REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informaţii referitoare la siguranţă. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţii adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacţiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Atgam 50 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

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

Fiecare fiolă de 5 ml conţine eATG 250 mg.

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă (concentrat steril).

Soluţie apoasă sterilă, transparentă sau uşor opalescentă, incoloră până la roz-deschis sau maro-deschis care poate dezvolta o uşoară depunere granulară sau floculară în timpul păstrării. Pentru diluare înainte de administrare.

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Atgam este indicat pentru utilizare la adulţi, adolescenți şi copii cu vârsta de 2 ani şi peste pentru tratamentul anemiei aplastice dobândite moderate sau severe de etiologie imunologică cunoscută sau suspectată, ca parte a tratamentului imunosupresor standard la pacienţii 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 şi mod de administrare

Numai medicii cu experienţă în tratamentul imunosupresor trebuie să utilizeze Atgam. Trebuie administrat în unităţi dotate din punctul de vedere al echipamentelor şi personalului, cu resurse medicale adecvate de laborator şi auxiliare pentru pacienţii internaţi.

Doze

Pacienţi adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani şi peste
Recomandările privind dozele sunt în funcţie 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 şi 5.1):

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

Monitorizarea şi abordarea terapeutică a evenimentelor adverse
Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru evenimente adverse în timpul tratamentului şi după tratament. Recomandările privind monitorizarea şi 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 şi abordarea terapeutică a evenimentelor adverse

Eveniment advers	**Recomandările privind monitorizarea şi 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. Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în ceea ce priveşte anafilaxia, inclusiv afectarea respiratorie, iar tratamentul trebuie oprit în caz de apariţie 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 şi neutropenie	Dacă există dovezi de trombocitopenie sau neutropenie severe şi fără remisii, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală şi hepatică
Nu au fost efectuate studii clinice specifice pentru evaluarea efectului insuficienţei 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 şi 5.1.

Pacienţi vârstnici (≥65 de ani)
Experienţa clinică la pacienţii vârstnici nu a identificat diferenţe între răspunsurile la pacienţii vârstnici şi cei mai tineri. Prin urmare, nu se recomandă nicio ajustare de doză pentru pacienţii vârstnici.

Mod de administrare

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

Premedicaţie
Se recomandă administrarea unei premedicaţii cu corticosteroizi şi 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 şi administrat prin utilizarea unei tehnici aseptice adecvate (vezi pct. 6.3 şi 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 incidenţa flebitei şi 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. Creşterea duratei de perfuzare poate reduce la minimum reacţiile adverse. Pacientul trebuie menţinut sub observaţie continuă în timpul perfuziei şi după aceasta, pentru a depista posibilele reacţii alergice (vezi pct. 4.4 și 4.8). După administrare, se recomandă spălarea liniei intravenoase.

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

Tratamentul imunosupresor concomitent
Atgam este administrat cel mai frecvent cu ciclosporină A.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la orice alt preparat gamaglobulinic de cal.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate

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

Consideraţii 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. Creşterea duratei de perfuzare poate reduce la minim reacţiile adverse. Pacientul trebuie menținut sub observaţie continuă în timpul şi după perfuzie, pentru depistarea posibilelor reacţii alergice (vezi pct. 4.8).

Infecţie

Din cauza naturii bolii şi a efectelor imunosupresoare ale Atgam, infecţiile oportuniste (bacteriene şi fungice) sunt foarte frecvente. S-a raportat, de asemenea, septicemie. Riscul de infecţii 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 atenţie pentru a depista semnele de infecţie şi tratamentul trebuie instituit în conformitate cu ghidurile locale.

Reacţii mediate imun

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

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

Se recomandă administrarea de corticosteroizi şi antihistaminice înainte de perfuzia cu Atgam (vezi pct. 4.2 și 4.5). Antipireticele pot fi, de asemenea, administrate pentru a creşte 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, convenţională utilizează în prealabil testarea epicutanată cu Atgam nediluat. Dacă pacientul nu prezintă o papulă eritematoasă în decurs de zece minute după înţepare, se continuă cu testarea intradermică cu Atgam 0,02 ml diluat cu soluție salină (1:1000 v/v), cu o injecţie separată de control cu soluţie salină, cu volum similar. Se evaluează rezultatul după 10 minute. O papulă eritematoasă la locul injecţiei cu Atgam cu diametrul de 3 milimetri sau mai mare, comparativ cu locul injecţiei de control cu soluţie salină (sau un rezultat pozitiv la testul prin înţepătură) sugerează sensibilitate clinică şi o posibilitate crescută de reacţie alergică sistemică.

Valoarea predictivă a acestui test nu a fost dovedită clinic. Reacţiile alergice pot apărea şi la pacienţii cu rezultat negativ la testul cutanat. De asemenea, testarea cutanată descrisă mai sus nu este predictivă pentru dezvoltarea viitoare a bolii serului. În prezenţa 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 atenţie. 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 facilităţi de terapie intensivă pentru suport vital şi în care este prezent un medic familiarizat cu tratamentul reacţiilor alergice cu posibil risc vital (vezi pct. 4.2).

Trombocitopenie şi neutropenie

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

Teste ale funcţiei renale şi hepatice

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

Utilizarea concomitentă a vaccinurilor

Siguranţa şi eficacitatea imunizării cu vaccinuri şi 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 informaţiile privind prescrierea respectivului vaccin pentru a stabili intervalul potrivit pentru vaccinare, în legătură cu tratamentul imunosupresor.

Excipienţi

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

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

Agenţi transmisibili

Atgam este fabricat din plasmă de cal şi, în cadrul procesului de fabricaţie, sunt utilizați și reactivi derivaţi din sânge uman.

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

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile.

Când doza de corticosteroizi şi alte imunosupresoare este redusă treptat, este posibil să apară unele reacţii la Atgam, mascate anterior. În aceste condiţii, pacienţii trebuie observați cu deosebită atenţie pe durata tratamentului cu Atgam și după încetarea acestuia.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi 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 funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Aceste efecte nu sunt considerate relevante la om.

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

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

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă imunoglobulina de cal anti-limfocite T umane se excretă în laptele uman. Datele toxicologice la animale nu au evidenţiat excreţia 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 abţine de la tratamentul cu Atgam, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

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

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

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

4.8 Reacţii adverse

Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate în cadrul studiilor clinice (apărute la peste 10% din pacienţi) sunt infecţii, neutropenie, boala serului, cefalee, hipertensiune arterială, diaree, erupţie cutanată tranzitorie, artralgie, pirexie, frisoane, durere, edem şi rezultate anormale la testul funcţiei hepatice (vezi pct. 4.4). Reacţiile adverse listate cu frecvenţă necunoscută sunt cele observate din experienţa după punerea pe piaţă.

Pentru informaţii de siguranţă cu privire la agenţii transmisibili, vezi pct. 4.4.

Lista tabelară a reacţiilor adverse

În tabelul următor, reacţiile adverse sunt listate pe aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de termenul preferat, conform MedDRA.

Notă: Categoriile de frecvenţă sunt definite conform următoarei convenţii: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi <1/100), rare (≥ 1/10000 şi <1/1000), foarte rare (< 1/10000) şi cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tabelul 2. Reacţii adverse				
Aparate, sisteme şi organe	**Foarte frecvente**	**Frecvente**	**Mai puţin frecvente**	**Cu frecvenţă necunoscută**
Infecţii şi infestări	Infecţie, infecţie localizată	Septicemie, infecție cu virusul Herpes simplex		Hepatită virală, infecție cu virusul Epstein-Barr, infecție cu citomegalovirus
Tulburări hematologice şi limfatice	Neutropenie	Hemoliză, leucopenie, limfadenopatie	Trombocitopenie	Pancitopenie, granulocitopenie, anemie hemolitică, anemie, eozinofilie
Tulburări ale sistemului imunitar	Boala serului		Reacţie anafilactică	
Tulburări metabolice şi de nutriţie		Hiperglicemie		
Tulburări psihice			Agitaţie	Stare de confuzie, dezorientare
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Convulsii, sincopă, parestezie, amețeală		Encefalită, diskinezie, tremor
Tulburări oculare			Edem periorbital	
Tulburări cardiace		Bradicardie, tahicardie		Insuficienţă cardiacă congestivă
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Hipotensiune arterială, tromboflebită		Vasculită, ocluzie a venei iliace, tromboză venoasă profundă
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale		Efuziune pleurală, dispnee, epistaxis, tuse		Laringospasm, edem pulmonar, apnee, durere orofaringiană, sughiţ
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Hemoragie gastrointestinală, durere abdominală, durere abdominală superioară, vărsături, stomatită, greaţă		Perforaţie gastro-intestinală, durere la nivelul cavității bucale
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Erupţie cutanată tranzitorie	Prurit, urticarie	Dermatită alergică	Necroliză epidermică toxică, transpirații nocturne, hiperhidroză

Tabelul 2. Reacţii adverse				
Aparate, sisteme şi organe	**Foarte frecvente**	**Frecvente**	**Mai puţin frecvente**	**Cu frecvenţă necunoscută**
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Artralgie	Mialgie, dorsalgie		Rigiditate musculară, durere la nivelul flancurilor, durere la nivelul extremităţilor
Tulburări renale şi ale căilor urinare		Proteinurie		Insuficienţă renală acută, tromboza arterelor renale, hipertrofie renală
Afecţiuni congenitale, familiale şi genetice				Aplazie
Tulburări generale şi 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
Investigaţii diagnostice	Rezultate anormale la testul funcţiei hepatice	Rezultate anormale la testul funcţiei renale		
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate				Ruptură renală, tromboza fistulei arteriovenoase, dehiscenţa plăgii

Copii şi adolescenţi

Datele din studiile publicate, cu structuri diferite, sugerează că siguranţa Atgam la copiii şi adolescenţii cu anemie aplastică este similară cu cea la adulţi, în condiţiile tratamentului cu doze comparabile cu cele utilizate la adulţi, pe durate de tratament similare.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi 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, definiţia supradozajului cu Atgam nu a fost clar stabilită. Unor pacienţi cu anemie aplastică li s-au administrat până la 21 doze, ca tratament suplimentar în zile alternative, timp de încă 14 zile. Incidenţa 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 intoxicaţie 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. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi 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 suprafaţa limfocitelor. Suplimentar, Atgam se leagă la granulocite, trombocite şi celulele măduvei osoase. Mecanismul imunosupresiei induse de Atgam nu a fost determinat. Datele publicate indică faptul că mecanismul primar este reprezentat de depleţia limfocitelor circulante, cu cel mai mare efect asupra limfocitelor T. Depleţia limfocitelor poate fi cauzată de liza complement-dependentă şi/sau de apoptoza indusă prin activare. Suplimentar, imunosupresia ar putea fi mediată de legarea anticorpilor la limfocite, care determină activarea parţială şi inducerea anergiei limfocitelor T.

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

Eficacitate şi siguranţă clinică

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

Atgam a fost evaluat în 5 studii clinice care au înrolat un număr total de 332 de pacienţi cu anemie aplastică, evaluabili în ceea ce priveşte eficacitatea, inclusiv pacienţi cu anemie aplastică de etiologie idiopatică sau presupus imunologică, etiologia secundară incluzând status post-hepatită, sarcină, hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) şi alte cauze. Dintre aceştia, 252 de pacienţi au fost trataţi 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 pacienţi (46%) s-a administrat Atgam ca singurul agent imunosupresor, în timp ce CsA a fost administrat concomitent la 137 pacienţi (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 parţială sau completă şi de îmbunătăţire a duratei de supravieţuire la pacienţii cu anemie aplastică de etiologie imunologică cunoscută sau suspectată, care nu sunt candidaţi 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 pacienţi evaluabili cu anemie aplastică moderată (Studiul 3-197 şi Studiul 5000) sau severă (toate cele 3 studii) care nu erau candidaţi la un transplant de măduvă osoasă li s-a administrat eATG 160 mg/kg gc în decurs de 8 zile sau 10 zile; vârstele pacienţilor au fost cuprinse între 1 şi 76 de ani. Ratele de răspuns hematologic pentru pacienţii trataţi cu eATG au fost cuprinse între 39% şi 52% în cadrul acestor trei studii şi ratele de supravieţuire 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 pacienţi cu anemie aplastică severă, cu vârsta cuprinsă între 4 şi 78 ani, au participat la un studiu prospectiv, randomizat, de comparaţie a tratamentului cu eATG/ciclosporină (CsA)/sirolimus cu tratamentul imunosupresor standard cu eATG/CsA. La 35 pacienţi s-a administrat eATG/CsA/sirolimus şi la 42 pacienţi s-a administrat eATG/CsA standard. eATG intravenos a fost administrat în doza de 40 mg/kg gc şi zi timp de 4 zile şi CsA a fost administrat în doza de 10 mg/kg şi zi (15 mg/kg şi 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 adulţi sau 1 mg/m^2 şi 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 pacienţi evaluabili din fiecare grup de tratament, acumularea în grupul de tratament cu eATG/CsA/sirolimus a fost închisă, întrucât probabilitatea condiţionată 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 şi de 50% pentru eATG/CsA, iar la 6 luni, aceasta a fost de 51% pentru eATG/CsA/sirolimus şi de 62% pentru eATG/CsA. Rata de supravieţuire generală la 3 ani pentru pacienţii 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 pacienţi netrataţi anterior (60 per grup de tratament), cu anemie aplastică severă, cu vârsta cuprinsă între 2 şi 77 de ani, au fost selectaţi randomizat pentru a li se administra fie eATG în doza de 40 mg/kg gc şi zi timp de 4 zile, fie globulină de iepure anti-trombocite (rATG) în doza de 3,5 mg/kg şi zi timp de 5 zile. Fiecare grup de tratament a inclus, de asemenea, CsA în doza de 10 mg/kg şi zi (15 mg/kg şi zi la copiii cu vârsta sub 12 ani), administrată în doze fracţionate la interval de 12 ore, timp de cel puţin 6 luni, doza fiind ajustată pentru a menţine concentraţiile minime în sânge la un nivel cuprins între 200 şi 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 supravieţuirii generale la 3 ani a prezentat diferenţe 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 şi 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 subiecţi analizaţi**	**Rată de răspuns (criteriu final)[a]**	**Valoare *p***	**Rata supravieţuirii (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 supravieţuirii include cei 21 subiecţi care au fost randomizaţi pentru a li se administra eATG şi alţi 11 subiecţi care au primit eATG după ce au fost transferaţi din grupul de control.

[e] Numai pacienţi cu anemie aplastică severă.

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

[g] Subiecţii cărora li s-a efectuat un transplant de celule stem au fost cenzurați.

[h] Subiecţii cărora li s-a efectuat un transplant de celule stem nu au fost cenzurați.

Anticorpii împotriva IgG de cal au fost evaluaţi în cadrul a două studii clinice efectuate la pacienţi cu transplant renal trataţi cu Atgam; între 9% şi 37% dintre pacienţii trataţi prezintă concentraţii detectabile de anticorpi anti-IgG de cal. Incidenţa formării de anticorpi anti-IgG de cal la pacienţii cu anemie aplastică şi a potenţialului de neutralizare al acestora nu este cunoscută, iar semnificaţia clinică a acesteia nu a fost stabilită.

Copii şi adolescenţi
Datele din studiile publicate, cu structuri diferite, sugerează că eficacitatea Atgam la copiii şi adolescenţii cu anemie aplastică este similară cu cea la adulţi, în condiţiile tratamentului cu doze comparabile cu cele utilizate la adulţi, pe durate de tratament similare.

Totuşi, pe baza datelor dintr-un program de tratament de ultimă instanţă, obţinerea răspunsului hematologic ar putea să aibă mai puţin succes la copiii cu vârsta între 2 şi 11 ani din subgrupul de copii şi adolescenţi cu anemie aplastică foarte severă, comparativ cu copiii mai mari sau cu pacienţii adulţi cu anemie aplastică foarte severă.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Distribuţie

În timpul perfuziei cu Atgam cu doza cuprinsă între 10 şi 15 mg/kg gc şi zi, s-a înregistrat o valoare medie a concentraţiilor plasmatice maxime de imunoglobulină de cal (n = 27 pacienţi cu transplant renal) de 727 ± 310 µg/ml.

Eliminare

Timpul de înjumătăţire prin eliminare al imunoglobulinei de cal anti-limfocite T umane a fost de 5,7 ± 3,0 zile la pacienţii cu transplant renal. Intervalul timpului de înjumătăţire 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 şi zi (n=3) sau 20 mg/ kg gc şi zi (n=3) timp de 8 zile, concentrația medie a fost de 1180 ± 240 µg/ml și, respectiv, 2060 ± 340 µg/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 siguranţă

Datele non-clinice nu evidenţiază niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea şi fertilitatea.

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

Sarcina

Atgam nu a fost embriotoxic, fetotoxic sau teratogen la şobolani, după administrarea dozelor similare celor utilizate la om. În studiile privind funcţia de reproducere efectuate la maimuţe, Atgam a fost embriotoxic şi fetotoxic. Aceste efecte au avut loc în prezenţa toxicităţii 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 şi 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 maimuţelor macac care alăptau.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

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

6.2 Incompatibilităţi

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Fiole nedeschise

2 ani.

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

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Fiole nedeschise

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

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

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

5 ml de concentrat pentru soluţie într-o fiolă (de sticlă de tip 1).
Mărime de ambalaj: 5 fiole.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Prepararea soluţiei 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 uşoară depunere granulară sau floculară în timpul păstrării.

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

recipientului care conține solvent steril, de aşa 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 soluţie de clorură de sodiu 0,45% (4,5 mg/ml),
    - glucoză 50 mg/ml (5%) în soluţie de clorură de sodiu 0,225% (2,25 mg/ml).

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

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

Soluţia 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 şi 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, soluţia 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 depăşească 24 ore (inclusiv timpul de perfuzie).

Din punct de vedere microbiologic, cu excepţia cazului în care metoda de deschidere şi 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

XXXX/2026/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Februarie 2022
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: Octombrie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2026