

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zenarax, 5 mg/ml концентрат за разтвор за инфузия

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 25 mg daclizumab (INN) в 5 ml разтвор за инфузия (5 mg/ml).

За помощните вещества виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за разтвор за инфузия

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zenarax е показан за профилактика на остро органно отхвърляне при пациенти с бъбречна алогенна трансплантация. Използва се едновременно с имunosупресивни схеми на лечение, включващи cyclosporine и кортикостероиди.

4.2 Дозиране и начин на приложение

Zenarax трябва да бъде изписван само от лекари, които имат опит в прилагането на имunosупресивна терапия, последваща органна трансплантация.

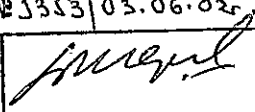
Препоръчаната доза Zenarax е 1 mg/kg. Обемът от Zenarax, съдържащ необходимата доза, се добавя към 50 ml стерилен 0,9% физиологичен разтвор и се прилага като венозна инфузия за около 15 минути. Венозната инфузия се прилага през централна или периферна вена.

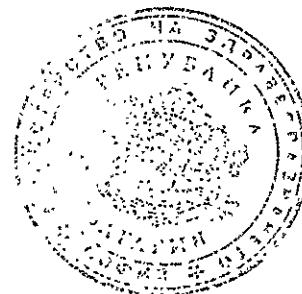
Първоначално Zenarax се прилага в периода от 24 часа преди органната трансплантация. Всяка следваща доза се прилага през интервал от 14 дни, до общо пет дози.

Приложение при деца

Няма адекватни и добре контролирани клинични изследвания при деца. Много ограничени са наличните фармакокинетични данни.

Приложение при пациенти в напреднала възраст

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 5353/03.06.02	
620/30.04.02	



Опитът с Zenарах при пациенти в напреднала възраст (над 65 години) е ограничен, поради малкия брой по-възрастни пациенти, които се подлагат на бъбречна трансплантация. Въпреки това няма данни, че пациентите в напреднала възраст изискват различни дози в сравнение с по-младите болни.

Пациенти с тежко бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане

Няма достатъчно данни за приложението на Zenарах при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

4.3 Противопоказания

Zenарах е противопоказан при пациенти с установена свръхчувствителност към daclizumab и/или някой от компонентите на лекарствения продукт (виж 6.1 "Списък на помощните вещества").

Zenарах е противопоказан по време на бременност и кърмене.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Няма опит с прилагане на Zenарах при пациенти, които са със силна имунна защита.

Могат да се получат анафилактични реакции към протеини. Тежки реакции на свръхчувствителност след приложение на Zenарах са съобщавани рядко. Независимо от това, при лечение лекарствата за овладяване на тежките реакции на свръхчувствителност би трябвало да бъдат на разположение за незабавно приложение при нужда.

При пациенти на имunosупресивна терапия след трансплантация съществува повишен риск от развитие на лимфопролиферативни заболявания и опортюнистични инфекции. Въпреки че Zenарах е имunosупресивно лекарство, не са наблюдавани случаи на лимфопролиферативни заболявания или опортюнистични инфекции, при пациентите, лекувани с него.

Няма опит с втори или следващи курсове на лечение с Zenарах при реципиенти с трансплантация.

4.5 Лекарствени взаимодействия или други форми на взаимодействие



Тъй като Zenарах е имуноглобулин, не се очакват лекарствени взаимодействия на метаболитно ниво.

Следните лекарства, които се прилагат при трансплантации, са изпитвани в клинични опити с Zenарах, без данни за лекарствени взаимодействия: cyclosporine, mycophenolate mofetil, gancyclovir, acyclovir, tacrolimus, azathioprine, antithymocyte immune globulin, muromonab-CD3(ОКТ3) и кортикостероиди.

4.6 Бременност и кърмене

Zenарах е противопоказан по време на бременност и лактация. Поради неговия имunosупресивен ефект, съществуват потенциално опасни ефекти през гестационния период и периода на кърмене на новороденото, изложено на daclizumab чрез майчиното мляко.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работата с машини

Няма данни за повлияване на способността за шофиране и работата с машини при приложението на Zenарах.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на Zenарах е проучен в сравнение с плацебо, при пациенти, които са лекувани едновременно с имunosупресорни схеми на лечение, съдържащи cyclosporine и кортикостероиди самостоятелно, с добавяне на azathioprine или допълнително mycophenolate mofetil. *Честотата и видът на нежеланите събития са били подобни при пациентите с плацебо и със Zenарах.* Нежелани лекарствени реакции са съобщени при 95% от болните с плацебо и при 96% от лекуваните с dacluzimab. *Сериозни нежелани събития са съобщени при 44.4% от пациентите в групата с плацебо и 39.9% от болните, лекувани със Zenарах.*

Хуманизиран анти-TAC (Ro 24-7375)
Профилактика на бъбречна алогенна трансплантация
Протокол O14392, O14393, O14874 и O15301 сборни данни

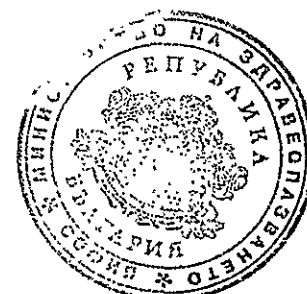


Табл. 1. Процент (брой) на пациентите с нежелани събития през първите 3 месеца след трансплантацията (изброени са само нежелани събития, наблюдавани при $\geq 5\%$ от пациентите от всяка група)

Телесна система и нежелано събитие	Плацебо (n=293)	НАТ (n=336)
Нарушения на стомашно-чревната система	68	67
Запек	38	35
Гадене	26	27
Диария	16	15
Поверъщане	14	15
Коремна болка	13	10
Пирозис	10	8
Диспепсия	5	7
Абдоминална дистензия	4	6
Епигастрална болка, несвързана с храната	4	5
Метаболитни или хранителни нарушения	50	45
Оток на крайниците	30	28
Оток	18	16
Претоварване с течности	6	3
Нарушения на централна и периферна нервна система	41	46
Тремор	16	19
Главоболие	15	16
Замайване	4	5
Нарушения на пикочната система	45	39
Олигурия	11	10
Дизурия	12	6
Бъбречна тубулна некроза	7	7
Бъбречно увреждане	8	5
Организъм като цяло – общи нарушения	40	37
Посттравматична болка	20	21
Болка в гръдния кош	9	9
Фебрилитет	10	5
Болка	8	7
Треперене	5	3
Нарушения на вегетативната нервна система	36	38
Хипертензия	21	25
Хипотензия	10	9
Влошена хипертензия	7	7
Нарушения на дихателната система	37	35
Диспнея	15	12
Белодробен оток	4	6
Кашлица	5	5
Нарушения на кожата и кожните придатъци	28	32
Влошено зарастване на рани без инфекция	10	12
Акне	7	9
Сърбеж	6	9
Психиатрични нарушения	29	



Безсъние	14	13
Умора	10	7
Тревожност	6	2
Нарушения на мускулно-скелетната система	26	26
Мускулно-скелетна болка	12	13
Болка в гърба	8	7
Сърдечен пулс и ритъм	12	11
Тахикардия	7	7
Екстракардиални съдови нарушения	10	12
Тромбоза	4	5
Тромбоцити, нарушения на кръвенето и кръвосъсирването	11	8
Кървене	11	7
Хематологични и лимфни нарушения	8	8
Лимфоцеле	7	7
Нарушения на мястото на приложение	5	5
Реакция на мястото на приложение	5	5
Забележка: НАТ = хуманизиран анти-TAC		

Други нежелани събития, наблюдавани с по-малка честота ($\geq 2\%$ и $< 5\%$), са засягали редица телесни системи и са включвали метеоризъм, гастрит, хемороиди, захарен диабет, дехидратация, дехидратация, хидронефроза, кървене от пикочните пътища, нарушения на пикочните пътища, бъбречна недостатъчност, генерализирана слабост, задръжка на урината, крампи на краката, усещане за боцкане, ателектаза, конгестия, фарингит, ринит, хипоксия, хрипове, абнормни дихателни звуци, плеврален излив, хирзутизъм, обрив, нощно изпотяване, засилено изпотяване, депресия, артралгия, миалгия и размазано виждане.

Честота на злокачествени заболявания: Три години след лечението честотата на злокачествените заболявания е била 7.8% в групата с плацебо в сравнение с 6.4% в групата със Zenpax. Прибавянето на Zenpax не е повишило броя на пост-трансплантационните лимфоми, които са възникнали с честота 1.5% в групата с плацебо и 0.7% в групата, лекувана със Zenpax.

Хипергликемия: Няма разлика в резултатите от хематологичните и химичните лабораторни тестове с отклонения между групите с плацебо и Zenpax с изключение на кръвната глюкоза на гладно. Кръвната глюкоза на гладно е била измервана при малък брой пациенти с плацебо и със Zenpax. Общо 16% (10 от 64 болни) в групата с плацебо и 32% (28 от 88 болни) от лекуваните със Zenpax са имали високи стойности на глюкоза в кръвта на гладно. Повечето от тези високи стойности са наблюдавани или на първия ден след трансплантацията, когато пациентите са получавали високи дози кортикостероиди или при болни с диабет.



Смърт, настъпила в първите шест месеца след трансплантацията, се съобщава при 3,4% в групата с плацебо и при 0,6% от лекуваните със Zenарак. Смъртността за дванадесет месечен период е била 4,4% в групата с плацебо и 1,5% в групата със Zenарак.

Инфекции, включително вирусни инфекции, гъбични инфекции, бактериемия и септицемия и пневмония, са наблюдавани при 72% от групата с плацебо и при 68% от пациентите, лекувани със Zenарак. Видът на инфекциите е подобен и при двете групи. Инфекциите, причинени от цитомегаловирус, са били 16% в групата с плацебо и 13% в групата със Zenарак.

Пост-трансплантационните лимфопролиферативни заболявания са били с честота под 1% и в двете групи.

В редки случаи са били наблюдавани тежки реакции на свръхчувствителност при приложението на Zenарак (виж 4.4 "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

Деца: най-често срещаните нежелани лекарствени реакции при деца били: повишаване на кръвното налягане (53%), постоперативна (посттравматична) болка (45%), диария (43%), и повръщане (32%). Честотата на дехидратация и хипертензия е била по-висока в детската възраст отколкото при възрастни пациенти.

4.9 Предозиране

Не е определена максималната поносима доза при пациенти, а при животни, третирани със Zenарак, не е било възможно да се достигне такава доза. На пациенти с костно-мозъчна трансплантация е прилагана доза от 1,5 mg/kg без поява на нежелани реакции. При проучване токсичността на еднократна доза на мишки е прилагана доза от 125 mg/kg венозно, без да са наблюдавани данни за токсичност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Фармакотерапевтична група: селективен имunosупресор
АТС код: L04AA08

5.1 Фармакодинамични характеристики

Клинична фармакология

Zenарак съдържа daclizumab, рекомбинантно, хуманизирано IgG1 анти-Tac антияло. Действа като антагонист на рецептора на интерлевкин-2 (IL-2). Daclizumab се свързва високо специфично с алфа- или Tac-субединицата на високо афинитетния IL-2 рецепторен комплекс, експресиран върху



активирани Т клетки. Прилагането на Zenарax потиска IL-2-медираното активиране на лимфоцити, представляващо критична верига от клетъчния имунен отговор при отхвърляне на алотрансплантати. В препоръчаните дози при повечето пациенти daclizumab насища Tас рецепторите за около 90 дни. Антитела към daclizumab се развиват в приблизително 9% от лекуваните в клинични изпитвания със Zenарax пациенти, но те не повлияват ефективността, безопасността, серумните нива на daclizumab или някой друг клинично значим параметър. Не се установяват съществени промени в броя или клетъчния фенотип на циркулиращите лимфоцити, с изключение на очаквания преходен спад в броя на Tас положителните клетки.

Комбинирана терапия при пациенти с бъбречна алоприсадка

В фаза III на клинично проучване Zenарax е бил добавен към стандартна имunosупресивна схема на лечение с cyclosporine (5 mg/kg), кортикостероиди (prednisone или methylprednisone), с или без добавяне на azathioprine (4 mg/kg).

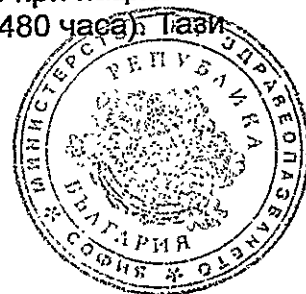
Zenарax в сравнение с плацебо значимо намалява честотата на остро отхвърляне на бъбречната алоприсадка до шестия месец след трансплантацията, което е потвърдено чрез биопсия. Времето до отхвърлянето също се увеличава значимо. Не е наблюдаван rebound ефект на отхвърляне.

В фаза III на клинично изпитване за изследване на безопасността, базирано на дванадесет месечната преживяемост, преживяемостта в групата със Zenарax е била 99% в сравнение с 95% в групата с плацебо.

5.2 Фармакокинетична характеристика

В клинични проучвания при пациенти с алогенна бъбречна присадка, лекувани със Zenарax в доза 1 mg/kg през 14 дни до общо 5 дози, средната максимална серумна концентрация се повишава между първата (21 ± 14 $\mu\text{g/ml}$) и петата доза (32 ± 22 $\mu\text{g/ml}$). Най-ниската серумна концентрация преди петата доза е била $7,6 \pm 4$ $\mu\text{g/ml}$. За насищане на IL-2 рецепторите са необходими серумни нива от 0,5 до 0,9 $\mu\text{g/ml}$, а за потискане на IL-2 – медираната биологична активност – серумни нива от 5-10 $\mu\text{g/ml}$. Препоръчаната схема на лечение поддържа при по-голямата част от пациентите серумни нива, осигуряващи насищане на IL-2R алфа рецепторите върху активираните Т-лимфоцити за повече от 90 дни след трансплантацията. Първите три месеца след трансплантацията са най-критичният период за поява на реакция на остро отхвърляне.

Установеното време на полуелиминиране на daclizumab при пациенти с бъбречна алоприсадка е между 270 и 919 часа (средно 480 часа). Тази



продължителност е еквивалентна на установената за човешки IgG, което е свързано с хуманизирането на белтъка.

Фармакокинетичните анализи показват, че системният клирънс на daclizumab се влияе от телесното тегло, възрастта, пола, протеинурията, расата.

Идентифицираното влияние на телесното тегло върху системния клирънс подкрепя подхода за дозиране на Zenarax на основата на mg/kg телесно тегло. Препоръчаната схема на дозиране поддържа ниво на медикамента в границите на 30% от референтното ниво за групи пациенти с различна демографска характеристика. Не се налага корекция на дозата във връзка с другите установени фактори (пол, протеинурия, раса и възраст) при болни с бъбречна алотрансплантация.

Фармакокинетика при деца: Предварителните фармакокинетични резултати от проведено клинично изпитване с 30 болни в детска възраст показват, че серумните нива на daclizumab са сравними с тези при възрастни пациенти след трансплантация, при еднаква схема на дозиране. Тас-субединицата на IL-2 рецептора се насища веднага след прилагането на първата доза от 1,0 mg/kg daclizumab, като насищането се запазва не по-малко от три месеца след трансплантацията. Насищането на Тас-субединицата на IL-2 рецептора при възрастни, получаващи същата схема на дозиране, е аналогично.

Няма взаимодействия на фармакокинетично ниво между Zenarax и микофенолова киселина, активния метаболит на mycophenolate mofetil (CellCept).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Daclizumab бил понесен добре след еднократно, венозно болус или подкожно приложение, в дози от 50 до 150 mg/kg на мишки, плъхове, и зайци, а след двадесет и осем дневно приложение и на маймуни в доза 15 mg/kg. Една от 18 маймуни развила анафилактична реакция към daclizumab. Били са поддържани измерими серумни нива, с изключение на 2 от осемнадесетте маймуни, които развили анти-daclizumab антитела. Няма неспецифично свързване на Daclizumab, което личи от липсата на кръстосана реактивност in vitro между Daclizumab и замразени срези от 28 човешки органа, при концентрации до 56 mg/ml. Daclizumab не е генотоксичен при стандартните проучвания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Списък на помощните вещества



Polysorbate 80
Sodium chloride
Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Hydrochloride acid
Sodium hydroxide
Water for injections

Несъвместимости

Няма наблюдавана несъвместимост между Zenарах и торбичките от поливинил хлорид или системите за инфузия.

6.2 Стабилност

18 месеца

6.3 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява при температура 2-8 °C

Да не се замразява.

Флаконите да се съхраняват на тъмно.

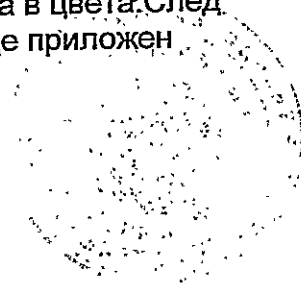
Химична и физична стабилност на разтвора е наблюдавана за 24 при 2 до 8°C или за 4 часа, при стайна температура. Разреденият разтвор би следвало да бъде използван веднага. Разтворът с лекарственото средство не се съхранява след разреждането, като самото разреждане трябва да се извърши при асептични условия.

6.4 Природа и съдържание на контейнера

Zenарах, 25 mg (в 5 ml), предлага се в стъклени флакони, в опаковки по един или три флакона.

6.5 Инструкции за употреба

Zenарах не е предназначен за директно инжектиране. Трябва да се разреди с 50 ml 0,9% физиологичен разтвор, преди да се приложи венозно на пациентите. Когато се приготвя разтвора не трябва да се разклаща инфузионната торбичка, а само леко да се обърне, за да се избегне образуването на пяна. Следва да се съблюдава стерилност при приготвяне на разтвора, тъй като лекарството не съдържа антиминобен агент. Zenарах представлява безцветен разтвор, предлаган като флакон за еднократна употреба, като неизползваната част трябва да се изхвърли. Парентерално прилаганите лекарства трябва да бъдат проверявани визуално преди въвеждането им дали съдържат частици или има промяна в цвета. След като бъде приготвен инфузионния разтвор трябва да бъде приложен



венозно веднага. Ако се налага да се съхранява по-дълго (до 24 часа), инфузионния разтвор трябва да се съхранява в хладилник ,при температура 2-8°C. Други лекарствени средства или субстанции не трябва да се добавят или инфузират през същата система.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

F.Hoffmann- La Roche Ltd, Basel, Switzerland

8. НОМЕРА В ОБЩЕСТВЕНИЯ РЕГИСТЪР ЗА МЕДИЦИНСКИ ПРОДУКТИ

20000185

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

05.06.2000

10.ДАТА НА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

март 2002

