ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atgam® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 50 mg Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin vom Pferd (eATG).

Jede 5-ml-Ampulle enthält 250 mg eATG.

Gereinigtes, konzentriertes, steriles Gammaglobulin, primär monomeres IgG, aus hyperimmunem Pferdeserum nach Immunisierung mit menschlichen Thymuslymphozyten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Transparente bis leicht opalisierende, farblose bis leicht rosafarbene oder hellbraune sterile wässrige Lösung, die leicht gekörnte oder flockige Ablagerungen bilden kann. Zur Verdünnung vor Verabreichung.

Der pH-Wert der Lösung liegt im Bereich von 6,4 bis 7,2 und die Osmolalität beträgt ≥ 240 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Atgam wird bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter zur Behandlung einer erworbenen moderaten bis schweren aplastischen Anämie bekannter oder vermuteter immunologischer Ätiologie als Teil einer standardmäßigen immunsuppressiven Therapie bei Patienten, die ungeeignet für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) sind oder für die kein geeigneter Spender von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) verfügbar ist, angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Atgam darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der immunsuppressiven Therapie angewendet werden. Es müssen Einrichtungen verwendet werden, die über entsprechende Laborressourcen und unterstützende stationäre Versorgung verfügen.

Dosierung

Erwachsene Patienten und Kinder im Alter von 2 Jahren und älter
Die Dosierungsempfehlungen basieren auf dem Körpergewicht (KG).

Die empfohlene Gesamtdosis beträgt 160 mg/kg KG und wird als Teil der standardmäßigen immunsuppressiven Therapie wie folgt verabreicht (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1):

- 16 mg/kg KG/Tag über 10 Tage oder
- 20 mg/kg KG/Tag über 8 Tage oder
- 40 mg/kg KG/Tag über 4 Tage

Überwachung auf und Umgang mit Nebenwirkungen
Patienten sind während und nach der Therapie sorgfältig auf Nebenwirkungen zu überwachen. Empfehlungen für die Überwachung auf und den Umgang mit Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Behandlung von Nebenwirkungen muss gemäß den örtlichen Leitlinien erfolgen.

Tabelle 1. Empfehlungen für die Überwachung auf und den Umgang mit Nebenwirkungen

Nebenwirkung	**Empfehlungen für die Überwachung und den Umgang**
Anaphylaxie einschließlich Atemnot	Zur Identifizierung von Hochrisikopatienten für eine systemische Anaphylaxie wird bei potenziellen Empfängern dringend ein Hauttest vor Beginn der Behandlung empfohlen, insbesondere bei atopischen Patienten. Die Patienten müssen sorgfältig auf eine Anaphylaxie einschließlich Atemnot überwacht werden. Bei Auftreten einer Anaphylaxie muss die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS, Cytokine Release Syndrome)	Bei Auftreten einer CRS muss ein Behandlungsabbruch erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Thrombozytopenie und Neutropenie	Das Abbrechen der Behandlung muss in Erwägung gezogen werden, wenn Anzeichen einer schweren und nicht nachlassenden Thrombozytopenie oder Neutropenie bestehen (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Nieren- und Leberfunktionsstörungen
Spezifische klinische Studien zur Beurteilung der Auswirkungen von Nieren- oder Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Atgam wurden nicht durchgeführt.

Kinder und Jugendliche
Zurzeit vorliegende Daten für Kinder unter 18 Jahren werden in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Bei älteren Patienten zeigten sich in der klinischen Erfahrung keine Unterschiede bezüglich des Ansprechens zwischen älteren und jüngeren Patienten. Deshalb wird für ältere Patienten keine Dosisanpassung empfohlen.

Art der Anwendung

Atgam ist zur intravenösen Anwendung bestimmt und ist vorzugsweise in eine zentrale Vene mit hohem Durchfluss zu verabreichen.

Prämedikation
Es wird empfohlen, vor der Infusion von Atgam eine Prämedikation mit Corticosteroiden und Antihistaminika gemäß den lokalen Behandlungsrichtlinien zu verabreichen. Auch Antipyretika können die Verträglichkeit der Atgam Infusion verbessern (siehe Abschnitt 4.4).

Verabreichung
Atgam ist vor der Infusion verdünnt und mittels geeigneter aseptischer Technik zu verabreichen (siehe Abschnitte 6.3 und 6.6).

Verdünntes Atgam muss vor der Infusion Raumtemperatur (20 °C–25 °C) erreicht haben. Atgam ist durch einen Inline-Filter (0,2-1,0 µm) in eine zentrale Vene mit hohem Durchfluss zu verabreichen. Ein Inline-Filter (nicht mitgeliefert) muss bei allen Infusionen von Atgam verwendet werden, um zu vermeiden, dass unlösliche Stoffe, die während der Lagerung entstehen können, verabreicht werden. Die Nutzung von Venen mit einem hohen Durchfluss wird die Inzidenz von Phlebitiden und Thrombosen verringern.

Die empfohlene Infusionsdauer einer Dosis von 40 mg/kg beträgt 12 bis 18 Stunden. Atgam darf nicht in weniger als 4 Stunden infundiert werden. Die Erhöhung der Infusionsdauer kann Nebenwirkungen minimieren. Der Patient ist während und nach der gesamten Infusion auf mögliche allergische Reaktionen kontinuierlich zu überwachen (siehe Abschnitte 4.4. und 4.8). Ein Spülen des intravenösen Zugangs nach der Verabreichung wird empfohlen.

Das Infusionsvolumen der verdünnten Lösung hat Faktoren wie den hämodynamischen Zustand, Alter und Gewicht des Patienten zu berücksichtigen.

Begleitende immunsuppressive Therapie
Atgam wird meistens mit Ciclosporin A kombiniert.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen andere Gammaglobulin-Präparate vom Pferd.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Besondere Überlegungen für die Atgam Infusion

Atgam ist durch einen Inline-Filter (nicht mitgeliefert) in eine zentrale Vene mit hohem Durchfluss zu verabreichen. Atgam darf nicht in weniger als 4 Stunden infundiert werden. Die Erhöhung der

Infusionsdauer kann Nebenwirkungen minimieren. Der Patient ist während und nach der Infusion in Hinblick auf mögliche allergische Reaktionen kontinuierlich zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8)

Infektionen

Aufgrund der Erkrankungsart und der immunsuppressiven Wirkung von Atgam sind opportunistische Infektionen (durch Bakterien und Pilze) sehr häufig. Auch über Fälle von Sepsis wurde berichtet. Das Infektionsrisiko ist erhöht, wenn Atgam mit anderen Immunsuppressiva kombiniert wird. Es besteht ein erhöhtes Risiko für eine virale Reaktivierung (z. B. Zytomegalievirus [CMV], Epstein-Barr-Virus [EBV], Herpes-simplex-Virus [HSV]). Patienten sind sorgfältig auf Zeichen einer Infektion zu überwachen und die Behandlung ist gemäß den lokalen Richtlinien durchzuführen.

Immunvermittelte Reaktionen

In seltenen Fällen wurde bei der Anwendung von Atgam über schwerwiegende immunvermittelte Reaktionen berichtet. Berichtet wurden klinische Anzeichen einer Anaphylaxie, andere infusionsassoziierte Reaktionen, Serumkrankheit und damit verbundene Symptome wie Hautausschlag, Arthralgie, Pyrexie, Schüttelfrost und Schmerzen (siehe Abschnitt 4.8).

Eine systemische Reaktion wie generalisierter Ausschlag, Tachykardie, Dyspnoe, Hypotonie oder Anaphylaxie schließt jede weitere Verabreichung von Atgam aus.

Es wird empfohlen, vor der Infusion von Atgam Corticosteroide und Antihistaminika zu verabreichen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Um die Verträglichkeit der Atgam Infusion zu erhöhen, können auch Antipyretika verabreicht werden.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Es besteht ein potenzielles Risiko für ein Zytokin-Freisetzungssyndrom, welches tödlich verlaufen kann (siehe Abschnitt 4.2).

Anaphylaxie/ Hauttests

Um Hochrisikopatienten für eine systemische Anaphylaxie zu ermitteln, insbesondere bei einer Atopie, wird **dringend** empfohlen, bei potenziellen Empfängern vor Beginn der Behandlung einen Hauttest durchzuführen. Bei einer konservativen konventionellen Methode würde zuerst ein epikutaner Test mit unverdünntem Atgam durchgeführt werden. Tritt zehn Minuten nach dem Pricktest keine Quaddel auf, wird ein intradermaler Test mit 0,02 ml in Kochsalzlösung verdünntem (1:1000 v/v) Atgam und eine separate Kontrollinjektion mit der gleichen Menge Kochsalzlösung durchgeführt. Das Ergebnis wird nach 10 Minuten abgelesen. Eine Quaddel an der Atgam-Einstichstelle mit einem Durchmesser, der ≥ 3 mm größer ist als der an der Kochsalz-Kontrolleinstichstelle (oder ein positiver Pricktest) deutet auf eine klinische Überempfindlichkeit und eine erhöhte Gefahr einer systemischen allergischen Reaktion hin.

Der prognostische Wert dieses Tests ist bisher noch nicht klinisch bewiesen. Allergische Reaktionen können auch bei Patienten mit negativem Hauttest auftreten. Außerdem liefert ein wie oben beschriebener Hauttest keine Prognose bezüglich der Entwicklung einer Serumkrankheit in der Zukunft. Im Falle eines Hauttests mit lokal positiver Reaktion auf Atgam sind dringend andere Therapieformen in Erwägung zu ziehen. Das Verhältnis zwischen Nutzen und Risiko muss sorgfältig abgewogen werden. Wenn eine Therapie mit Atgam trotz eines Hauttests mit lokal positiver Reaktion als geeignet erachtet wird, hat die Behandlung in einer Einrichtung zu erfolgen, in der eine intensivmedizinische lebensunterstützende Versorgung sofort möglich ist und ein Arzt anwesend ist, der mit der Behandlung potenziell lebensbedrohlicher allergischer Reaktionen vertraut ist (siehe Abschnitt 4.2).

Thrombozytopenie und Neutropenie

Die Behandlung mit Atgam kann eine Thrombozytopenie und Neutropenie verschlimmern (siehe Abschnitt 4.2).

Nieren- und Leberfunktionstests

Bei Patienten mit aplastischer Anämie und anderen hämatologischen Anomalien, die Atgam erhalten haben, wurden abnorme Ergebnisse von Leber- und Nierenfunktionstests beobachtet.

Gleichzeitige Anwendung von Vakzinen

Es wurden keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Immunisierung mit Vakzinen bei gleichzeitiger Behandlung mit Atgam durchgeführt. Eine Impfung bei gleichzeitiger Behandlung mit Atgam wird nicht empfohlen, da die Wirksamkeit der Impfung verringert sein könnte. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) des entsprechenden Impfstoffs ist hinzuzuziehen, um das geeignete Intervall zwischen Impfung und immunsuppressiver Behandlung zu bestimmen.

Sonstige Bestandteile

Natriumgehalt
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Gesamtdosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Zur Verabreichung kann Atgam mit natriumhaltigen Lösungen weiter verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6). Dabei ist die Gesamtnatriummenge aus allen dem Patienten verabreichten Quellen zu berücksichtigen.

Übertragbare Krankheitserreger

Atgam wird aus Pferdeplasma hergestellt. Dabei werden auch Reagenzien eingesetzt, die aus menschlichem Blut hergestellt sind.

Die Herstellung von Atgam schließt effektive Herstellungsschritte zur Inaktivierung/ Eliminierung von Viren mit ein, wobei diese Schritte validiert wurden, um ein breites Spektrum an humanen, hämatogen übertragbaren und equinen Viren zu entfernen. Dies geschieht mithilfe eines Testpanels, welches das vollständige Spektrum der Viren von kleinen, nicht umhüllten Viren wie dem Parvo- und Hepatitis-A-Virus bis zu den großen umhüllten Viren wie dem Herpes-simplex-Virus abdeckt. Trotz dieser Maßnahmen kann bei der Verabreichung von Arzneimitteln aus equinem und menschlichem Blut die Möglichkeit einer Übertragung von infektiösen Erregern nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für unbekannte oder neu aufgetretene Viren und andere Pathogene.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Beim Absetzen von Corticosteroiden und anderen Immunsuppressiva zeigen sich möglicherweise einige zuvor maskierte Reaktionen auf Atgam. Unter diesen Umständen sind die Patienten während und nach der Behandlung mit Atgam besonders sorgfältig zu beobachten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin vom Pferd bei Schwangeren vor. Der Schwangerschaftsausgang kann nicht bestimmt werden. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Diese Effekte werden gegenüber dem Menschen als nicht relevant angesehen.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Atgam während der Schwangerschaft vermieden werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 10 Wochen nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin vom Pferd in die Muttermilch übergeht. Verfügbare toxikologische Daten von Tieren haben keinen Übertritt von Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin vom Pferd in die Milch gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Da ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden kann, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Atgam verzichtet werden soll / die Behandlung mit Atgam zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Anwendung von Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin vom Pferd bei Javaneraffen (*Macaca fascicularis*) in Dosen, die mit denen in klinischen Studien vergleichbar sind, korrelierte nicht mit Beeinträchtigungen der männlichen oder weiblichen Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin vom Pferd hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund der möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen (z. B. Schwindelgefühl, Konvulsion, Verwirrtheitszustand, Synkope) ist in Hinblick auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (bei mehr als 10 % der Patienten aufgetreten) sind Infektionen, Neutropenie, Serumkrankheit, Kopfschmerzen, Hypertonie, Diarrhoe, Ausschlag, Arthralgie, Pyrexie, Schüttelfrost, Schmerzen, Ödeme und anomaler Leberfunktionstest (siehe Abschnitt 4.4). Nebenwirkungen, die unter „Häufigkeit nicht bekannt“ aufgeführt sind, entstammen der Überwachung nach der Markteinführung.

Hinweise zur Sicherheit in Hinblick auf übertragbare Krankheitserreger, siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen entsprechend der MedDRA-Systemorganklasse und dem bevorzugten Begriff aufgeführt.

Hinweis: Die Häufigkeitskategorien sind entsprechend der folgenden Konvention definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Häufigkeit nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion, Infektion lokalisiert	Sepsis, Herpes simplex		Virushepatitis, Epstein-Barr-Virus Zytomegalovirus Infektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	Hämolyse, Leukopenie, Lymphadenopathie	Thrombozytopenie	Panzytopenie, Granulozytopenie, hämolytische Anämie, Anämie, Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	Serumkrankheit		Anaphylaktische Reaktion	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperglykämie		
Psychiatrische Erkrankungen			Agitiertheit	Verwirrtheits-zustand, Desorientierung
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Konvulsion, Synkope, Parästhesie, Schwindelgefühl		Enzephalitis, Dyskinesie, Tremor
Augenerkrankungen			Periorbitalödem	
Herzerkrankungen		Bradykardie, Tachykardie		Dekompensierte Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Hypotonie, Thrombophlebitis		Vaskulitis, Verschluss der Vena iliaca, tiefe Venenthrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Pleuraerguss, Dyspnoe, Epistaxis Husten		Laryngospasmus, Lungenödem, Apnoe, Schmerzen im Oropharynx, Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Gastrointestinal-blutung, Abdominalschmerz, Oberbauchschmerzen, Erbrechen, Stomatitis, Übelkeit		Gastrointestinale Perforation, Mundschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	Pruritus, Urtikaria	Allergische Dermatitis	Toxisch-epidermale Nekrolyse, nächtliche Schweißausbrüche, Hyperhidrosis

Tabelle 2 Nebenwirkungen				
Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Häufigkeit nicht bekannt**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Myalgie, Rückenschmerzen		Muskelrigidität, Flankenschmerz, Schmerz in einer Extremität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Proteinurie		Akutes Nierenversagen, Nierenarterien-thrombose, Nieren-vergrößerung
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen				Aplasie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödem, Fieber, Schmerz, Schüttelfrost	Brustkorbschmerz, Unwohlsein	Erythem an der Infusionsstelle	Schwellung an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Asthenie
Untersuchungen	Anomaler Leberfunktionstest	Anomaler Nierenfunktionstest		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				Nierenriss, Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel, Wunddehiszenz

Kinder und Jugendliche

Daten veröffentlichter Studien unterschiedlichen Designs deuten darauf hin, dass die Sicherheit von Atgam bei Kindern und Jugendlichen mit aplastischer Anämie der bei Erwachsenen entspricht, wenn sie mit Dosen behandelt werden, die mit denen von Erwachsenen bei gleicher Behandlungsdauer vergleichbar sind.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Zu erwarten ist, dass die maximal tolerierte Dosis Atgam aufgrund der biologischen Beschaffenheit des Arzneimittels von Patient zu Patient variiert.

Eine maximale therapeutische Dosis wurde nicht festgelegt. Daher ist nicht eindeutig definiert, was eine Überdosis für Atgam ist. Einige Patienten mit aplastischer Anämie erhielten bis zu 21 Dosen als zusätzliche Therapie jeden 2. Tag für weitere 14 Tage. Die Inzidenz der Intoxikation stieg bei keiner dieser Behandlungsschemata; dennoch wird eine engmaschige Überwachung des Patienten empfohlen.

Es wurden keine Anzeichen einer akuten Intoxikation oder einer späten Folgeerscheinung bei einem mit einer Einzeldosis von 7.000 mg von Atgam behandelten Nierentransplantatempfänger beobachtet.

Ein Antidot ist nicht bekannt. Die Behandlung soll den Symptomen entsprechend erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA03.

Wirkmechanismus

Atgam besteht aus Antikörpern, die eine Vielzahl unterschiedlicher Proteine auf der Oberfläche von Lymphozyten binden. Zudem bindet Atgam an Granulozyten, Thrombozyten und Knochenmarkzellen. Der Mechanismus der Atgam-induzierten Immunsuppression wurde nicht ermittelt. Veröffentlichte Daten weisen darauf hin, dass der primäre Mechanismus dahinter die Depletion der zirkulierenden Lymphozyten ist, wobei hierbei vor allem T-Lymphozyten entfernt werden. Die Depletion der Lymphozyten wird eventuell durch die komplementabhängige Lyse und/ oder aktivierungsinduzierte Apoptose verursacht. Zudem wird die Immunsuppression möglicherweise durch die Bindung von Antikörpern an Lymphozyten vermittelt, die zu einer partiellen Aktivierung und Induktion der T-Lymphozyten-Anergie führt.

Der Mechanismus der Therapie mit Atgam zur Behandlung der aplastischen Anämie wird seiner immunsuppressiven Wirkung zugeschrieben. Außerdem stimuliert Atgam direkt das Wachstum hämatopoetischer Stammzellen und die Freisetzung hämatopoetischer Wachstumsfaktoren wie Interleukin-3 und Granulozyten-/ Monozyten-Kolonien-stimulierender Faktor.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Anwendung von Atgam zur Behandlung einer moderaten bis schweren aplastischen Anämie basiert auf fünf klinischen Studien sowie veröffentlichten Berichten.

Atgam wurde in 5 klinischen Studien untersucht, an denen insgesamt 332 Patienten mit aplastischer Anämie teilnahmen, die für die Wirksamkeit auswertbar waren, einschließlich Patienten mit aplastischer Anämie mit idiopathischer oder vermuteter immunologischer Ätiologie, sekundärer Ätiologie einschließlich Posthepatitis, Schwangerschaft, paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) und anderer Ursachen. 252 dieser Patienten wurden mit Atgam 160 mg/kg behandelt, das in gleichverteilten Dosen über 4, 8 oder 10 Tage verabreicht wurde. 115 Patienten (46 %) erhielten Atgam als einziges Immunsuppressivum, während CsA 137 Patienten (54 %) gleichzeitig verabreicht wurde.

Die Ansprechrate in den einzelnen Studien lag zwischen 39 % und 68 %, wobei die höheren Raten in den neueren Studien, die CsA einschlossen, zu verzeichnen waren (siehe Tabelle 3). Atgam hat Fälle von teilweiser oder vollständiger hämatologischer Erholung und verbessertem Überleben bei Patienten mit aplastischer Anämie mit bekannter oder vermuteter immunologischer Ätiologie induziert, die für eine Knochenmarktransplantation ungeeignet sind.

160 mg/kg (Gesamtdosis), verabreicht über 8 oder 10 Tage

Studie 3-197, Studie 3-198, Studie 5000
In drei kontrollierten klinischen Studien, die in den 1980er-Jahren abgeschlossen wurden, wurde 115 auswertbaren Patienten mit moderater (Studie 3–197 und Studie 5000) bis schwerer (alle 3 Studien) aplastischer Anämie, die keine Kandidaten für eine Knochenmarktransplantation waren, über 8 Tage oder 10 Tage eATG mit 160 mg/kg verabreicht; das Alter der Patienten lag zwischen 1 und 76 Jahren. Die Ansprechraten einer hämatologischen Antwort für mit eATG behandelte Patienten lagen in diesen drei Studien zwischen 39 % und 52 % und die Überlebensraten bei mindestens 50 %. Für weitere Informationen siehe Tabelle 3.

160 mg/kg (Gesamtdosis), verabreicht über 4 Tage

(Scheinberg 2009)
Insgesamt 77 Patienten im Alter von 4 bis 78 Jahren mit schwerer aplastischer Anämie nahmen an einer prospektiven, randomisierten Studie teil, in der eATG/Ciclosporin (CsA)/Sirolimus mit der standardmäßigen eATG/CsA-Immunsuppressionstherapie verglichen wurde. 35 Patienten erhielten eATG/CsA/Sirolimus und 42 Patienten erhielten standardmäßig eATG/CsA. eATG wurde intravenös in einer Dosis von 40 mg/kg KG/Tag über 4 Tage hinweg verabreicht. CsA wurde in einer Dosis von 10 mg/kg/Tag (15 mg/kg/Tag für Kinder unter 12 Jahren) für 6 Monate verabreicht. Basierend auf der Randomisierung wurde Sirolimus oral in einer Dosis von 2 mg/Tag für Erwachsene und 1 mg/m^2/Tag für Kinder (< 40 kg) für 6 Monate verabreicht. Primärer Endpunkt der Studie war die hämatologische Ansprechrate nach 3 Monaten, definiert als „die Kriterien einer schweren aplastischen Anämie (SAA) werden nicht mehr erfüllt“.

Nach einer geplanten Zwischenanalyse von 30 beurteilbaren Patienten in jedem Studienarm wurden keine weiteren Patienten in den Studienarm mit eATG/CsA/Sirolimus eingeschlossen, da die Aussagekraft für die Ablehnung der Nullhypothese weniger als 1 % betrug. Die Gesamtansprechrate lag nach 3 Monaten bei 37 % für eATG/CsA/Sirolimus und bei 57 % für eATG/CsA sowie nach 6 Monaten bei 51 % für eATG/CsA/Sirolimus und bei 62 % für eATG/CsA. Die Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren betrug bei Patienten im eATG/CsA/Sirolimus-Arm 97 % und im eATG/CsA-Arm 90 %. Für weitere Informationen siehe Tabelle 3.

(Scheinberg 2011)
Insgesamt 120 nicht vorbehandelte Patienten (60 pro Studienarm) mit schwerer aplastischer Anämie im Alter von 2 bis 77 Jahren wurden randomisiert und erhielten entweder 4 Tage lang eATG in einer Dosis von 40 mg/kg KG/Tag oder 5 Tage lang Anti-Thymozyten-Globulin vom Kaninchen (rATG) in einer Dosis von 3,5 mg/kg/Tag. Jeder Behandlungsarm beinhaltete auch CsA 10 mg/kg/Tag (15 mg/kg/Tag für Kinder unter 12 Jahren), das über mindestens 6 Monate hinweg in geteilten Dosen alle 12 Stunden verabreicht wurde, wobei die Dosis so angepasst wurde, dass ein Talspiegel von 200 bis 400 ng/ml aufrechterhalten wurde. Primärer Endpunkt war die hämatologische Reaktion nach 6 Monaten, definiert als „die Kriterien einer schweren aplastischen Anämie werden nicht mehr erfüllt“.

Die beobachtete hämatologische Ansprechrate nach 6 Monaten betrug 68 % zugunsten von eATG im Vergleich zu 37 % für rATG ($p < 0,001$). In Hinblick auf die Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren unterschieden sich die beiden Behandlungsschemata signifikant: 96 % in der eATG-Gruppe im Vergleich zu 76 % in der rATG-Gruppe ($p = 0,04$), wenn die Daten zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation zensiert worden waren, und 94 % im Vergleich zu 70 % ($p = 0,008$) in den respektiven Gruppen, wenn die Stammzelltransplantationen nicht zensiert worden waren. Für weitere Informationen siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Maßgebende klinische Studien mit Atgam zur Behandlung der aplastischen Anämie*						
Studie	**eATG+ Komparator oder andere Therapie**	**Anzahl ausge-werteter Teil-nehmer**	**Ansprech-rate (Endpunkt)[a]**	***P*-Wert**	**Über-lebensrate (Zeit-punkt)**	***P*-Wert**
160 mg/kg (Gesamtdosis), verabreicht über 8 Tage oder 10 Tage						
Studie 3-197 (20 mg/kg für 8 Tage)	eATG	21	47 %[b]/ 52 %[c] (3 Mo.)	< 0,01[b]/ < 0,01[c]	62 %[d] (12 Mo.)	Nicht zu-treffend
	nur unterstützende Therapie	20	6 %[b]/ 0 %[c] (3 Mo.)			
Studie 3-198 (16 mg/kg für 10 Tage)	eATG + OXY + Knochenmarkinfusion	23	43 %[b]/ 39 %[c] (3 Mo.)	Nicht be-richtet	83 % (12 Mo.)	= 0,14
	eATG + OXY	18	44 %[b]/ 39 %[c] (3 Mo.)		59 % (12 Mo.)	
Studie 5000 (20 mg/kg für 8 Tage)	eATG + Androgen	26	42 % (6 Mo.)	> 0,9	55 %[e] (24 Mo.)	= 0,65
	eATG + Placebo	27	44 % (6 Mo.)		50 %[e] (24 Mo.)	
160 mg/kg (Gesamtdosis), verabreicht über 4 Tage						
Scheinberg 2009	eATG+ CsA + Sirolimus	35	51 % (6 Mo.)	Nicht be-richtet	97 % (36 Mo.)	= 0,30 (Log-Rank)
	eATG + CsA	42	62 % (6 Mo.)		90 % (36 Mo.)	
Scheinberg 2011	eATG + CsA	60	68 % (6 Mo.)	< 0,001	96[g]/94[h] (36 Mo.)	= = 0,04[g]/ = 0,008[h]
	rATG[f] + CsA	60	37 % (6 Mo.)		76[g]/70[h] (36 Mo.)	

Abkürzung: OXY: Oxymetholon.

* Diese klinischen Studien wurden zwischen 1979 und 2010 durchgeführt.

[a] Die hämatologische Reaktion wurde in den verschiedenen Studien unterschiedlich definiert; Konfidenzintervalle wurden ergänzt, wenn sie verfügbar waren.

[b] Bewertung der Reaktion durch den Sponsor.

[c] Bewertung der Reaktion durch den Prüfarzt.

[d] Diese geschätzte Überlebensrate betrifft die 21 Patienten, die randomisiert wurden um eATG zu erhalten, plus weitere 11 Patienten, die eATG erhielten, nachdem sie von der Kontrollgruppe gewechselt hatten.

[e] Nur Patienten mit schwerer aplastischer Anämie.

[f] CsA wurde in der rATG-Gruppe nach 6 Monaten abgesetzt.

[g] Teilnehmer mit einer Stammzelltransplantation wurden zensiert.

[h] Teilnehmer mit einer Stammzelltransplantation wurden nicht zensiert.

Antikörper gegen IgG vom Pferd wurden in zwei klinischen Studien mit nierentransplantierten Patienten, die mit Atgam behandelt worden waren, beurteilt; 9 % bis 37 % der behandelten Patienten hatten nachweisbare Werte von Anti-Pferd-IgG-Antikörpern. Die Inzidenz einer Bildung von Anti-Pferd-Antikörpern bei Patienten mit aplastischer Anämie sowie ihr Potential zur Neutralisation ist nicht bekannt. Die klinische Bedeutung dessen wurde noch nicht ermittelt.

Kinder und Jugendliche

Daten veröffentlichter Studien unterschiedlichen Designs deuten darauf hin, dass die Wirksamkeit von Atgam bei Kindern und Jugendlichen mit aplastischer Anämie der bei Erwachsenen entspricht, wenn

sie mit Dosen behandelt werden, die mit denen von Erwachsenen bei gleicher Behandlungsdauer vergleichbar sind.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Während der Infusion mit Atgam in einer Dosis von 10 bis 15 mg/kg KG/Tag lag der mittlere Spitzenspiegel von Immunglobulin vom Pferd im Plasma (n = 27 nierentransplantierte Patienten) bei 727 ± 310 µg/ml.

Elimination

Die Halbwertszeit von Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin vom Pferd nach der Infusion betrug bei nierentransplantierten Patienten 5,7 ± 3,0 Tage. Die Halbwertszeit lag zwischen 1,5 und 13 Tagen.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ethnische Herkunft
In einer klinischen Studie mit 6 erwachsenen japanischen Patienten mit moderater oder schwerer aplastischer Anämie wurde die Pharmakokinetik von Atgam untersucht. Bei Verabreichung einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht (KG)/Tag (n = 3) bzw. 20 mg/kg KG/Tag (n = 3) als intravenöse Infusion über 8 Tage betrug die mittlere Konzentration an Tag 8 1 Stunde nach dem Ende der Infusion 1.180 ± 240 µg/ml bzw. 2.060 ± 340 µg/ml. Die scheinbare Eliminationshalbwertszeit nach der letzten Dosis lag bei diesen Patienten zwischen 1,3 und 6 Tagen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Fertilität lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Karzinogenität und prä-/postnatalen Entwicklung wurden mit Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin vom Pferd nicht durchgeführt.

Schwangerschaft

Atgam war bei Ratten nach verabreichten Dosen, die den am Menschen verabreichten Dosen ähnlich waren, weder embryotoxisch noch fetotoxisch oder teratogen. In Reproduktionsstudien mit Affen war Atgam embryotoxisch und fetotoxisch. Diese Effekte traten im Rahmen der Intoxikation der Muttertiere auf (beobachtet bei Dosen von Atgam von 20 mg/kg/Tag, mit dem Auftreten des Tods bei Muttertieren bei Dosen von 40 mg/kg/Tag). Zum Tod des Fetus kam es bei Muttertieren, die in der ersten Phase der Organbildung, nicht aber bei Muttertieren, die während der späteren Phase der Organbildung behandelt worden waren. Der Tod der Muttertiere und Feten wurde der mütterlichen Anämie als Folge eines Erythrozyten-Antigens, das beim Menschen nicht vorliegt, zugeschrieben. Daher gilt diese Toxizität für die Entwicklung des menschlichen Fetus als nicht relevant.

Stillzeit

In tierexperimentellen Studien war Atgam an der Nachweisgrenze in der Milch von säugenden Javaneraffen nicht feststellbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin
Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Ampullen

2 Jahre.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht muss das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Art des Öffnens/ Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Lagerzeiten und -bedingungen nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Ampullen

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitte 6.3 und 6.6.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Ampulle (Typ-I-Glas).
Packungsgröße: 5 Ampullen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Herstellung der Infusionslösung

Da Atgam ein Gammaglobulin ist, sollten sowohl das Konzentrat als auch die verdünnte Lösung vor der Verabreichung visuell auf Partikelbestandteile und Verfärbungen hin überprüft werden, wenn die Lösung und das Behältnis dies zulassen. Konzentrat und verdünnte Lösung sind transparent bis leicht opaleszierend, farblos bis leicht rosafarben oder bräunlich und können während der Lagerung leicht gekörnte oder flockige Ablagerungen bilden.

Atgam (verdünnt oder unverdünnt) darf nicht geschüttelt werden, da dies zu übermäßiger Schaumbildung und/ oder zur Denaturierung des Proteins führen kann. Atgam-Konzentrat ist vor der Infusion zu verdünnen, indem das Behältnis mit dem sterilen Verdünnungsmittel so umgedreht wird, dass das unverdünnte Atgam nicht mit der Luft im Behältnis in Kontakt kommt.

Die Gesamttagesdosis Atgam in eine umgedrehte Flasche oder einen umgedrehten Beutel einer der im Folgenden aufgeführten sterilen Verdünnungsmittel geben:
- 0,9%iges Natriumchlorid,
- Glucoselösung/ Natriumchloridlösung:
    - 50 mg/ml (5 %) Glucose in 0,45%iger (4,5 mg/ml) Natriumchloridlösung,
    - 50 mg/ml (5 %) Glucose in 0,225%iger (2,25 mg/ml) Natriumchloridlösung.

Da Atgam ausfällen kann, wird eine Verdünnung ausschließlich mit Glucoselösung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 6.2).

Die empfohlene Konzentration des verdünnten Atgams beträgt 1 mg/ml im gewählten Verdünnungsmittel. Die Konzentration sollte nicht höher als 4 mg Atgam/ml sein.

Die verdünnte Atgam-Lösung soll behutsam gekreist oder geschwenkt werden, um sie sorgfältig zu vermischen.

Nach der Verdünnung ausschließlich zur intravenösen Verabreichung.

Verdünntes Atgam hat vor der Infusion Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) zu erreichen. Das Infusionsvolumen liegt zwischen 250 ml bis 500 ml. Atgam ist durch einen Inline-Filter (0,2-1,0 Mikron) in eine zentrale Vene mit hohem Durchfluss zu verabreichen.

Ein Inline-Filter (nicht mitgeliefert) muss bei allen Infusionen von Atgam verwendet werden, um zu vermeiden, dass unlösliche Stoffe, die während der Lagerung des Arzneimittels entstehen können, verabreicht werden.

Es wird empfohlen, die Lösung, sobald sie verdünnt wurde, sofort zu verwenden. Verdünntes Atgam ist bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) aufzubewahren, wenn es nicht sofort verwendet wird. Verdünntes Atgam darf nicht länger als 24 Stunden (einschließlich Infusionszeit) aufbewahrt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht muss das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn die Art des Öffnens und Verdünnens schließt die Gefahr einer mikrobiellen Kontamination aus.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 241039

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. März 2022
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. Dezember 2026

10. STAND DER INFORMATION

06.2026

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.