

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZADAXIN™  
ЗАДАКСИН

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество	mg / флакон
Thymosin alpha 1	1,6

Помощни вещества: виж т. 6.1.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВНООПАЗАНАТО	
Приложение към разрешение за употреба № 1-2776/21.02.03	
1672/15.02.03	<i>[Signature]</i>

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. ПОКАЗАНИЯ

ZADAXIN се прилага за лечение на хроничен хепатит В, при пациенти над 18 годишна възраст, с чернодробно заболяване и с репликация на хепатит В вирус (HBV) (Серум HBV ДНК позитивен). Изследвания при пациенти с позитивен серумен повърхностен антиген на хепатит В (HBsAg), за най-малко 6 месеца, имащи повишена серумна аланин аминотрансфераза (ALT), показват, че лечението със ZADAXIN може да доведе до вирусологична ремисия (загуба на серумен HBV ДНК) и нормализиране на серумните аминотрансферази. При някои пациенти терапията със ZADAXIN може да доведе до загуба на HBsAg.

#### 4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

ZADAXIN се прилага подкожно, два пъти седмично, през 3 - 4 дни. Терапията трябва да продължи 6 месеца (52 дози), без да бъде прекъсвана. ZADAXIN не трябва да се прилага интрамускулно или интравенозно. Преди употреба трябва веднага да се разтвори с 1,0 ml от приложението разтворител, състоящ се от 1,0 ml стерилна вода за инжекции. По преценка на лекуващия лекар, пациентът може да прилага лекарствения продукт и в домашни условия.

#### 4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

ZADAXIN е противопоказан при пациенти с доказана свръхчувствителност към Thymosin alpha 1 или към някоя от съставките на инжекционния разтвор. Тъй като ZADAXIN действа стимулиращо на имунната система, не трябва да се прилага при пациенти, подложени на имunosупресивна терапия, напр. при трансплантация, освен ако потенциалните ползи от лечението не надвишават евентуалните рискове за пациента.



#### 4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

По начало ZADAXIN е добре поносим.

#### 4.5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВА И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Thymosin alpha 1 се използва едновременно с други лекарства при различни клинични показания. Не показва нежелани лекарствени реакции със стандартните физиологични отговори към различните режими, използвани като стандартни терапии. Съпътстващите терапии и свързаните с това, категории лекарства са показани в таблицата по-долу. Досега не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции, дължащи се на комбинацията на Thymosin alpha 1 с тези лекарствени вещества.

Съпътстващи лекарствени вещества, прилагани заедно с Thymosin alpha 1:

Категория съпътстващо лекарство	Съпътстващо лекарствено вещество
Противотуморни	Cisplatin, decarbasine, etoposide, ifosfamide, adriamycin, mitomycin C, epirubicin, floxuridine, 5-flouracil, cytosine, arabinoside
Лекарства против гадене	Ondansetron
Антипиретици	Paracetamol, indometacin
Антивирусни	Zidovudine
Кортикостероиди	Prednisone
Цитокини	IFN- $\alpha$ , IL-2
Уропротектори	Mesna
Вазоконстриктори	Dopamine
Витамини	Фолиева киселина

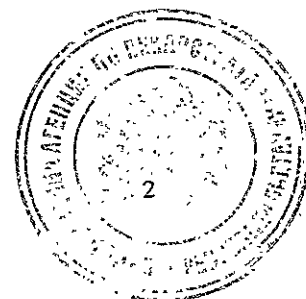
Съкращения: IFN- $\alpha$ = Interferon alpha, IL-2=Interleukin-2

#### 4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Изследвания при репродукцията на животни не показват разлика в уврежданията за плода при животни, които приемат и при такива, които не приемат ZADAXIN. Не е известно дали ZADAXIN може да причини увреждания при бременни жени или да повлияе върху репродуктивната им способност. ZADAXIN трябва да се прилага при бременни жени само ако е крайно необходимо. ZADAXIN се класифицира като Лекарство Категория С за бременност.

#### 4.7. ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Смята се, че ZADAXIN е безопасен и не влияе върху способността за шофиране и работа с машини.



#### 4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

По време на клинични проучвания с над 1550 участници от всички възрастови групи не се съобщава за никакви значителни нежелани лекарствени реакции, свързани с прилагането на Thymosin alpha 1. В ранен етап на проучване, в което се използва формула на Thymosin alpha 1, различна от тази при ZADAXIN, се наблюдава възпаление на мястото на инжектиране, при трима пациента, и загуба на мускулна маса, при един пациент. Всички тези пациенти са лекувани с единична доза от лекарствения продукт и симптомите са изчезнали след прилагането на нова доза от същия лекарствения продукт. По време на изследване, при което е приложена единична доза, един пациент проявява фебрилитет, след приемане на доза от 2,4 mg/m<sup>2</sup>, а двама съобщават за гадене, след приемане на доза от 4,8 и 9,6 mg/m<sup>2</sup>. Тези дози са по-високи от препоръчителната доза от 0,9 mg/m<sup>2</sup>. Двама пациенти в напреднал стадий на чернодробно заболяване, лекувани със ZADAXIN, отчитат модели на електрофореза на серумен протеин, характеризиращи се с моноклонална гамопатия. При единия от пациентите моделът съществува още преди терапията със ZADAXIN и не се счита за свързан с нея; при другия все още се провеждат проучвания.

#### 4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

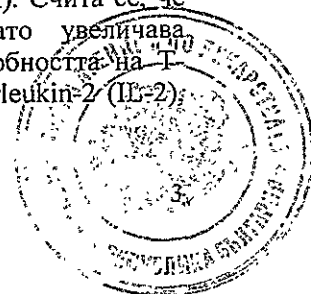
Няма информация за предозирание и зависимост от лекарствения продукт в клиничните и в предклиничните среди. Няма физиологична обосновка или клинични доказателства, предполагащи риск от злоупотреба или зависимост от терапията с Thymosin alpha 1.

Предклинични фармакологични и токсикологични изпитвания са провеждани с над 1000 животни от различни видове, където всички дози Thymosin alpha 1 са понесени добре. Максимално допустимата доза още не е определена, поради добрата поносимост към Thymosin alpha 1. Обща доза от до 16 mg е била определена при клинични проучвания. До сега не се съобщава за случаи на предозирание и свързани с това нежелани лекарствени реакции при хора. Thymosin alpha 1 не показва никакви клинично значими нежелани лекарствени реакции при остри, субхронични, хронични, репродуктивни и генотоксични предклинични изпитвания.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

Молекулярният механизъм на действие на Thymosin alpha 1 още не е напълно проучен. Thymosin alpha 1 е класифициран като модулатор на биологичния отговор, на базата на ефекта върху лимфоцитните маркери и лимфоцитната функционална активност, наблюдавана, както *in-vivo*, така и *in-vitro*. Проучванията показват, че Thymosin alpha 1 индуцира маркери от диференциация на зрели Т-клетки върху лимфоцити от костния мозък при възрастни тимектомирани мишки, и пост-диференцираща активност по отношение на индукцията на лимфокини и лимфокинни рецептори на лимфоцитите в периферната кръв (ПКК). Счита се, че Thymosin alpha 1 стимулира функцията на Т-клетките, като увеличава ефикасността от узряването на Т-клетките, като увеличава способността на Т-клетките да произвеждат цитокини, интерферон гама (IFN- $\gamma$ ), interleukin-2 (IL-2);



interleukin-3 (IL-3), след активиране от митогените или антигените, и да регулира и увеличава експресията на високо афинитетния IL-2 рецептор (IL-2R). Освен това е доказано, че Thymosin alpha 1 увеличава активността на естествените клетки убийци (NK) и засилва антителиния отговор спрямо зависимите от Т-клетките антигени.

Комбинация от in-vitro изпитвания на клетъчни култури и резултати от in-vivo животински модели, показват че Thymosin alpha 1 може да играе важна терапевтична роля при редица клинични заболявания.

## 5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

Провеждани са фармакокинетични проучвания с единична доза, при мишки, плъхове, кучета и маймуни и фармакокинетични проучвания, с повторена доза, при мишки и кучета. В тези проучвания лекарственото вещество Thymosin alpha 1 е използвано или като не е отбелязано или като е обозначено като  $^{14}\text{C}$ - и фармакокинетиката е оценена чрез подкожно приложение, което е предпочитания клиничен път за въвеждане.

### Абсорбция

Thymosin alpha 1 се абсорбира бързо след подкожно приложение с плазмени  $C_{\max}$  нива до 0,5 часа след приема, при плъхове и мишки, и приблизително 1,5 часа, при кучета и маймуни. При единични дози от 0,5 до 1,0 mg/kg, плазмените  $C_{\max}$  нива на Thymosin alpha 1 са между 0,6 и 1,2 mg/ml. Плазменият полуживот е между 1 и 2 часа, а променен, Thymosin alpha 1 е открит 4 часа след приема. Тези данни подсказват за бързо екскретиране и усилен метаболизъм. Метаболитният път и естеството на метаболитите не са характеризирани. Като се има предвид пептидното естество на основната молекула, не е вероятно метаболитите да имат някаква значителна биологична активност.

### Разпределение на лекарството и метаболити

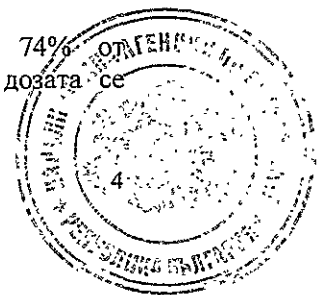
От всички тъкани бърбекът е с най – висока радиоактивност, приблизително 5 - 10 пъти повишение над серумните стойности, 0,5 - 1 час след приема. При плъхове, бърбекът е с радиоактивност около 10% от приетата доза, 30 мин. след приема и по-малко от 1%, 24 часа след приема, което говори за бърза елиминация. Значително по-малка радиоактивност ( по-малко от 0,5% от дозата ) е наблюдавана в други органи.

### Биотрансформация /метаболизъм

Метаболитният път или естеството на метаболитите не са характеризирани. Като се има предвид пептидното естество на първоначалния Thymosin alpha 1, не е вероятно видът на биотрансформацията на метаболитите да има някакви значителни биологични последствия. Краткият плазмен полуживот, разпределението в тъканите и бързият спад на радиоактивността в различните органи говорят за бърза елиминация/ усилена биотрансформация. Няма натрупване при мишки или кучета след многократно приемане, което подсказва за липса на значима ензимна индукция/ инхибиция.

### Екскретиране

Основният път на екскретиране е чрез урината, което отчита 74% радиоактивността при мишки. При плъхове приблизително 30% от дозата се



установява в урината, докато екскретирането чрез фецеса е по-малко от 1% за 24 часа след приема. По същия начин при маймуните кумулативното екскретиране чрез урината, за период от 48 часа, възлиза на около 30% от приетата доза.

## 5.2. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Повече от 1700 пациента са подложени на лечение с Thymosin alpha 1 (Ta 1), предписан приблизително на около 57 здрави пациенти, 673 пациента с вирусен хепатит, 93 пациента със Синдром на Придобитата Имунна Недостатъчност и други заболявания на имунната система, 409 пациента, при които дозата на ваксината е увеличена и 551 пациента с различни видове ракови заболявания. Общо дозите варират от 0,4 до 16,3 mg и се приемат за срок от 1 ден до 18 месеца. Възрастта на пациентите, лекувани с Thymosin alpha 1, е от педиатрична (< 1 годишна възраст) до гериатрична (100 годишна възраст). За повечето клинични проучвания, дозата е 1,6 mg (или еквивалент за  $m^2$ ), приемана чрез подкожно приложение, два пъти седмично, за 6 или 12 месеца при възрастните. 11 деца, на възраст от < 1 до 16 години са получили Thymosin alpha 1, за не повече от 6 месеца.

Информацията от клиничните проучвания показва, че Thymosin alpha 1, като лекарствен продукт, е безопасен. От 1997 г., когато е разрешен за употреба в Китай, Филипините и Сингапур, няма доказателства, че може да бъде опасен.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА:

Mannitol - 50 mg/ml;  
Sodium phosphate monobasic monohydrate - 0.5 mg/ml;  
Sodium phosphate dibasic heptahydrate - 2 mg/ml;  
Aqua destilata – Qs;  
Nitrogen – QS

### 6.2. НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Не са известни досега.

### 6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

На основание резултатите от тестовете на ZADAXIN, Thymosin alpha 1, като готов лекарствен продукт, се препоръчва да има срок на годност 36 месеца, ако се съхранява в ненарушена опаковка, в оригинална кутия, при необходимите условия на съхранение.

### 6.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Препоръчва се съхранението на ZADAXIN да става при температура от 2 до 8 ° C (36-48 ° F). След разтваряне да се употреби незабавно.



#### 6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

Стъклен флакон, съдържащ 1.6 mg лиофилизиран прах Thymosin alpha 1.  
Стъклена ампула, съдържаща 1 ml стерилна вода за инжекции.  
Картонени кутии, съдържащи 2 или 5 флакона прах и съответно 2 или 5 ампули разтворител.

#### 6.6. ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

ZADAXIN се разтваря, преди употреба, с 1,0 ml от предвидения в опаковката разтворител, съдържащ 1,0 ml стерилна вода за инжекции.

#### 7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

*SciClone Pharmaceuticals International Limited*  
Room 3705, Windsor House  
311 Gloucester Road  
Causeway Bay, Hong Kong

#### 8. ДАТА НА ПОСЛЕДНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

20.10.2000 год.

