

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

### **1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Атгам, 50 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

### **2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: иммуноглобулин антиtimoцитарный лошадиный.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### **3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Препарат Атгам представляет собой прозрачный или слегка опалесцирующий раствор, бесцветный или с розоватым или коричневатым оттенком. При хранении может образоваться небольшой зернистый или хлопьевидный осадок, не влияющий на активность (см. раздел 4.2).

### **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

#### **4.1. Показания к применению**

Пересадка почек: Атгам показан взрослым и детям при пересадке почек для предупреждения и лечения реакции отторжения трансплантата.

Апластическая анемия: Атгам показан взрослым и детям для лечения апластической анемии, которым не показана пересадка костного мозга. При применении в дополнение к стандартной поддерживающей терапии Атгам может вызывать полную или частичную гематологическую ремиссию, а также улучшение выживаемости в случаях с доказанной или подозреваемой иммунной этиологией заболевания.

#### **4.2. Режим дозирования и способ применения**

##### Режим дозирования

Атгам ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ.

Не пригоден к применению препарат в ампулах с нарушенной целостностью, отсутствием

17.05.2023

маркировки, при изменении физических свойств (изменение цвета, наличие посторонних частиц), при истекшем сроке годности, неправильном хранении.

### ***Указания по разведению***

Парентеральные формы препарата следует визуально проверять на наличие взвешенных частиц и изменение цвета перед введением, всякий раз когда это позволяет раствор и флакон. Однако, поскольку Атгам является гаммаглобулиновым препаратом, он может представлять собой прозрачный или слегка опалесцирующий раствор, бесцветный или с розоватым или коричневатым оттенком, а также при хранении может образоваться небольшой зернистый или хлопьевидный осадок.

Для внутривенной инфузии общую суточную дозу препарата Атгам добавляют в раствор для разведения с соблюдением правил асептики. Стерильный раствор препарата Атгам следует развести для внутривенной инфузии в перевернутой бутылке со стерильной жидкостью таким образом, чтобы неразведенный препарат Атгам не вступал в контакт с находящимся внутри воздухом. Концентрация не должна превышать 4 мг/мл. Перемешивают раствор, осторожно покачивая или вращая флакон. Препарат (разбавленный или неразбавленный) не следует встряхивать, поскольку может произойти пенообразование или денатурация белка. Полученный раствор сохраняет физическую и химическую стабильность до 24 часов при условии использования следующих растворителей: 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций; раствор для инъекций, содержащий 5 % декстрозы и 0,225 % хлорида натрия; раствор для инъекций, содержащий 5 % декстрозы и 0,45 % хлорида натрия. Добавление препарата Атгам к раствору декстрозы для инъекций не рекомендуется, поскольку низкая солевая концентрация может вызвать образование осадка. Растворы для инфузий с выраженной кислой реакцией среды могут также привести через некоторое время к физической нестабильности. Перед введением разбавленный препарат должен иметь комнатную температуру. Неиспользованные остатки препарата или отходы материалов следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

### ***Кожные тесты***

Для выявления пациентов с наивысшим риском развития анафилактической реакции перед началом терапии настоятельно рекомендуется проведение кожных тестов. В рамках консервативного традиционного подхода в первую очередь рекомендуется проведение накожного теста (проба с накалыванием): на внутренней стороне предплечья, отступив на 5 см от лучезапястного сустава проводится укол в кожу на глубину 1–1,5 мм через каплю неразведенного препарата. Для этого используют инъекционные иглы для в/к вливаний, имеющие ограничитель глубины, или ланцет для получения капиллярной крови, а также

17.05.2023

специальные prick-ланцеты.

Если через 20 мин после накалывания кожи не происходит образования папулы или волдыря, следует продолжить тестирование путем внутрикожной инъекции: кожу сгибательной поверхности предплечья или на спине обрабатывают 70 % спиртом, после чего туберкулиновым или инсулиновым шприцем вводят 0,02 мл препарата Атгам, разведенного 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций в концентрации 1:1000 (по объему) с одновременной контрольной инъекцией 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций в том же объеме на расстоянии 5 см. Оценка результатов производится через 20 мин. Образование волдыря в месте введения препарата Атгам, диаметром, превышающим на 3 мм и более диаметр волдыря в месте контрольной инъекции с 0,9 % раствора натрия хлорида, а также положительный накожный тест свидетельствуют о повышенной чувствительности к препарату и вероятности развития системной аллергической реакции при внутривенном введении препарата.

Чувствительность и специфичность этого теста клинически не доказаны. Аллергические реакции, такие как анафилактический шок, встречались и у больных с отрицательными кожными тестами. В случае же положительной местной реакции на Атгам следует серьезно рассмотреть возможность альтернативного лечения. Потенциальные преимущества применения препарата и возможный риск должны быть тщательно взвешены. Если при наличии положительного кожного теста принято решение проводить терапию препаратом Атгам, лечение должно осуществляться в условиях, обеспечивающих проведение интенсивной терапии аллергических реакций немедленного типа.

**Системные реакции, такие как генерализованная сыпь, тахикардия, диспноэ, гипотензия или анафилаксия, исключают дальнейшее применение препарата Атгам (см. разделы 4.4, 4.8).**

### ***Введение препарата***

**ВНИМАНИЕ!** Препарат может содержать гранулообразные или хлопьевидные включения.

Для предупреждения попадания их в кровоток введение **всегда** (т.е. вне зависимости от их наличия) следует осуществлять по инфузионной системе **через фильтр** с диаметром пор от 0,2 до 1,0 микрон. Наиболее удобным местом введения является артериовенозный анастомоз или шунт, артериовенозная фистула или центральная вена с высокой скоростью кровотока. Введение в вену с высокой скоростью кровотока сводит к минимуму возможность развития флебитов и тромбоза. Продолжительность введения дозы препарата Атгам должна быть не менее 4 часов. Во время инфузии препарата возле

17.05.2023

кровати больного следует всегда иметь необходимое реанимационное оборудование. Следует постоянно наблюдать за больным на предмет возможных аллергических реакций во время инфузии (см. раздел 4.8).

### ***Реципиенты почечных трансплантатов***

*Предотвращение (профилактика) реакции отторжения трансплантата:* рекомендуемая доза – от 10 до 15 мг/кг в сутки ежедневно в течение 14 дней, затем через день в течение 14 дней, всего 21 доза в течение 28 дней. Первую дозу вводят не ранее чем за 24 ч до или не позднее 24 ч после трансплантации.

*Лечение отторжения:* введение первой дозы при появлении признаков первого приступа отторжения. Рекомендуемая доза 10–15 мг/кг в сутки ежедневно в течение 14 дней. В дальнейшем препарат может вводиться через день до достижения общего количества доз, равного 21.

Обычно Атгам применяется в сочетании с азитиоприном и глюкокортикостероидами, которые наиболее часто используются для подавления иммунной реакции. При повторных применениях препарата Атгам следует быть особенно внимательным и тщательно обследовать больного в отношении симптомов аллергических реакций.

В немногочисленных исследованиях у детей применялась доза от 5 до 25 мг/кг в сутки.

### ***Апластическая анемия***

Рекомендуемая доза составляет 10–20 мг/кг в сутки ежедневно в течение 8–14 дней. Дополнительно препарат может вводиться через день в течение 14 дней до достижения общего количества доз, равного 21. Поскольку при введении препарата Атгам может развиваться тромбоцитопения, больным, получающим этот препарат по поводу апластической анемии, может потребоваться переливание тромбоцитарной массы.

### **Особые группы пациентов**

#### ***Пациенты пожилого возраста (в возрасте 65 лет и старше)***

Подбирать дозу препарата Атгам у пожилых пациентов следует с осторожностью, начиная с самой низкой рекомендованной дозы.

## **4.3. Противопоказания**

Гиперчувствительность к действующему веществу (иммуноглобулину)

17.05.2023

анти timocитарному лошадиному) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Нельзя вводить препарат Атгам пациентам, у которых отмечались тяжелые системные реакции (например, анафилактические реакции) во время предыдущего введения анти timocитарного иммуноглобулина или каких-либо других препаратов лошадиной сыворотки в анамнезе.

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### С осторожностью

*Только для использования в условиях стационара!*

Лечение препаратом Атгам должны осуществлять врачи, имеющие опыт проведения иммунодепрессивной терапии при трансплантации почек или у больных с апластической анемией. Больные, получающие Атгам, должны находиться на лечении в отделениях, оснащенных соответствующим лабораторным и медицинским оборудованием и укомплектованных квалифицированным персоналом.

Лечение препаратом Атгам следует прекратить, если развивается один из следующих симптомов:

1. Анафилаксия (см. разделы 4.8 и 4.2 подраздел «Кожные тесты»).
2. Выраженная и стойкая тромбоцитопения (тромбоциты – ниже 70 000/мм<sup>3</sup>).
3. Выраженная и стойкая лейкопения (лейкоциты – ниже 1 000/ мм<sup>3</sup>).

Так же, как и при применении препаратов, полученных из крови человека, существует возможность передачи возбудителей инфекций.

Поскольку Атгам, как иммунодепрессивный препарат, обычно применяется в сочетании с глюкокортикостероидами и антимаболитами, следует тщательно обследовать больных в отношении лейкопении, тромбоцитопении или сопутствующей инфекции. В некоторых исследованиях отмечено увеличение частоты возникновения цитомегаловирусной инфекции у больных, получавших Атгам. Этот риск может быть уменьшен путем снижения доз других иммунодепрессивных препаратов, назначенных вместе с препаратом Атгам.

В случае присоединения инфекции незамедлительно назначается соответствующее лечение. Принимая во внимание клинические обстоятельства, врач должен решить, стоит ли в этом случае продолжать лечение препаратом Атгам.

У получавших Атгам пациентов с апластической анемией и другими гематологическими патологиями наблюдались отклонения от нормы биохимических показателей функции

печени и почек.

При введении вакцины после иммуноглобулина может наблюдаться недостаточно активная вирусная репликация живых вирусных вакцин и ослабление гуморального иммунного ответа. Живые вирусные вакцины применять через шесть месяцев после завершения терапии внутримышечными иммуноглобулинами и через шесть месяцев после завершения терапии иммуноглобулинами для внутривенного введения.

#### ***Иммуноопосредованные реакции***

В некоторых случаях, на фоне применения антитимоцитарного иммуноглобулина сообщалось о развитии серьезных иммуноопосредованных реакций. Отмечались клинические симптомы анафилаксии, других реакций, связанных с инфузиями, а также симптомы сывороточной болезни. Учитывая механизм действия антитимоцитарного иммуноглобулина, существует потенциальный риск синдрома высвобождения цитокинов. При развитии системных реакций, таких как генерализованная сыпь, тахикардия, диспноэ, артериальной гипотензии или анафилактических реакций, невозможно последующее введение антитимоцитарного иммуноглобулина.

#### ***Применение у пожилых пациентов***

Ограниченный клинический опыт применения препарата Атгам не дает представления о возможных различиях в ответе у пожилых пациентов (в возрасте 65 лет и старше) и более молодых. В целом, дозу препарата следует с осторожностью подбирать у пожилых пациентов, начиная с наименьшей рекомендованной, с учетом более высокой частоты развития нарушений функции печени, почек или сердца, а также других сопутствующих заболеваний или терапии другими препаратами в этом возрасте.

#### ***Использование в педиатрии***

Опыт применения препарата Атгам у детей ограничен. Имеются данные о применении препарата у небольшого количества детей при пересадке почки и у больных апластической анемией в дозах, сопоставимых с таковыми для взрослых.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Поскольку больным, получавшим препарат Атгам, одновременно назначают глюкокортикостероиды или другие иммунодепрессанты, при снижении их дозировки могут проявляться некоторые ранее скрытые реакции на Атгам. В этом случае за пациентами необходимо тщательное наблюдение.

Введение живых вакцин пациентам до, во время и после введения препарата Атгам не

17.05.2023

допускается в связи с возможностью неконтролируемой репликации вируса в организме пациента с ослабленным иммунитетом (см. раздел 4.4).

#### Дети

Опыт применения препарата у детей ограничен.

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### Беременность

Надлежащих и строго контролируемых исследований применения препарата у беременных женщин не проводилось. Неизвестно также, может ли препарат Атгам приводить к повреждению плода при введении препарата беременной женщине или влиять на репродуктивную функцию.

Препарат Атгам следует использовать во время беременности, только если возможная польза от его применения оправдывает потенциальный риск для плода.

#### Лактация

Способность препарата Атгам проникать в женское грудное молоко не установлена. Поскольку многие лекарственные препараты выделяются в женское грудное молоко, а также в связи с потенциальным риском развития серьезных побочных реакций на препарат Атгам у новорожденных и младенцев, находящихся на грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении кормления грудью либо прекращении приема препарата, принимая во внимание важность этого лекарственного препарата для матери.

### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Исследований по влиянию препарата на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводилось. Во время приема препарата Атгам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами в связи с возможностью развития таких побочных реакций, как головокружение, судороги, спутанность сознания, обморок и др.

### **4.8. Нежелательные реакции**

Резюме профиля безопасности

Самыми распространенными побочными эффектами (зарегистрированными более чем у 10 % пациентов) являются тромбоцитопения, лейкопения, сыпь, артралгия, лихорадка и озноб.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице предоставлены нежелательные реакции по системно-органному классам (СОК) и частоте, о которых сообщалось во время клинических исследований или в процессе пострегистрационного применения. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности.

Частота в соответствии с категориями CIOMS III (Совета международных медицинских научных организаций): очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но  $< 1/1\ 000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица побочных реакций

Системно-органный класс	Очень часто ( $\geq 1/10$ )	Часто ( $\geq 1/100$ , но $< 1/10$ )	Нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , но $< 1/100$ )	Редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но $< 1/1\ 000$ )	Очень редко ( $< 1/10\ 000$ )	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Инфекции и инвазии		Инфекция	Простой герпес			Вирусный гепатит*, генерализованная инфекция*, местная инфекция*
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения, лейкопения	Лимфаденопатия				Анемия*, аплазия*, гранулоцитопения*, гемолиз*, гемолитическая анемия*, нейтропения*, панцитопения

Таблица побочных реакций

Системно-органный класс	Очень часто ( $\geq 1/10$ )	Часто ( $\geq 1/100$ , но $< 1/10$ )	Нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , но $< 1/100$ )	Редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но $< 1/1\ 000$ )	Очень редко ( $< 1/10\ 000$ )	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
						*, эозинофилия*
Нарушения со стороны иммунной системы			Сывороточная болезнь, анафилактическая реакция			Васкулит*
Нарушения метаболизма и питания			Гипергликемия			
Психические нарушения			Тревожное возбуждение			
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль, головокружение	Судороги, энцефалит, парестезия			Спутанное сознание*, дезориентация*, дискинезия*, тремор*, обморок*
Нарушения со стороны сердца		Брадикардия, тахикардия				Застойная сердечная недостаточность*, стенокардия
Нарушения со стороны сосудов		Тромбофлебит, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия	Тромбоз почечной артерии, окклюзия подвздошной вены			Тромбоз глубоких вен*, желудочно-кишечное кровоизлияние*
Нарушения со стороны дыхательной		Одышка	Плевральный выпот, спазм гортани, отек			Апноэ*, кашель*, носовое

Таблица побочных реакций

Системно-органный класс	Очень часто (≥ 1/10)	Часто (≥ 1/100, но < 1/10)	Нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100)	Редко (≥ 1/10 000, но < 1/1 000)	Очень редко (< 1/10 000)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
системы, органов грудной клетки и средостения			легких			кровоотечение* , двусторонний экссудативный плеврит
Желудочно-кишечные нарушения		Тошнота <sup>§</sup> , рвота <sup>§</sup> , диарея, боль в верхней части живота	Стоматит, икота <sup>§</sup>			Боль в животе*, желудочно-кишечная перфорация*, боль во рту*, боль в горле*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь	Крапивница <sup>§</sup> , кожный зуд	Ночная потливость, аллергический дерматит, периорбитальный отек, токсический эпидермальный некролиз			
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгия	Боль в спине <sup>§</sup>				Боль в боку*, мышечная ригидность*, миалгия*, боль в конечности*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Протеинурия			Почечная гипертрофия*, острая почечная недостаточность

Таблица побочных реакций

Системно-органный класс	Очень часто (≥ 1/10)	Часто (≥ 1/100, но < 1/10)	Нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100)	Редко (≥ 1/10 000, но < 1/1 000)	Очень редко (< 1/10 000)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
						ть*, разрыв почки*
Общие нарушения и реакции в месте введения	Лихорадка, озноб	Боль в груди <sup>§</sup> , боль в месте инфузии, отек	Общая слабость, дискомфорт			Эритема в месте инфузии*, отек в месте инфузии,* повышенное потоотделение, боль*
Дополнительные методы исследований			Отклонение от нормы биохимических показателей функции почек, отклонение от нормы биохимических показателей функции печени			
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Тромбоз артериовенозной фистулы	Расхождение краев раны			

\* Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

§ Для тех побочных эффектов (§), которые считались как отдельная реакция (например тошнота/рвота), общее количество случаев предполагалось одинаковым для каждого отдельного побочного эффекта.

При развитии побочных эффектов рекомендуется следующее лечение:

1. *Анафилаксия* (не частое, но серьезное осложнение, может развиваться в любой

- момент лечения препаратом Атгам): следует немедленно прекратить инфузию препарата; ввести внутримышечно 0,3–1,0 мл раствора адреналина (1:1 000), применить стероиды, вспомогательную вентиляцию, провести другие реанимационные мероприятия; НЕ ВОЗОБНОВЛЯТЬ лечение препаратом Атгам.
2. *Гемолиз* (обычно определяется лишь лабораторно, клинически выраженные проявления гемолиза встречаются редко): рекомендуется переливание эритроцитарной массы, при необходимости внутривенно вводят маннит, фуросемид, натрия бикарбонат и другие инфузионные растворы; выраженный и непрекращающийся гемолиз требует прекращения лечения препаратом Атгам.
  3. *Тромбоцитопения*: у больных с пересаженной почкой транзиторная, число тромбоцитов обычно возвращается к исходному без прекращения лечения препаратом Атгам; у больных апластической анемией может понадобиться переливание тромбоцитарной массы.
  4. *Респираторный дистресс-синдром* (может быть проявлением анафилактической реакции): следует прекратить инфузию препарата Атгам; если симптомы сохраняются, ввести антигистаминные препараты, адреналин, глюкокортикостероиды или комбинацию этих препаратов.
  5. *Боль в грудной клетке, боку, спине* (может быть проявлением анафилаксии или гемолиза): лечение проводят, как указано выше для гемолиза и анафилаксии.
  6. *Гипотензия* (может свидетельствовать об анафилаксии): следует прекратить инфузию препарата Атгам и при необходимости стабилизировать артериальное давление специальными препаратами.
  7. *Озноб и лихорадка* (наиболее часто встречающиеся явления): Атгам может приводить к высвобождению эндогенных лейкоцитарных пирогенов. Рекомендуется профилактическое и/или терапевтическое применение антигистаминных препаратов, антипиретиков или глюкокортикостероидов.
  8. *Флебит* (может быть вызван инфузией препарата Атгам в периферические вены): следует вводить инфузионный раствор в вены с высокой скоростью кровотока, например артериовенозный анастомоз.
  9. *Зуд и гиперемия кожи* (возможно, являются результатом влияния препарата Атгам на элементы крови): применяют антигистаминные препараты.
  10. *Симптомы, сходные с сывороточной болезнью*: больным апластической анемией назначают глюкокортикостероиды перорально или внутривенно; обычно эти преходящие симптомы разрешаются и длительных осложнений не наблюдается; профилактическое применение глюкокортикостероидов может снизить частоту

17.05.2023

этих реакций.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

#### **Российская Федерация**

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (499) 578-02-20

Эл.почта: [info@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:info@roszdravnadzor.gov.ru)

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

#### **Республика Казахстан**

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова 13 (БЦ "Нурсаулет 2")

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: +7 (7172) 235 135

Эл.почта: [farm@dari.kz](mailto:farm@dari.kz)

<https://www.ndda.kz>

#### **4.9. Передозировка**

Ожидаемая максимально переносимая доза препарата Атгам является индивидуальной в связи с биологическим происхождением препарата. К настоящему времени наибольшая разовая суточная доза препарата, применявшаяся у больного с пересаженной почкой, составляет 7000 мг с введением в концентрации примерно 10 мг/мл в физиологическом растворе, что в семь раз превышало рекомендуемую общую дозу и концентрацию раствора. Введение препарата Атгам данному пациенту не сопровождалось какими-либо признаками острой интоксикации или развитием поздних осложнений.

17.05.2023

Максимальная терапевтическая доза препарата Атгам еще не определена, поэтому точного определения передозировки для препарата не существует. Некоторым больным после пересадки почки вводилось до 50 доз препарата в течение 4 месяцев, другие получали 28-дневный курс из 21 дозы, для лечения острой реакции отторжения требовалось дополнительно три и более курсов лечения. Количество случаев токсических проявлений ни при одной из использованных схем не увеличивалось, однако рекомендуется осуществлять тщательный мониторинг состояния пациентов.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; селективные иммунодепрессанты.  
Код АТХ: L04AA03.

#### Механизм действия

В состав препарата Атгам входят антитела, которые связываются с широким спектром белков на поверхности лимфоцитов. Кроме того, препарат Атгам связывается с гранулоцитами, тромбоцитами, клетками костного мозга. Механизм вызываемой препаратом Атгам иммуносупрессии не установлен. Опубликованные данные свидетельствуют, что в основе механизма действия препарата лежит элиминация циркулирующих лимфоцитов, при этом в наибольшей степени сокращается число Т-лимфоцитов. Элиминация лимфоцитов может быть обусловлена комплемент-зависимым лизисом и/или индуцированным апоптозом. Кроме того, иммуносупрессия может быть опосредована связыванием антител с лимфоцитами, что приводит к частичной активации и индукции анергии Т-лимфоцитов.

Механизм лекарственного действия препарата Атгам при апластической анемии объясняется его иммуносупрессивным действием. Кроме того, Атгам непосредственно стимулирует рост гемопоэтических стволовых клеток и секрецию гемопоэтических факторов роста, таких как интерлейкин-3 и гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор.

#### Фармакодинамические эффекты

##### Иммунологические свойства

Атгам является избирательным иммунодепрессантом, снижающим количество циркулирующих тимусзависимых лимфоцитов, образующих розетки с эритроцитами

17.05.2023

барана. Считается, что это антилимфоцитарное действие отражает изменение функции Т-лимфоцитов, отвечающих за клеточный иммунитет и участвующих в гуморальном иммунном ответе. В дополнение к антилимфоцитарной активности Атгам содержит в небольшой концентрации антитела против других форменных элементов крови. У обезьян *rhesus* и  *cynomolgus* Атгам снижает количество лимфоцитов в тимусзависимых зонах селезенки и лимфатических узлов. При применении препарата вместе с другими иммунодепрессивными средствами, такими как антиметаболиты и глюкокортикостероиды, образование у больного антител к гамма-глобулину лошади незначительно.

### Клиническая эффективность и безопасность

#### *Отторжение почечного трансплантата*

#### *Исследования, проведенные в США*

Эффективность препарата Атгам для лечения острого отторжения аллотрансплантата трансплантата почки оценивалась в ходе трех разных режимов терапии:

- в качестве замены стандартной терапии,
- вместе со стандартной терапией в момент диагностики первого эпизода отторжения трансплантата,
- вместе со стандартной терапией при эпизодах отторжения, устойчивых к терапии стероидами.

Рандомизированное контролируемое исследование применения препарата Атгам в качестве замены стандартной терапии для лечения первого острого эпизода отторжения проводилось в одном центре трансплантации у реципиентов живых родственных почечных аллотрансплантатов. Было исследовано 22 пациента, по 11 в каждой из двух групп терапии [Атгам в сравнении со стандартной терапией (болюсные дозы Solu-Medrol®)]. В этом исследовании эффективность препарата Атгам была сравнима с эффективностью стандартной терапии при остром отторжении аллотрансплантата. У всех 11 пациентов, получавших Атгам, наблюдалось разрешение первого эпизода отторжения трансплантата, по сравнению с 10 из 11 пациентов в группе контроля. Через год функциональная выживаемость трансплантата составила 91 % в группе препарата Атгам (10/11) и 64 % в группе контроля (7/11). Выживаемость пациентов в двух группах терапии была аналогична (11/11 в группе препарата Атгам в сравнении с 10/11 в группе контроля).

Эффект препарата Атгам при введении в сочетании со стандартной терапией во время

17.05.2023

диагностики первого эпизода отторжения изучался в рамках двух различных протоколов на пациентах с трупными и живыми родственными почечными трансплантатами. Результаты этих исследований демонстрируют эффективность введения препарата Атгам дополнительно к стандартной терапии для лечения первого эпизода отторжения трансплантата у получателей аллотрансплантатов почки.

Результаты рандомизированных контролируемых исследований на пациентах с первыми эпизодами острого отторжения аллотрансплантата, не поддающимися лечению традиционной стероидной терапией, продемонстрировали, что Атгам при совместном применении со стандартной терапией обеспечивает более высокую эффективность по сравнению с применением только стандартной терапии.

Эффективность препарата Атгам для купирования острого отторжения почечного аллотрансплантата была продемонстрирована и в других контролируемых исследованиях, проведенных в различных медицинских центрах. В этих исследованиях Атгам вводили в момент диагностирования первого эпизода отторжения трансплантата в дозе 10–15 мг/кг в сутки в течение 14–15 дней, после чего проводилась альтернирующая терапия в количестве 21 дозы за 28 дней.

### **Апластическая анемия**

Применение препарата Атгам для лечения апластической анемии средней или тяжелой степени у пациентов, которым не может быть проведена трансплантация костного мозга, основано на данных трех контролируемых исследований.

Эффективность терапии препаратом Атгам в описанных ниже исследованиях оценивалась по гематологическому ответу и уровню выживаемости (таблица 3).

#### 10–20 мг/кг/сут в течение 8–14 дней

##### *Исследование 1*

В рандомизированном контролируемом исследовании принял участие 41 пациент с умеренной или тяжелой степени апластической анемией в возрасте от 6 до 69 лет, ни один среди которых не являлся кандидатом на пересадку костного мозга. Задачей исследования было определение эффективности препарата Атгам в качестве единственного средства для

17.05.2023

восстановления гематопоеза у пациентов с умеренной или тяжелой апластической анемией. Двадцать один ( $n = 21$ ) пациент в группе терапии препарата Атгам получал 20 мг/кг/сут. в течение 8 дней, при этом пациенты в группе контроля ( $n = 20$ ) проходили наблюдение в течение 3 месяцев. Все пациенты получали преднизон перорально (40 мг/м<sup>2</sup>/сут.), начиная с дня 8, со постепенным снижением дозы в течение 1–2 недель.

Расчетный уровень выживаемости в течение 1 года составил 62 % для всех 32 пациентов, получавших препарат Атгам. Уровень выживаемости в течение 2 лет среди ответивших на лечение препаратом Атгам пациентов составил 100 % [17 из 32 пациентов (53 %) по сравнению с 14 % для пациентов без ответа на лечение].

У всех пациентов, получавших препарат Атгам, наблюдалась лихорадка, озноб и эритематозная или уртикарная сыпь. Количество тромбоцитов при инфузии препарата Атгам снизилось, в связи с чем потребовалась ежедневная трансфузия тромбоцитов. У всех пациентов отмечалась сывороточная болезнь в период с 6 по 18 день после начала инфузии препарата Атгам, которая хорошо купировалась стандартными средствами терапии. У трех пациентов наблюдалась преходящая артериальная гипотензия.

## *Исследование 2*

Рандомизированное двойное слепое, плацебо-проспективное контролируемое исследование было проведено для сравнения безопасности и эффективности препарата Атгам и иммунодепрессивной терапии андрогенным препаратом (оксиметолон; ОХУ) с комбинацией препаратом Атгам, андрогенным препаратом (ОХУ) и инфузии НЛА несовместимого костного мозга пациентам с тяжелой апластической анемией, которые не являлись кандидатами на трансплантацию костного мозга. Уровень гематологического ответа (полный/умеренный, по оценке спонсора) через 3 месяца в группе препарата Атгам и андрогенных препаратов составил 44 % по сравнению с 43 % в группе, получавшей препарат Атгам, андрогенные препараты и инфузию костного мозга. В группе пациентов, получивших несовместимые инфузии костного мозга, была лучше оценена 1-летняя выживаемость, хотя разница между этими оценками не была статистически значимой ( $p = 0,14$ ); 83 % через 12 месяцев в группе, получавшей инфузию костного мозга по сравнению с 59 % в группе, получавшей только препаратом Атгам и андрогенное ЛС. Расчетный уровень выживаемости в течение 1 года для обеих групп составил 73 %.

17.05.2023

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями были сыпь, лихорадка, артралгии, озноб, головная боль, миалгия и зуд.

Объединенный анализ данных из исследований 1 и 2 показал общий расчетный уровень выживаемости в течение 1 года на уровне 69 % у пациентов, получавших препарат Атгам.

### *Исследование 3*

В общей сложности 53 пациента (в возрасте от 3 до 76 лет) приняли участие в этом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, чтобы определить, увеличивают ли андрогенные препараты эффективность препарата Атгам в обеспечении благоприятной частоты гематологического ответа у пациентов с апластической анемией средней и тяжелой степени. Все пациенты прошли лечение препаратом Атгам в дозе 20 мг/кг/сут. в/в в течение 8 дней и были рандомизированы для перорального получения андрогенного препарата (оксиметолона в дозе 4 мг/кг/сут. или флуоксиместерона в дозе 25 мг/м<sup>2</sup>/сут.). Показатель выживаемости через два года среди пациентов с апластической анемией средней степени в группе, получавшей препарат Атгам с андрогенными препаратами, составил 63 % по сравнению со 100 % в группе, получавшей препарат Атгам с плацебо, и 72 % среди пациентов из предыдущих групп контроля, которые получали только препарат Атгам.

Нежелательные реакции в обеих группах были сравнимыми и включали в себя сыпь, озноб, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и боль в суставах во время инфузии препарата Атгам, также у всех пациентов отмечались симптомы сывороточной болезни. У пяти пациентов наблюдалась бессимптомная синусовая брадикардия, а шести пациентам понадобилось проведение гипотензивной терапии. Уровень аланинаминотрансферазы или щелочной фосфатазы у 7 пациентов, получавших препарат Атгам с андрогенными препаратами, и у девяти пациентов, получавших препарат Атгам с плацебо, более чем в 2 раза превысил верхние границы нормы.

**Таблица 3. Основные исследования препарата Атгам для лечения апластической анемии**

Исследование	Атгам + препарат сравнения или другой метод терапии	Количество пациентов	Частота ответа, % (конечная точка) *	Р-значение	Уровень выживаемости, % (временная точка)	Р-значение (или ДИ 95 %)
<b>10–20 мг/кг/сут. в течение 8–14 дней</b>						
Исследование 1	Атгам	21	47 <sup>††</sup> / 52 <sup>§§</sup> (3 мес.)	< 0,01 <sup>††</sup> / 0,01 <sup>§§</sup>	62 <sup>§</sup> (12 мес.)	НП
	Контроль	20	6 <sup>††</sup> / 0 <sup>§§</sup> (3 мес.)			
Исследование 2	Атгам + инфузия костного мозга	24	43 (3 мес.)	Не сообщалось	83 (12 мес.)	= 0,14
	Атгам	18	44 (3 мес.)		59 (12 мес.)	
Исследование 3	Атгам + андрогенный препарат	26	42 (6 мес.)	> 0,9	55 <sup>**</sup> (24 мес.)	= 0,65
	Атгам + плацебо	27	44 (6 мес.)		50 <sup>**</sup> (24 мес.)	
	Атгам, пациенты из групп контроля предыдущих исследований	68	51 (6 мес.)	НП	56 (24 мес.)	

\*Гематологический ответ в разных исследованиях определялся по-разному.

†† Оценка ответа спонсором.

§§ Оценка ответа исследователем.

§ Эта оценка выживаемости включает 21 пациента, рандомизированного для получения препарата Атгам, а также еще 11 пациентов, которые были переведены из группы контроля.

\*\*Только пациенты с апластической анемией тяжелой степени.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

### Распределение

При инфузии препарата Атгам в дозе 10–15 мг/кг/день было выяснено, что средняя максимальная концентрация антитимоцитарного иммуноглобулина в плазме крови (n = 27 пациентов с пересаженной почкой) составляла 727 ± 310 мкг/мл.

### Биотрансформация

Средняя продолжительность периода полувыведения препарата Атгам из плазмы крови после внутривенной инфузии в одной из групп пациентов составляла 5,7 ± 3,0 дня.

### Элиминация

Показатели периода полувыведения препарата находятся в диапазоне от 1,5 до 13 дней.

### **5.3 Данные доклинической безопасности**

#### Канцерогенез, мутагенез и нарушение фертильности

Исследования канцерогенности препарата Атгам не проводились.

В исследованиях репродуктивной токсичности препарата Атгам в дозах 10, 20 и 40 мг/кг/сут. вводился яванским макакам (*Macaca fascicularis*) в течение 14 дней до (самцам) или до и после (самкам) совместного обитания с не получающими лечение самками/самцами. Лечение препаратом Атгам не продемонстрировало влияния на гормональный фон или половое поведение. У самок макак, получавших Атгам, наблюдалось снижение коэффициента фертильности. Токсичность для особей женского пола, в том числе смертельные случаи, наблюдались при получении доз препарата Атгам  $\geq 20$  мг/кг/сут. Пока этиология этого токсического действия неизвестна, она может объясняться развитием гемолитической анемии вследствие перекрестной реактивности препарата Атгам с эритроцитарным антигеном обезьян.

В исследованиях эмбриофетальной токсичности препарата Атгам вводился крысам и яванским макакам на стадии органогенеза в течение 11 и 16 дней, соответственно. Наблюдалось недоразвитие шейных позвонков (что согласуется с задержкой развития скелета) у плодов самок крыс, получавших Атгам в дозе 100 мг/кг/сут. на стадии органогенеза. В исследованиях репродуктивной функции макак через 16 дней после получения дозы препарата Атгам  $\geq 20$  мг/кг/сут. наблюдалась токсичность для организма матери (вагинальное кровотечение, снижение массы тела и потеря аппетита). Регистрировалась смерть плода у самок, получавших препарат Атгам в дозе 20 мг/кг/сут. на ранней стадии органогенеза (дни 20–35); ситуация отличалась у самок, получавших препарат на поздних стадиях органогенеза (дни 35–50). Случаи гибели самки и плода объяснялись развитием анемии у беременных самок в связи с наличием у них эритроцитарного антигена, отсутствующего у человека. В связи с этим считается, что в отношении развития человеческого плода препарат таким токсическим действием не обладает.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

17.05.2023

Глицин

Вода для инъекций

## **6.2. Несовместимость**

Не следует разбавлять препарат Атгам в растворе декстрозы для инъекций, поскольку низкая концентрация соли может привести к образованию осадка. Не следует применять растворы для инфузии с высокой кислотностью, поскольку со временем они могут способствовать развитию физической нестабильности.

## **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

Разведенный раствор – 24 часа (включая время проведения инфузии).

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте.

**НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ.**

Разведенный раствор следует хранить при комнатной температуре. Раствор следует использовать в течение 24 часов (включая время инфузии).

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 5 мл в ампулы из бесцветного стекла с цветным кольцом. По 5 ампул в закрытой пластиковой контурной ячейковой упаковке вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

## **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом**

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Пфайзер Инк., США

17.05.2023

235 Ист 42 Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10017

Тел.: +1 (212) 733-23-23

<https://www.pfizer.com/contact/email>

## **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

### **Российская Федерация**

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Эл.почта: [Russia@pfizer.com](mailto:Russia@pfizer.com)

### **Республика Казахстан**

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан

Адрес: 0500000, г. Алматы, Медеуский район, пр. Н. Назарбаева, д. 100/4

Тел.: +7 (727) 250 09 16

Факс: +7 (727) 250 42 09

Эл.почта: [PfizerKazakhstan@pfizer.com](mailto:PfizerKazakhstan@pfizer.com)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Атгам доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.