

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Atgam 50 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Én ml inneholder 50 mg anti-humant T-lymfocyt-immunglobulin fra hest (eATG).

Hver ampulle à 5 ml inneholder 250 mg eATG.

Renset, konsentrert, sterilt gammaglobulin, primært monomer-IgG, fra hyperimmunt serum fra hester immunisert med humane thymus-lymfocytter.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar til svakt opaliserende, fargeløs til lys rosa eller lys brun steril vandig oppløsning som kan utvikle en lett kornet eller flokkulert utfelling. Fortynnes før administrering.

Oppløsningens pH er fra 6,4 til 7,2, og osmolaliteten er  $\geq 240$  mOsm/kg.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjon**

Atgam er indisert til bruk hos voksne og barn i alderen 2 år og eldre til behandling av ervervet moderat til alvorlig aplastisk anemi med kjent eller mistenkt immunologisk etiologi. Brukes som en del av standard immunsuppressiv behandling hos pasienter som ikke er egnet for hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT), eller der en egnet donor av hematopoietiske stamceller (HSC-er) ikke er tilgjengelig.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Atgam bør bare brukes av leger med erfaring innen immunsuppressiv behandling. Det bør brukes i helseinstitusjoner utstyrt og bemannet med tilfredsstillende laboratorieressurser og støttende medisinske ressurser for inneliggende pasienter.

#### Dosering

*Voksne pasienter og barn i alderen 2 år og eldre*  
Doseringsanbefalinger er basert på kroppsvekt.

Anbefalt total dose er 160 mg/kg kroppsvekt, administrert som del av standard immunsuppressiv behandling, som følger (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1):

- 16 mg/kg kroppsvekt/dag i 10 dager eller
- 20 mg/kg kroppsvekt/dag i 8 dager eller
- 40 mg/kg kroppsvekt/dag i 4 dager

#### *Overvåking og håndtering av bivirkninger*

Pasienter bør overvåkes nøye for bivirkninger under og etter behandling. Anbefalinger for overvåking og håndtering av bivirkninger er inkludert i tabell 1. Behandling av bivirkningene bør igangsettes i samsvar med lokale retningslinjer.

| <b>Tabell 1. Anbefalinger for overvåking og håndtering av bivirkninger</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bivirkning</b>                                                          | <b>Anbefalinger for overvåking og håndtering</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Anafylaksi, inkludert pustevansker                                         | <p>For å identifisere pasientene med størst risiko for systemisk anafylaksi anbefales det sterkt å foreta hudtesting av potensielle mottakere før oppstart av behandling, særlig dersom pasienten er atopisk.</p> <p>Pasienter bør overvåkes nøye for anafylaksi, inkludert pustevansker, og behandlingen bør seponeres dersom det oppstår anafylaksi (se pkt. 4.4).</p> |
| Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS)                                            | Hvis CRS oppstår, skal det vurderes å seponere behandlingen (se pkt. 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Trombocytopeni og nøytropeni                                               | Dersom det er tegn på alvorlig og vedvarende trombocytopeni eller nøytropeni, skal det vurderes å seponere behandlingen (se pkt. 4.4).                                                                                                                                                                                                                                   |

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyre- og leverfunksjon*

Det er ikke utført spesifikke kliniske studier for å undersøke virkningen av nedsatt nyre- eller leverfunksjon på farmakokinetikken til Atgam.

##### *Pediatrisk populasjon*

For tiden tilgjengelige data hos barn under 18 år er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1.

##### *Eldre (> 65 år)*

Klinisk erfaring hos eldre pasienter har ikke påvist forskjeller i respons mellom eldre og yngre pasienter. Det anbefales derfor ingen dosejustering for eldre pasienter.

#### Administrasjonsmåte

Atgam er beregnet til intravenøs bruk og bør helst administreres i en stor sentralvene.

##### *Premedikasjon*

Det anbefales å gi premedikasjon med kortikosteroider og antihistaminer før infusjon med Atgam i samsvar med lokale retningslinjer for behandling. Antipyretika kan også gi økt toleranse for Atgam-infusjon (se pkt. 4.4).

##### *Administrasjon*

Atgam skal fortynnes før infusjon og administreres ved hjelp av egnet aseptisk teknikk (se pkt. 6.3 og 6.6).

Fortynnet Atgam bør ha romtemperatur (20 °C – 25 °C) før infusjon. Atgam bør administreres i en stor sentralvene og det skal administreres gjennom et in-line-filter (0,2–1,0 mikron). For å unngå administrering av uoppløselig materiale som kan oppstå under oppbevaring, skal det alltid brukes et in-line-filter (ikke inkludert) ved infusjon av Atgam. Ved å bruke store vener minimeres forekomsten av flebitt og trombose.

Anbefalt infusjonstid for doseregimet med 40 mg/kg er 12–18 timer. Atgam-infusjonen bør ta minst 4 timer. Økt varighet av infusjonen kan redusere bivirkninger. Pasienten bør holdes under kontinuerlig observasjon under og etter infusjonen med tanke på mulige allergiske reaksjoner (se pkt. 4.4 og 4.8). Skylling av den intravenøse slangen anbefales etter administrasjon.

Infusjonsvolumet av den fortynnede oppløsningen bør ta hensyn til faktorer som pasientens hemodynamiske status, alder og vekt.

#### *Samtidig bruk av immunsuppressiv behandling*

Atgam administreres vanligvis med ciklosporin A.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor andre legemidler med gammaglobulin fra hest.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

#### Spesielle hensyn for Atgam-infusjon

Atgam bør administreres i en stor sentralvene og det skal administreres gjennom et in-line-filter (ikke inkludert). Atgam-infusjonen bør ta minst 4 timer. Ved å øke varigheten av infusjonen, kan man redusere bivirkninger. Pasienten bør holdes under kontinuerlig observasjon under og etter infusjonen med tanke på mulige allergiske reaksjoner (se pkt. 4.8).

#### Infeksjon

På grunn av sykdommens natur og de immunsuppressive virkningene av Atgam er opportunistiske infeksjoner (bakterie- og soppinfeksjoner) svært vanlige. Det er også rapportert tilfeller av sepsis. Infeksjonsrisikoen øker når Atgam gis i kombinasjon med andre immunsuppressiva. Det er økt risiko for viral reaktivering (f.eks. cytomegalovirus [CMV], Epstein-Barr-virus [EBV], herpes simplex-virus [HSV]). Pasienten bør være under nøye overvåking for tegn på infeksjon, og behandling bør igangsettes i samsvar med lokale retningslinjer.

#### Immunmedierte reaksjoner

Det er rapportert sjeldne tilfeller av alvorlige immunmedierte reaksjoner ved bruk av Atgam. Det er rapportert om kliniske tegn forbundet med anafylaksi, andre infusjonsrelaterte reaksjoner, serumsykdom og assosierte symptomer som utslett, artralgi, pyreksi, frysninger og smerter (se pkt. 4.8).

En systemisk reaksjon som for eksempel generalisert utslett, takykardi, dyspné, hypotensjon eller anafylaksi, utelukker ytterligere administrasjon av Atgam.

Det anbefales å gi kortikosteroider og antihistaminer før infusjon med Atgam (se pkt. 4.2 og 4.5). Antipyretika kan også administreres for å øke tolerabiliteten for Atgam-infusjon.

#### Cytokinfrigjøringsyndrom

Det er en potensiell risiko for cytokinfrigjøringsyndrom som kan være dødelig (se pkt. 4.2).

#### Anafylaksi/hudtesting

For å identifisere pasientene med størst risiko for systemisk anafylaksi, anbefales det **sterkt** å foreta hudtesting av potensielle mottakere før oppstart av behandling, særlig dersom pasienten er atopisk. En konservativ, konvensjonell metode vil først innebære epikutantesting med ufortynnet Atgam. Hvis det ikke synes noen vable ti minutter etter at personen ble prikket, går man videre til intradermal testing med 0,02 ml natriumkloridoppløsning med fortynnet Atgam (1:1000 v/v) med en separat injeksjon av tilsvarende volum natriumkloridoppløsning som kontroll. Les av resultatet etter ti minutter. En vable der Atgam ble injisert, på 3 millimeter eller større i diameter enn vablen der det ble injisert natriumkloridoppløsning som kontroll, (eller en positiv prikktest) tyder på klinisk følsomhet og en økt risiko for systemisk allergisk reaksjon.

Den prediktive verdien av denne testen er ikke klinisk bevist. Allergiske reaksjoner kan også forekomme hos pasienter med negativ hudtest. Hudtesting utført som beskrevet ovenfor, er dessuten ikke prediktiv for fremtidig utvikling av serumsykdom. Ved hudtest med lokalt positiv reaksjon på Atgam bør det vurderes sterkt å benytte andre behandlingsalternativer. Nytte–risiko-forholdet skal vurderes nøye. Hvis behandling med Atgam anses hensiktsmessig etter lokalt positiv hudtest, bør behandling administreres i omgivelser der intensivmedisinsk livreddende behandling er umiddelbart tilgjengelig, og med lege som er fortrolig med behandling av potensielt livstruende allergiske reaksjoner på vakt (se pkt. 4.2).

#### Trombocytopeni og nøytropeni

Behandling med Atgam kan forverre trombocytopeni og nøytropeni (se pkt. 4.2).

#### Nyre- og leverfunksjonstester

Hos pasienter med aplastisk anemi og andre hematologiske abnormaliteter som har fått Atgam, er det observert unormale resultater på leverfunksjonstester og nyrefunksjonstester.

#### Samtidig bruk av vaksiner

Sikkerheten og effektiviteten ved immunisering med vaksiner i forbindelse med behandling med Atgam er ikke undersøkt. Vaksinasjon anbefales ikke i forbindelse med Atgam-behandling, ettersom effektiviteten til vaksinene kan bli redusert. Forskrivingsinformasjonen for den aktuelle vaksinen bør følges med tanke på hensiktsmessig vaksinasjonsintervall i forbindelse med immunsuppressiv behandling.

#### Hjelpestoffer

##### *Natriuminnhold*

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

Atgam kan videre tilberedes for administrering med natriumholdige oppløsninger (se pkt. 6.6), og dette bør tas i betraktning når det gjelder den totale natriummengden som vil bli administrert til pasienten, uansett kilde.

## Overførbare agens

Atgam er fremstilt av hesteplasma og benytter også reagenser derivert fra humant blod i prosessen.

Noen av trinnene i produksjonen av Atgam består av effektive prosesser for inaktivering/fjerning av virus, og disse trinnene er validert når det gjelder å fjerne et bredt spekter av både humane blodbårne virus og hestevirus, ved hjelp av en viruspanelmetode. Denne dekker hele virusspekteret fra små virus uten kappe, som parvovirus og hepatitt A, til store virus med kappe, som herpes simplex-virus. Til tross for dette kan risikoen for overføring av smittestoffer fra legemidler som er fremstilt av komponenter fra heste- og menneskeblod, ikke utelukkes helt. Dette gjelder også for ukjente eller nye virus og andre patogener.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Ved nedtrapping av kortikosteroider og andre immunsuppressiva, kan enkelte tidligere skjulte virkninger av Atgam vise seg. Under disse omstendighetene bør pasientene observeres nøye under og etter behandling med Atgam.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av anti-humant T-lymfocyt-immunglobulin fra hest hos gravide kvinner. Utfallet av graviditeter kan ikke bestemmes. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Disse effektene er ikke ansett som relevante for mennesker.

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Atgam under graviditet.

Fertile kvinner bør bruke sikker prevensjon under og opptil 10 uker etter avsluttet behandling.

#### Amming

Det er ukjent om anti-humant T-lymfocyt-immunglobulin fra hest skilles ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige toksikologiske data fra dyr har ikke vist utskillelse av anti-humant T-lymfocyt-hestemmunglobulin i melk (se pkt. 5.3). Ettersom man ikke kan utelukke en risiko hos barn som ammes, skal man ut fra fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling av mor, ta en beslutning om amming skal opphøres eller om behandlingen med Atgam skal avsluttes/avstås fra.

#### Fertilitet

Administrasjon av anti-humant T-lymfocyt-immunglobulin fra hest til cynomolgus-aper (*Macaca fascicularis*) i doser som kan sammenlignes med de som er brukt i kliniske studier, ble ikke forbundet med nedsatt fertilitet verken hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke utført noen studier vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Anti-humant T-lymfocyt-immunglobulin fra hest har en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. På grunn av potensielle bivirkninger som kan oppstå (f.eks. svimmelhet, kramper, forvirringstilstand, synkope), bør det utvises forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

Bivirkningene som oftest er rapportert fra kliniske studier (som forekommer hos mer enn 10 % av pasientene), er infeksjoner, nøytropeni, serumsykdom, hodepine, hypertensjon, diaré, utslett, artralgi, pyreksi, frysninger, smerte, ødem og unormal leverfunksjonstest (se pkt. 4.4). Bivirkninger som er oppført med ukjent frekvens, er fra erfaring etter markedsføring.

Se pkt. 4.4 når det gjelder sikkerhetsinformasjon med hensyn til overførbare agens.

### Bivirkningstabell

I tabellen nedenfor er bivirkningene oppført etter MedDRA-organklasser og foretrukket betegnelse.

Merk: Frekvenskategoriene er definert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 2. Bivirkninger**

| Organklasse-system                                     | Svært vanlige              | Vanlige                                        | Mindre vanlige        | Frekvens ikke kjent                                               |
|--------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer                    | Infeksjon, lokal infeksjon | Sepsis, Herpes simplex                         |                       | Viral hepatitt, Epstein-Barr-virus, Cytomegalovirus-infeksjon     |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer                 | Nøytropeni                 | Hemolyse, leukopeni, lymfadenopati             | Trombocytopeni        | Pancytopeni, granulocytopeni, hemolytisk anemi, anemi, eosinofili |
| Forstyrrelser i immunsystemet                          | Serumsykdom                |                                                | Anafylaktisk reaksjon |                                                                   |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer           |                            | Hyperglykemi                                   |                       |                                                                   |
| Psykiatriske lidelser                                  |                            |                                                | Agitasjon             | Forvirringstilstand, desorientering                               |
| Nevrologiske sykdommer                                 | Hodepine                   | Krampeanfallet, synkope, parestesi, svimmelhet |                       | Encefalitt, dyskinesi, tremor                                     |
| Øyesykdommer                                           |                            |                                                | Periorbitalt ødem     |                                                                   |
| Hjertesykdommer                                        |                            | Bradykardi, takykardi                          |                       | Kongestiv hjertesvikt                                             |
| Karsykdommer                                           | Hypertensjon               | Hypotensjon, tromboflebitt                     |                       | Vaskulitt, iliaca-veneokklusjon, dyp venetrombose                 |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum |                            | Pleuraeffusjon, dyspné, neseblødning, hoste    |                       | Laryngospasme, pulmonalt ødem, apné, smerter i orofarynx, hikke   |

|                                                                   |                                   |                                                                                                  |                            |                                                               |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Gastrointestinale sykdommer                                       | Diaré                             | Gastrointestinal blødning, abdominal-smerter, øvre abdominal-smerter, oppkast, stomatitt, kvalme |                            | Gastrointestinal perforasjon, smerter i munnen                |
| Hud- og underhudssykdommer                                        | Utslett                           | Pruritus, urtikaria                                                                              | Allergisk dermatitt        | Toksisk epidermal nekrolyse, nattesvette, hyperhidrose        |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                         | Artralgi                          | Myalgi, ryggsmarter                                                                              |                            | Muskelstivhet, flanksmerter, smerter i ekstremitet            |
| Sykdommer i nyre og urinveier                                     |                                   | Proteinuri                                                                                       |                            | Akutt nyresvikt, nyrearterietrombose, forstørret nyre         |
| Medfødte og familiære/genetiske sykdommer                         |                                   |                                                                                                  |                            | Aplasi                                                        |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet         | Ødem, pyreksi, smerte, frysninger | Brystsmerter, malaise                                                                            | Erytem på infusjons-stedet | Hevelse på infusjonsstedet, smerte på infusjonsstedet, asteni |
| Undersøkelser                                                     | Unormal leverfunksjonstest        | Unormal nyrefunksjons-test                                                                       |                            |                                                               |
| Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer |                                   |                                                                                                  |                            | Nyreruptur, arteriovenøs fisteltrombose, sårruptur            |

#### Pediatrisk populasjon

Data fra publiserte studier av ulik design tyder på at sikkerheten av Atgam hos pediatriske pasienter med aplastisk anemi tilsvarer den som er sett hos voksne, ved behandling med doser som kan sammenlignes med doser benyttet hos voksne ved lignende behandlingsvarighet.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

### **4.9 Overdosering**

Maksimalt tolerert dose Atgam er forventet å variere fra pasient til pasient på grunn av legemidlets biologiske natur.

Maksimal terapeutisk dose er ikke fastslått, og definisjonen av overdose for Atgam er derfor ikke klart angitt. Enkelte pasienter med aplastisk anemi har fått inntil 21 doser som tilleggsbehandling annenhver

dag i ytterligere 14 dager. Forekomsten av toksikologiske manifestasjoner økte ikke med noen av disse regimene; nøye overvåking av pasienten er imidlertid anbefalt.

Det ble ikke observert tegn på akutt forgiftning eller senere følgesykdom ved en enkeltdose på 7000 mg hos én nyretransplantatmottaker som ble behandlet med Atgam.

Det finnes ikke kjent antidot. Behandling bør være symptomatisk.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektive immunsuppressive midler, ATC-kode: L04A A03.

#### Virkningsmekanisme

Atgam består av antistoffer som binder seg til en lang rekke proteiner på overflaten av lymfocytter. I tillegg binder Atgam seg til granulocytter, blodplater og benmargsceller. Mekanismen bak Atgam-indusert immunsuppressjon er ikke klarlagt. Publiserte data tyder på at hovedmekanismen er depleksjon av sirkulerende lymfocytter, med størst virkning på T-lymfocytter. Lymfocyttdpleksjon kan være forårsaket av komplementavhengig lysis og/eller aktiveringsindusert apoptose. I tillegg kan immunsuppressjon medieres av bindingen av antistoffer til lymfocytter, noe som resulterer i delvis aktivering og induksjon av T-lymfocyttnergi.

Mekanismen bak Atgam-behandling for aplastisk anemi tilskrives dens immunsuppressive virkninger. I tillegg stimulerer Atgam direkte vekst av hematopoietiske stamceller og frigjøring av hematopoietiske vekstfaktorer som interleukin-3 og granulocyt-/makrofagkolonistimulerende faktor.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Bruken av Atgam til behandling av moderat til alvorlig aplastisk anemi er basert på fem kliniske studier og publiserte rapporter.

Atgam ble evaluert i 5 kliniske studier som inkluderte totalt 332 pasienter med aplastisk anemi som kunne evalueres for effekt, inkludert pasienter som hadde aplastisk anemi av idiopatisk eller antatt immunologisk etiologi, sekundær etiologi inkludert post-hepatitt, graviditet, paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) og andre årsaker. Av disse ble 252 pasienter behandlet med Atgam 160 mg/kg som ble administrert i like doser over 4, 8 eller 10 dager; 115 pasienter (46 %) fikk Atgam som det eneste immunsuppressive legemidlet, mens CsA ble samtidig administrert til 137 pasienter (54 %).

Responsraten i individuelle studier varierte fra 39 % til 68 %, med høyere rater i de nyere studiene som inkluderte CsA (se tabell 3). Atgam har indusert tilfeller av delvis eller komplett hematologisk remisjon og forbedret overlevelse hos pasienter med aplastisk anemi av kjent eller mistenkt immunologisk etiologi som ikke er egnet for benmargstransplantasjon.

#### 160 mg/kg (total dose) administrert over 8 eller 10 dager

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

I tre kontrollerte kliniske studier som ble fullført på 1980-tallet, fikk 115 evaluerbare pasienter med moderat (studie 3-197 og studie 5000) til alvorlig (alle 3 studier) aplastisk anemi som ikke var kandidater for benmargstransplantasjon, eATG ved 160 mg/kg kroppsvekt i 8 eller 10 dager med en pasientalder fra 1 til 76 år. Hematologisk responsrate for pasienter behandlet med eATG, var i området 39 % til 52 % i disse tre studiene, og det ble rapportert om overlevelsesheter på 50 % eller mer. Se tabell 3 for nærmere detaljer.

### 160 mg/kg (total dose) administrert over 4 dager

(Scheinberg 2009)

Totalt 77 pasienter med alvorlig aplastisk anemi, i alderen 4 til 78 år, deltok i en prospektiv, randomisert studie som sammenlignet eATG/ciklosporin (CsA)/sirolimus med standard immunsuppressiv eATG/CsA-behandling. Trettifem pasienter fikk eATG/CsA/sirolimus, og 42 pasienter fikk standard eATG/CsA. Intravenøst eATG ble administrert med en dose på 40 mg/kg kroppsvekt/dag i 4 dager, og CsA ble gitt med 10 mg/kg/dag (15 mg/kg/dag for barn under 12 år) i 6 måneder. Basert på randomisering ble oralt sirolimus gitt med 2 mg/dag hos voksne eller 1 mg/m<sup>2</sup>/dag hos barn under 40 kg i 6 måneder. Studiens primærendepunkt var hematologisk responsrate etter 3 måneder, definert som at kriteriene for alvorlig aplastisk anemi ikke lenger var tilfredsstilt.

Etter en planlagt interimanalyse av 30 evaluerbare pasienter i hver arm ble rekruttering til eATG/CsA/sirolimus-armen avsluttet, ettersom den betingede teststyrken for forkasting av nullhypotesen var mindre enn 1 %. Total responsrate etter 3 måneder var 37 % for eATG/CsA/sirolimus og 57 % for eATG/CsA, og etter 6 måneder var den 51 % for eATG/CsA/sirolimus og 62 % for eATG/CsA. Total overlevelse etter 3 år var 97 % i eATG/CsA/sirolimus-armen og 90 % i eATG/CsA-armen. Se tabell 3 for nærmere detaljer.

(Scheinberg 2011)

Totalt 120 behandlingsnaive pasienter (60 per arm) med alvorlig aplastisk anemi, i alderen 2 til 77 år, ble randomisert til enten å få eATG med en dose på 40 mg/kg kroppsvekt/dag i 4 dager eller antithymocytglobulin fra kanin (rATG) med en dose på 3,5 mg/kg/dag i 5 dager. Hver behandlingsarm omfattet også CsA med en dose på 10 mg/kg/dag (15 mg/kg/dag for barn under 12 år) gitt i delte doser hver 12. time i minst 6 måneder, der dosen ble justert til å opprettholde en bunnkonsentrasjon i blodet på 200 til 400 ng/ml. Primærendepunkt var hematologisk respons etter 6 måneder, definert som at kriteriene for alvorlig aplastisk anemi ikke lenger var tilfredsstilt.

Den hematologiske responsraten som ble observert etter 6 måneder, talte til fordel for eATG sammenlignet med rATG (henholdsvis 68 % vs. 37 %, [ $p < 0,001$ ]). Total overlevelseshastighet etter 3 år var signifikant forskjellig mellom de to regimene: 96 % i eATG-gruppen sammenlignet med 76 % i rATG-gruppen ( $p = 0,04$ ) når dataene ble sensurert på tidspunktet for stamcelletransplantasjon, og 94 % sammenlignet med 70 % ( $p = 0,008$ ) i de respektive gruppene når stamcelletransplantasjonshendelser ikke ble sensurert. Se tabell 3 for nærmere detaljer.

| Tabell 3. Sentrale kliniske studier med Atgam for behandling av aplastisk anemi* |                                          |                             |                                                  |                                            |                                   |         |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|---------|
| Studie                                                                           | eATG + komparator eller annen behandling | Antall analyserte deltakere | Responsrate (endepunkt) <sup>a</sup>             | P-verdi                                    | Overlevelseshastighet (tidspunkt) | P-verdi |
| <b>160 mg/kg (total dose) administrert over 8 eller 10 dager</b>                 |                                          |                             |                                                  |                                            |                                   |         |
| Studie 3-197<br>(20 mg/kg i 8 dager)                                             | eATG                                     | 21                          | 47 % <sup>b</sup> / 52 % <sup>c</sup><br>(3 md.) | <0,01 <sup>b</sup> /<br><0,01 <sup>c</sup> | 62 % <sup>d</sup><br>(12 md.)     | –       |
|                                                                                  | Bare støttebehandling                    | 20                          | 6 % <sup>b</sup> / 0 % <sup>c</sup><br>(3 md.)   |                                            |                                   |         |
| Studie 3-198<br>(16 mg/kg i 10 dager)                                            | eATG + OXY + benmargsinfusjon            | 23                          | 43 % <sup>b</sup> / 39 % <sup>c</sup><br>(3 md.) | Ikke rapportert                            | 83 %<br>(12 md.)                  | = 0,14  |
|                                                                                  | eATG + OXY                               | 18                          | 44 % <sup>b</sup> / 39 % <sup>c</sup><br>(3 md.) |                                            | 59 %<br>(12 md.)                  |         |
| Studie 5000<br>(20 mg/kg i 8 dager)                                              | eATG + Androgen                          | 26                          | 42 % (6 md.)                                     | >0,9                                       | 55 % <sup>e</sup><br>(24 md.)     | = 0,65  |
|                                                                                  | eATG + placebo                           | 27                          | 44 % (6 md.)                                     |                                            | 50 % <sup>e</sup><br>(24 md.)     |         |
|                                                                                  |                                          |                             |                                                  |                                            |                                   |         |

| <b>Tabell 3. Sentrale kliniske studier med Atgam for behandling av aplastisk anemi*</b> |                                                 |                                    |                                             |                 |                                                |                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Studie</b>                                                                           | <b>eATG + komparator eller annen behandling</b> | <b>Antall analyserte deltakere</b> | <b>Responstrate (endepunkt)<sup>a</sup></b> | <b>P-verdi</b>  | <b>Overlevelses rate (tidspunkt)</b>           | <b>P-verdi</b>                            |
| <b>160 mg/kg (total dose) administrert over 4 dager</b>                                 |                                                 |                                    |                                             |                 |                                                |                                           |
| Scheinberg 2009                                                                         | eATG + CsA + sirolimus                          | 35                                 | 51 % (6 md.)                                | Ikke rapportert | 97 % (36 md.)                                  | = 0,30 (log-rank)                         |
|                                                                                         | eATG + CsA                                      | 42                                 | 62 % (6 md.)                                |                 | 90 % (36 md.)                                  |                                           |
| Scheinberg 2011                                                                         | eATG + CsA                                      | 60                                 | 68 % (6 md.)                                | <0,001          | 96 % <sup>g</sup> / 94 % <sup>h</sup> (36 md.) | = 0,04 <sup>g</sup> /= 0,008 <sup>h</sup> |
|                                                                                         | rATG <sup>f</sup> + CsA                         | 60                                 | 37 % (6 md.)                                |                 | 76 % <sup>g</sup> / 70 % <sup>h</sup> (36 md.) |                                           |

Forkortelse: OXY: oksymetolon.

\* Disse kliniske studiene ble utført fra 1979 til 2010.

<sup>a</sup> Hematologisk respons ble ulikt definert i ulike studier, konfidensintervaller ble lagt til der de var tilgjengelige.

<sup>b</sup> Sponsorens evaluering av respons.

<sup>c</sup> Utprøverens evaluering av respons.

<sup>d</sup> Estimert overlevelse omfatter de 21 personene som ble randomisert til å få eATG, pluss ytterligere 11 personer som fikk eATG etter å ha byttet over fra kontrollgruppen.

<sup>e</sup> Kun pasienter med alvorlig aplastisk anemi.

<sup>f</sup> CsA ble seponert etter 6 måneder i rATG-gruppen.

<sup>g</sup> Personer med stamcelletransplantasjon ble sensurert.

<sup>h</sup> Personer med stamcelletransplantasjon ble ikke sensurert.

Antistoff mot heste-IgG ble vurdert i to kliniske studier utført på nyretransplanterte pasienter behandlet med Atgam; 9 % til 37 % av pasientene som ble behandlet, viste påviselige nivåer av anti-heste-IgG-antistoffer. Forekomsten av anti-heste-antistoffdannelse hos pasienter med aplastisk anemi og en eventuell nøytraliserende effekt er ukjent, og dens kliniske betydning er ikke fastslått.

### Pediatrik populasjon

Data fra publiserte studier av ulik design tyder på at effekten av Atgam hos pediatrike pasienter med aplastisk anemi ligner den som er sett hos voksne, ved behandling med doser som kan sammenlignes med doser benyttet hos voksne ved lignende behandlingsvarighet.

Basert på data fra et «Compassionate Use Program», var imidlertid oppnåelse av hematologisk respons mindre vellykket hos barn i alderen 2 til 11 år i undergruppen med pediatrike pasienter med svært alvorlig aplastisk anemi, sammenlignet med eldre barn og voksne pasienter med svært alvorlig aplastisk anemi.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Distribusjon

Under infusjon med Atgam med 10 til 15 mg/kg kroppsvekt/dag ble gjennomsnittlig toppkonsentrasjon av hesteimmunglobulin i plasma (n = 27 nyretransplanterte pasienter) funnet å være 727 ± 310 mikrog/ml.

### Eliminasjon

Halveringstiden til anti-humant T-lymfocyt-immunglobulin fra hest etter infusjon ble funnet å være 5,7 ± 3,0 dager hos nyretransplanterte pasienter. Halveringstiden er fra 1,5 til 13 dager.

### Spesielle populasjoner

### *Etnisitet*

En klinisk studie undersøkte farmakokinetikken til Atgam hos 6 voksne japanske pasienter med moderat eller alvorlig aplastisk anemi. Da Atgam ble gitt via intravenøs infusjon i en dose på 10 mg/kg kroppsvekt/dag ( $n = 3$ ) eller 20 mg/kg kroppsvekt/dag ( $n = 3$ ) i 8 dager, var gjennomsnittskonsentrasjonen henholdsvis  $1180 \pm 240$  mikrog/ml og  $2060 \pm 340$  mikrog/ml 1 time etter avsluttet infusjon på dag 8. Halveringstid for eliminasjon etter siste dose varierte fra 1,3 til 6 dager hos disse pasientene.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og fertilitet.

Det er ikke utført karsinogenitets- og pre-/postnatale utviklingsstudier med anti-humant T-lymfocyt-immunglobulin fra hest.

### Graviditet

Atgam var ikke embryotoksisk, føtotoksisk eller teratogent hos rotter, etter doser tilsvarende de som blir brukt hos mennesker. I reproduksjonsstudier hos aper var Atgam embryotoksisk og føtotoksisk. Disse effektene oppsto ved toksisitet hos mor (observert med Atgam-doser på 20 mg/kg/dag, med død hos mor ved doser på 40 mg/kg/dag). Det forekom fosterdød etter behandling av mor i løpet av første del av organogenesen, men ikke i løpet av siste del av organogenesen. Død hos mor og foster ble tilskrevet anemi hos mor på grunn av et antigen på røde blodceller som mennesker ikke deler. Denne toksisiteten anses derfor ikke som relevant for fosterutvikling hos mennesker.

### Amming

I dyrestudier ble det ikke påvist Atgam ved kvantifiseringsgrensen i melken hos ammende cynomolgus-aper.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpesoffer**

Glysin  
Vann til injeksjonsvæsker  
Natriumhydroksid (til pH-justering)  
Saltsyre (til pH-justering)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

#### Uåpnede ampuller

2 år.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 24 timer ved 25 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør dette legemidlet brukes umiddelbart, med mindre fremgangsmåten for åpning og fortynning utelukker enhver risiko for mikrobiell kontaminasjon. Hvis det ikke brukes umiddelbart, vil oppbevaringstid og -betingelser, være brukerens ansvar.

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

### Uåpnede ampuller

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar ampullene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3 og 6.6.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml konsentrat til oppløsning i en ampulle (glass av type 1).

Pakningsstørrelse: 5 ampuller.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

### Fremstilling av infusjonsoppløsning

Ettersom Atgam er et gammaglobulin, bør både konsentratet og den fortynnete oppløsningen inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering, når oppløsningen og beholderen tillater det. Konsentratet og den fortynnete oppløsningen er klar til svakt opaliserende, fargeløs til lyserosa eller lysebrun, og begge kan utvikle en lett kornet eller flokkulert utfelling under oppbevaring.

Atgam (fortynnet eller ufortynnet) bør ikke ristes, da dette kan forårsake overdreven skumming og/eller denaturering av proteinet. Atgam-konsentrat skal fortynnes før infusjon, og det bør gjøres ved å snu beholderen med det sterile fortynningsmidlet på en slik måte at ufortynnet Atgam ikke kommer i kontakt med luften inni.

Tilsett den totale daglige dosen Atgam i en snudd flaske eller pose med ett av følgende sterile fortynningsmidler nedenfor:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %),
- glukose-/natriumkloridoppløsning:
  - glukose 50 mg/ml (5 %) i natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) oppløsning,
  - glukose 50 mg/ml (5 %) i natriumklorid 2,25 mg/ml (0,225 %) oppløsning

Det er ikke anbefalt å fortynne med glukoseoppløsning alene, på grunn av fare for utfelling av Atgam (se pkt. 6.2).

Anbefalt konsentrasjon av fortynnet Atgam er 1 mg/ml i valgt fortynningsmiddel. Konsentrasjonen bør ikke overstige 4 mg Atgam per ml.

Den fortynnete Atgam-oppløsningen bør roteres eller virvles forsiktig for å oppnå fullstendig blanding.

Kun til intravenøs bruk etter fortynning.

Fortynnet Atgam bør nå romtemperatur (20 °C – 25 °C) før infusjon. Det kan brukes infusjonsvolum på 250 ml til 500 ml. Atgam bør administreres i en stor sentralvene og det skal administreres gjennom et in-line-filter (0,2–1,0 mikron).

For å unngå administrering av uoppløselig materiale som kan oppstå i legemidlet under oppbevaring, skal det alltid brukes in-line-filter (ikke inkludert) ved infusjon av Atgam.

Det anbefales å bruke oppløsningen umiddelbart etter fortynning. Fortynnet Atgam bør oppbevares ved romtemperatur (20 °C – 25 °C) dersom den ikke brukes umiddelbart. Den totale tiden i fortynning bør ikke overstige 24 timer (inkludert infusjonstid).

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart, med mindre fremgangsmåten for åpning og fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer AS  
Postboks 3  
1324 Lysaker  
Norge

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

20-13337

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. januar 2022

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

10.10.2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).