

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atgam 50 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml bevat 50 mg anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden (eATG).

Elke ampul van 5 ml bevat 250 mg eATG.

Gezuiverd, geconcentreerd, steriel gammaglobuline, voornamelijk monomeer IgG, uit hyperimmuun serum van paarden die met menselijke thymuslymfocyten zijn geïmmuniseerd.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Transparante tot licht opake, kleurloze tot lichtroze of lichtbruine steriele waterige oplossing waarin een lichte korrelvormige of vlokkige neerslag kan ontstaan. Voor verdunning voorafgaand aan toediening.

De pH van de oplossing ligt tussen 6,4 en 7,2 en de osmolaliteit is  $\geq 240$  mOsm/kg.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Atgam is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen in de leeftijd van 2 jaar en ouder voor de behandeling van verworven, matige tot ernstige aplastische anemie van bekende of vermoede immunologische etiologie als onderdeel van de standaard immunosuppressieve behandeling bij patiënten die ongeschikt zijn voor een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) of voor wie geen geschikte hematopoëtische stamcel (HSC)-donor beschikbaar is.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Atgam mag alleen worden gebruikt door artsen die ervaring hebben met immunosuppressieve therapie. Er dient gebruik te worden gemaakt van instellingen die zijn uitgerust met gespecialiseerde laboratoriummogelijkheden en ondersteunende klinische medische hulpbronnen en die beschikken over gekwalificeerd personeel.

## Dosering

*Volwassen patiënten en kinderen in de leeftijd van 2 jaar en ouder*  
Doseringsaanbevelingen zijn gebaseerd op lichaamsgewicht (lg).

De aanbevolen totale dosering is 160 mg/kg lg, toegediend als onderdeel van een standaard immunosuppressieve therapie, als volgt (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1):

- 16 mg/kg lg/dag verspreid over 10 dagen of
- 20 mg/kg lg/dag verspreid over 8 dagen of
- 40 mg/kg lg/dag verspreid over 4 dagen

### *Opvolging en behandeling van bijwerkingen*

De patiënten dienen tijdens en na de behandeling zorgvuldig te worden gecontroleerd op bijwerkingen. In tabel 1 worden de aanbevelingen voor controle en behandeling van bijwerkingen vermeld. Behandeling van de bijwerkingen dient te worden ingesteld in overeenstemming met lokale richtlijnen.

<b>Bijwerking</b>	<b>Aanbevelingen voor controle en behandeling</b>
Anafylaxie, waaronder ademnood	Om de patiënten te identificeren die het grootste risico lopen op systemische anafylaxie wordt het sterk aanbevolen een huidtest uit te voeren bij mogelijke ontvangers van het middel voordat de behandeling wordt gestart, voornamelijk als de patiënt atopisch is.  Patiënten dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op anafylaxie, waaronder ademnood, en de behandeling dient te worden stopgezet als anafylaxie optreedt (zie rubriek 4.4).
Cytokinevrijgavesyndroom (CRS)	Indien CRS optreedt, dient stopzetting van de behandeling te worden overwogen (zie rubriek 4.4).
Trombocytopenie en neutropenie	Indien er aanwijzingen zijn van ernstige en aanhoudende trombocytopenie of neutropenie dient stopzetting van de behandeling te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

## Speciale patiëntengroepen

### *Nier- en leverinsufficiëntie*

Er zijn geen specifieke klinische onderzoeken uitgevoerd ter beoordeling van het effect van nier- of leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van Atgam.

### *Pediatrische patiënten*

De momenteel beschikbare gegevens bij kinderen jonger dan 18 jaar worden beschreven in rubrieken 4.8 en 5.1.

### *Ouderen (>65 jaar)*

Klinische ervaring bij oudere patiënten heeft geen verschillen aangetoond in de respons tussen de oudere en jongere patiënten. Daarom wordt er geen dosisaanpassing aanbevolen voor oudere patiënten.

## Wijze van toediening

Atgam is bestemd voor intraveneus gebruik en dient bij voorkeur te worden toegediend via een centrale ader met hoge doorstroming.

### *Premedicatie*

Het wordt aanbevolen om premedicatie met corticosteroïden en antihistaminica toe te dienen voorafgaand aan een infuus met Atgam in overeenstemming met de lokale behandelingsrichtlijnen. Antipyretica kunnen eveneens de verdraagbaarheid van het infuus met Atgam verhogen (zie rubriek 4.4).

### *Toediening*

Atgam dient te worden verdund voorafgaand aan de infusie en toegediend met een geschikte aseptische techniek (zie rubrieken 6.3 en 6.6).

Verdund Atgam dient op kamertemperatuur (20°C-25°C) te zijn voorafgaand aan de infusie. Atgam dient te worden toegediend in een centrale ader met hoge doorstroming met behulp van een in-line filter (0,2-1,0 micron). Bij alle infusies met Atgam dient een in-line filter (niet meegeleverd) te worden gebruikt om de toediening van elk onoplosbaar materiaal dat zich tijdens de opslag kan vormen, te verhinderen. Het gebruik van aders met een hoge doorstroming zal het optreden van flebitis en trombose tot een minimum beperken.

De aanbevolen infusieduur voor het doseerschema van 40 mg/kg is 12 tot 18 uur. De dosis Atgam dient niet te worden geïnfundeerd in minder dan 4 uur. Het verlengen van de infusieduur kan bijwerkingen tot een minimum beperken. Er dient continu toezicht te worden gehouden op de patiënt tijdens en na de infusieprocedure voor mogelijke allergische reacties (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Na toediening wordt aanbevolen de intraveneuze lijn door te spoelen.

Bij het infusievolume van de verdunde oplossing dient rekening te worden gehouden met factoren zoals de hemodynamische status, de leeftijd en het gewicht van de patiënt.

### *Gelijktijdige immunosuppressieve therapie*

Atgam wordt het vaakst toegediend met ciclosporine A.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor eender welk ander preparaat met gammaglobuline van paarden.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

### Speciale overwegingen voor infusie van Atgam

Atgam dient te worden toegediend in een centrale ader met hoge doorstroming met behulp van een in-line filter (niet meegeleverd). De dosis Atgam mag niet worden geïnfundeerd in minder dan 4 uur. Het verlengen van de infusieduur kan bijwerkingen tot een minimum beperken. Er dient continu toezicht te worden gehouden op de patiënt tijdens en na de infusieprocedure voor mogelijke allergische reacties (zie rubriek 4.8).

## Infectie

Opportunistische (bacteriële en schimmel-) infecties komen zeer vaak voor als gevolg van de aard van de ziekte en de immunosuppressieve effecten van Atgam. Er is ook melding gemaakt van sepsis. Het risico van infecties wordt verhoogd wanneer Atgam wordt gecombineerd met andere immunosuppressiva. Er bestaat een verhoogd risico van virale reactivering (bijv. cytomegalievirus [CMV], Epstein–Barr-virus [EBV], herpes simplex virus [HSV]). Patiënten dienen zorgvuldig te worden opgevolgd voor aanwijzingen van infectie en een behandeling dient te worden ingesteld in overeenstemming met lokale richtlijnen.

## Imuungemedieerde reacties

In zeldzame gevallen zijn ernstige imuungemedieerde reacties gemeld bij het gebruik van Atgam. Er is melding gemaakt van klinische tekenen die in verband worden gebracht met anafylaxie, andere infuusgeassocieerde reacties, serumziekte en geassocieerde symptomen zoals huiduitslag, artralgie, pyrexie, koude rillingen en pijn (zie rubriek 4.8).

Een systemische reactie zoals gegeneraliseerde huiduitslag, tachycardie, dyspneu, hypotensie of anafylaxie sluit elke aanvullende toediening van Atgam uit.

Het wordt aanbevolen om corticosteroïden en antihistaminica toe te dienen voorafgaand aan een infuus met Atgam (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Antipyretica kunnen eveneens worden toegediend om de verdraagbaarheid van het infuus met Atgam te verhogen.

## Cytokinevrijgavesyndroom

Er bestaat een mogelijk risico van cytokinevrijgavesyndroom, dat fataal kan zijn (zie rubriek 4.2).

## Anafylaxie/huidtests

Om de patiënten te identificeren die het grootste risico lopen op systemische anafylaxie, voornamelijk als de patiënt atopisch is, wordt het **sterk** aanbevolen een huidtest uit te voeren bij mogelijke ontvangers van het middel voordat de behandeling wordt gestart. Bij een conservatieve, conventionele benadering zou eerst een epicutane test met onverdund Atgam worden uitgevoerd. Als er bij de proefpersoon tien minuten na het prikken geen galbult optreedt, ga dan verder met een intradermale test met 0,02 ml Atgam dat werd verdund met zoutoplossing (1:1.000 v/v) met een aparte controle-injectie met zoutoplossing van een vergelijkbaar volume. Bekijk na 10 minuten het resultaat. Een galbult op de Atgam-locatie met een diameter van 3 millimeter of groter dan op de controlelocatie met zoutoplossing (of een positieve priktest), duidt op klinische gevoeligheid en een verhoogde kans op een systemische allergische reactie.

De voorspellende waarde van deze test werd niet klinisch aangetoond. Allergische reacties kunnen ook optreden bij patiënten met een negatieve huidtest. Een huidtest die wordt uitgevoerd zoals hierboven beschreven voorspelt ook niet een toekomstige ontwikkeling van serumziekte. Bij een lokaal positieve huidtest op Atgam dient serieus nagedacht te worden over alternatieve therapiemethoden. De voordelen en risico's moeten zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen. Als therapie met Atgam na een lokaal positieve huidtest geschikt wordt geacht, dient de behandeling te worden toegediend in een omgeving met onmiddellijk toegang tot intensieve life support faciliteiten en een arts die vertrouwd is met de behandeling van mogelijk levensbedreigende allergische reacties (zie rubriek 4.2).

## Trombocytopenie en neutropenie

Behandeling met Atgam kan trombocytopenie en neutropenie verergeren (zie rubriek 4.2).

## Nier- en leverfunctietests

Bij patiënten met aplastische anemie en andere hematologische abnormaliteiten die Atgam hebben gekregen, zijn abnormale resultaten van lever- en nierfunctietests waargenomen.

#### Gelijktijdig gebruik van vaccins

De veiligheid en effectiviteit van immunisatie met vaccins en behandeling met Atgam zijn niet onderzocht. Vaccinatie wordt niet aanbevolen in combinatie met Atgam-therapie omdat de effectiviteit van de vaccins verminderd kan zijn. De voorschrijfinformatie van het betreffende vaccin dient te worden geraadpleegd om de geschikte periode te bepalen tussen vaccinatie en immunosuppressieve therapie.

#### Hulpstoffen

##### *Natriumgehalte*

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per totale dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Atgam kan verder worden bereid voor toediening met oplossingen die natrium bevatten (zie rubriek 6.6) en hiermee dient rekening te worden gehouden in verband met de totale dagelijkse hoeveelheid natrium van alle bronnen die aan de patiënt zullen worden toegediend.

#### Overdraagbare agentia

Atgam wordt vervaardigd uit plasma van paarden en er wordt in het proces eveneens gebruikgemaakt van reagentia die afgeleid zijn van humaan bloed.

Tijdens het Atgam-proces worden doeltreffende vervaardigingstappen voor de inactivering/verwijdering van virussen aangewend en deze stappen werden gevalideerd om via een viruspanelbenadering een uitgebreid scala aan virussen zowel door humaan bloed overgedragen als van paarden, te verwijderen. Dit omvat het volledige virusspectrum van kleine virussen zonder envelop, zoals parvovirussen en hepatitis A, tot grote virussen met envelop, zoals het herpes simplex virus. Desondanks kan de kans op de overdracht van infectieuze agentia tijdens de toediening van geneesmiddelen die zijn bereid met paarden- en humaan bloed, niet volledig worden uitgesloten. Dit geldt ook voor onbekende of opkomende virussen en andere pathogenen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Bepaalde eerder gemaskeerde reacties op Atgam kunnen optreden wanneer corticosteroïden en andere immunosuppressiva worden afgebouwd. In deze omstandigheden dienen patiënten zorgvuldig te worden geobserveerd tijdens en na de behandeling met Atgam.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden bij zwangere vrouwen. De uitkomst van zwangerschappen kan niet worden bepaald. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Deze effecten worden niet als relevant voor mensen beschouwd.

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Atgam te vermijden tijdens de zwangerschap.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens en gedurende ten minste 10 weken na het staken van de behandeling.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare toxicologische gegevens bij dieren blijkt niet dat anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Omdat een risico voor de zuigeling niet kan worden uitgesloten, moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Atgam moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging dienen te worden genomen.

### Vruchtbaarheid

De toediening van anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden aan cynomolgusapen (*Macaca fascicularis*) bij doses die vergelijkbaar zijn met welke worden gebruikt in klinische onderzoeken werd niet in verband gebracht met een verstoorde vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er zijn geen studies uitgevoerd over het effect op of het vermogen om een voertuig te besturen of een machine te gebruiken. Anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Gezien de kans op mogelijke bijwerkingen die patiënten kunnen ervaren (bijv. duizeligheid, convulsies, verwarde toestand, syncope) is voorzichtigheid geboden bij het besturen van voertuigen of het gebruiken van machines.

## **4.8 Bijwerkingen**

De vaakst gemelde bijwerkingen uit klinische onderzoeken (die optreden bij meer dan 10% van de patiënten) zijn infecties, neutropenie, serumziekte, hoofdpijn, hypertensie, diarree, huiduitslag, artralgie, pyrexie, koude rillingen, pijn, oedeem en afwijkende leverfunctietest (zie rubriek 4.4). Bijwerkingen met een onbekende frequentie zijn afkomstig uit postmarketingervaring.

Zie rubriek 4.4 voor veiligheidsinformatie met betrekking tot overdraagbare agentia.

### Tabel met bijwerkingen

Onderstaande tabel vermeldt de bijwerkingen volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en voorkeursterm.

Opmerking: de frequentie categorieën worden gedefinieerd met behulp van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen worden binnen elke frequentiegroep vermeld in volgorde van afnemende ernst.

<b>Tabel 2. Bijwerkingen</b>				
<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Niet bekend</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie, gelokaliseerde infectie	Sepsis, herpes simplex		Hepatitis viraal, Epstein-Barr-virus Cytomegalovirus-infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie	Hemolyse, leukopenie, lymfadenopathie	Trombocytopenie	Pancytopenie, granulocytopenie, hemolytische anemie, anemie, eosinofilie
Immuunsysteemaandoeningen	Serumziekte		Anafylactische reactie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyperglykemie		
Psychische stoornissen			Agitatie	Verwarde toestand, desoriëntatie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Convulsie, syncope, paresthesie, duizeligheid		Encefalitis, dyskinesie, tremor
Oogaandoeningen			Periorbitaal oedeem	
Hartaandoeningen		Bradycardie, tachycardie		Congestief hartfalen
Bloedvataandoeningen	Hypertensie	Hypotensie, tromboflebitis		Vasculitis, vena iliaca occlusie, diep veneuze trombose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Pleurale effusie, dyspneu, bloedneus, hoesten		Laryngospasme, longoedeem, apneu, orofaryngeale pijn, hik
Maagdarmselselaandoeningen	Diarree	Maagdarmselbloeding, abdominale pijn, bovenbuikpijn, braken, stomatitis, nausea		Gastro-intestinale perforatie, orale pijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	Pruritus, urticaria	Dermatitis allergisch	Toxische epidermale necrolyse, nachtzweet, hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie	Myalgie, rugpijn		Spierrigiditeit, flankpijn, pijn in extremiteit
Nier- en urinewegaandoeningen		Proteïnurie		Acuut nierfalen, nierarterie trombose, nierversgroting
Congenitale,				Aplasie

<b>Tabel 2. Bijwerkingen</b>				
<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Niet bekend</b>
familiale en genetische aandoeningen				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Oedeem, pyrexie, pijn, koude rillingen	Borstkaspijn, malaise	Infuusplaatse rytheem	Zwelling van infuusplaats, pijn op infuusplaats, asthenie
Onderzoeken	Leverfunctietest abnormaal	Nierfunctietest abnormaal		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties				Nierruptuur, trombose van arterioveneuze fistel, wonddehiscentie

### Pediatrische patiënten

Gegevens uit gepubliceerde onderzoeken met verschillende opzet suggereren dat de veiligheid van Atgam bij pediatrische patiënten met aplastische anemie vergelijkbaar is met die bij volwassenen, indien behandeld met doseringen die vergelijkbaar zijn met die gebruikt bij volwassenen gedurende een vergelijkbare behandelduur.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Gezien de biologische aard van het product wordt verwacht dat de maximale verdraagbare dosis van Atgam varieert van patiënt tot patiënt.

Er werd geen maximale therapeutische dosis vastgesteld. De definitie van overdosering voor Atgam werd derhalve niet duidelijk gedefinieerd. Sommige patiënten met aplastische anemie kregen tot 21 doses als bijkomende therapie toegediend om de twee dagen gedurende nog eens 14 dagen. De incidentie van toxicologische manifestaties nam niet toe bij een van deze regimes; het is echter raadzaam de patiënt van dichtbij op te volgen.

Bij één patiënt met een niertransplantaat die werd behandeld met Atgam heeft een enkelvoudige dosis van 7.000 mg geen tekenen van acute intoxicatie of restverschijnselen aangetoond.

Er is geen bekend antidotum. De behandeling dient symptomatisch te zijn.



## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA03.

#### Werkingsmechanisme

Atgam is samengesteld uit antistoffen die zich binden aan een uitgebreide waaier aan eiwitten op het oppervlak van lymfocyten. Bovendien bindt Atgam aan granulocyten, bloedplaatjes en beenmergcellen. Het mechanisme van door Atgam geïnduceerde immunosuppressie werd niet bepaald. Uit gepubliceerde gegevens blijkt dat het primaire mechanisme de depletie van circulerende lymfocyten is, met het grootste effect op T-lymfocyten. De depletie van lymfocyten kan worden veroorzaakt door complementafhankelijke lyse en/of door activering-geïnduceerde apoptose. Daarnaast kan immunosuppressie worden gemedieerd door de binding van antistoffen aan lymfocyten met een gedeeltelijke activering en inductie van T-lymfocytenenergie tot gevolg.

Het mechanisme van Atgam-therapie voor aplastische anemie is toe te schrijven aan de immunosuppressieve werking ervan. Daarnaast stimuleert Atgam rechtstreeks de groei van hematopoëtische stamcellen en de vrijgave van hematopoëtische groeifactoren zoals interleukine-3 en granulocyt/macrofaag kolonie-stimulerende factoren.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het gebruik van Atgam voor de behandeling van matige tot ernstige aplastische anemie is gebaseerd op vijf klinische onderzoeken en gepubliceerde verslagen.

Atgam werd geëvalueerd in 5 klinische onderzoeken die een totaal van 332 patiënten met aplastische anemie omvatten die evalueerbaar waren voor werkzaamheid, onder wie patiënten die aplastische anemie van idiopathische of veronderstelde immunologische etiologie, secundaire etiologie waaronder post-hepatitis, zwangerschap, paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) hadden, en andere oorzaken. Van deze patiënten werden 252 patiënten behandeld met Atgam 160 mg/kg, dat in evenredig verdeelde doses werd toegediend gedurende 4 of 8 of 10 dagen; 115 patiënten (46%) kregen Atgam als het enige immunosuppressieve middel, terwijl CsA gelijktijdig werd toegediend aan 137 patiënten (54%).

Het responspercentage in individuele onderzoeken varieerde van 39% tot 68%, waarbij hogere percentages werden gezien in de recentere onderzoeken die CsA omvatten (zie tabel 3). Atgam heeft gevallen geïnduceerd van gedeeltelijk of volledig hematologisch herstel en verbeterde overleving van patiënten met aplastische anemie van bekende of veronderstelde immunologische etiologie bij patiënten die ongeschikt zijn voor beenmergtransplantatie.

#### 160 mg/kg (totale dosis) toegediend gedurende 8 of 10 dagen

##### *Onderzoek 3-197, onderzoek 3-198, onderzoek 5000*

In drie gecontroleerde klinische onderzoeken, uitgevoerd in de jaren 80, kregen 115 evalueerbare patiënten met matige (onderzoek 3-197 en onderzoek 5000) tot ernstige (alle 3 de onderzoeken) aplastische anemie, die niet in aanmerking kwamen voor een beenmergtransplantatie, anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden toegediend met 160 mg/kg Ig gedurende 8 dagen of 10 dagen. De leeftijd van de patiënten varieerde van 1 tot 76 jaar. In deze drie onderzoeken varieerden de hematologische responspercentages voor met anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden behandelde patiënten van 39% tot 52%, en de overlevingspercentages waren 50% of meer. Zie tabel 3 voor meer informatie.

#### 160 mg/kg (totale dosis) toegediend gedurende 4 dagen

(Scheinberg 2009)

In totaal namen 77 patiënten met ernstige aplastische anemie, in de leeftijd van 4 tot 78 jaar, deel aan een progressief, gerandomiseerd onderzoek waarin anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden/ciclosporine (CsA)/sirolimus werden vergeleken met standaard anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden/CsA immunosuppressieve therapie. Vijfendertig patiënten kregen anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden/CsA/sirolimus en 42 patiënten kregen standaard anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden/CsA. Intraveneus anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden werd toegediend met een dosis van 40 mg/kg Ig/dag gedurende 4 dagen en CsA werd toegediend met 10 mg/kg/dag (15 mg/kg/dag voor kinderen jonger dan 12 jaar) gedurende 6 maanden. Gebaseerd op randomisatie werd orale sirolimus toegediend met 2 mg/dag bij volwassenen of 1 mg/m<sup>2</sup>/dag voor kinderen onder 40 kg gedurende 6 maanden. Het primaire eindpunt van het onderzoek was het hematologische responspercentage op 3 maanden, gedefinieerd als patiënten die niet langer beantwoorden aan de criteria voor ernstige aplastische anemie.

Na een geplande tussentijdse analyse van 30 evalueerbare patiënten in elke groep werd toetreding tot de anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden/CsA/sirolimus-groep afgesloten omdat het onderscheidend vermogen voor het verwerpen van de nulhypothese minder dan 1% bedroeg. Het algehele responspercentage op 3 maanden was 37% voor anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden/CsA/sirolimus en 57% voor anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden/CsA, en op 6 maanden 51% voor anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden/CsA/sirolimus en 62% voor anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden/CsA. De algehele overleving op 3 jaar voor patiënten in de anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden/CsA/sirolimus-groep bedroeg 97% en 90% in de anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden/CsA-groep. Zie tabel 3 voor meer informatie.

(Scheinberg 2011)

In totaal werden 120 behandelingsnaïeve patiënten (60 per groep), met ernstige aplastische anemie, in de leeftijd van 2 tot 77 jaar, gerandomiseerd naar anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden bij 40 mg/kg Ig/dag gedurende 4 dagen of naar anti-thymocyten-globuline van konijnen (rATG) bij 3,5 mg/kg/dag gedurende 5 dagen. Elke behandelgroep omvatte ook CsA bij 10 mg/kg/dag (15 mg/kg/dag voor kinderen jonger dan 12 jaar) toegediend in opgesplitste doses elke 12 uur gedurende minstens 6 maanden, met dosisaanpassing om de dalbloedwaarden op 200 tot 400 ng/ml te houden. Het primaire eindpunt was de hematologische respons op 6 maanden, gedefinieerd als patiënten die niet langer beantwoorden aan de criteria voor ernstige aplastische anemie.

Het waargenomen percentage van hematologische respons op 6 maanden was in het voordeel van anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden ten opzichte van rATG (respectievelijk 68% vs. 37%, [p<0,001]). Het algehele overlevingspercentage op 3 jaar verschilde significant tussen de twee regimes: 96% in de anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden-groep in vergelijking met 76% in de rATG-groep (p=0,04), wanneer de gegevens werden gecensureerd ten tijde van de stamceltransplantatie, en 94% in vergelijking met 70% (p=0,008) in de respectievelijke groepen wanneer voorvallen van stamceltransplantatie niet werden gecensureerd. Zie tabel 3 voor meer informatie.

Onderzoek	eATG+ comparator of andere therapie	Aantal geanalyseerde patiënten	Responspercentage (eindpunt) <sup>a</sup>	P-waarde	Overlevingspercentage (tijdpunt)	P-waarde
-----------	-------------------------------------	--------------------------------	---	----------	----------------------------------	----------

<b>Tabel 3. Belangrijke klinische onderzoeken met Atgam voor de behandeling van aplastische anemie*</b>						
<b>Onderzoek</b>	<b>eATG+ comparator of andere therapie</b>	<b>Aantal geanalyseerde patiënten</b>	<b>Responspercentage (eindpunt)<sup>a</sup></b>	<b>P-waarde</b>	<b>Overlevingspercentage (tijdpunt)</b>	<b>P-waarde</b>
<b>160 mg/kg (totale dosis) toegediend gedurende 8 dagen of 10 dagen</b>						
Studie 3-197  (20 mg/kg gedurende 8 dagen)	eATG	21	47% <sup>b</sup> /52% <sup>c</sup> (3 maanden)	<0,01 <sup>b</sup> / <0,01 <sup>c</sup>	62% <sup>d</sup> (12 maanden)	N.v.t.
	Alleen ondersteunende zorg	20	6% <sup>b</sup> /0% <sup>c</sup> (3 maanden)			
	Alleen ondersteunende behandeling	20	6% <sup>b</sup> /9% <sup>c</sup> (3 maanden)			
Onderzoek 3-198  (16 mg/kg gedurende 10 dagen)	eATG + OXY + beenmerginfuus	23	43% <sup>b</sup> /39% <sup>c</sup> (3 maanden)	Niet gemeld	83% (12 maanden)	=0,14
	eATG + OXY	18	44% <sup>b</sup> /39% <sup>c</sup> (3 maanden)			
Onderzoek 5000  (20 mg/kg gedurende 8 dagen)	eATG + Androgeen	26	42% (6 maanden)	>0,9	55% <sup>e</sup> (24 maanden)	=0,65
	eATG + Placebo	27	44% (6 maanden)			
<b>160 mg/kg (totale dosis) toegediend gedurende 4 dagen</b>						
Scheinberg 2009	eATG+ CsA + sirolimus	35	51% (6 maanden)	Niet gemeld	97% (36 maanden)	=0,30 (log-rank)
	eATG + CsA	42	62% (6 maanden)			
Scheinberg 2011	eATG + CsA	60	68% (6 maanden)	<0,001	96% <sup>g</sup> /94% <sup>h</sup> (36 maanden)	=0,04 <sup>g</sup> / =0,008 <sup>h</sup>
	rATG <sup>f</sup> + CsA	60	37% (6 maanden)			

Afkorting: eATG: anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden; OXY: oxymetholon.

\* Deze klinische onderzoeken werden uitgevoerd van 1979 tot 2010.

<sup>a</sup> De hematologische respons werd op verschillende manieren gedefinieerd in verschillende onderzoeken, betrouwbaarheidsintervallen werden toegevoegd waar van toepassing.

<sup>b</sup> De evaluatie van de respons door de opdrachtgever.

<sup>c</sup> De evaluatie van de respons door de onderzoeker.

<sup>d</sup> Deze overlevingsschatting omvat de 21 proefpersonen die werden gerandomiseerd naar anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden plus nog eens 11 proefpersonen die anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden kregen na overstap van de controlegroep.

<sup>e</sup> Uitsluitend patiënten met ernstige aplastische anemie

<sup>f</sup> CsA werd stopgezet op 6 maanden in de rATG-groep.

<sup>g</sup> Proefpersonen die een stamceltransplantatie hadden ondergaan, waren gecensureerd.

<sup>h</sup> Proefpersonen die een stamceltransplantatie hadden ondergaan, waren niet gecensureerd.

De antistoffen tegen IgG van paarden werden beoordeeld in twee klinische onderzoeken die werden uitgevoerd bij niertransplantaatpatiënten die werden behandeld met Atgam; 9% tot 37% van de behandelde patiënten vertoonde detecteerbare waarden van antistoffen tegen IgG van paarden. De

incidentie van de vorming van antistoffen tegen IgG van paarden bij patiënten met aplastische anemie en het neutraliserende vermogen ervan is niet bekend en de klinische significantie ervan is nog niet vastgesteld.

### Pediatrische patiënten

Gegevens uit gepubliceerde studies met verschillende opzet suggereren dat de werkzaamheid van Atgam bij pediatrische patiënten met aplastische anemie vergelijkbaar is met deze bij volwassenen, wanneer behandeld met doseringen die vergelijkbaar zijn met deze gebruikt bij volwassenen over een soortgelijke behandelduur.

Gebaseerd op gegevens van een ‘compassionate use’-programma zou het bereiken van een hematologische respons echter minder succesvol kunnen zijn bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 11 jaar in de subgroep van kinderen met zeer ernstige aplastische anemie in vergelijking met oudere kinderen of volwassen patiënten met zeer ernstige aplastische anemie.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Distributie

Tijdens het infuus met Atgam bij 10 tot 15 mg/kg lg/dag bedroeg de gemiddelde piekplasmawaarde van immunoglobuline van paarden (n=27 patiënten met een niertransplantaat)  $727 \pm 310$  µg/ml.

### Eliminatie

De halfwaardetijd van anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden na het infuus was  $5,7 \pm 3,0$  dagen bij patiënten met een niertransplantatie. Het bereik voor de halfwaardetijd was 1,5 tot 13 dagen.

### Speciale patiëntengroepen

#### *Etniciteit*

In een klinisch onderzoek werd de farmacokinetiek van Atgam onderzocht bij 6 volwassen Japanse patiënten met matige tot ernstige aplastische anemie. Bij toediening via intraveneuze infusie met een dosis van 10 mg/kg lg/dag (n=3) of 20 mg/kg lg/dag (n=3) gedurende 8 dagen, bedroegen de gemiddelde concentraties 1 uur na afloop van de infusie op dag 8 respectievelijk  $1.180 \pm 240$  µg/ml en  $2.060 \pm 340$  µg/ml. De schijnbare eliminatiehalfwaardetijd na de laatste dosis varieerde bij deze patiënten van 1,3 tot 6 dagen.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en vruchtbaarheid.

Er zijn geen studies naar carcinogeniciteit en pre-/postnatale ontwikkeling uitgevoerd met anti-humaan T-lymfocyten immunoglobuline van paarden.

## Zwangerschap

Atgam was niet embryotoxisch, foetotoxisch of teratogeen bij ratten in doses die gebruikt worden bij mensen. In reproductieonderzoeken bij apen was Atgam embryotoxisch en foetotoxisch. Deze effecten deden zich voor in de aanwezigheid van maternale toxiciteit (waargenomen met doses Atgam van 20 mg/kg/dag, met maternale sterfgevallen die optraden bij doses van 40 mg/kg/dag). Foetale sterfgevallen kwamen voor bij moederdieren die werden behandeld tijdens het eerste deel van organogenese, maar niet tijdens de laatste fase van organogenese. De maternale en foetale sterfgevallen werden toegeschreven aan maternale anemie als gevolg van een antigeen op rode bloedcellen dat niet aanwezig is bij mensen. Deze toxiciteit wordt derhalve niet als relevant beschouwd voor de ontwikkeling van humane foetussen.

## Borstvoeding

In dieronderzoek werd in de melk van zogende cynomolgusapen geen Atgam gedetecteerd bij de kwantificeringsgrens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Glycine  
Water voor injectie  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende ampullen

2 jaar.

De chemische en fysische stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de wijze van openen/verdunnen het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en bewaarcondities voor het bereide product onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

#### Ongeopende ampullen

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren. De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubrieken 6.3 en 6.6.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

5 ml concentraat voor oplossing in een ampul (type 1 glas).  
Verpakkingsgrootte: 5 ampullen.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

### Bereiding van de infusieoplossing

Omdat Atgam een gammaglobuline is, dienen zowel het concentraat als de verdunde oplossing vóór toediening visueel te worden geïnspecteerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring, wanneer de oplossing en de container dat mogelijk maken. Het concentraat en de verdunde oplossing zijn transparant tot licht opaak, kleurloos tot lichtroze of lichtbruin en in beide kan tijdens de opslag lichte korrelvormige of vlokkige neerslag ontstaan.

Atgam (verdund of onverdund) dient niet te worden geschud omdat dit bovenmatige schuimvorming en/of denaturatie van het eiwit kan veroorzaken. Atgam-concentraat dient te worden verdund voorafgaand aan de infusie door de container met steriel verdunningsmiddel om te keren zodat de onverdunde Atgam niet in contact komt met de lucht in de container.

Voeg de totale dagelijkse dosis Atgam toe aan een omgekeerde fles of zak van een van de onderstaande steriele verdunningsmiddelen:

- 0,9% natriumchloride,
- Glucose-oplossing/natriumchlorideoplossing:
  - 50 mg/ml (5%) glucose in 0,45% (4,5 mg/ml) natriumchlorideoplossing,
  - 50 mg/ml (5%) glucose in 0,225% (2,25 mg/ml) natriumchlorideoplossing.

Als gevolg van mogelijke precipitatie van Atgam is het niet raadzaam om alleen met een glucoseoplossing te verdunnen (zie rubriek 6.2).

De aanbevolen concentratie van verdund Atgam bedraagt 1 mg/ml in het gekozen verdunningsmiddel. De concentratie dient niet hoger te zijn dan 4 mg/ml Atgam.

De verdunde Atgam-oplossing dient voorzichtig te worden rondgedraaid of gezwenkt om de stoffen grondig te mengen.

Na verdunning uitsluitend voor intraveneuze toediening.

Verdund Atgam dien op kamertemperatuur (20°C-25°C) te zijn voorafgaand aan de infusie. Infusievolumes van 250 ml tot 500 ml kunnen worden gebruikt. Atgam dient te worden toegediend in een centrale ader met hoge doorstroming met behulp van een in-line filter (0,2-1,0 micron).

Bij alle infusies met Atgam moet een in-line filter (niet meegeleverd) worden gebruikt om de toediening van al het onoplosbaar materiaal dat zich tijdens de opslag in het product kan vormen, te verhinderen.

Het is raadzaam de oplossing, na verdunning, onmiddellijk te gebruiken. Verdund Atgam dient te worden bewaard op kamertemperatuur (20°C-25°C) wanneer het niet direct wordt gebruikt. De totale verdunningsduur dient niet meer dan 24 uur te bedragen (inclusief infusieduur).

Vanuit microbiologisch standpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de wijze van openen en verdunnen het risico op microbiële contaminatie uitsluit.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer bv  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle a/d IJssel

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 126265

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 februari 2022

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 3, 5.2 en 6.6: 1 oktober 2023.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, website [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl).