

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atgam, 50 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiera 50 mg immunoglobuliny końskiej przeciw ludzkim limfocytom T (eATG).

Każda ampulka zawiera 250 mg eATG w 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu.

Oczyszczona gamma-globulina w postaci koncentratu jałowego, głównie monomeryczna forma IgG, pochodząca z surowicy hiperimmunizacyjnej koni immunizowanych ludzkimi limfocytami grasicy (tymocytami).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnoróżowego lub jasnobrązowego, jałowy roztwór wodny, w którym może się wytrącić niewielka ilość ziarnistego lub kłaczkowatego osadu. Należy rozcieńczyć przed podaniem.

Wartość pH roztworu mieści się w zakresie 6,4 – 7,2 a osmolalność wynosi ≥ 240 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Atgam jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci nabytej niedokrwistości aplastycznej o znanej lub podejrzewanej etiologii immunologicznej, w ramach standardowej terapii immunosupresyjnej u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. *haematopoietic stem cell transplantation*) lub w przypadku których nie dobrano odpowiedniego dawcy HSC (HSCs, ang. *haematopoietic stem cells*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Atgam może być podawany wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu immunosupresyjnym. Produkt ten należy stosować w placówkach medycznych wyposażonych w niezbędne laboratoryjne i szpitalne zasoby medyczne, oraz dysponujących odpowiednio przeszkolonym personelem medycznym.

Dawkowanie

Dorośli i dzieci w wieku 2 lat i starsze

Zalecenia dotyczące dawkowania oparte są na masie ciała (mc.).

Zalecana dawka całkowita to 160 mg/kg mc., podawana w ramach standardowego leczenia immunosupresyjnego, jak przedstawiono poniżej (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1):

- 16 mg/kg mc./dobę przez 10 dni
lub
- 20 mg/kg mc./dobę przez 8 dni
lub
- 40 mg/kg mc./dobę przez 4 dni.

Monitorowanie pacjentów pod kątem zdarzeń niepożądanych i postępowanie w przypadku ich wystąpienia

Pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia i po jego zakończeniu.

Zalecenia dotyczące monitorowania pacjentów pod kątem zdarzeń niepożądanych i postępowania w przypadku ich wystąpienia przedstawiono w Tabeli 1. Leczenie zdarzeń niepożądanych należy rozpocząć zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Tabela 1. Zalecenia dotyczące monitorowania pacjentów pod kątem zdarzeń niepożądanych i postępowania w przypadku ich wystąpienia	
Zdarzenie niepożądane	Zalecenia dotyczące monitorowania i postępowania
Anafilaksja, w tym niewydolność oddechowa	W celu wyodrębnienia pacjentów najbardziej narażonych na ryzyko anafilaksji ogólnoustrojowej, zwłaszcza tych z chorobami atopowymi, przed rozpoczęciem leczenia zdecydowanie zaleca się wykonanie badań skóry u potencjalnych biorców. Pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem anafilaksji, w tym niewydolności oddechowej, a w przypadku jej wystąpienia leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4).
Zespół uwalniania cytokin (CRS, ang. <i>cytokine release syndrome</i>)	W przypadku wystąpienia CRS należy rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.4).
Małopłytkowość i neutropenia	Jeśli potwierdzono występowanie ciężkiej i nieustępującej małopłytkowości lub neutropenii, należy rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań klinicznych mających na celu ocenę wpływu zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę produktu leczniczego Atgam.

Dzieci i młodzież

Aktualnie dostępne dane dotyczące stosowania tego produktu u dzieci w wieku poniżej 18 lat opisano w punktach 4.8 i 5.1.

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

Doświadczenie kliniczne nie wskazuje na różnice w odpowiedzi na leczenie u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami. W związku z tym nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Atgam jest przeznaczony do podawania dożylnego i zaleca się podawać go do dużej żyły centralnej.

Premedykacja

Przed podaniem wlewu produktu leczniczego Atgam zaleca się premedykację kortykosteroidami oraz lekami przeciwhistaminowymi zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia. Leki przeciwwgorączkowe również mogą zwiększyć tolerancję infuzji produktu leczniczego Atgam (patrz punkt 4.4).

Podawanie

Przed infuzją Atgam należy rozcieńczyć i podawać z zastosowaniem odpowiedniej techniki aseptycznej (patrz punkty 6.3 i 6.6).

Przed rozpoczęciem wlewu rozcieńczony roztwór produktu leczniczego Atgam powinien uzyskać temperaturę pokojową (20°C–25°C). Atgam należy podawać do dużej żyły centralnej przez filtr (0,2-1,0 mikrona) wbudowany w linię. Podczas każdej infuzji produktu leczniczego Atgam, należy używać wbudowanego filtra (nie jest on dostarczany), aby zapobiec wprowadzeniu do krwiobiegu nierozpuszczalnych cząstek, które mogą wytrącić się podczas przechowywania. Podawanie wlewu do dużych żył zmniejsza ryzyko zapalenia żył i zakrzepicy.

Zalecany czas trwania infuzji przy schemacie dawkowania 40 mg/kg mc. wynosi od 12 do 18 godzin. Produktu leczniczego Atgam nie należy podawać w czasie krótszym niż 4 godziny. Wydłużenie czasu trwania infuzji może ograniczyć działania niepożądane. Podczas infuzji i po jej zakończeniu pacjenta należy stale monitorować pod kątem możliwych reakcji alergicznych (patrz punkty 4.4 i 4.8). Po podaniu zaleca się przepłukanie linii dożylnych.

Ustalając objętość rozcieńczonego roztworu do infuzji, należy uwzględnić stan hemodynamiczny pacjenta, jego wiek i masę ciała.

Jednoczesne leczenie immunosupresyjne

Atgam jest najczęściej podawany z cyklosporyną A.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na jakikolwiek inny produkt zawierający gamma-globulinę końską.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Szczególne uwagi dotyczące infuzji produktu Atgam

Atgam należy podawać do dużej żyły centralnej przez filtr wbudowany w linię (nie jest on dostarczany). Produktu leczniczego Atgam nie należy podawać w czasie krótszym niż 4 godziny.

Wydłużenie czasu trwania infuzji może ograniczyć działania niepożądane. Podczas infuzji i po jej zakończeniu pacjenta należy stale monitorować pod kątem możliwych reakcji alergicznych (patrz punkt 4.8).

Zakażenie

Ze względu na charakter choroby i immunosupresyjne działanie produktu leczniczego Atgam zakażenia oportunistyczne (bakteryjne i grzybicze) są bardzo częste. Zgłaszano również przypadki posocznicy. Ryzyko zakażeń zwiększa się, gdy Atgam jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Istnieje zwiększone ryzyko reaktywacji wirusa [np. wirusa cytomegalii (CMV), wirusa Epsteina-Barr (EBV), wirusa opryszczki pospolitej (HSV)]. Pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem objawów zakażenia, a leczenie należy rozpocząć zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Reakcje o podłożu immunologicznym

W rzadkich przypadkach podczas stosowania produktu leczniczego Atgam zgłaszano ciężkie reakcje immunologiczne. Zgłaszano objawy kliniczne kojarzone z anafilaksją, a także inne reakcje związane z infuzją, chorobę posurowiczą oraz objawy towarzyszące, takie jak wysypka, ból stawów, gorączka, dreszcze i ból (patrz punkt 4.8).

Pojawienie się reakcji ogólnoustrojowej, w tym wysypki uogólnionej, tachykardii, duszności, niedociśnienia lub anafilaksji, wyklucza dalsze podawanie produktu leczniczego Atgam.

Przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego Atgam zaleca się podanie kortykosteroidów i leków przeciwhistaminowych (patrz punkty 4.2 i 4.5). Leki przeciwgorączkowe mogą również zwiększyć tolerancję infuzji produktu leczniczego Atgam.

Zespół uwalniania cytokin

Istnieje ryzyko wystąpienia zespołu uwalniania cytokin, który może zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.2).

Anafilaksja/testy skórne

W celu wyodrębnienia pacjentów najbardziej narażonych na ryzyko anafilaksji ogólnoustrojowej, zwłaszcza tych z chorobami atopowymi, przed rozpoczęciem leczenia **zdecydowanie** zaleca się wykonanie badań skóry u potencjalnych biorców. Konserwatywne, konwencjonalne podejście polegałoby na wykonaniu najpierw testów skórnych nierozcieńczonym produktem leczniczym Atgam. Jeśli po dziesięciu minutach od nakłucia u pacjenta nie wystąpi reakcja skórna w postaci bąbla, należy przeprowadzić test śródskórny z zastosowaniem 0,02 ml roztworu produktu leczniczego Atgam rozcieńczonego solą fizjologiczną (w stosunku 1:1000 obj./obj.), wykonując jednocześnie oddzielne wstrzyknięcie kontrolne samego płynu fizjologicznego o podobnej objętości. Wynik należy odczytać po upływie 10 minut. Pojawienie się w miejscu wstrzyknięcia produktu leczniczego Atgam bąbla o średnicy co najmniej 3 milimetry większej niż w miejscu kontrolnego wstrzyknięcia soli fizjologicznej (czyli dodatni wynik punktowego testu skórnego) sugeruje wrażliwość kliniczną i zwiększone prawdopodobieństwo ogólnoustrojowej reakcji alergicznej.

Wartość predykcyjna tego testu nie została jednak potwierdzona klinicznie. Reakcje alergiczne mogą wystąpić także u pacjentów z ujemnym wynikiem testu skórnego. Ponadto testy skórne wykonywane w sposób opisany wyżej nie pozwalają przewidzieć przyszłego rozwoju choroby posurowiczej. W razie uzyskania miejscowo dodatniego wyniku testu skórnego na Atgam należy starannie rozważyć zastosowanie innych form leczenia. Należy dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Jeśli terapia produktem leczniczym Atgam zostanie uznana za właściwą po uzyskaniu miejscowo dodatniego wyniku testu skórnego, leczenie należy prowadzić w placówkach z oddziałami intensywnej terapii wyposażonymi w dostępny na miejscu sprzęt ratujący życie i przy zapewnieniu

opieki lekarza mającego doświadczenie w leczeniu reakcji alergicznych zagrażających życiu (patrz punkt 4.2).

Małopłytkowość i neutropenia

Leczenie produktem leczniczym Atgam może nasilać objawy małopłytkowości i neutropenii (patrz punkt 4.2).

Badania czynnościowe nerek i wątroby

U pacjentów z niedokrwistością aplastyczną i innymi zaburzeniami hematologicznymi, którzy otrzymywali Atgam, obserwowano nieprawidłowości w wynikach badań czynnościowych wątroby i nerek.

Jednoczesne stosowanie szczepionek

Nie badano bezpieczeństwa ani skuteczności immunizacji i jednoczesnego leczenia produktem leczniczym Atgam. Nie zaleca się jednak stosowania szczepionek podczas leczenia produktem leczniczym Atgam, ponieważ skuteczność szczepionek może zostać osłabiona. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi przepisywania danej szczepionki w celu ustalenia odpowiedniego odstępu czasu między szczepieniem w odniesieniu do leczenia immunosupresyjnego.

Substancje pomocnicze

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na całkowitą dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Atgam może być dalej przygotowywany do podania z roztworami zawierającymi sód (patrz punkt 6.6). Należy wziąć to pod uwagę w odniesieniu do całkowitej zawartości sodu ze wszystkich źródeł, które zostaną podane pacjentowi.

Czynniki zakaźne

Atgam jest wytwarzany z osocza końskiego. W procesie tym używa się również odczynników zawierające substancje pochodzące z ludzkiej krwi.

W procesie wytwarzania produktu leczniczego Atgam wdrożono efektywne etapy produkcji mające na celu inaktywację/usuwanie wirusów. Etapy te zwalidowano pod kątem likwidacji szerokiego spektrum wirusów pochodzących zarówno z ludzkiej krwi, jak i z osocza końskiego, metodą panelu wirusowego. Obejmuje ona pełne spektrum wirusów, od niewielkich wirusów bezotoczkowych, jak parwowirusy i wirusy zapalenia wątroby typu A, po duże wirusy otoczkowe, jak wirus opryszczki pospolitej. Mimo to podczas podawania produktów leczniczych sporządzonych z krwi końskiej i ludzkiej nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to także nieznanymi lub nowo pojawiającymi się wirusów i innych patogenów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Przy zmniejszaniu dawki kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych mogą pojawić się ukryte wcześniej reakcje na Atgam. W takich okolicznościach należy uważnie monitorować pacjentów podczas leczenia produktem leczniczym Atgam i po jego zakończeniu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania immunoglobuliny końskiej przeciw ludzkim limfocytom T u kobiet w okresie ciąży. Nie można ustalić wyniku ciąż. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Działanie to nie jest jednak uważane za istotne dla ludzi.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Atgam w okresie ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do 10 tygodni po okresie leczenia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy immunoglobulina końska przeciw ludzkim limfocytom T przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych dotyczących zwierząt nie wykazano, aby immunoglobulina końska przeciw ludzkim limfocytom T przenikała do mleka (patrz punkt 5.3). Ponieważ nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zakończyć/przerwać terapię produktem leczniczym Atgam, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Podawanie immunoglobuliny końskiej przeciw ludzkim limfocytom T makakom krabozęrnym (*Macaca fascicularis*) w dawkach porównywalnych ze stosowanymi w badaniach klinicznych nie wiązało się z zaburzeniem płodności samców ani samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Immunoglobulina końska przeciw ludzkim limfocytom T wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Biorąc pod uwagę potencjalne działania niepożądane, które mogą wystąpić (np. zawroty głowy, drgawki, stan splątania, omdlenie), należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane w badaniach klinicznych działania niepożądane (występujące u ponad 10% pacjentów) to: zakażenia, neutropenia, choroba posurowicza, ból głowy, nadciśnienie tętnicze, biegunka, wysypka, ból stawów, gorączka, dreszcze, ból, obrzęki oraz nieprawidłowości w wynikach badań czynnościowych wątroby (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane wymienione w kategorii „częstość nieznana” pochodzą z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do czynników zakaźnych podano w punkcie 4.4.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli działania niepożądane zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów oraz preferowanej terminologii MedDRA.

Uwaga: Kategorie częstości działań niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości

występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2. Działania niepożądane				
Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia, zakażenia miejscowe	posocznica, opryszczka pospolita		wirusowe zapalenie wątroby, wirus Epsteina-Barr, zakażenie wirusem cytomegalii
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia	hemoliza, leukopenia, limfadenopatia	Małopłytkowość	pancytopenia, granulocytope-nia, niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość, eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	choroba posurowicza		reakcja anafilaktyczna	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperglikemia		
Zaburzenia psychiczne			pobudzenie	stan splątania, dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	drgawki, omdlenia, parestezje, zawroty głowy		zapalenie mózgu, dyskineza, drżenie
Zaburzenia oka			obrzęk okołoooczdolowy	
Zaburzenia serca		bradykardia, tachykardia		zastoinowa niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	niedociśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył		zapalenie naczyń, zamknięcie żyły biodrowej, zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		wysięk opłucnowy, duszność, krwawienie z nosa, kaszel		skurcz krtani, obrzęk płuc, bezdech, ból jamy ustnej i gardła, czkawka

Tabela 2. Działania niepożądane				
Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	krwotok z przewodu pokarmowego, ból brzucha, ból w nadbrzuszu, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności		perforacja przewodu pokarmowego, ból jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	świąd, pokrzywka	alergiczne zapalenie skóry	toksyczna nekroliza naskórka, nocne poty, nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów	ból mięśni, ból pleców		szttywność mięśni, ból w boku, ból kończyny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		białkomocz		ostra niewydolność nerek, zakrzepica tętnicy nerkowej, powiększenie nerek
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne				aplazja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęk, gorączka, ból, dreszcze	ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie	rumień w miejscu infuzji	obrzęk w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji, astenia
Badania diagnostyczne	Nieprawidłowość i w wynikach badań czynnościowych wątroby	nieprawidłowość i w wynikach badań czynnościowych nerek		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				pęknięcie nerki, zakrzepica przetoki tętniczko-żylny, rozejście się rany

Dzieci i młodzież

Dane z opublikowanych wyników badań o różnej metodyce wskazują na to, że profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Atgam u pacjentów pediatrycznych z niedokrwistością aplastyczną, leczonych dawkami porównywalnymi z tymi stosowanymi u dorosłych przez podobne okresy leczenia, jest podobny do profilu obserwowanego u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Ze względu na biologiczny charakter produktu oczekuje się, że maksymalna tolerowana dawka produktu leczniczego Atgam będzie się różnić w zależności od pacjenta.

Ponieważ nie ustalono maksymalnej dawki terapeutycznej, definicja przedawkowania produktu leczniczego Atgam nie została wyraźnie sformułowana. Niektórzy pacjenci z niedokrwistością aplastyczną otrzymali nawet 21 dawek podawanych co drugi dzień przez kolejne 14 dni w ramach dodatkowej terapii. Częstość objawów toksykologicznych nie wzrosła w żadnym z tych schematów; zaleca się jednak ściśle monitorowanie pacjenta.

Po podaniu jednemu biorcy nerki, który był leczony produktem leczniczym Atgam, pojedynczej dawki wynoszącej 7000 mg nie zaobserwowano u niego żadnych objawów ostrego zatrucia ani późniejszych następstw.

Nie jest znana odtrutka. Należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA03.

Mechanizm działania

Atgam składa się z przeciwciał, które wiążą wiele różnych białek na powierzchni limfocytów. Ponadto Atgam wiąże się z granulocytami, płytkami krwi i komórkami szpiku kostnego. Mechanizm immunosupresji indukowanej przez Atgam nie został ustalony. Z opublikowanych danych wynika, że głównym mechanizmem immunosupresji jest zmniejszenie liczby krążących limfocytów, zwłaszcza limfocytów T. Spadek liczby limfocytów może być spowodowana liżą zależną od dopełniacza i (lub) apoptozą indukowaną aktywacją. Ponadto immunosupresję może wywoływać wiązanie przeciwciał z limfocytami, co prowadzi do częściowej aktywacji i indukcji anergii limfocytów T.

Mechanizm leczenia niedokrwistości aplastycznej produktem leczniczym Atgam przypisuje się jego działaniu immunosupresyjnemu. Ponadto Atgam bezpośrednio stymuluje rozwój krwiotwórczych komórek macierzystych i uwalnianie krwiotwórczych czynników wzrostu, w tym interleukiny 3 i czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Atgam w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej pochodzą z pięciu badań klinicznych oraz z opublikowanych raportów.

Atgam oceniano w 5 badaniach klinicznych, do których włączono łącznie 332 pacjentów z niedokrwistością aplastyczną, w tym pacjentów z niedokrwistością aplastyczną o etiologii idiopatycznej lub podejrzewanej etiologii immunologicznej, etiologii wtórnej, w tym po przebytych zapaleniu wątroby, z powodu ciąży, napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH, ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*) i z innych przyczyn. Pacjentów tych oceniano pod kątem skuteczności leczenia. Spośród nich 252 pacjentów leczono produktem leczniczym Atgam w dawce 160 mg/kg mc., który podawano w równo podzielonych dawkach przez 4 lub 8 lub 10 dni, 115 pacjentów (46%) otrzymywało Atgam jako jedyny lek immunosupresyjny, natomiast 137 pacjentów (54%) było jednocześnie leczonych CsA.

Odsetek odpowiedzi w poszczególnych badaniach wahał się od 39% do 68%, przy czym wyższy odsetek zaobserwowano w bardziej aktualnych badaniach, w których oceniono również jednoczesne stosowanie CsA (patrz tabela 3). Atgam wywoływał przypadki częściowej lub pełnej regeneracji hematologicznej i poprawy w zakresie przeżycia u pacjentów z niedokrwistością aplastyczną o znanej lub podejrzewanej etiologii immunologicznej, którzy nie kwalifikowali się do przeszczepienia szpiku kostnego.

160 mg/kg mc. (dawka całkowita) podawane przez 8 lub 10 dni

Badanie 3-197, badanie 3-198, badanie 5000

W trzech kontrolowanych badaniach klinicznych zakończonych w latach 80. XX wieku 115 kwalifikującym się do oceny pacjentom z umiarkowaną (badanie 3-197 i badanie 5000) lub ciężką (wszystkie 3 badania) postacią niedokrwistości aplastycznej, którzy nie kwalifikowali się do przeszczepienia szpiku kostnego, podawano eATG w dawce 160 mg/kg mc. przez 8 lub 10 dni; wiek pacjentów wahał się od 1 roku do 76 lat. W tych trzech badaniach odsetki odpowiedzi hematologicznej u pacjentów leczonych eATG wynosiły od 39% do 52%, a wskaźniki przeżycia wynosiły 50% lub więcej. Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli 3.

160 mg/kg mc. (dawka całkowita) podawane przez 4 dni

(Scheinberg 2009)

W prospektywnym, randomizowanym badaniu oceniającym skuteczność leczenia eATG w skojarzeniu z cyklosporyną (CsA) i syrolimusem w porównaniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym eATG i CsA wzięło udział łącznie 77 pacjentów, w wieku od 4 do 78 lat, z ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej. Trzydziestu pięciu pacjentów otrzymywało eATG w skojarzeniu z CsA i syrolimusem, a 42 pacjentów było standardowo leczonych eATG i CsA. eATG podawano dożylnie w dawce 40 mg/kg mc./dobę przez 4 dni, a CsA w dawce 10 mg/kg mc./dobę (15 mg/kg mc./dobę u dzieci w wieku poniżej 12 lat) przez 6 miesięcy. Na podstawie randomizacji syrolimus podawano doustnie w dawce 2 mg/dobę dorosłym lub w dawce 1 mg/m² pc./dobę dzieciom o masie ciała poniżej 40 kg przez okres 6 miesięcy. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był odsetek odpowiedzi hematologicznych po 3 miesiącach, zdefiniowany jako odsetek pacjentów niespełniających już kryteriów ciężkiej niedokrwistości aplastycznej.

Po zakończeniu zaplanowanej analizy okresowej, która obejmowała 30 możliwych do oceny pacjentów w każdej grupie badania, nabór uczestników do grupy otrzymującej eATG w skojarzeniu z CsA i syrolimusem został zakończony, ponieważ moc warunkowa (ang. *conditional power*) do odrzucenia hipotezy zerowej wynosiła mniej niż 1%. Całkowity odsetek odpowiedzi po 3 miesiącach wyniósł 37% w grupie leczonej eATG w skojarzeniu z CsA i syrolimusem oraz 57% w grupie leczonej eATG w skojarzeniu z CsA, a po 6 miesiącach 51% w grupie leczonej eATG w skojarzeniu z CsA i syrolimusem oraz 62% w grupie leczonej eATG w skojarzeniu z CsA. Całkowity wskaźnik

przeżycia po 3 latach w grupie leczonej eATG w skojarzeniu z CsA i syrolimusem wyniósł 97%, a w grupie leczonej eATG i CsA – 90%. Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli 3.

(Scheinberg 2011)

Łącznie 120 wcześniej nieleczonych pacjentów (po 60 w każdej grupie) z ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, w wieku od 2 do 77 lat, zrandomizowano do grupy otrzymującej eATG w dawce 40 mg/kg mc./dobę przez 4 dni albo do grupy otrzymującej króliczą globulinę antytymocytową (rATG, ang. *rabbit antithymocyte globulin*) w dawce 3,5 mg/kg mc./dobę przez 5 dni. W każdej grupie pacjenci otrzymywali również CsA w dawce 10 mg/kg mc./dobę (15 mg/kg mc./dobę u dzieci w wieku poniżej 12 lat), w podzielonych dawkach co 12 godzin przez co najmniej 6 miesięcy, przy czym dawkę dostosowywano w taki sposób, aby utrzymać minimalne stężenie we krwi na poziomie od 200 do 400 ng/ml. Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi hematologicznych po 6 miesiącach, zdefiniowany jako odsetek pacjentów niespełniających już kryteriów ciężkiej niedokrwistości aplastycznej.

Obserwowany odsetek odpowiedzi hematologicznych po 6 miesiącach był w grupie otrzymującej eATG większy niż w grupie otrzymującej rATG [odpowiednio 68% wobec 37% ($p < 0,001$)].

Całkowity wskaźnik przeżycia po 3 latach różnił się istotnie między tymi dwoma schematami leczenia: 96% w grupie leczonej eATG w porównaniu z 76% w grupie leczonej rATG ($p = 0,04$), przy odcięciu danych w momencie przeszczepienia komórek macierzystych, i odpowiednio 94% w porównaniu z 70% ($p = 0,008$), gdy zabiegi przeszczepienia komórek macierzystych nie stanowiły punktu odcięcia danych. Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli 3.

Tabela 3. Kluczowe badania kliniczne dotyczące stosowania produktu Atgam w leczeniu niedokrwistości aplastycznej*						
Badanie	eATG + komparator lub inna terapia	Liczba analizowanych pacjentów	Odsetek odpowiedzi (punkt końcowy) ^a	Wartość <i>p</i>	Wskaźnik przeżycia (punkt czasowy)	Wartość <i>p</i>
160 mg/kg mc. (dawka całkowita) podawane przez 8 lub 10 dni						
Badanie 3-197 (20 mg/kg mc. przez 8 dni)	eATG	21	47% ^{b/} 52% ^c (po 3 mies.)	< 0,01 ^{b/} < 0,01 ^c	62% ^d (po 12 mies.)	Nie dotyczy
	wyłącznie leczenie podtrzymujące	20	6% ^{b/} 0% ^c (po 3 mies.)			
Badanie 3-198 (16 mg/kg mc. przez 10 dni)	eATG + OXY + wlew komórek szpiku kostnego	23	43% ^{b/} 39% ^c (po 3 mies.)	Nie zgłoszono	83% (po 12 mies.)	= 0,14
	eATG + OXY	18	44% ^{b/} 39% ^c (po 3 mies.)		59% (po 12 mies.)	
Badanie 5000 (20 mg/kg mc. przez 8 dni)	eATG + androgen	26	42% (po 6 mies.)	> 0,9	55% ^e (po 24 mies.)	= 0,65
	eATG + placebo	27	44% (po 6 mies.)		50% ^e (po 24 mies.)	
160 mg/kg mc. (dawka całkowita) podawane przez 4 dni						
Scheinberg 2009	eATG + CsA + syrolimus	35	51% (po 6 mies.)	Nie zgłoszono	97% (po 36 mies.)	= 0,30 (logarytmiczny test rang)
	eATG + CsA	42	62% (po 6 mies.)		90% (po 36 mies.)	
Scheinberg 2011	eATG + CsA	60	68% (po 6 mies.)	< 0,001	96% ^{g/} 94% ^h (po 36 mies.)	= 0,04 ^{g/} = 0,008 ^h
	rATG ^f + CsA	60	37% (po 6 mies.)		76% ^{g/} 70% ^h (po 36 mies.)	

Skróty: OXY = oksymetolon

* Te badania kliniczne prowadzono w latach od 1979 do 2010.

^a Odpowiedź hematologiczną definiowano różnie w różnych badaniach; przedziały ufności dodano, gdy były dostępne.

^b Ocena odpowiedzi dokonana przez sponsora.

^c Ocena odpowiedzi dokonana przez badacza.

^d Te szacunkowe dane dotyczące przeżycia obejmują 21 uczestników zrandomizowanych do grupy otrzymującej eATG oraz kolejnych 11 pacjentów, którzy otrzymywali eATG po przeniesieniu z grupy kontrolnej.

^e Wyłącznie pacjenci z ciężką niedokrwistością aplastyczną.

^f Podawanie CsA w grupie leczonej rATG przerwano po 6 miesiącach.

^g Dane dotyczące uczestników poddanych przeszczepowi komórek macierzystych zostały odcięte.

^h Dane dotyczące uczestników poddanych przeszczepowi komórek macierzystych nie zostały odcięte.

Przeciwciała reagujące z końską IgG oceniano w dwóch badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów, którzy zostali poddani przeszczepieniu nerki, leczonych produktem leczniczym Atgam; od 9% do 37% leczonych pacjentów miało wykrywalne poziomy przeciwciał reagujących z końską IgG. Częstość powstawania takich przeciwciał u pacjentów z niedokrwistością aplastyczną

oraz ich potencjał neutralizujący są nieznane i w związku z tym znaczenie kliniczne tej obserwacji nie zostało ustalone.

Dzieci i młodzież

Dane z opublikowanych wyników badań o różnej metodyce wskazują na to, że skuteczność stosowania produktu leczniczego Atgam u pacjentów pediatrycznych z niedokrwistością aplastyczną, leczonych dawkami porównywalnymi z tymi stosowanymi u dorosłych przez podobne okresy leczenia, jest podobna do skuteczności obserwowanej u dorosłych.

Jednak na podstawie danych pochodzących z programu typu „*compassionate use*” (zastosowania leczenia tzw. „ostatniej szansy” z wykorzystaniem niezarejestrowanego leku) uzyskanie odpowiedzi hematologicznej u dzieci w wieku od 2 do 11 lat w podgrupie dzieci z bardzo ciężką niedokrwistością aplastyczną może być mniej pomyślne niż u starszych dzieci lub pacjentów dorosłych z bardzo ciężką niedokrwistością aplastyczną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Podczas infuzji produktu leczniczego Atgam w dawce od 10 do 15 mg/kg mc./dobę średnie maksymalne stężenie immunoglobuliny końskiej w osoczu (n = 27 pacjentów po przeszczepieniu nerki) wyniosło 727 ± 310 µg/mL.

Eliminacja

U pacjentów po przeszczepieniu nerki stwierdzono, że okres półtrwania immunoglobuliny końskiej przeciw ludzkim limfocytom T po podaniu infuzji to $5,7 \pm 3,0$ dnia. Zakres okresu półtrwania wynosił od 1,5 do 13 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Pochodzenie etniczne

Farmakokinetykę produktu leczniczego Atgam badano w badaniu klinicznym z udziałem 6 dorosłych pacjentów z Japonii, z umiarkowaną lub ciężką niedokrwistością aplastyczną. Po podaniu w infuzji dożylną w dawce 10 mg/kg mc./dobę (n = 3) lub 20 mg/kg mc./dobę (n = 3) przez 8 dni średnie stężenie po 1 godzinie od zakończenia infuzji w dniu 8. wynosiło odpowiednio 1180 ± 240 µg/ml i 2060 ± 340 µg/ml. Pozorny okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu ostatniej dawki wahał się u tych pacjentów od 1,3 do 6 dni.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz płodności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie prowadzono badań rakotwórczości ani wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy, dotyczących stosowania immunoglobuliny końskiej przeciw ludzkim limfocytom T.

Ciąża

Atgam nie wykazywał działania embriotoksycznego, fetotoksycznego ani teratogennego u szczurów, po dawkach podobnych do dawek stosowanych u ludzi. W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję u małp Atgam wykazywał działanie embriotoksyczne i fetotoksyczne. Działania te wystąpiły przy jednoczesnym stwierdzeniu toksyczności matczynej (obserwowanej przy dawkach Atgam wynoszących 20 mg/kg mc./dobę, natomiast przy dawkach 40 mg/kg mc./dobę dochodziło do zgonów matek). Do zgonu płodów dochodziło u ciężarnych samic, którym podawano

produkt leczniczy w pierwszym etapie organogenezy, ale nie u ciężarnych samic testowanych w drugim etapie organogenezy. Zgony ciężarnych samic i płodów przypisywano występującej u tych samic niedokrwistości spowodowanej obecnością antygenu krwinek czerwonych, który nie występuje u ludzi. Z tego względu przedmiotowa toksyczność nie jest uważana za istotną dla rozwoju płodu ludzkiego.

Karmienie piersią

W badaniach prowadzonych na zwierzętach nie wykryto, powyżej granicy oznaczalności, produktu leczniczego Atgam w mleku makaków krabożernych w okresie laktacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicyna
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte ampułki

2 lata.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu przez 24 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwierania/rozcieńczania wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarte ampułki

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkty 6.3 i 6.6.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka ze szkła typu 1 zawierająca 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu.
Wielkość opakowania: 5 ampulek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie roztworu do infuzji

Ponieważ produkt Atgam jest gammaglobuliną, przed podaniem zarówno koncentrat, jak i rozcieńczony roztwór należy sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany zabarwienia, o ile pozwala na to roztwór i pojemnik. Koncentrat i rozcieńczony roztwór są przezroczyste do lekko opalizujących, bezbarwne do jasnoróżowych lub jasnobrązowych, i podczas przechowywania może się w nich wytrącić niewielka ilość ziarnistego lub kłaczkowego osadu.

Produktu leczniczego Atgam (zarówno rozcieńczonego, jak i nierozcieńczonego) nie należy wstrząsać, gdyż może to spowodować nadmierne pienienie się i (lub) denaturację białka. Przed podaniem infuzji koncentrat produktu Atgam należy rozcieńczyć poprzez odwrócenie pojemnika z jałowym rozcieńczalnikiem w taki sposób, aby nierozcieńczony roztwór produktu leczniczego Atgam nie miał kontaktu z powietrzem znajdującym się wewnątrz.

Dodać całkowitą dawkę dobową produktu leczniczego Atgam do odwróconej butelki lub worka zawierającego jeden z następujących jałowych rozcieńczalników:

- 0,9% roztwór chlorku sodu
- roztwór glukozy / roztwór chlorku sodu:
 - 50 mg/ml (5%) glukozy w 0,45% (4,5 mg/ml) roztworze chlorku sodu
 - 50 mg/ml (5%) glukozy w 0,225% (2,25 mg/ml) roztworze chlorku sodu.

Ze względu na możliwość wytrącenia się produktu leczniczego Atgam nie zaleca się rozcieńczania samym roztworem glukozy (patrz punkt 6.2).

Zalecane stężenie rozcieńczonego roztworu produktu leczniczego Atgam wynosi 1 mg/ml w wybranym rozcieńczalniku. Stężenie produktu leczniczego Atgam nie powinno przekraczać 4 mg/ml.

Rozcieńczony roztwór produktu Atgam należy delikatnie obracać rotacyjnie lub delikatnie zawirować zawartością, aby go dokładnie wymieszać.

Po rozcieńczeniu produkt przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego.

Przed rozpoczęciem infuzji rozcieńczony roztwór produktu leczniczego Atgam powinien osiągnąć temperaturę pokojową (20°C - 25°C). Podczas infuzji można stosować objętości wynoszące od 250 ml do 500 ml. Atgam należy podawać do dużej żyły centralnej przez filtr (0,2–1,0 mikrona) wbudowany w linię.

Podczas każdej infuzji dożylnej produktu leczniczego Atgam należy używać wbudowanego filtra (nie jest dostarczany), aby zapobiec wprowadzeniu do krwiobiegu nierozpuszczalnych cząstek, które mogą wytworzyć się w produkcie podczas przechowywania.

Zaleca się, aby po rozcieńczeniu roztwór został natychmiast użyty. Rozcieńczony roztwór produktu leczniczego Atgam należy przechowywać w temperaturze pokojowej (20°C - 25°C), jeśli nie został użyty natychmiast. Całkowity czas od rozcieńczenia do użycia nie powinien przekraczać 24 godzin (łącznie z czasem wlewu).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda otwierania i rozcieńczania nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt ten powinien zostać natychmiast użyty.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

27126

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.06.2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01.10.2023