

▼ 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 (equines Anti-T-Lymphozytenglobulin, eATG).

Jede 5-ml-Ampulle enthält 250 mg eATG.

Gereinigt, konzentriertes, steriles Gamma-globulin, 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 bräunliche 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 ein geeigneter Spender hämatopoetischer Stammzellen (HSZ) nicht verfügbar ist, angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur Ärzte mit Erfahrung in der immunsuppressiven Therapie sollen Atgam anwenden. Es sollen Einrichtungen verwendet werden, die über entsprechende Labor- und unterstützende stationäre medizinische Ressourcen verfügen.

Dosierung

Erwachsene Patienten und Kinder im Alter von 2 Jahren und älter

Dosierungsempfehlungen basieren auf dem Körpergewicht (KG).

Empfohlen wird eine Gesamtdosis von 160 mg/kg KG, die als Teil der standardmäßigen immunsuppressiven Therapie wie folgt verabreicht wird (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 sollen während und nach der Therapie sorgfältig auf Nebenwirkungen überwacht werden. Empfehlungen für die Überwachung auf und den Umgang mit Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Behandlung von Nebenwirkungen soll gemäß den örtlichen Leitlinien erfolgen.

Siehe Tabelle 1

Besondere Bevölkerungsgruppen

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 nach klinischer 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 soll vorzugsweise in eine zentrale Vene mit hohem Durchfluss verabreicht werden.

Prämedikation

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

Verabreichung

Atgam soll vor der Infusion verdünnt und mittels geeigneter aseptischer Technik verabreicht werden (siehe Abschnitte 6.3 und 6.6).

Verdünntes Atgam soll vor der Infusion Raumtemperatur (20 °C–25 °C) annehmen. Atgam soll in eine zentrale Vene mit hohem Durchfluss verabreicht werden, wobei in jedem Fall ein Inline-Filter verwendet werden muss (0,2–1,0 Mikron). 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 soll nicht in weniger als 4 Stunden infundiert werden. Die Erhöhung der Infusionsdauer kann Nebenwirkungen minimieren. Der Patient soll während und nach der gesamten Infusion auf mögliche allergische Reaktionen stetig beobachtet werden (siehe Abschnitte 4.4. und 4.8). Ein Spülen des intravenösen Zugangs nach der Verabreichung wird empfohlen.

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

Begleitende immunsuppressive Therapie
Atgam wird gewöhnlich mit Ciclosporin A (CsA) kombiniert.

4.3 Gegenanzeigen

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

Überempfindlichkeit gegen andere Präparate mit Gammaglobulinen vom Pferd.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

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 sollen sorgfältig auf eine Anaphylaxie einschließlich Atemnot überwacht werden. Bei Auftreten einer Anaphylaxie soll die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS, Cytokine Release Syndrome)	Bei Auftreten einer CRS soll ein Behandlungsabbruch erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Thrombozytopenie und Neutropenie	Das Abbrechen der Behandlung soll in Erwägung gezogen werden, wenn Anzeichen einer schweren und nicht nachlassenden Thrombozytopenie oder Neutropenie bestehen (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Hinweise für die Atgam-Infusion

Atgam soll in eine zentrale Vene mit hohem Durchfluss verabreicht werden, wobei in jedem Fall ein Inline-Filter (nicht mitgeliefert) verwendet werden muss. Atgam soll nicht in weniger als 4 Stunden infundiert werden. Die Erhöhung der Infusionsdauer kann Nebenwirkungen minimieren. Der Patient soll während und nach der Infusion in Hinblick auf mögliche allergische Reaktionen unter ständiger Beobachtung stehen (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 sollen sorgfältig auf Zeichen einer Infektion überprüft werden und die Behandlung soll gemäß den örtlichen Richtlinien durchgeführt werden.

Immunvermittelte Reaktionen

In seltenen Fällen wurde bei der Verwendung 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 Kortikosteroide 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 wird zuerst ein epikutaner Test mit unverdünntem Atgam durchgeführt. Tritt 10 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 sollen dringend andere Therapieformen in Erwägung gezogen werden. 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, soll die Behandlung in einer Einrichtung 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 Fachinformation des entsprechenden Vakzins soll hinzugezogen werden, 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 soll beim Patienten die tägliche Gesamtnatriummenge aus allen verabreichten Quellen berücksichtigt werden.

Übertragbare Krankheitserreger

Atgam wird aus Pferdeplasma hergestellt. Im Herstellungsprozess werden auch aus menschlichem Blut stammende Bestandteile eingesetzt.

Die Herstellung von Atgam umfasst effektive Verfahrensschritte zur Inaktivierung/ Entfernung von Viren, 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, unbekannten Viren wie dem Parvo- und Hepatitis-A-Virus bis zu den großen behüllten

Viren wie dem Herpes-simplex-Virus abdeckt. Trotzdem kann bei der Verabreichung von Arzneimitteln, die aus equinem und humanem Blut hergestellt wurden, die Möglichkeit einer Übertragung von infektiösen Erregern nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für unbekannte oder aufkommende Viren und andere Krankheitserreger.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Beim Absetzen von Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva zeigen sich möglicherweise einige zuvor maskierte Reaktionen auf Atgam. Unter diesen Umständen sollen die Patienten während und nach der Behandlung mit Atgam besonders sorgfältig beobachtet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin vom Pferd bei schwangeren Frauen vor. Es können keine Aussagen über Auswirkungen auf Schwangerschaften getroffen werden. Studien an Tieren zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Diese Effekte werden als für den Menschen nicht relevant angesehen.

Als Vorsichtsmaßnahme soll die Anwendung von Atgam während der Schwangerschaft vorzugsweise vermieden werden.

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin vom Pferd in die Muttermilch übertritt. 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 getroffen werden, ob das Stillen abgebrochen oder die Therapie mit Atgam abgebrochen/ nicht durchgeführt wird, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau abzuwägen sind.

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, war nicht mit Beeinträchtigungen der männlichen oder weiblichen Fertilität assoziiert (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 Fä-

higkeit 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, Verwirrheitszustand, 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 den Erfahrungen nach der Markteinführung.

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

Tabellarische Liste 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ 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.

Siehe Tabelle 2

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, Zytomegalievirus 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	Verwirrheitszustand, Orientierungsstörung
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	Gastrointestinalblutung, Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch, Erbrechen, Stomatitis, Übelkeit		Gastrointestinale Perforation, Mundschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	Pruritus, Urtikaria	Allergische Dermatitis	Epidermolysis acuta toxica, nächtliche Schweißausbrüche, Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Myalgie, Rückenschmerzen		Muskelrigidität, Flankenschmerz, Schmerz in einer Extremität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Proteinurie		Akutes Nierenversagen, Nierenarterienthrombose, Nierenvergrößerung
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

Atgam® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



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 gleicht, 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.

Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel.: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Zu erwarten ist, dass die maximal tolerierte Dosis Atgam aufgrund der biologischen Beschaffenheit des Produkts 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 sollte 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 hämopoetischer Stammzellen und die Freisetzung hämopoetischer 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 5 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 137 Patienten (54 %) gleichzeitig CsA 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 3 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, randomisier-

ten Studie teil, in der eATG/CsA/Sirolimus mit der standardmäßigen eATG/CsA-Immunsuppressionstherapie verglichen wurde. 35 Patienten erhielten eATG/CsA/Sirolimus und 42 Patienten erhielten standardmäßig eATG/CsA. Equines ATG wurde intravenös in einer Dosis von 40 mg/kg KG/Tag über 4 Tage verabreicht. CsA wurde in einer Dosis von 10 mg/kg/Tag (15 mg/kg/Tag für Kinder unter 12 Jahren) über 6 Monate verabreicht. Basierend auf der Randomisierung wurde Sirolimus oral in einer Dosis von 2 mg/Tag für Erwachsene und 1 mg/m²/Tag für Kinder (< 40 kg) über 6 Monate verabreicht. Primärer Endpunkt der Studie war die hämatologische Ansprechrate nach 3 Monaten, definiert als Nichterfüllung der Kriterien einer schweren aplastischen Anämie.

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 bedingte Teststärke (conditional power) 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 bei 97 % und im eATG/CsA-Arm bei 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 erhielten randomisiert entweder 4 Tage eATG in einer Dosis von 40 mg/kg KG/Tag oder 5 Tage Anti-T-Lymphozytenglobulin vom Kaninchen (rabbit ATG, 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 in 2 Einzeldosen alle 12 Stunden verabreicht wurde, wobei die Dosis so angepasst wurde, dass ein Tal Spiegel von 200 bis 400 ng/ml aufrechterhalten wurde. Primärer Endpunkt war die hämatologische Reaktion nach 6 Monaten, definiert als Nichterfüllung der Kriterien einer schweren aplastischen Anämie.

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.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 5

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-Anti-

Tabelle 3: Maßgebende klinische Studien mit Atgam zur Behandlung der aplastischen Anämie*

Studie	eATG+ Komparator oder andere Therapie	Anzahl ausgewerteter Teilnehmer	Ansprechrate (Endpunkt) ^a	p-Wert	Überlebensrate (Zeitpunkt)	P-Wert
160 mg/kg (Gesamtdosis), verabreicht über 8 Tage oder 10 Tage						
Studie 3-197	eATG	21	47 % ^b / 52 % ^c (3 Mo.)	< 0,01 ^b / < 0,01 ^c	62 % ^d (12 Mo.)	Nicht zutreffend
(20 mg/kg für 8 Tage)	nur unterstützende Therapie	20	6 % ^b / 0 % ^c (3 Mo.)			
Studie 3-198	eATG + OXY + Knochenmarkinfusion	23	43 % ^b / 39 % ^c (3 Mo.)	Nicht berichtet	83 % (12 Mo.)	= 0,14
(16 mg/kg für 10 Tage)	eATG + OXY	18	44 % ^b / 39 % ^c (3 Mo.)		59 % (12 Mo.)	
Studie 5000	eATG + Androgen	26	42 % (6 Mo.)	> 0,9	55 % ^e (24 Mo.)	= 0,65
(20 mg/kg für 8 Tage)	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 berichtet	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.

* Die 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 eATG erhalten hatten, 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 Daten für die Teilnehmer mit einer Stammzelltransplantation wurden zensiert.

^h Daten für die Teilnehmer mit einer Stammzelltransplantation wurden nicht zensiert.

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

Allerdings könnte die hämatologische Antwort in Kindern zwischen 2 und 11 Jahren in der Subpopulation pädiatrischer Patienten mit sehr schwerer aplastischen Anämie, basierend auf Daten aus einem Arzneimittel-Härtefallprogramm (compassionate use), im Vergleich zu älteren Kindern und erwachsenen Patienten mit sehr schwerer aplastischen Anämie weniger erfolgreich ausfallen.

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

Die nicht-klinischen Daten, die auf konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität und Fertilität basieren, lassen keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen. Studien zur Karzinogenität und prä-/postnatalen Entwicklung zu Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin vom Pferd wurden 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 Todes 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 wird diese Toxizität für die Entwicklung des menschlichen Fetus als nicht relevant angesehen.

Stillzeit

In Tierstudien war Atgam in der Milch von säugenden Javaneraffen bis zur Nachweisgrenze nicht feststellbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin
Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid (zur Anpassung des pH-Werts)
Salzsäure (zur Anpassung 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 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht soll das Produkt 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 aufbewahren (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, soweit 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) soll nicht geschüttelt werden, da dies zu übermäßiger Schaumbildung und/ oder zur Denaturierung des Proteins führen kann. Atgam-Konzentrat soll vor der Infusion verdünnt werden, wobei das Behältnis mit dem sterilen Verdünnungsmittel umgedreht wird, sodass 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%ige Natriumchloridlösung,
- Glukoselösung/ Natriumchloridlösung:
 - 50 mg/ml (5 %) Glukose in 0,45%iger (4,5 mg/ml) Natriumchloridlösung,
 - 50 mg/ml (5 %) Glukose in 0,225%iger (2,25 mg/ml) Natriumchloridlösung.

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

Die empfohlene Konzentration von verdünntem Atgam 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.

Verdünntem Atgam soll vor der Infusion Zeit gewährt werden, um Raumtemperatur (20 °C–25 °C) anzunehmen. Das Infusionsvolumen liegt zwischen 250 ml und 500 ml. Atgam soll in eine zentrale Vene mit hohem Durchfluss verabreicht werden, wobei in jedem Fall ein Inline-Filter (0,2–1,0 Mikron) zu verwenden ist.

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

Es wird empfohlen, die Lösung, sofort nach der Verdünnung zu verwenden. Verdünntes Atgam soll bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C) aufbewahrt werden, wenn es nicht sofort verwendet wird. Verdünntes Atgam soll nicht länger als 24 Stunden (einschließlich Infusionszeit) aufbewahrt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht soll das Produkt 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 PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PEI.H.12030.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. Januar 2022

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Internetseite vom Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut www.pei.de verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN
DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt