

Дата введения 27 января 2006 г.
Приказ Федеральной службы по
надзору в сфере здравоохранения и
социального развития
от 27.01.06 № 06изм-Пр-рег./06

ИНСТРУКЦИЯ

**по медицинскому применению препарата ЗЕНАПАКС (ZENAPAX®)
(информация для специалистов)**

Регистрационный номер: П №013169/01 от 10.10.2003

**Торговое название препарата:
ЗЕНАПАКС (ZENAPAX®)**

**Международное непатентованное название:
даклизумаб (daclizumab)**

Лекарственная форма
концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав и форма выпуска

Один флакон с 5 мл концентрата содержит:

даклизумаб 25 мг

Наполнители: полисорбат 80, натрия хлорид, натрия фосфат однозамещенный (натрия гидрофосфат), натрия фосфат двузамещенный (натрия дигидрофосфат), кислота хлористоводородная, гидроокись натрия, вода для инъекций

Описание

Прозрачная или слегка опалесцирующая бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Иммунодепрессивное средство

Код АТХ [L04AJ08]

Фармакологическое действие

Даклизумаб - рекомбинантные гуманизированные (90% аминокислотной последовательности в молекуле соответствует IgG человека, 10% - IgG мыши) антитела IgG₁ (анти-Tac), действующие как антагонисты рецепторов к интерлейкину-2 (ИЛ-2). Даклизумаб с высокой специфичностью связывается с альфа-субъединицей (Tac) высокоаффинного рецепторного комплекса ИЛ-2 (который экспрессируется на активированных Т-клетках). Назначение Зенапакса угнетает опосредованную ИЛ-2 активацию лимфоцитов - крайне важное звено патогенеза иммунной реакции, лежащей в основе отторжения трансплантата.

В рекомендованных дозах даклизумаб насыщает рецепторную субъединицу Тас на срок около 90 дней у большинства больных. В клинических исследованиях антитела к даклизумабу появлялись примерно у 9% больных, получавших Зенапакс, однако они не изменяли эффективность, безопасность, сывороточные концентрации даклизумаба или какие-нибудь другие клинически значимые параметры.

Выраженных изменений числа циркулирующих лимфоцитов или фенотипов клеток, за исключением вполне ожидаемого транзиторного уменьшения Тас-положительных клеток, не обнаруживалось. Зенапакс достоверно уменьшает частоту подтвержденного гистологически острого отторжения почечного аллотрансплантата на протяжении 6 месяцев после пересадки. Он также значительно удлиняет время до первого эпизода отторжения. Увеличения частоты отторжения после отмены препарата (“ребаунд-синдрома”) не отмечалось.

Выживаемость больных, получавших Зенапакс, через 6 и 12 месяцев после трансплантации существенно выше по сравнению с таковой в группе, получавшей плацебо.

Необходимость в антилимфоцитарной терапии по поводу острого отторжения трансплантата при лечении Зенапаксом возникала у меньшего числа больных.

Фармакокинетика

У больных, перенесших аллогенную пересадку почки и получавших Зенапакс в дозе 1 мг/кг через каждые 14 дней (всего 5 инфузий), при последнем (пятом по счету) введении препарата отмечалось повышение средних максимальных концентраций в сыворотке (\pm стандартное отклонение) (32 ± 22 мкг/мл) по сравнению с таковыми после первого введения (21 ± 14 мкг/мл). Минимальные концентрации в сыворотке (среднее \pm стандартное отклонение) перед пятым введением препарата составили 7.6 ± 4.0 мкг/мл. Для полного насыщения рецепторов к ИЛ-2 необходимы сывороточные концентрации препарата от 0.5 до 0.9 мкг/мл, а для подавления опосредованной ИЛ-2 биологической активности - от 5 до 10 мкг/мл. У большинства больных рекомендованный режим дозирования даклизумаба позволяет поддерживать сывороточные концентрации, достаточные для насыщения альфа-рецепторов к ИЛ-2 в течение более 90 дней после трансплантации, то есть на важном в отношении острого отторжения этапе посттрансплантационного периода.

Период полувыведения даклизумаба у больных с почечным аллотрансплантатом колеблется от 270 до 919 часов (средний - 480 часов), что эквивалентно периоду полувыведения IgG человека. Это обусловлено гуманизацией белка, т.е. комбинацией, определяющих комплементарность регионов мышинных анти-Тас антител с рамочными и константными регионами IgG₁ человека.

На системный клиренс даклизумаба влияет масса тела, возраст, пол, раса и наличие протеинурии. Поскольку, установлено, что системный клиренс препарата зависит от массы тела, его дозирование следует проводить из расчета “мг на кг массы тела”. Рекомендованный режим дозирования обеспечивает экспозицию препарата в пределах 30% от стандартной экспозиции в группах больных с самыми разными демографическими характеристиками. У больных с почечным трансплантатом корректировать дозу Зенапакса в зависимости от других выявленных факторов (пола, протеинурии, расы и возраста) не требуется.

Фармакокинетика в особых группах

Дети. Предварительные результаты фармакокинетического исследования у 30 детей указывают на то, что концентрации даклизумаба в сыворотке у детей сопоставимы с таковыми у взрослых пациентов, перенесших трансплантацию, и получающих препарат в том же режиме дозирования. Тас-субъединицы рецепторов к ИЛ-2 насыщались сразу же после первого введения препарата в дозе 1.0 мг/кг и оставались в состоянии насыщения не менее трех первых месяцев после трансплантации. Насыщение Тас-субъединиц рецептора к ИЛ-2 было таким же, как у взрослых больных при том же режиме дозирования.

Показания

Профилактика острого отторжения органа у больных, перенесших трансплантацию почки. Препарат применяется в рамках иммуносупрессивной терапии вместе с циклоспорином и глюкокортикостероидами.

Противопоказания

Гиперчувствительность к даклизумабу или любому из компонентов препарата.

Способ применения

Рекомендованная доза Зенапакса составляет 1 мг/кг. Раствор Зенапакса в объеме, содержащем нужную дозу, доводится до 50 мл стерильным 0.9% раствором натрия хлорида и вводится внутривенно за 15 минут. Препарат можно вводить в периферическую или центральную вену.

Первое введение Зенапакса должно осуществляться за 24 часа до трансплантации. Вторая и каждая последующая дозы препарата вводятся с интервалами 14 дней, в общей сложности - 5 доз. Время введения последующих доз не должно отклоняться от запланированного более, чем на один день в ту или другую сторону.

Особые указания по дозированию

Коррекции дозы у больных с *тяжелой почечной недостаточностью* не требуется.

Данных по дозированию у больных с *тяжелым поражением печени* нет.

Предварительные результаты исследования по безопасности и фармакокинетике у детей свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости Зенапакса у *детей* при его введении в установленном режиме дозирования.

Опыт применения Зенапакса у *больных пожилого и старческого возраста* (старше 65 лет) ограничен из-за небольшого количества пересадок, выполняемых пациентам этой возрастной группы.

Инструкции по обращению с препаратом

Зенапакс не предназначен для введения в неразведенном виде. Перед внутривенным введением его следует развести в 50 мл стерильного 0.9% раствора натрия хлорида. Смешивая растворы, нельзя встряхивать флакон во избежание пенообразования; для растворения его нужно осторожно переворачивать. Необходимо принять меры для обеспечения стерильности приготовленного разведенного раствора, поскольку препарат не содержит antimicrobial консервантов или бактериостатиков. Зенапакс, приго-

товленный для в/в введения, представляет собой бесцветный раствор в одноразовом флаконе, неиспользованный остаток препарата нужно вылить. Перед введением парентеральные препараты необходимо осмотреть на предмет наличия механических примесей и изменения окраски.

После приготовления инфузионного раствора его нужно ввести внутривенно не позже, чем через 4 часа. Если раствор нужно хранить дольше, его следует хранить в холодильнике при температуре 2-8°C, но не более 24 часов.

Добавлять к приготовленному раствору Зенапакса другие препараты или вводить их одновременно через ту же инфузионную систему нельзя.

Побочные явления

Зенапакс не обладает явной токсичностью. Профиль токсичности других иммунодепрессантов (циклоспорина и кортикостероидов, в том числе, с подключением азатиоприна или мофетила микофенолата) при одновременном применении Зенапакса такой же как при одновременном назначении плацебо.

Данные по безопасности Зенапакса по сравнению с плацебо и на фоне приема циклоспорина и кортикостероидов приведены ниже.

Нежелательные явления отмечались у 95% больных из группы плацебо и 96% больных из группы, получавшей Зенапакс. Нежелательные явления послужили причиной выбывания из исследований у 8.5% больных из групп плацебо и у 8.6% больных из групп Зенапакса.

Тяжелые нежелательные явления были зарегистрированы у 44% больных в группах плацебо и у 40% больных в группе Зенапакса.

Летальные исходы в первые 6 месяцев после трансплантации имели место у 3.41% больных, получавших плацебо, и у 0.6% больных, получавших Зенапакс. Смертность через 12 месяцев составила 4.4% в группе плацебо и 1.5% в группе Зенапакса.

Наиболее распространенными нежелательными явлениями были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, которые с одинаковой частотой отмечались как в группе Зенапакса (67%), так и в группе плацебо (68%).

Частота и типы нежелательных явлений в группах плацебо и Зенапакса были одинаковыми.

Ниже приводятся явления, отмечавшиеся при лечении Зенапаксом у $\geq 5\%$ больных.

Желудочно-кишечный тракт: запор, тошнота, диарея, рвота, боли в животе, диспепсия, вздутие живота, боли в эпигастрии.

Центральная и периферическая нервная система: тремор, головные боли, головокружение, бессонница.

Мочевыводящие пути: олигурия, дизурия, некроз канальцев почек.

Организм в целом: боли в грудной клетке, лихорадка, слабость, отеки.

Сердечно-сосудистая система: повышение и снижение АД, тахикардия, кровотечения, тромбоз.

Органы дыхания: одышка, отек легких, кашель.

Кожа и ее придатки: плохое заживление ран, акне.

Костно-мышечная система: боли в костях и мышцах, боли в пояснице.

Система кроветворения и лимфатическая: лимфоцеле.

Нежелательные явления, которые отмечались у 2-5% больных, получавших Зенапакс.

Желудочно-кишечный тракт: метеоризм, гастрит, геморрой.

Нарушения обмена веществ и питания: задержка жидкости, сахарный диабет, обезвоживание.

Мочевыводящие пути: поражение почек, гидронефроз, кровотечения из мочевых путей, почечная недостаточность, задержка мочи.

Организм в целом: озноб, общая слабость, анафилактические реакции.

Центральная и периферическая нервная система: судороги в ногах, ощущение покалывания, депрессия, тревога.

Органы дыхания: ателектаз, застойные явления в легких, фарингит, ринит, гипоксия, хрипы, плевральный выпот.

Кожа и ее придатки: зуд, гирсутизм, сыпь, потливость; реакции в месте инъекции.

Костно-мышечная система: боли в суставах.

Органы чувств: нарушение зрения.

Злокачественные новообразования: через год частота злокачественных новообразований в группе плацебо составила 2.7%, в группе Зенапакса - 1.5%. Включение Зенапакса в схему терапии не увеличивало число посттрансплантационных лимфом, частота которых составила менее 1% как в группе плацебо, так и в группе Зенапакса.

Гипергликемия: отклонения в общем и биохимическом анализе крови при использовании плацебо и Зенапакса встречались с одинаковой частотой, за исключением уровня гликемии натощак (измерялась у небольшого числа больных). Повышение концентрации глюкозы в крови отмечалось у 16% (10 из 64) больных на плацебо и у 32% (28 из 88) на Зенапаксе. Большинство случаев гипергликемии возникло либо в первый день после трансплантации, когда пациенты получали большие дозы глюкокортикостероидов, либо у больных с уже имеющимся сахарным диабетом.

Инфекционная заболеваемость: общая частота инфекций, в том числе, вирусных, грибковых, бактериемии и септицемии, а также пневмонии, при использовании Зенапакса была не больше, чем на плацебо. Виды инфекций в группах Зенапакса и плацебо были одинаковыми. Цитомегаловирусная инфекция развилась у 16% пациентов, получавших плацебо, и у 13% больных, получавших Зенапакс. Одно исключение составили гнойно-воспалительные заболевания подкожно-жировой клетчатки и раневые инфекции, которые отмечались у 4.1% больных в группах плацебо и у 8.4% больных в группах Зенапакса. Через 1 год после пересадки от инфекционных заболеваний погибли 7 больных, получавших плацебо, и лишь 1 пациент, получавший Зенапакс.

Дети. Самыми частыми нежелательными явлениями были артериальная гипертензия (53%), послеоперационные боли (45%), диарея (43%) и рвота (32%). Частота гипертензии и дегидратации у детей была выше, чем у взрослых больных.

Передозировка

Максимально переносимая доза у больных не определялась; при назначении Зенапакса животным такой дозы достичь не удалось. После пересадки костного мозга препарат вводили в дозе 1.5 мг/кг без каких-либо нежелательных явлений. В токсикологическом исследовании с разовым введением препарата мышам в дозе 125 мг/кг никаких признаков токсичности не наблюдалось.

В токсикологическом исследовании с многократным внутривенным введением Зенапакса в дозе 1.5, 5.0 и 15 мг/кг в сутки в течение 28 дней обезьянам *Synomolgus* никаких явлений токсичности не наблюдалось.

Взаимодействия

В клинических исследованиях одновременно с Зенапаксом назначали следующие препараты: циклоспорин, мофетила микофенолат, ганцикловир, ацикловир, такролимус, азатиоприн, антитимоцитарный иммуноглобулин, муромонаб-CD3 (ОКТ3) и глюкокортикостероиды. Каких-либо взаимодействий при этом не отмечалось.

Особые указания

Зенапакс, как белок с иммунодепрессивными свойствами, должен вводиться только в условиях квалифицированного медицинского учреждения. Больных следует информировать о потенциальных преимуществах терапии и степени риска, связанного с назначением иммунодепрессантов.

Тяжелые реакции гиперчувствительности после назначения Зенапакса развиваются редко, однако, при введении препарата наготове нужно иметь все необходимое для их купирования.

У больных, получающих иммунодепрессанты после пересадки органов, повышен риск лимфопролиферативных заболеваний и оппортунистических инфекций. Хотя Зенапакс и является иммунодепрессантом, до настоящего времени увеличения частоты лимфопролиферативных заболеваний или оппортунистических инфекций при его применении не отмечалось.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении иммуносупрессивных препаратов больным старческого возраста.

Опыта назначения повторного или последующих курсов терапии Зенапаксом посттрансплантационным больным нет.

Беременность и лактация

Исследования репродуктивности на животных с применением Зенапакса не проводились. Может ли Зенапакс оказать повреждающее действие на плод при назначении его беременной женщине или повлиять на репродуктивную функцию, неизвестно. Поскольку IgG может проходить через плацентарный барьер, необходимо сопоставлять индивидуальный риск, сопряженный с назначением Зенапакса женщине детородного возраста, с потенциальными преимуществами от использования этого препарата. Женщины детородного возраста должны применять меры контрацепции при лечении Зенапаксом и на протяжении 4 месяцев после его последнего введения.

Попадает ли Зенапакс в грудное молоко, неизвестно. Поскольку с грудным молоком экскретируются многие препараты, а также из-за возможных побочных реакций решение о прекращении кормления грудью или прекращении лечения Зенапаксом должно приниматься с учетом важности препарата для матери.

Форма выпуска и упаковка

По 5 мл препарата во флакон. 1 или 3 флакона вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре 2-8°C. Не замораживать.

Приготовленный разведенный раствор стабилен в течение 24 часов при 2-8°C или в течение 4 часов при комнатной температуре. После приготовления инфузионного раствора его нужно ввести внутривенно не позднее, чем через 4 часа. Если раствор приходится хранить дольше, его следует поместить в холодильник (при 2-8°C), но не более 24 часов.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Производитель

«Ф. Хоффманн - Ля Рош Лтд.», Швейцария

Юридический адрес производителя:

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария
F.Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства в Москве:

125445, Москва, ул.Смольная, д.24Д
Тел. 258-2777, факс 258-2771

Директор ИДКЭЛС, проф.

В.В. Чельцов

Представитель компании

Н. Назарова