

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
05.10.2012 № 777
Сертифікат про державну реєстрацію
№ 332/12-300200000 від 05.10.2012 р.

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
19.12.2014 № 978

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
(медичного імунобіологічного препарату)

АТГАМ
(АТГАМ)

Лімфоцитарний імуноглобулін, антитимоцитарний глобулін (кінський)

Склад:

діюча речовина: лімфоцитарний імуноглобулін, антитимоцитарний глобулін (кінський);
1 мл препарату містить кінського гама-глобуліну 50 мг;
допоміжні речовини: гліцин, натрію гідроксид, кислота соляна, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для приготування розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, злегка опалесцюючий водний розчин білка, безбарвний або трохи рожевого чи коричневого кольору, майже без запаху. При зберіганні може утворювати незначні гранулоподібні або пластівцеподібні включення.

Фармакотерапевтична група. Антилімфоцитарний імуноглобулін (кінський).
Код АТХ L04A A03.

Імунологічні і біологічні властивості.

АТГАМ є селективним до лімфоцитів імуносупресантом, що демонструється його здатністю зменшувати кількість циркулюючих тимус-залежних лімфоцитів, які утворюють розетки з еритроцитами вівці. Вважається, що цей антилімфоцитарний ефект є відображенням порушення функції Т-лімфоцитів, які частково відповідають за клітинну ланку імунітету та беруть участь у реалізації гуморального імунітету. Додатково до антилімфоцитарної активності АТГАМ містить низькі концентрації антитіл до інших сформованих елементів крові. У макак-резусів та яванських макак АТГАМ зменшує кількість лімфоцитів у тимус-залежних зонах селезінки та лімфовузлів. Він також зменшує кількість циркулюючих розеткоутворюючих з еритроцитами вівці лімфоцитів, які можна виявити, але звичайно АТГАМ не спричиняє тяжкої лімфопенії.

Як правило, коли АТГАМ застосовують разом з іншими імуносупресивними засобами, такими як антиметаболіти та кортикостероїди, утворення власних антитіл пацієнтом у відповідь на кінський гама-глобулін є мінімальним. У рамках невеликого клінічного дослідження АТГАМ, який застосовували з іншими імуносупресивними засобами та визначали як кінський IgG, мав період напіввиведення сироватки 5,7±3 дні.

Клінічні характеристики.

Під час застосування разом зі схемою підтримуючого лікування АТГАМ може індукувати часткову або повну гематологічну ремісію. У рамках контрольованого дослідження в пацієнтів, які отримували АТГАМ, через 3 місяці спостерігалось статистично значиме підвищення частоти настання покращення порівняно зі стандартним підтримуючим лікуванням. Покращення визначалося як стійке збільшення кількості формених елементів периферичної крові та зменшення потреби в трансфузіях.

У рамках клінічних досліджень, проведених у двох центрах, оцінювали коефіцієнт однорічного виживання пацієнтів із тяжкою апластичною анемією та апластичною анемією в тяжкій формі або середнього ступеня тяжкості. Для оцінки на підставі відповіді на лікування були придатними 74 з 83 включених пацієнтів. Досліджувані групи лікування склалися з:

- 1) АТГАМ у комбінації з підтримуючим лікуванням;
- 2) АТГАМ, який застосовувався як монотерапія після 3 місяців підтримуючого лікування;
- 3) АТГАМ, інфузія несумісного кісткового мозку, андрогени та підтримуюче лікування;
- 4) АТГАМ, андрогени та підтримуюче лікування.

Статистично значимої різниці між групами лікування не спостерігалось. Коефіцієнт однорічного виживання для об'єднаних груп лікування становив 69 %. Ці результати щодо виживання можна порівняти з історичним коефіцієнтом виживання, який становить близько 25 % пацієнтів, які отримували лише стандартне підтримуюче лікування.

Корисність препарату АТГАМ не було продемонстровано в пацієнтів з апластичною анемією, які є кандидатами, придатними для трансплантації кісткового мозку, або пацієнтів з апластичною анемією, вторинною відносно неопластичного захворювання, хвороби накопичення, мієлофіброзу, синдрому Фанконі, або в пацієнтів, які отримували мієлотоксичні засоби чи променевою терапією.

На теперішній час безпеку та ефективність у випадках, окрім трансплантації нирки і апластичної анемії, не встановлено.

Показання.

Трансплантація нирок. АТГАМ показаний для лікування відторгнення алотрансплантата в пацієнтів із пересадженою ниркою. Призначення препарату разом зі стандартною терапією в період відторгнення підвищує частоту сприятливого закінчення епізодів гострого відторгнення. Препарат також застосовується у комбінації з іншими імуносупресорами, щоб відстрочити настання першого епізоду відторгнення. Дані, зібрані до теперішнього часу, непослідовно демонструють покращення виживання функціонального трансплантата, пов'язаного з терапією відстрочення настання першого епізоду відторгнення.

Апластична анемія. АТГАМ показаний для лікування помірної або тяжкої апластичної анемії у хворих, які не підлягають трансплантації кісткового мозку.

Протипоказання.

АТГАМ не можна застосовувати пацієнтам, у яких раніше виникала тяжка системна реакція (наприклад, анафілактична реакція) на введення цього препарату або будь-яких інших препаратів кінського гама-глобуліну.

Особливі заходи безпеки.

Оскільки АТГАМ являє собою імуносупресивний засіб, який звичайно застосовується разом із кортикостероїдами та антиметаболітами, за пацієнтами слід здійснювати ретельне спостереження на предмет появи ознак лейкопенії, тромбоцитопенії або супутньої інфекції. Дані деяких досліджень вказують, що у пацієнтів, які отримують АТГАМ, підвищується частота виникнення цитомегаловірусної інфекції. У рамках одного дослідження було встановлено, що цей ризик можливо знизити шляхом зменшення дози інших імуносупресивних засобів, які застосовують одночасно з препаратом АТГАМ. У випадку виникнення інфекції слід швидко розпочати відповідну допоміжну терапію. Виходячи з клінічної ситуації, лікар повинен прийняти рішення, чи продовжувати лікування препаратом АТГАМ.

Безпеку та ефективність препарату АТГАМ було продемонстровано лише в пацієнтів із пересадженою ниркою, які отримували супутню терапію імуносупресивними засобами, і в пацієнтів з апластичною анемією.

Не рекомендується розводити АТГАМ у декстрозі для ін'єкцій, оскільки низькі концентрації солей можуть спричинити випадання осаду. Також не рекомендується застосовувати розчини для інфузій із високою кислотністю, оскільки з часом може спостерігатися фізична нестабільність розчину.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При зниженні дози кортикостероїдів та інших імуносупресивних засобів можуть виникати прояви певних прихованих реакцій на АТГАМ. За таких обставин слід забезпечити особливо ретельний нагляд за пацієнтами під час лікування препаратом АТГАМ.

Особливості застосування.

Препарат можуть застосовувати лише лікарі, що мають досвід застосування імуносупресорної терапії пацієнтам із пересадженою ниркою або апластичною анемією. Пацієнти, які застосовують препарат АТГАМ, повинні лікуватися в установах, оснащених належним лабораторним і допоміжним медичним обладнанням з відповідним персоналом. Точних методів визначення активності лікарського засобу АТГАМ не встановлено, тому його активність може потенційно варіювати від серії до серії.

Лікування препаратом АТГАМ слід припинити, якщо виникає будь-який із нижченаведених станів:

1. Симптоми анафілаксії (див. розділ «Побічні реакції»).
2. Тяжка та безперервна тромбоцитопенія в пацієнтів із пересадженою ниркою.
3. Тяжка та безперервна лейкопенія в пацієнтів із пересадженою ниркою.

Імунно-опосередковані реакції

У поодиноких випадках при застосуванні препарату АТГАМ повідомлялося про серйозні імунно-опосередковані реакції. Відмічалися клінічні симптоми, пов'язані з анафілаксією, інші реакції, пов'язані з інфузією, та сироваткова хвороба.

Виникнення системної реакції, зокрема, генералізованого висипання, тахікардії, задишки, артеріальної гіпотензії або анафілаксії виключає будь-яке подальше застосування препарату АТГАМ.

Шкірна проба

З метою виявлення осіб із підвищеним ризиком системної анафілаксії всім потенційним реципієнтам до початку лікування настійно рекомендується проводити шкірні проби. Традиційний підхід передбачає проведення на першому етапі нашкірної (скарифікаційної) проби із застосуванням нерозведеного препарату АТГАМ. Якщо протягом 10 хвилин після проколювання шкіри в пацієнта не виникає пухир, слід перейти до внутрішньошкірної проби з ін'єкцією 0,02 мл препарату АТГАМ у розведенні 1:1000 (в об'ємному відношенні) у фізіологічному розчині натрію хлориду та паралельною контрольною ін'єкцією такого ж об'єму фізіологічного розчину. Результат оцінюють через 10 хвилин: виникнення в місці введення препарату АТГАМ пухиря, розмір якого на 3 мм або більше перевищує розмір пухиря в місці контрольного введення фізіологічного розчину (або позитивна скарифікаційна проба) свідчить про клінічну чутливість і підвищений ризик виникнення системної алергічної реакції після внутрішньовенного введення лікарського засобу.

Прогностична цінність цієї проби клінічно не доведена. Алергічні реакції, зокрема анафілаксія, виникали і в пацієнтів із негативними результатами шкірної проби. Крім того, результат шкірної проби, виконаної як описано вище, не є прогностичним для більш пізнього розвитку сироваткової хвороби. У разі позитивних результатів локальної шкірної проби на АТГАМ слід ретельно зважити доцільність застосування альтернативних видів терапії. Слід ретельно зважити співвідношення між ризиком і користю. Якщо лікування препаратом АТГАМ буде визнане доцільним після отримання позитивних результатів локальної шкірної проби, то застосування препарату потрібно здійснювати в умовах можливості невідкладного

вживання заходів інтенсивної терапії та під наглядом лікаря, який має досвід лікування потенційно небезпечних для життя алергічних реакцій.

Інфекція.

Оскільки цей продукт виготовлений із застосуванням компонентів кінської крові та крові людини, існує ризик передачі збудників інфекцій, наприклад вірусів і збудника хвороби Якоба-Кройцфельдта (CJD).

Вакцинація

При введенні живих вірусних вакцин після застосування імуноглобулінів можливе порушення успішної реплікації живого вірусу та зниження імунної відповіді у вигляді послабленого утворення антитіл. Оптимальний час введення живих вірусних вакцин – шість місяців після внутрішньом'язового чи внутрішньовенного застосування імуноглобулінів.

Функціональні проби печінки та нирок

У пацієнтів з апластичною анемією та іншими гематологічними порушеннями, які застосовували АТГАМ, спостерігали відхилення від норми показників функції печінки (рівнів АСТ, АЛТ, лужної фосфатази) та нирок (креатинін сироватки).

Застосування в осіб літнього віку

Клінічний досвід застосування препарату в обмеженої кількості пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) не виявив відмінностей між його ефективністю в осіб літнього віку та молодших пацієнтів. Загалом дозу для пацієнтів літнього віку слід обирати з обережністю, переважно починаючи з низьких значень діапазону доз, що зумовлено більшою частотою зниження функції печінки, нирок або серця та супутніми захворюваннями або прийомом інших лікарських засобів у цій віковій групі.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Під час застосування в шурів або мавп у дозах до 20 мг/кг препарат АТГАМ не чинив тератогенної дії. Проте препарат АТГАМ у дозі 20 мг/кг/добу мав фетотоксичну дію при застосуванні його під час органогенезу у яванських макак протягом 16 днів. Токсичного впливу на організм плода або матері не спостерігалось при застосуванні препарату АТГАМ у дозі 10 мг/кг/добу під час органогенезу протягом 16 днів. Задовільних або належним чином контрольованих досліджень за участю вагітних жінок не проводилось. Також невідомо, чи може АТГАМ завдавати шкоди плоду під час застосування його вагітними жінками або впливати на репродуктивну функцію людини.

АТГАМ слід застосовувати під час вагітності лише тоді, коли потенційна користь від його застосування виправдовує потенційний ризик для плода.

У дослідженнях на тваринах при введенні разової дози до 40 мг/кг препарату АТГАМ концентрація препарату в молоці лактуючих яванських макак була нижча межі кількісного визначення. Невідомо, чи проникає АТГАМ у грудне молоко людини. Зважаючи на те, що багато лікарських засобів проникають у грудне молоко і що АТГАМ може призводити до розвитку тяжких побічних реакцій у новонароджених та немовлят, яких годують груддю, залежно від важливості застосування препарату для матері слід прийняти рішення про припинення застосування препарату або припинення годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження з вивчення впливу на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами не проводилися. Враховуючи потенційні побічні реакції, які можуть виникати у пацієнта (наприклад, запаморочення, судоми, сплутаність свідомості, зомління), при застосуванні цього лікарського засобу необхідно бути обережним під час керування транспортними засобами або роботи з іншими автоматизованими системами.

Спосіб застосування та дози.

Реципієнти ниркових алотрансплантатів. Дорослі пацієнти з нирковими алотрансплантатами отримували АТГАМ у дозах від 10 до 30 мг/кг маси тіла на добу. У

рамках досліджень декілька дітей отримували лікарський засіб у дозах від 5 до 25 мг/кг на добу. АТГАМ застосовували для відстрочення першого епізоду відторгнення і під час першого епізоду відторгнення. Більшість пацієнтів, які застосовували АТГАМ для лікування гострого відторгнення, не отримували його, починаючи з моменту проведення трансплантації.

Звичайно АТГАМ застосовують разом з азатиоприном і кортикостероїдами, які часто застосовуються для супресії імунної відповіді. Повторні курси лікування препаратом АТГАМ слід проводити з обережністю. За пацієнтами слід проводити ретельне спостереження на предмет появи ознак алергічних реакцій.

Відстрочення відторгнення алотрансплантата: застосовують фіксовану дозу у 15 мг/кг на добу впродовж 14 днів, після цього – через день впродовж 14 днів, усього 21 дозу за 28 днів. Першу дозу застосовують у межах 24 годин до або після трансплантації.

Лікування відторгнення: застосування першої дози препарату АТГАМ можна відстрочити, доки не буде діагностовано перший епізод відторгнення. Рекомендована доза становить від 10 до 15 мг/кг на добу впродовж 14 днів. Також можна призначити додатковий курс терапії із застосуванням препарату через день, загальна кількість доз – до 21.

Апластична анемія

Рекомендована доза становить від 10 до 20 мг/кг на добу впродовж 8-14 днів. Також можна призначити додатковий курс терапії із застосуванням препарату через день, загальна кількість доз – до 21. Оскільки застосування препарату АТГАМ може супроводжуватися розвитком тромбоцитопенії, пацієнти, які отримують його з приводу апластичної анемії, можуть потребувати профілактичної трансфузії тромбоцитарної маси, щоб підтримувати рівень тромбоцитів у клінічно прийнятному діапазоні.

Приготування розчину

Перед застосуванням потрібно проводити візуальний огляд лікарських засобів для парентерального введення на предмет відсутності механічних включень, коли розчин і контейнер дозволяють це здійснити. Однак, оскільки АТГАМ є препаратом гама-глобуліну, він може бути прозорим або злегка опалесцентним, від безбарвного до слабкого рожевого або коричневого забарвлення, а також може утворювати невеликі зернисті або пластівчасті включення під час зберігання. АТГАМ (розведений або нерозведений) не слід струшувати, оскільки це може призвести до надмірного піноутворення та/або денатурації білка.

Розведення препарату АТГАМ для внутрішньовенної інфузії слід здійснювати в перевернутому флаконі стерильного розчинника, щоб нерозведений АТГАМ не контактував із повітрям, яке міститься усередині флакона. Загальну добову дозу препарату АТГАМ додають до стерильного розчинника (див. частину «Сумісність і стабільність»). Концентрація препарату АТГАМ не повинна перевищувати 4 мг/мл. Розведений розчин слід обережно пообертати або покрутити, щоб забезпечити ретельне перемішування.

Застосування

Перед інфузією слід дати нагрітися флакону з розведеним розчином препарату АТГАМ до кімнатної температури. Препарат вводять у судинний анастомоз, артеріовенозну фістулу або центральну вену з високою швидкістю кровотоку через проточний фільтр із розміром пор від 0,2 до 1,0 мікрона. Щоб запобігти введенню будь-якого нерозчинного матеріалу, який може утворитися під час зберігання лікарського препарату, для всіх інфузій препарату АТГАМ потрібно використовувати проточний фільтр. Введення препарату у вени з високою швидкістю кровотоку зведе до мінімуму частоту виникнення флебіту та тромбозу. Тривалість інфузії дози препарату АТГАМ не повинна становити менш ніж 4 години. Під час застосування препарату АТГАМ біля ліжка пацієнта завжди повинно знаходитися належне реанімаційне обладнання. Протягом введення препарату пацієнт повинен перебувати під постійним наглядом на випадок виникнення можливих алергічних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»).

Сумісність і стабільність. Показано, що після розведення розчин препарату АТГАМ у концентрації до 4 мг/мл зберігає фізичну та хімічну стабільність до 24 годин, якщо застосовуються такі розчинники: 0,9 % розчин хлориду натрію для ін'єкцій; 5 % розчин декстрази у 0,225 % розчині хлориду натрію для ін'єкцій; 5 % розчин декстрази у 0,45 %

розчині хлориду натрію для ін'єкцій.

Не рекомендується додавати АТГАМ до декстрози для ін'єкцій, оскільки низькі концентрації солей можуть спричинити випадіння осаду. Розчини для інфузій із високою кислотністю також можуть спричинити фізичну нестабільність розчину з часом. Розведений розчин АТГАМ рекомендується зберігати в холодильнику, якщо його було приготовлено завчасно до проведення інфузії. Навіть за умови зберігання в холодильнику загальний час зберігання розведеного розчину не повинен перевищувати 24 години (включаючи час інфузії).

Діти.

Досвід застосування препарату дітям обмежений. АТГАМ безпечно застосовувався для невеликої кількості дітей-реципієнтів алотрансплантата нирки та дітей з апластичною анемією в дозах, рівень яких є порівнянним із рівнем доз у дорослих.

Передозування.

Очікується, що максимальна переносима доза препарату АТГАМ буде варіювати в різних пацієнтів внаслідок біологічного походження цього лікарського засобу. Відомо, що найбільша разова добова доза, яку застосовував пацієнт (реципієнт ниркового трансплантата), становила 7000 мг у концентрації близько 10 мг/мл розчину натрію хлориду для ін'єкцій, що в 7 разів вище рекомендованої загальної дози препарату та концентрації інфузійного розчину. У цього пацієнта застосування препарату АТГАМ не супроводжувалося жодними ознаками гострої інтоксикації або відстроченими наслідками.

Максимальну терапевтичну дозу поки що не визначено, тому чітке визначення передозування препаратом наразі не сформульоване. Деякі реципієнти ниркових трансплантатів отримували до 50 доз протягом 4 місяців, в той час як інші пацієнти проходили 28-денні курси лікування, які склалися з 21 дози, з наступним проведенням 3 додаткових курсів для лікування гострого відторгнення. При застосуванні будь-якої з цих схем лікування частота проявів токсичності не підвищувалася, проте рекомендовано проводити ретельний контроль стану пацієнтів.

Побічні реакції.

Трансплантація нирки

Основні дані щодо препарату АТГАМ отримано у дослідженнях за участю реципієнтів ниркових алотрансплантатів, які також приймали азатіоприн та кортикостероїди. У рамках контрольованих досліджень часто повідомлялося про виникнення таких побічних реакцій: підвищення температури тіла в 1 із 3 пацієнтів, озноб у 1 з 7 пацієнтів, лейкопенія в 1 з 7 пацієнтів, тромбоцитопенія в 1 з 9 пацієнтів; дерматологічні реакції, такі як висипання, свербіж, кропив'янка, пухир і гіперемія, в 1 з 8 пацієнтів. Нижчезазначені реакції спостерігалися в більш ніж 1 %, але менш ніж 5 % пацієнтів: артралгія, біль у грудях або/і спині, тромбоз артеріовенозної фістули, діарея, задишка, головний біль, артеріальна гіпотензія, нудота або/і блювання, нічна пітливість, біль у місці інфузії, тромбофлебіт периферичних вен, стоматит.

До реакцій, які спостерігалися в рамках контрольованих досліджень у менш ніж 1 % пацієнтів, належали: анафілаксія, запаморочення, слабкість або знепритомнення, набряк, реактивація простого герпесу, гикавка або біль в епігастрії, гіперглікемія, артеріальна гіпертензія, обструкція клубових вен, ларингоспазм, локалізована інфекція, лімфаденопатія, нездужання, міалгія, парестезія, можлива сироваткова хвороба, набряк легенів, тромбоз ниркових артерій, судомні випадки, системна інфекція, тахікардія, токсичний епідермальний некроліз і розходження країв рани.

Апластична анемія

У рамках дореєстраційних клінічних досліджень застосування препарату АТГАМ для лікування апластичної анемії пацієнти також отримували супутню підтримуючу терапію (трансфузії, стероїди, антибіотики, антигістамінні засоби).

Під час цих досліджень у більшості пацієнтів спостерігалися підвищення температури тіла та шкірні реакції. До інших частих побічних реакцій належали озноб у 1 з 2 пацієнтів, артралгія

у 1 з 2 пацієнтів, головний біль у 1 з 6 пацієнтів, міалгія у 1 з 10 пацієнтів, нудота у 1 з 15 пацієнтів, біль у грудях у 1 з 15 пацієнтів, флебіт у 1 з 20 пацієнтів.

Нижчезазначені реакції спостерігалися щонайменш у одного пацієнта та в менш ніж 5 % від загальної кількості пацієнтів: підвищена пітливість, скованість у суглобі, періорбітальний набряк, болі, набряк, біль у м'язах, блювання, ажитація/загальмованість, апатія, запаморочення, судомні приступи, діарея, брадикардія, міокардит, аритмія, гепатоспленомегалія, можливий енцефаліт або післявірусна енцефалопатія, артеріальна гіпотензія, застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, відчуття печіння у ступнях/долонях, біль у ступні, лімфаденопатія, лімфаденопатія задніх шийних лімфовузлів, болісність лімфовузлів, двосторонній плевральний вилив, респіраторний дистрес-синдром, анафілактична реакція та протеїнурія.

У деяких дослідженнях клінічні дані та результати лабораторних досліджень свідчили про наявність сироваткової хвороби в більшості пацієнтів.

Досвід застосування у постмаркетинговий період. За даними спонтанних повідомлень, отриманих протягом періоду післяреєстраційного застосування препарату тривалістю приблизно п'ять років, частота виникнення побічних реакцій була такою: лихоманка – 51%; озноб – 16 %; тромбоцитопенія – 30 %; лейкопенія – 14 %; висипання – 27 %; системна інфекція – 13 %. До ускладнень, які спостерігалися в 5-10 % випадків, належали відхилення від норми результатів функціональних проб нирок, симптоми, подібні до симптомів сироваткової хвороби, задишка/апное, артралгія, біль у грудях, спині або боці, діарея, нудота та/або блювання. До ускладнень, які спостерігалися з частотою, меншою за 5 %, належали: артеріальна гіпертензія, інфекція, спричинена вірусом простого герпесу, біль, припухлість або почервоніння у місці інфузії, еозинофілія, головний біль, міалгії або болі в нижніх кінцівках, артеріальна гіпотензія, анафілаксія, тахікардія, набряки, локалізовані інфекції, загальне нездужання, судомні припадки, шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, тромбоз глибоких вен, запалення ротової порожнини/глотки, гіперглікемія, гостра ниркова недостатність, відхилення від норми результатів функціональних проб печінки, сплутаність свідомості або дезорієнтація, кашель, нейтропенія або гранулоцитопенія, анемія, тромбофлебіт, запаморочення, біль в епігастрії або шлунку, лімфаденопатія, набряк легенів або застійна серцева недостатність, біль у животі, носова кровотеча, васкуліт, аплазія або панцитопенія, патологічні мимовільні рухи або тремор, ригідність м'язів, підвищена пітливість, ларингоспазм/набряк гортані, гемоліз або гемолітична анемія, вірусний гепатит, знепритомнення, збільшення або розрив нирки, парестезії та тромбоз ниркових артерій.

Рекомендоване лікування деяких побічних реакцій, які можуть виникати під час застосування препарату АТГАМ, включає:

1. *Анафілаксія* є нечастим, але тяжким ускладненням, яке може розвинутиися в будь-який момент застосування препарату АТГАМ. Слід негайно припинити інфузію препарату АТГАМ, ввести 0,3 мл водного розчину адреналіну (1:1000) внутрішньом'язово. Застосувати стероїди, штучну вентиляцію легенів та провести інші реанімаційні заходи. Лікування препаратом АТГАМ НЕ відновлювати.
2. *Гемоліз* зазвичай визначається лише за допомогою лабораторних аналізів. Про клінічно значимий гемоліз повідомлялося в поодиноких випадках. Адекватне лікування гемолізу може включати переливання еритроцитарної маси, за необхідності внутрішньовенно вводять манітол, фуросемід, бікарбонат натрію та рідини. Тяжкий і безперервний гемоліз може вимагати припинення застосування препарату АТГАМ.
3. *Тромбоцитопенія* у хворих із пересадженою ниркою зазвичай носить транзиторний характер. Кількість тромбоцитів зазвичай повертається до нормального рівня без припинення застосування препарату АТГАМ. Хворим на апластичну анемію може потребуватися переливання тромбоцитарної маси (див. розділи «Особливості застосування» і «Спосіб застосування та дози»)
4. *Респіраторний дистрес-синдром* може бути проявом анафілактоїдної реакції. Інфузію препарату АТГАМ слід припинити. Якщо дистрес-синдром продовжується, слід ввести антигістамінний засіб, адреналін, кортикостероїди або певну комбінацію цих трьох лікарських засобів.

5. *Біль у грудній клітці, боці або спині* може бути проявом анафілаксії або гемолізу. При цих станах показане лікування, зазначене вище.
6. *Гіпотензія* може свідчити про анафілаксію. Інфузію препарату АТГАМ слід припинити і, за необхідності, стабілізувати артеріальний тиск за допомогою вазопресорних засобів.
7. *Озноб і підвищення температури тіла* часто спостерігаються в пацієнтів, які застосовують АТГАМ. АТГАМ може спричиняти виділення ендогенних лейкоцитарних пірогенів. Зазвичай цю реакцію добре контролює профілактичне та/або терапевтичне застосування антигістамінних препаратів, жарознижуючих засобів або кортикостероїдів.
8. *Хімічний флебіт* може розвинутися внаслідок інфузії препарату АТГАМ у периферичні вени. Часто цього можна уникнути, вводячи інфузійний розчин у вени з високою швидкістю кровотоку. Ще одне прийнятне місце введення препарату – підшкірна артеріалізована вена, утворена за допомогою фістули Брешія.
9. *Свербіж і еритема* ймовірно є результатом дії препарату АТГАМ на елементи крові. Ці симптоми зазвичай контролюють за допомогою антигістамінних препаратів.
10. *Симптоми, схожі з сироватковою хворобою*, у хворих на апластичну анемію лікують за допомогою перорального або внутрішньовенного застосування кортикостероїдів. Звичайно симптоми швидко зникають, і довготривалі наслідки не спостерігаються. Профілактичне застосування кортикостероїдів може знизити частоту цієї реакції.

Термін придатності.

3 роки. Розведений розчин препарату – 24 години.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 до 8 °С у захищеному від світла місці. Не заморожувати.

Упаковка. По 5 ампул по 5 мл у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Фармація і Апджон Компані / Pharmacia & Upjohn Company.

Місцезнаходження. 7000 Портейдж Роуд, Каламазу, Мічиган 49001, США / 7000 Portage Road, Kalamazoo, Michigan 49001, USA.

Дата останнього перегляду. 19.12.2014.

У випадку побічної дії після застосування МІБП необхідно направити термінове повідомлення до Департаменту з питань якості медичної та фармацевтичної допомоги Міністерства охорони здоров'я України (01021, м. Київ, вул. Грушевського, 7, тел. 200-07-93); Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (03151 м. Київ, вул. Ушинського, 40 тел. 393-75-86) та на адресу підприємства-виробника.