

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ATGAM[®] concentrate for solution for infusion 50 mg/ml – 5 ml

1. Търговско наименование на лекарствения продукт

ATGAM[®]

ATGAM[™]

2. Количествен и качествен състав

Globulin antithymocyt 250 mg

За помощните вещества виж т. 6.1.

3. Лекарствена форма

Концентрат за инфузионен разтвор за интравенозно приложение.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Като имunosупресор, ATGAM[®] е показан при пациенти, при които се цели потискане функцията на периферните Т-лимфоцити - лабораторен критерий е способността за формиране на розетки.

1. ПРИ БЪБРЕЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Профилактичната употреба на ATGAM[®] заедно с конвенционалната имunosупресивна терапия води до отлагане на първия епизод на отхвърляне. Когато ATGAM[®] се прилага заедно с конвенционалната терапия по време на първото отхвърляне, остро отхвърляне се преодолява по-често, отколкото при третиране само с конвенционална терапия.

2. ПРИ УМЕРЕНА И ТЕЖКА АПЛАСТИЧНА АНЕМИЯ

Добавянето на ATGAM[®] към стандартните схеми на заместително и симптоматично лечение е довело, в някои случаи, до частично или пълно хематологично възстановяване и е подобрило преживяемостта при пациенти с апластична анемия с доказана или подозирана имунологична етиология.

4.2 Дозирание и начин на приложение

1. БЪБРЕЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

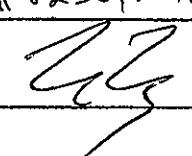
В клиничните проучвания възрастни пациенти с алогенна бъбречна трансплантация са получавали ATGAM[®] в дозировка 10 до 30 mg/kg телесно тегло дневно. Няколко деца, участвали в проучването са получавали от 5 до 25 mg/kg/дневно. ATGAM[®] е бил използван профилактично с цел да се отложи настъпването на първия епизод на отхвърляне или по време на първия епизод на отхвърляне. Обикновено, ATGAM[®] се използва едновременно с azathioprine и кортикостероиди (methylprednisolone), които често се прилагат за супресирание на имунния отговор. Препоръчителните дозови режими са, както следва:

Профилактика на отхвърляне на алотранспланта: Дава се фиксирана дневна доза от 15 mg/kg в продължение на две седмици, след това през ден в продължение на две седмици до общо 21 дози за 28 дни. Първата доза се прилага в рамките на 24 часа преди или след трансплантацията.

Лечение на реакцията на отхвърляне: Първата доза ATGAM[®] може да се започне след диагностицирането на първия епизод на отхвърляне. Препоръчителната доза е от 10 до 20 mg/kg/дневно в продължение на 8 до 14 дни. Може да бъде прилагана и допълнителна терапия през ден до общо 21 дози.

2. АПЛАСТИЧНА АНЕМИЯ

Пациенти с апластична анемия са получавали ATGAM[®] по няколко различни схеми, най-общо от 10 до 20 mg/kg, разпределен в 14 до 21 дози.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № К-8210/12.11.07	
Др. № 128/28.10.2005	
ОКТЕБРИ-В	



Прилагането на ATGAM® може да е причина за тромбоцитопения при пациенти, лекувани с ATGAM® при апластична анемия. Това може да наложи профилактични трансфузии на тромбоцитна маса за поддържане на тромбоцитния брой в клинично допустими норми.

4.3 Противопоказания

ATGAM® не трябва да се прилага на пациент, който е имал тежка системна алергична реакция по време на предишна употреба на ATGAM® или други конски протеини.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

ATGAM® следва да се прилага само от лекари с опит в имunosупресивната терапия. Пациентите получаващи ATGAM® трябва да се лекуват в болници, оборудвани с адекватна лабораторни и медицински ресурси.

Лечението с ATGAM® трябва да бъде преустановено, ако се появи:

1. Анафилаксия

Настоятелно препоръчваме тестване на пациента с кожен тест преди приложението на първата венозна инфузия ATGAM® (вж. "Дозировка и начин на приложение").

В случай на анафилактична реакция се прилагат подкожно от 0,3 до 0,5 mg епинефрин на всеки 10 до 20 минути. Целта е да се поддържа дишането, да се намали екстравазацията на течности и сърбежа. Ако е налице тежка хипотония, може да се приложи епинефрин венозно: интравенозна инфузия в 5% декстроза, въведена от 0,5 до 5 µg/min. Целта на терапията е поддържане на систолно артериално налягане между 80 и 100 mmHg. Като стероид, метилпреднизолон може да се приложи интравенозно в доза от 50 до 125 mg на всеки 6 часа. Стероидите не се прилагат като първоначално лечение при остра реакция. Те са полезни, след като лечението с епинефрин стабилизира кардио-респираторната симптоматика. Стероидите имат значение за намаляване продължителността или тежестта на алергичните реакции, особено тези, свързани с бронхоспазм.

2. Тежка и дълготрайна тромбоцитопения

3. Тежка и дълготрайна левкопения

Тъй като ATGAM® е имunosупресор, обикновено даван в комбинация с кортикостероиди и антиметаболити, пациентите трябва да бъдат внимателно мониторираны за белези на съпътстваща инфекция. При подобни продукти, получени от или пречистени с човешки кръвни компоненти, трябва да се има предвид възможността от предаване на някои инфекциозни заболявания.

При поява на инфекция, незабавно трябва да се започне адекватна допълнителна терапия.

Лекарят трябва да прецени дали да преустанови или да продължи терапията с ATGAM® в зависимост от клиничните данни.

Някои проучвания предполагат увеличение на честотата на цитомегаловирусна инфекция при пациенти на терапия с ATGAM®. Някои лекари са открили, че намаляване на този риск вероятно е възможно чрез редуциране дозата на другите имunosупресорни агенти, които се прилагат едновременно с ATGAM®.

Опитът с деца е ограничен. ATGAM® е прилаган безопасно в доза, подобна на тази при възрастните при малък брой деца с бъбречни, чернодробни и костно-мозъчни алотрансплантации и апластична анемия.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Пациентите трябва да бъдат мониторираны внимателно по време на терапията с ATGAM®, особено когато дозата на кортикостероидите или другите имunosупресори



се намалява, тъй като могат да се появят някои реакции към ATGAM®, които са били маскирани до момента.

4.6 Бременност и кърмене

Безопасността и ефективността на ATGAM® не са били оценявани при бременни и кърмещи пациентки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Първоначалният опит с ATGAM® е бил при пациенти с алогенна бъбречна трансплантация, лекувани едновременно с azathioprine и кортикостероиди. При тези пациенти изследователите съобщават най-често треска, втрисане, левкопения, тромбоцитопения, артралгия и кожни реакции като обрив, уртикария, папули, еритематозни реакции и сърбеж.

Честотата на нежеланите реакции е била по-висока при пациенти, лекувани за апластична анемия. Често регистрирани нежелани реакции сред пациентите, участващи в проучването за апластична анемия са: треска, втрисане, кожни обриви, артралгия и тромбоцитопения. Високата честота на кожни обриви и артралгия според изследователите се дължи на серумната болест.

При пациенти с апластична анемия и други хематологични отклонения, лекувани с ATGAM® са наблюдавани абнормни стойности при тестовете за чернодробна функция (SGOT, SGPT, алкална фосфатаза) и бъбречна функция (серумен креатинин). При някои проучвания, клинични и лабораторни находки, свидетелстващи за серумна болест са наблюдавани при болшинството от пациентите. Други описани реакции са били: главоболие, гадене, повръщане, диария, диспнея, хипотония, нощно изпотяване, стоматит, гръдна болка, болка в гърба, болка на мястото на инфузията, запушена артерио-венозна фистула и периферен тромбозит. Рядко съобщавани реакции са били: периорбитален едем, възбуда, виене на свят, слабост или прилошаване, неразположение, болка в епигастриума, хълцане, ларингоспазъм, парестезия, лимфаденопатия, инфекция, възможен енцефалит, реактивация на херпес симплекс инфекция, дехисценция на раната, хипергликемия, хипертония, оток, белодробен оток, плеврален излив, тахикардия, припадък, анафилаксия, запушване на илиачната вена, тромбоза на бъбречна артерия, протеинурия, токсична елидермална некроза.

Според данните от около петгодишния постмаркетингов опит с лекарството, честотата на спонтанно съобщените нежелани реакции е както следва: треска 51%, втрисания 16%, тромбоцитопения 30%, левкопения 14%, обриви 27%, системни инфекции 13%. Събитията, съобщени в 5% до 10% от описаните случаи включват: патологични функционални бъбречни тестове; симптоми, подобни на серумна болест; диспнея/апнея; артралгия; болка в гърдите, гърба или в слабините; диария и гадене и/или повръщане. Събитията с честота по-малко от 5% включват: хипертония, херпес симплекс инфекция, болка, подуване или зачервяване на мястото на приложение, еозинофилия, главоболие, миалгия или болки в краката, хипотония, анафилаксия, тахикардия, едем, локализирана инфекция, неразположение, припадък, гастроинтестинално кървене или перфорация, дълбока венозна тромбоза, възпаление в устна кухина и гърло, хипергликемия, остра бъбречна недостатъчност, патологични функционални чернодробни тестове, объркване или дезориентация кашлица, неутропения или гранулоцитопения, анемия, тромбозит, виене на свят, болка в епигастриума или стомаха, лимфаденопатия, белодробен оток или застойна сърдечна недостатъчност, коремна болка, кървене от носа, васкулит, аплазия или панцитопения, патологични неволеви движения или тремор, ригидност, потене, ларингоспазъм/едем, хемолiza или хемолитична анемия, вирусен хепатит,



прилошаване, увеличен бъбрек или руптура на бъбрека, парестезии и тромбоза на бъбречна артерия.

4.9 Предозиране

Поради начина на действие и поради това, че е естествено образуващо се вещество, максималната поносима доза ATGAM® се очаква да варира при различните пациенти. До момента, най-голямата еднократна дневна доза, приложена на пациент (бъбречно трансплантиран реципиент) е 7000 mg в концентрация около 10 mg/ml на физиологичен разтвор, т.е. седем пъти препоръчителната обща доза и концентрация за инфузия. При този пациент, приложението на ATGAM® не е било свързано с поява на каквито и да било симптоми на остра интоксикация или късни усложнения.

Все още не е установен максималният брой дози (10- 20 mg/доза), който може да бъде приложен на един пациент. ATGAM® е бил прилаган непрекъснато в продължение на 4 месеца и с прекъсване в продължение на 6 месеца, както на пациенти с трансплантация, така и на пациенти с лимфом без да се появят белези на токсичност.

5. Фармакологични данни

ATGAM® е пречистен, концентриран и стерилен гама глобулин (основно мономерен IgG) от свръхимуна плазма на коне, имунизирани с човешки тимусни лимфоцити.

5.1 Фармакодинамични свойства

ATGAM® е селективен лимфоцитен имуносупресор. Това се демонстрира от неговата способност да намалява броя на циркулиращите тимус-зависими лимфоцити, които формират розетки с овнешки еритроцити. Счита се, че този антилимфоцитен ефект води до промяна във функцията на Т-лимфоцитите, които са частично отговорни за клетъчно-медиацията на имунитет и участват в хуморалния имунитет.

5.2 Фармакокинетични свойства

Максимална плазмена концентрация на конски гама глобулин се наблюдава след 5 дни инфузия в доза 10 mg/kg/дневно. Максималните стойности варират в зависимост от способността на самия пациент да катаболизира чужд IgG. В проучване при 27 бъбречно трансплантирани пациенти, получавали 10 до 15 mg/kg/дневно ATGAM® интравенозно в продължение на първите 2 седмици и същата доза през ден в продължение на следващите 2 седмици след трансплантацията, средната максимална серумна концентрация на плазмен конски IgG (Hol) е била 727 ± 310 µg/ml. Максималните плазмени нива на анти-конски IgG (AHol) са постигнати след ден 20-и от трансплантацията и се задържат и след ден 35-и.

Трима пациенти със сърдечна трансплантация, лекувани с конски ATG са приемали първоначална доза 25 mg/kg, след което 3 mg/kg/дневно за периода на проучването. Серумните нива се увеличават равномерно по време на първите 7 до 10 дни до нива еквивалентни на целия ATG стандарт от 150 до 250 µg/ml. След този период серумните нива варират в широки граници и са били от 40 до 320 µg/ml на фона на продължаващото прилагане на ATG.

27 пациенти с бъбречна трансплантация са приемали ATGAM® в доза от 10 до 15 mg/kg/дневно интравенозно в продължение на първите 2 седмици и през ден в следващите 2 седмици след трансплантацията (с изключение на трима пациенти, които са приемали лекарството с цел да се предотврати отхвърлянето). Средното време на полуживот на плазмен конски IgG (Hol) е било 5.7 ± 3 дни, с диапазон от 1.5 до 13 дни.

Налице е свързване с лимфоцитите. Афинитетната константа (Ka) за директно свързване на ATGAM® с човешки периферни лимфоцити варира от 0.17×10^8 до 1.1×10^8 при 11 експеримента с 5 различни партии ATGAM®. Процентът на ATGAM® свързващи лимфоцити в контролите варира между 79% и 90%. При лекуваните



ATG бърбечни алорепиенти до 20% от циркулиращите лимфоцити са пренасяли ATG на повърхността си, измерено чрез флуоресцентно-конюгиран анти-конски серум.

Част от конският гама глобулин (около 1%) се екскретира в урината. Повечето от конския гама глобулин е интактен и средните нива в урината, след около 21 дози в продължение на 28 дни, са $4.1 \pm 2.4 \mu\text{g/ml}$.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма налични данни.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Glycine, 10% Sodium Hydroxide Solution, 10% Hydrochloric Acid Solution, Water for Injection.

6.2 Физико-химични несъвместимости

ATGAM[®] не трябва да се добавя към разтвори, съдържащи само декстроза или глюкоза, защото намаленото рН и ниската солева концентрация могат да доведат до преципитация. Силно киселите инфузионни разтвори (ниско рН) допринасят за физическата нестабилност в дългосрочен план.

6.3 Срок на годност

36 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте в хладилник (2°-8°C). ДА НЕ СЕ ЗАМРАЗЯВА!

По време на съхранението може да се образува гранулирана или люспеста утайка. Тя не оказва влияние върху активността на лекарството.

6.5 Вид на опаковката и съдържание

ATGAM[®] е опакован в ампула от стъкло тип I, поставена в картонена кутия, която съдържа 1 или 5 ампули.

6.6 Препоръки при употреба

ПРИГОТВЯНЕ И ПРИЛОЖЕНИЕ

1. Кожен тест

Препоръчително е преди прилагането на първата интравенозна инфузия на ATGAM[®] пациентът да се тества с интрадермална инжекция 0,1 ml ATGAM[®], разреден до 0,1% (5 μg конски IgG), с физиологичен разтвор като контрола. За този кожен тест трябва да се използва само прясно приготвен разтвор на ATGAM[®]. Ако тестването доведе до образуване на папула или еритем с диаметър повече от 10 mm или и двата симптома се появят едновременно, с или без псевдоподи и сърбеж, или значително локално подуване, тестът може да се счита за положителен и е необходимо да бъде обърнато особено внимание при инфузията на ATGAM[®].

Преустановете прилагането на ATGAM[®], ако са налице системни реакции, като: генерализиран обрив, тахикардия, диспнея, хипотония или анафилаксия.

Забележка: Прогностичната стойност на този тест не е била клинично потвърдена. Дори след демонстриране на отрицателна кожна реакция, прилагането на ATGAM[®] може да предизвика алергични реакции.

2. Инструкции при инфузия



a. ATGAM® представлява прозрачен до леко опалесциращ воден разтвор на протеин, безцветен до леко кафеникав и почти без мирис. Може да се получи леко гранулирана или люспеста утайка по време на съхранението, която не се отразява на активността на лекарството (вж. информация върху приложените към опаковката филтри - параграф d).

b. Обърнете надолу бутилката за интравенозно приложение, така че ATGAM® да не влиза в контакт с въздуха във вътрешността.

Разтвореният или неразтворен (преди разтваряне) ATGAM® не трябва да се разклаща. Може да се появи прекомерно много пяна и/или денатурация на протеина. Разредените разтвори трябва да се разбъркват с въртеливи движения преди употреба.

c. Прибавете цялата дневна доза ATGAM® към стерилен 0,45% или 0,9% разтвор на натриев хлорид или към 5% декстроза в 0,225% натриев хлорид, или към 5% декстроза в 0,45% натриев хлорид. ATGAM® не трябва да се прибавя към разтвори, които съдържат само глюкоза или декстроза, защото намаляването на рН и концентрацията на солта може да доведе до преципитация. В идеалния вариант концентрацията не трябва да надвишава 4 mg ATGAM® на ml физиологичен разтвор. Разредените разтвори трябва да се съхраняват в хладилник до употребата им и инфузиите трябва да приключат до 12 часа от разреждането. Разреденият ATGAM® трябва да се темперира до стайна температура преди инфузията.

d. Приложеният към опаковката филтър трябва да бъде използван по време на венозната инфузия, за да се предотврати вливането на някоя неразтворена частица, която може да се е формирала по време на съхранението.

По време на клиничните проучвания повечето изследователи са предпочели да вливат ATGAM® в съдов шънт, артерио-венозна фистула или централен венозен съд с голям дебит през филтъра, приложен към опаковката с размер на порите 1,0 микрона или по-малки.

e. Използването на вени с голям дебит ще сведе до минимум появата на флебит и тромбоза.

f. Една доза ATGAM® не трябва да се инфузира за по-малко от 4 часа.

g. По време на вливането на ATGAM® до леглото на болния трябва да има заредени: епинефрин, антихистаминови препарати, метилпреднизолон и спринцовки.

h. По време на инфузията пациентите трябва да бъдат непрекъснато наблюдавани за възможни алергични реакции.

7. Притежател на разрешението за употреба

Pharmacia Enterprises S.A.
Circuit de la Foire Internationale
Luxembourg

8. Регистрационен номер

9700048

9. Дата на първо разрешаване за употреба

II-437/ 03.02.1997

10. Дата на (частична) актуализация на текста

