La 35 pacienți s-a administrat eATG/CsA/sirolimus și la 42 pacienți s-a administrat eATG/CsA standard. eATG intravenos a fost administrat în doza de 40 mg/kg gc și zi timp de 4 zile și CsA a fost administrat în doza de 10 mg/kg și zi (15 mg/kg și zi la copiii cu vârsta sub 12 ani), timp de 6 luni. Pe baza randomizării, s-a administrat oral sirolimus în doză de 2 mg/zi la adulți sau 1 mg/m² și zi la copii cu greutatea sub 40 kg, timp de 6 luni. Criteriul final principal al studiului a fost rata de răspuns hematologic la 3 luni, definită ca încetarea îndeplinirii criteriilor pentru anemie aplastică severă.

În urma analizei interimare planificate la 30 pacienți evaluabili din fiecare grup de tratament, acumularea în grupul de tratament cu eATG/CsA/sirolimus a fost închisă, întrucât probabilitatea condiționată pentru respingerea ipotezei nule a fost mai mică de 1%. Rata generală de răspuns la 3 luni a fost de 37% pentru eATG/CsA/sirolimus și de 50% pentru eATG/CsA, iar la 6 luni, aceasta a fost de 51% pentru eATG/CsA/sirolimus și de 62% pentru eATG/CsA. Rata de supraviețuire generală la 3 ani pentru pacienții din grupul de tratament cu eATG/CsA/sirolimus a fost de 97%, iar în grupul de tratament cu eATG/CsA, de 90%. Vezi Tabelul 3 pentru mai multe detalii.

(Scheinberg 2011)

În total 120 pacienți netratați anterior (60 per grup de tratament), cu anemie aplastică severă, cu vârsta cuprinsă între 2 și 77 de ani, au fost selectați randomizat pentru a li se administra fie eATG în doza de 40 mg/kg gc și zi timp de 4 zile, fie globulină de iepure anti-trombocite (rATG) în doza de 3,5 mg/kg și zi timp de 5 zile. Fiecare grup de tratament a inclus, de asemenea, CsA în doza de 10 mg/kg și zi (15 mg/kg și zi la copiii cu vârsta sub 12 ani), administrată în doze fracționate la interval de 12 ore, timp de cel puțin 6 luni, doza fiind ajustată pentru a menține concentrațiile minime în sânge la un nivel cuprins între 200 și 400 ng/ml. Criteriul final principal a fost răspunsul hematologic la 6 luni, definit ca încetarea îndeplinirii criteriilor pentru anemie aplastică severă.

Rata de răspuns hematologic observată la 6 luni a fost în favoarea eATG, comparativ cu rATG (68%, comparativ cu 37% [p<0,001]). Rata supraviețuirii generale la 3 ani a prezentat diferențe semnificative între cele două scheme de tratament: 96% la grupul de tratament cu eATG, comparativ cu 76% la grupul de tratament cu rATG (p=0,04), la cenzurarea datelor la momentul transplantului de celule stem și de 94% comparativ cu 70% (p=0,008) în grupurile respective fără cenzurarea evenimentelor de transplant de celule stem. Vezi Tabelul 3 pentru mai multe detalii.

Tabelul 3. Principalele studii clinice cu Atgam pentru tratamentul anemiei aplastice*						
Studiu	eATG+ comparator sau alt tratament	Nr. de subiecți analizați	Rată de răspuns (criteriu final)^a	Valoare p	Rata supraviețuirii (moment de timp)	Valoare p
160 mg/kg (doză totală) administrată în decurs de 8 zile sau 10 zile						
Studiul 3-197 (20 mg/kg timp de 8 zile)	eATG	21	47% ^b /52% ^c (3 luni)	<0,01 ^b / 0,01 ^c	62% ^d (12 luni)	Indisponibilă
	Doar tratament de susținere	20	6% ^b /0% ^c (3 luni)			
Studiul 3-198 (16 mg/kg timp de 10 zile)	eATG + OXY + Perfuzie de măduvă osoasă	23	43% ^b /39% ^c (3 luni)	Nu s-a raportat	83% (12 luni)	=0,14
	eATG + OXY	18	44% ^b /39% ^c (3 luni)		59% (12 luni)	
Studiul 5000 (20 mg/kg timp de 8 zile)	eATG + Androgeni	26	42% (6 luni)	>0,9	55% ^e (24 luni)	=0,65
	eATG + Placebo	27	44% (6 luni)		50% ^e (24 luni)	
160 mg/kg (doză totală) administrată în decurs de 4 zile						
Scheinberg 2009	eATG+ CsA + sirolimus	35	51% (6 luni)	Nu s-a raportat	97% (36 luni)	=0,30 (log-rank)
	eATG + CsA	42	62% (6 luni)		90% (36 luni)	
Studiul Scheinberg 2011	eATG + CsA	60	68% (6 luni)	<0,001	96% ^g /94% ^h (36 luni)	=0,04 ^g / 0,008 ^h
	rATG ^f + CsA	60	37% (6 luni)		76% ^g /70% ^h (36 luni)	

Abrevierea: OXY: oximetolonă.

* Aceste studii clinice au fost efectuate în perioada 1979-2010.

^a Răspunsul hematologic a fost definit în mod diferit în studiile diferite; intervalele de încredere au fost adăugate acolo unde au fost disponibile.

^b Evaluarea răspunsului de către sponsor.

^c Evaluarea răspunsului de către investigator.

^d Această estimare a supraviețuirii include cei 21 subiecți care au fost randomizați pentru a li se administra eATG și alți 11 subiecți care au primit eATG după ce au fost transferați din grupul de control.

^e Numai pacienți cu anemie aplastică severă.

^f Administrarea CsA a fost întreruptă după 6 luni în grupul de tratament cu rATG.

^g Subiecții cărora li s-a efectuat un transplant de celule stem au fost cenzurați.

^h Subiecții cărora li s-a efectuat un transplant de celule stem nu au fost cenzurați.

Anticorpii împotriva IgG de cal au fost evaluați în cadrul a două studii clinice efectuate la pacienți cu transplant renal tratați cu Atgam; între 9% și 37% dintre pacienții tratați prezintă concentrații detectabile de anticorpi anti-IgG de cal. Incidența formării de anticorpi anti-IgG de cal la pacienții cu anemie aplastică și a potențialului de neutralizare al acestora nu este cunoscută, iar semnificația clinică a acestora nu a fost stabilită.

Copii și adolescenți

Datele din studiile publicate, cu structuri diferite, sugerează că eficacitatea Atgam la copiii și adolescenții cu anemie aplastică este similară cu cea la adulți, în condițiile tratamentului cu doze comparabile cu cele utilizate la adulți, pe durate de tratament similare.

Totuși, pe baza datelor dintr-un program de tratament de ultimă instanță, obținerea răspunsului hematologic ar putea să aibă mai puțin succes la copiii cu vârsta între 2 și 11 ani din subgrupul de copii și adolescenți cu anemie aplastică foarte severă, comparativ cu copiii mai mari sau cu pacienții adulți cu anemie aplastică foarte severă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

În timpul perfuziei cu Atgam cu doza cuprinsă între 10 și 15 mg/kg gc și zi, s-a înregistrat o valoare medie a concentrațiilor plasmatice maxime de imunoglobulină de cal ($n = 27$ pacienți cu transplant renal) de 727 ± 310 $\mu\text{g/ml}$.

Eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare al imunoglobulinei de cal anti-limfocite T umane a fost de $5,7 \pm 3,0$ zile la pacienții cu transplant renal. Intervalul timpului de înjumătățire prin eliminare a fost de 1,5 până la 13 zile.

Populații speciale

Etnie

Un studiu clinic a examinat farmacocinetica Atgam la 6 pacienți japonezi adulți cu anemie aplastică moderată sau severă. Atunci când a fost administrat prin perfuzie intravenoasă la o doză de 10 mg/kg gc și zi ($n=3$) sau 20 mg/kg gc și zi ($n=3$) timp de 8 zile, concentrația medie a fost de 1180 ± 240 $\mu\text{g/ml}$ și, respectiv, 2060 ± 340 $\mu\text{g/ml}$, la 1 oră după terminarea perfuziei în ziua 8. Timpul de înjumătățire plasmatică aparent prin eliminare după ultima doză a variat de la 1,3 până la 6 zile la acești pacienți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu evidențiază niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și fertilitatea.

Nu s-au efectuat studii privind carcinogenitatea și dezvoltarea pre-/postnatală în asociere cu imunoglobulina de cal anti-limfocite T umane.

Sarcina

Atgam nu a fost embriotoxic, fetotoxic sau teratogen la șobolani, după administrarea dozelor similare celor utilizate la om. În studiile privind funcția de reproducere efectuate la maimuțe, Atgam a fost embriotoxic și fetotoxic. Aceste efecte au avut loc în prezența toxicității materne (observată la doze de Atgam de 20 mg/kg/zi, cu decese materne apărând la doze de 40 mg/kg/zi). Decesele fetale au apărut ca urmare a tratamentului matern în timpul primei faze de organogeneză, dar nu în timpul fazei finale a organogenezei. Decesele materne și fetale au fost atribuite anemiei materne cauzate de un antigen eritrocitar care nu este prezent la om. Prin urmare, această toxicitate nu este considerată relevantă pentru dezvoltarea fetală la om.

Alăptarea

În cadrul studiilor efectuate la animale, Atgam nu a fost detectat la limita cuantificării în laptele maimuțelor macac care alăptau.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glicină
Apă pentru preparate injectabile
Hidroxid de sodiu (pentru reglarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru reglarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Fiole nedeschise

2 ani.

Stabilitatea chimică și fizică la utilizare a fost demonstrată timp de 24 de ore la 25 °C. Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/diluare exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare pentru utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Fiole nedeschise

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela. A se ține fiolele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3 și 6.6.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

5 ml de concentrat pentru soluție într-o fiolă (de sticlă de tip 1).
Mărimea ambalajului: 5 fiole.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea soluției perfuzabile

Deoarece Atgam este o gamaglobulină, atât concentratul cât și soluția diluată trebuie inspectate vizual pentru depistarea particulelor și modificărilor de culoare înainte de administrare, atunci când soluția și recipientul permit. Concentratul și soluția diluată sunt transparente până la ușor opalescente, incolore până la roz-deschis sau maro-deschis și ambele pot dezvolta o ușoară depunere granulară sau flocculară în timpul păstrării.

Atgam (diluată sau nediluată) nu trebuie agitat, întrucât acest lucru ar putea cauza formarea de spumă excesivă și/sau denaturarea proteinelor. Concentratul de Atgam trebuie diluat înainte de perfuzie prin răsturnarea

recipientului care conține solvent steril, de așa manieră încât Atgam nediluat să nu intre în contact cu aerul din interior.

Se adaugă doza zilnică totală de Atgam într-un flacon sau pungă aflate în poziție răsturnată care conțin unul dintre următorii solvenți sterili de mai jos:

- clorură de sodiu 0,9%,
- Soluție de glucoză/soluție de clorură de sodiu:
 - glucoză 50 mg/ml (5%) în soluție de clorură de sodiu 0,45% (4,5 mg/ml),
 - glucoză 50 mg/ml (5%) în soluție de clorură de sodiu 0,225% (2,25 mg/ml).

Din cauza posibilei precipitări a Atgam, nu se recomandă diluarea folosind numai soluție de glucoză (vezi pct. 6.2).

Concentrația recomandată pentru Atgam diluat este de 1 mg/ml în solventul ales. Concentrația de Atgam nu trebuie să depășească 4 mg/ml.

Soluția diluată de Atgam trebuie rotită sau învârtită cu blândețe, în vederea omogenizării.

Odată diluat, numai pentru administrare intravenoasă.

Atgam diluat trebuie să fie adus la temperatura camerei (20 °C – 25 °C) înainte de perfuzie. Se pot utiliza volume de perfuzie cuprinse între 250 ml și 500 ml. Atgam trebuie administrat într-o venă centrală cu debit mare, prin intermediul unui filtru încorporat în linia de perfuzie (0,2 – 1,0 microni).

Un filtru încorporat în linia de perfuzie (care nu este furnizat) trebuie utilizat pentru toate perfuziile cu Atgam, pentru a preveni administrarea eventualelor materiale insolubile care s-ar putea forma în medicament în timpul păstrării.

Se recomandă ca, odată diluată, soluția să fie utilizată imediat. Atgam diluat trebuie păstrat la temperatura camerei (20 °C – 25 °C) dacă nu este utilizat imediat. Timpul total de păstrare în stare diluată nu trebuie să depășească 24 ore (inclusiv timpul de perfuzie).

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere și de diluare exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14292/2022/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023