

Листовка за пациента

**ATGAM<sup>®</sup>**  
**АТГАМ<sup>™</sup>**

*Globulin antithymocyt 250 mg*



**Моля, прочетете внимателно настоящата листовка преди да започнете приемането на това лекарство.**

*Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.*

*Ако имате допълнителни въпроси, моля обърнете се към Вашия лекар.*

*Какво съдържа тази листовка:*

1. Какво е АТГАМ<sup>™</sup> и за какво се използва ?
2. Какво трябва да знаете преди да използвате АТГАМ<sup>™</sup>?
3. Как се прилага?
4. Възможни нежелани реакции.
5. Как да съхранявате АТГАМ<sup>™</sup>?
6. Друга информация.

АТГАМ<sup>™</sup> концентрат за инфузионен разтвор за интравенозно приложение.

Вашето лекарство се казва АТГАМ<sup>™</sup>

**Лекарственото вещество** в АТГАМ<sup>™</sup> е конски антитимуцитен глобулин 250 mg.

Другите съставки са глицин, разтвор на натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина може да са добавени за коригиране на рН, и вода за инжекции.

Притежател на разрешението за употреба: Pharmacia Enterprises S.A., Circuit de la Foire Internationale, Luxembourg

Производител: Pharmacia & Upjohn, 7000 Portage Road, Kalamazoo, 49001 MI, USA

### **КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА АТГАМ<sup>™</sup> И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА**

Като имunosупресор, АТГАМ<sup>™</sup> 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 АТГАМ<sup>™</sup> заедно с конвенционалната имunosупресивна терапия води до отлагане на първия епизод на отхвърляне. Когато АТГАМ<sup>™</sup> 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 АТГАМ<sup>™</sup> 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.

### **КАКВО ТРЯБВА ДА ЗНАЕТЕ ПРЕДИ И ДОКАТО ВЗИМАТЕ АТГАМ<sup>™</sup>**

АТГАМ<sup>™</sup> не трябва да се прилага на пациент, който е имал тежка системна алергична реакция по време на предишна употреба на АТГАМ<sup>™</sup> или други протеини от конски произход.

АТГАМ<sup>™</sup> следва да се прилага само от лекари с опит в имunosупресивната терапия. Пациентите получаващи АТГАМ<sup>™</sup> трябва да се лекуват в болници, оборудвани с адекватна лабораторни и медицински ресурси.



Лечението с АТГАМ™ трябва да бъде преустановено, ако се появи:

#### 1. Анафилаксия

Настоятелно препоръчваме тестване на пациента с кожен тест преди приложението на първата венозна инфузия АТГАМ™ (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, въвеждана 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 бронхоспазъм.

#### 2. Тежка и дълготрайна тромбоцитопения

#### 3. Тежка и дълготрайна левкопения

Тъй като АТГАМ™ е имunosупресор, обикновено даван в комбинация с кортикостероиди и антиметаболити, пациентите трябва да бъдат внимателно мониторирани 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 АТГАМ™ в зависимост от клиничните данни.

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

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

#### Бременни или кърмещи жени

Безопасността и ефективността на АТГАМ™ не са били оценявани при бременни и кърмещи пациентки.

#### Шофиране и работа с машини

Неприложимо.

#### Другите лекарства и АТГАМ™

Пациентите трябва да бъдат мониторирани внимателно по време на терапията с АТГАМ™, особено когато дозата на кортикостероидите или другите имunosупресори се намалява, тъй като могат да се появят някои реакции към АТГАМ™, които са били маскирани до момента.

#### КАК СЕ ПРИЛАГА ВАШЕТО ЛЕКАРСТВО

##### 1. БЪБРЕЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

В клиничните проучвания възрастни пациенти с алогенна бъбречна трансплантация са получавали АТГАМ™ в дозировка 10 до 30 mg/kg телесно тегло дневно. Няколко деца, участвали в проучването са получавали от 5 до 25 mg/kg/дневно. АТГАМ™ е бил използван профилактично с цел да се отложи



настъпването на първия епизод на отхвърляне или по време на първия епизод на отхвърляне. Обикновено, АТГАМ™ се използва едновременно с azathioprine и кортикостероиди (methylprednisolone), които често се прилагат за потискане на имунния отговор. Препоръчителните дозови режими са, както следва:

Профилактика на отхвърляне на алотрансплантанта: 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 АТГАМ™ 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 АТГАМ™ по няколко различни схеми, най-общо от 10 до 20 mg/kg, разпределен в 14 до 21 дози.

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

## ПРИГОТВЯНЕ И ПРИЛОЖЕНИЕ

### 1. Кожен тест

Препоръчително е преди прилагането на първата интравенозна инфузия на АТГАМ™ пациентът да се тества с интрадермална инжекция 0,1 ml АТГАМ™, 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 АТГАМ™. Ако тестването доведе до образуване на папула или еритем с диаметър повече от 10 mm или и двата 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 АТГАМ™.

Преустановете прилагането на АТГАМ™, 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 АТГАМ™ може да предизвика алергични реакции.

### 2. Инструкции при инфузия

- a. АТГАМ™ 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. информацията върху приложените към опаковката филтри - параграф d).
- b. Обърнете надолу бутилката за интравенозно приложение, така че АТГАМ™ да не влиза в контакт с въздуха във вътрешността.

Разтвореният или неразтворен (преди разтваряне) АТГАМ™ 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 АТГАМ™ 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. АТГАМ™ 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 АТГАМ™ 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 АТГАМ™ 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 АТГАМ™ в съдов шънт, артерио-венозна фистула или централен венозен съд с голям дебит през филтъра, приложен към опаковката с размер на порите 1,0 микрон или по-малки.

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

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

- g. По време на вливането на АТГАМ™ 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.

### Предозиране

Поради начина на действие и поради това, че е естествено образуващо се вещество, максималната поносима доза АТГАМ™ 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 АТГАМ™ 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. АТГАМ™ е бил прилаган непрекъснато в продължение на 4 месеца и с прекъсване в продължение на 6 месеца, както на пациенти с трансплантираност, така и на пациенти с лимфом без да се появят белези на токсичност.

### ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Първоначалният опит с АТГАМ™ е бил при пациенти с алогенна бъбречна трансплантираност, 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 АТГАМ™ 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 тромбофлебит. 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 епидермална 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, тромбофлебит, 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, хемолиза или хемолитична анемия, вирусен хепатит, прилошаване, увеличен бъбрек или руптура на бъбрека, парестезии и тромбоза на бъбречна артерия.

## **КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ АТГАМ™**

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.

Да се съхранява далеч от достъпа на деца.

Не трябва да използвате продукта след изтичането на срока му на годност, който е отбелязан върху опаковката и етикета на флакона.

## **ДРУГА ИНФОРМАЦИЯ**

За всяка допълнителна информация за този продукт, моля обърнете се към Вашия лекуващ лекар или към локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

*Дата на последна редакция на листовката:*

