

1. **НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zenarax, 5 mg/ml концентрат за разтвор за инфузия

2. **КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Daclizumab*5 mg в 1 ml инфузия

Един флакон от 5 мл съдържа 25 mg daclizumab* (5 mg/ml)

*рекомбинантно хуманизирано IgG1 анти-Tac антитяло, произведено чрез рекомбинантна ДНК технология в NSO миеломна клетъчна линия на мишки при използване на система на експресия (NS_GSO) с глутамин синтетаза (GS).

За помощните вещества виж 6.1.

3. **ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Концентрат за инфузионен разтвор

4. **КЛИНИЧНИ ДАННИ**

4.1 **Терапевтични показания**

Zenarax е показан за профилактика на остро органно отхвърляне при пациенти с бъбречна алогенна трансплантация *de novo* и трябва да се използва едновременно с имunosупресивни схеми на лечение, включващи cyclosporine и кортикостероиди, при пациенти, които не притежават висок имунитет.

4.2 **Дозирание и метод на приложение**

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

Препоръчаната доза Zenarax при възрастни и деца 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 трябва да се прилага в периода от 24 часа преди трансплантацията. Всяка следваща доза трябва да се прилага през интервал от 14 дни, до общо пет дози.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 1-11692/24.10.05

688 / 12.07.05 *Мещу*



Приложение при пациенти в напреднала възраст

Опитът с Zenарax 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 различна дозировка 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 Zenарax при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

4.3 Противопоказания

Zenарax е противопоказан при пациенти с установена свръхчувствителност към daclizumab или към някое от помощните вещества на този продукт (виж раздел 6.1 "Списък на помощните вещества").

Zenарax е противопоказан по време на бременност и кърмене.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

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

Могат да се получат анафилактични реакции след прилагане на протеини. Тежки реакции на свръхчувствителност след приложение на Zenарax са съобщавани рядко. Клиничните прояви на тези реакции включват хипотония, тахикардия, хипоксия, диспнея, хрипове, оток на ларинкса, белодробен оток, зачервяване на кожата, профузно изпотяване, повишаване на температурата, обрив и сърбеж. Поради това би трябвало да има на разположение за незабавно приложение лекарства за овладяване на тежки реакции на свръхчувствителност.

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



наблюдавани случаи на лимфопролиферативни заболявания или опортюнистични инфекции.

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

В едно едноцентрово рандомизирано, контролирано клинично изпитване при реципиенти със сърдечна трансплантация с цел сравнение на Zenарax с плацебо всеки продукт е бил прилаган в комбинация с mycophenolate mofetil (CellCept 1.5 g два пъти дневно), cyclosporine и кортикостероиди. Сред пациентите, получавали Zenарax, са наблюдавани повече инфекции, свързани със смърт. На първата година след трансплантацията 14 от 216 пациенти (6.5%), получавали Zenарax, и 4 от 207 (1.9%) от болните, получавали плацебо, са умрели от инфекция. Разликата е 4.6% (95% интервал на доверителност: 0.3%, 8.8%). От тези 14 пациенти със Zenарax, 4 са умрели след повече от 90 дни след получаване на последната доза Zenарax, което прави възможността Zenарax да играе някаква роля в инфекцията, свързана със смърт, малко вероятна. Като цяло, приложението на лечение с поликлонални антилимфоцитни антитела (ОКТ3, АТG, АТGAM) е било подобно при пациенти, които са получавали Zenарax, и болни с плацебо – 18.5% и 17.9% съответно. От 40 пациенти, получавали едновременно Zenарax и антилимфоцитна терапия, обаче 8 (20.0%) са умрели, докато от 37 болни, лекувани с плацебо и антилимфоцитна терапия, са умрели 2 (5.4%). Едновременното приложение на Zenарax и антилимфоцитна терапия в условията на интензивна имunosупресия с cyclosporine, mycophenolate mofetil и кортикостероиди може да бъде фактор, водещ до фатална инфекция.

4.5 Лекарствени взаимодействия или други форми на взаимодействие

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

Следните лекарства, които се прилагат при трансплантации, са изпитвани в клинични изпитвания със Zenарax, 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

Zenарax е противопоказан по време на бременност и лактация. Поради неговия имunosупресивен ефект, той оказва потенциално вредни ефекти върху хода на гестацията и кърмачето, изложено на daclizumab чрез майчиното мляко.



Жени в детородна възраст трябва да използват ефективен контрацептивен метод по време на лечение със Zenарак и да продължават да го прилагат за още 4 месеца след получаване на последната доза Zenарак.

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 Zenарак.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на Zenарак 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 mусorphenolate mofetil. Честотата и видът на нежеланите събития са били подобни при пациентите с плацебо и със Zenарак. 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 Zenарак.

Хуманизирано анти-TAC (Ro 24-7375)

Профилактика на отхвърляне при 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
Повръщане	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 заздравяване на рани без инфекция	10	12
Акне	7	9
Сърбеж	6	4
Психиатрични нарушения	29	25
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 = хуманизирано анти-ТАС		

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, 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 Zenарак. Прибавянето на Zenарак 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 Zenарак.

Хипергликемия: Няма разлика в резултатите от хематологичните и биохимичните лабораторни тестове с отклонения между групите с плацебо и Zenарак с изключение на кръвната глюкоза на гладно. Кръвната глюкоза на гладно е била измервана при малък брой пациенти с плацебо и със Zenарак. Общо 16% (10 от 64 болни) в групата с плацебо и 32% (28 от 88 болни) от лекуваните със Zenарак 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



Zenарах. Смъртността за дванадесет месечен период е била 4,4% в групата с плацебо и 1,5% в групата със Zenарах.

Инфекции, включително вирусни инфекции, микотични инфекции, бактериемия, септицемия и пневмония, са наблюдавани при 72% от групата с плацебо и при 68% от пациентите, лекувани със Zenарах. 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 Zenарах.

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

Деца: Доказано е, че профилът на безопасност при употребата на Zenарах при деца е сравним с този при възрастните пациенти. Следните нежелани събития обаче са възниквали по-често при деца: диария (41%), постоперативна болка (38%), фебрилитет (33%), повръщане (33%), хипертония (28%), сърбеж (21%) и инфекции на горните дихателни пътища (20%) и на пикочните пътища (18%).

4.9 Предозиране

Не е определена максималната поносима доза при пациенти, а при животни, третирани със Zenарах, 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 при еднократно дозиране на мишки е прилагана доза от 125 mg/kg венозно, без да са наблюдавани данни за токсичност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група: селективен имуносупресор
АТС код: L04AA08

5.1 Фармакодинамични свойства

Клинична фармакология

Zenарах съдържа daclizumab, рекомбинантно, хуманизирано IgG1 анти-Tac антитяло. 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, като инхибира свързването и биологичната активност на IL-2. Прилагането на Zenарах потиска IL-2-медираното активиране на лимфоцити, представляващо критичен път от клетъчния имуноен отговор при отхвърляне на алотрансплантати. В препоръчаните дози при повечето



пациенти daclizumab насища Tас рецепторите за около 90 дни. Антитела към daclizumab са се развили при приблизително 9% от пациентите, лекувани в клиничните изпитвания със Zenарах, но те изглежда не са повлияли ефективността, безопасността, серумните нива на daclizumab или някой друг изследван клинично значим параметър.

Не са установени 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

При клинични проучвания фаза III Zenарах е бил добавен към стандартна имunosупресивна схема на лечение с cyclosporine (5 mg/kg) и кортикостероиди (prednisone или methylprednisone), с или без добавяне на azathioprine (4 mg/kg).

Двете клинични изпитвания са показали статистически значимо превъзходство над плацебо при намаляване честотата на остро отхвърляне на бъбречната алоприсадка до шестия месец след трансплантацията, което е потвърдено чрез биопсия. При обобщените данни разликата в остро отхвърляне, потвърдено чрез биопсия, е останала статистически значима една година след трансплантацията (43% в сравнение с 28%). Честотата на преживяемост три години след трансплантацията е била значимо по-висока сред болните, които не са получили остро отхвърляне през първата година след трансплантацията (n=345) в сравнение с получилите остро отхвърляне през първата година след трансплантацията (n=190), независимо от лечението. Разликата в преживяемостта три години след трансплантацията е била значима между групата с плацебо и daclizumab в клиничното изпитване с два имunosупресора (88% срещу 96%; p = 0.017), но не и в клиничното изпитване с три имunosупресора (94% срещу 92%).

Бъбречната функция, оценена чрез серумния креатинин и степента на гломерулната филтрация (GFR), е била подобна в двете групи на третата година след трансплантацията.

Благоприятният ефект на профилактиката със Zenарах върху честотата на остро отхвърляне след бъбречна трансплантация не е бил свързан с нежелани клинични последици, включително развитие на посттрансплантационно лимфопролиферативно заболяване, три години след трансплантацията.

5.2 Фармакокинетични свойства

В клинични проучвания при пациенти с алогенна бъбречна присадка, лекувани със Zenарах в доза 1 mg/kg през 14 дни до общо 5 дози, средната максимална серумна концентрация се е повишила между първата (21 ± 14



$\mu\text{g/ml}$) и петата доза ($32 \pm 22 \mu\text{g/ml}$). Най-ниската серумна концентрация преди петата доза е била $7,6 \pm 4,0 \mu\text{g/ml}$. 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.

Изчисленото терминално 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, която варира от 432 до 552 часа (средно 480 часа). Това се отдава на хуманизирането на белтъка.

Популационният фармакокинетичен анализ е показал, 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 Zenарax въз основа на mg/kg телесно тегло. Препоръчаната схема на дозиране поддържа експозицията на медикамента в границите на 30% от референтната експозиция за групи пациенти с широка гама демографска характеристика. Не се налага корекция на дозата във връзка с другите установени фактори (пол, протеинурия, раса и възраст) при болни с бъбречна алотрансплантация.

Деца: Фармакокинетичните и фармакодинамичните свойства са били оценявани при 61 деца, лекувани с 1 mg/kg Zenарax интравенозно през 14 дни до общо 5 дози. Максималните серумни концентрации (максимум \pm SD) са се повишили между първата доза ($16 \pm 12 \mu\text{g/ml}$) и петата доза ($21 \pm 14 \mu\text{g/ml}$). Средната минимална серумна концентрация преди петата доза е била $5,0 \pm 2,7 \mu\text{g/ml}$. Тас-субединицата на IL-2 рецептора се е наситила веднага след прилагането на първата доза от 1,0 mg/kg daclizumab, като насищането се е запазило за не по-малко от три месеца след трансплантацията. Насищането на Тас-субединицата на IL-2 рецептора при възрастни, получаващи същата схема на дозиране, е било подобно.

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

5.3. Предклинични данни за безопасност



Daclizumab е 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 28-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 бил генотоксичен при стандартните тестове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Списък на помощните вещества

Polysorbate 80
Sodium chloride
Sodium dihydrogen phosphate anhydrous
Disodium phosphate anhydrous
Hydrochloric acid, concentrated
Sodium hydroxide
Water for injections

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

2 години

Препоръчва се незабавна употреба на продукта след разреждане. Доказана е химичната и физичната стабилност на разтвора в продължение на 24 часа при 2 до 8°C или за 4 часа на 25°C. От микробиологична гледна точка обаче разреденият разтвор би следвало да се използва веднага. Продуктът не е предназначен да се съхранява след разреждане, освен ако разреждането не се извърши при контролирани и валидирани асептични условия. Ако той не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употребата му са отговорност на потребителя.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

- Да се съхранява в хладилник (2-8°C).
- Да не се замразява.



- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5. Естество и съдържание на опаковката

5 ml във флакони (стъкло тип I). Опаковки по един или три флакона.

6.6. Инструкции за употреба

Zeparah HE е предназначен за директно инжектиране. Той трябва да се разрези 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 антимикубно средство. Zeparah представлява безцветен разтвор, предлаган във флакон за еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Парентерално прилаганите лекарства трябва да се проверяват визуално преди въвеждането им за наличие на твърди частици или промяна на цвета. След като бъде приготвен, инфузионният разтвор трябва да се приложи венозно веднага. Ако се разрези асептично, той може да се съхранява в продължение на 24 часа в хладилник при температура 2-8°C.

Други лекарства/ субстанции не трябва да се добавят или вливат едновременно през същата интравенозна система.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

РОШ БЪЛГАРИЯ ЕООД, ул."Бяло поле"16, 1618 София, България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В Р. БЪЛГАРИЯ

20000185

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ

05.06.2000

10. ДАТА НА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

м. март 2002 г.

