

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

**ТИМОГЛОБУЛИН®**

**Регистрационный номер:** П N012718/01

**Торговое название препарата:** Тимоглобулин®.

**Группировочное название:** иммуноглобулин антитимоцитарный.

**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Препарат представляет собой иммуноглобулиновую фракцию сыворотки крови кроликов, иммунизированных тимоцитами человека, содержащую антитимоцитарные антитела.

### **Состав**

Один флакон содержит:

*действующее вещество:* иммуноглобулин антитимоцитарный (кроличий) - 25 мг;

*вспомогательные вещества:* глицин – 50 мг, натрия хлорид – 10 мг, маннитол – 50 мг.

**Описание:** кремово-белый порошок.

**Фармакотерапевтическая группа:** Иммунодепрессивное средство – иммуноглобулин.

**Код АТХ:** L04AA04

### **Фармакологические свойства**

#### ***Фармакодинамика***

Кроличий антитимоцитарный иммуноглобулин представляет собой селективный иммунодепрессивный препарат, действующий на Т-лимфоциты.

### *Механизм действия*

Снижение количества лимфоцитов, вероятно, является главным механизмом иммуносупрессии, вызываемой кроличьим антитимоцитарным иммуноглобулином, который распознает большинство молекул, вовлеченных в каскад активации Т-клеток в реакции отторжения трансплантата, таких как: CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR и HLA I класса.

Т-лимфоциты элиминируются из кровотока путем комплемент-зависимого лизиса и, что более вероятно, за счет опсонизации Т-лимфоцитов, с их последующей элиминацией моноцитарно-фагоцитарной системой.

Кроличий антитимоцитарный иммуноглобулин, помимо снижения количества Т-лимфоцитов, вызывает активацию других функций лимфоцитов, связанных с их иммунодепрессивной активностью.

In vitro, в концентрации около 0,1 мг/мл, Тимоглобулин<sup>®</sup> активирует Т-лимфоциты и стимулирует их пролиферацию (одинаковым образом для субпопуляций CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>) с синтезом интерлейкина-2 и интерферона- $\gamma$ , и экспрессией CD25. Эта митогенная активность реализуется в основном посредством CD2-опосредованного пути. В более высоких концентрациях кроличий антитимоцитарный иммуноглобулин подавляет пролиферативную лимфоцитарную реакцию на другие митогены, вызывая при этом пост-транскрипционную блокаду синтеза интерферона- $\gamma$  и CD25, но не снижая секрецию интерлейкина-2.

In vitro Тимоглобулин<sup>®</sup> не активирует В-лимфоциты.

Низкий риск развития В-клеточной лимфомы у пациентов, получающих лечение препаратом Тимоглобулин<sup>®</sup>, может быть объяснен следующими причинами:

- отсутствием активации В-лимфоцитов и, как результат, отсутствием их дифференцировки в плазматические клетки;

- анти-пролиферативной активностью в отношении В-лимфоцитов и некоторых лимфобластных клеточных линий.

При проведении курса иммуносупрессии после трансплантации у пациентов, получающих лечение препаратом Тимоглобулин<sup>®</sup>, уже через 1 день после начала лечения развивается глубокая лимфопения (снижение количества лимфоцитов более чем на 50% по сравнению с исходным значением). Лимфопения сохраняется в течение всего периода лечения и после окончания курса терапии. В среднем, у около 40 % пациентов к концу 3-его месяца наблюдается восстановление числа лимфоцитов более чем на 50 % от начального уровня, однако снижение количества CD4 лимфоцитов сохраняется долго и все еще наблюдается через 6 месяцев, в результате чего происходит инверсия соотношения CD4/CD8.

Мониторинг субпопуляций лимфоцитов (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD19 и CD25) подтвердил широкий диапазон специфического связывания препарата Тимоглобулин<sup>®</sup> с Т-лимфоцитами. В течение первых 2 недель лечения наблюдается выраженное снижение абсолютного числа всех субпопуляций лимфоцитов за исключением В-лимфоцитов и моноцитов (более чем на 85 % для: CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD56 и CD57).

### ***Фармакокинетика***

После первой инфузии реципиентам почечного трансплантата препарата Тимоглобулин<sup>®</sup> в дозе 1,25 мг/кг концентрация кроличьего IgG в сыворотке крови колеблется от 10 до 40 мкг/мл, постоянно снижаясь к моменту следующей инфузии (период полувыведения составляет 2-3 суток). К концу 11-дневного курса лечения минимальная концентрация кроличьего IgG постепенно увеличивается и достигает 20-170 мкг/мл. После прекращения лечения наблюдается постепенное снижение содержания этого иммуноглобулина в крови. Тем не менее, у 80% пациентов кроличий IgG может обнаруживаться в сыворотке крови даже через 2 месяца после окончания терапии.

Приблизительно у 40% пациентов в течение первых 15 суток после начала лечения препаратом Тимоглобулин® происходит интенсивное образование антител к кроличьему иммуноглобулину, что приводит к более быстрому снижению его минимальных концентраций в сыворотке крови.

### **Показания к применению**

- Иммуносупрессия при трансплантации органов: профилактика и лечение реакций отторжения трансплантата.
- Профилактика острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.
- Лечение острой реакции «трансплантат против хозяина», резистентной к терапии глюкокортикостероидами.
- Лечение апластической анемии.

### **Противопоказания**

- Острые или хронические инфекции, при которых противопоказана любая дополнительная иммуносупрессия.
- Гиперчувствительность к белкам кролика или любому компоненту препарата.
- Развитие аллергических реакций на предшествующее введение препарата Тимоглобулин®.

### **С осторожностью**

- У пациентов, которые ранее получали кроличьи иммуноглобулины, так как имеется риск развития реакций по типу сывороточной болезни.

### **Применение при беременности и грудном вскармливании**

Поскольку проведенные исследования на животных недостаточны и сделать вывод о потенциальном риске для человека невозможно, препарат Тимоглобулин® при беременности следует применять только в случае, когда

польза для матери превышает риск применения данного лекарственного препарата для плода.

Неизвестно, выделяется ли кроличий антиtimoцитарный иммуноглобулин с грудным молоком. Так как прочие иммуноглобулины экскретируются в грудное молоко, грудное вскармливание должно быть прекращено на время применения препарата Тимоглобулин®.

## **Способ применения и дозы**

### ***Способ применения***

Препарат предназначен для внутривенного инфузионного введения.

### ***Приготовление инфузионного раствора***

Содержимое флакона при осторожном встряхивании растворяют в 5 мл воды для инъекций (полученная концентрация IgG составляет 5 мг/мл). Восстановленный раствор должен быть прозрачным или слабо опалесцирующим, не содержащим нерастворившихся частиц. В случае присутствия нерастворившихся частиц следует продолжить осторожно встряхивать флакон до их исчезновения. Однако время растворения не должно превышать 2 мин. Если частицы все же сохраняются, то содержимое флакона применению не подлежит. Рекомендуется использование восстановленного раствора сразу после его приготовления.

Каждый флакон с препаратом предназначен только для однократного использования. В зависимости от необходимой суточной дозы может потребоваться провести восстановление лиофилизата в нескольких флаконах с препаратом Тимоглобулин®.

После восстановления лиофилизата в каждом из флаконов, полученные растворы объединяют и набранную, таким образом суточную дозу препарата, разводят в одном из инфузионных растворов (натрия хлорид изотонический раствор для инъекций 0,9% или глюкоза 5 % раствор для инъекций) до

получения конечного инфузионного объема от 50 до 500 мл (обычно 50 мл/флакон).

Рекомендуется немедленное введение разведенного препарата.

Если разведенный препарат не может быть использован сразу, допускается его хранение в течение не более 24 ч при температуре от 2 до 8 °С при условии, что при восстановлении и разведении раствора препарата были соблюдены условия контролируемой асептики.

Любые остатки препарата и расходные материалы должны быть утилизированы в соответствии с действующими правилами.

Препарат следует вводить медленно в крупную вену через 0,2 мкм-ый системный фильтр для гарантированной очистки от следов нерастворившихся частиц препарата. Скорость введения должна быть отрегулирована так, чтобы общая продолжительность инфузии составляла не менее 4 ч.

Кроличий антитимоцитарный иммуноглобулин обычно применяют в комбинации с несколькими иммунодепрессивными препаратами.

До начала лечения рекомендуется провести предварительное внутривенное введение глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов.

### ***Режим дозирования***

Дозы препарата Тимоглобулин® зависят от показаний к применению, схемы введения и возможной комбинации с другими иммунодепрессивными препаратами. Ниже представлены стандартные рекомендации по режиму дозирования препарата. Лечение может быть прекращено без постепенного снижения дозы.

### ***Иммуносупрессия при трансплантации органов***

- Профилактика острой реакции отторжения трансплантата:

1-1,5 мг/кг/сут в течение 2-9 дней после пересадки почки, поджелудочной железы или печени и в течение 2-5 дней после пересадки сердца, что

соответствует кумулятивной дозе 2 - 7,5 мг/кг после пересадки сердца и 2-13,5 мг/кг после пересадки других органов.

- Лечение острой реакции отторжения трансплантата:

1,5 мг/кг/сут в течение 3-14 дней, что соответствует кумулятивной дозе 4,5 - 21 мг/кг.

*Профилактика острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина»*

После операций по пересадке костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток от родственных HLA-неидентичных доноров или от неродственных HLA-идентичных доноров, у взрослых пациентов рекомендуется применять Тимоглобулин® в дозе 2,5 мг/кг/сут за 1-4 дня до трансплантации, что соответствует кумулятивной дозе 7,5 - 10 мг/кг.

*Лечение острой реакции «трансплантат против хозяина», резистентной к терапии глюкокортикостероидами*

Доза подбирается индивидуально и обычно составляет от 2 до 5 мг/кг/сут в течение 5 дней.

*Лечение апластической анемии*

2,5 - 3,5 мг/кг/сут в течение 5 дней, что соответствует кумулятивной дозе 12,5 - 17,5 мг/кг.

*Коррекция дозы*

При развитии тромбоцитопении и/или лейкопении (включая лимфопению и нейтропению) требуется коррекция дозы. В тех случаях, когда тромбоцитопения и/или лейкопения не являются проявлением основного заболевания или не связаны с патологией, для лечения которой применялся Тимоглобулин®, рекомендуется:

- уменьшение дозы, если число тромбоцитов составляет от 50000 до 75000 клеток/мм<sup>3</sup> или, если число лейкоцитов составляет от 2000 до 3000 клеток/мм<sup>3</sup>;

- приостановление лечения препаратом Тимоглобулин® в случае развития персистирующей тяжелой тромбоцитопении ( $< 50000$  клеток/мм<sup>3</sup>) или лейкопении ( $< 2000$  клеток/мм<sup>3</sup>).

### **Побочное действие**

Безопасность препарата Тимоглобулин® была изучена у пациентов, которым препарат вводился с целью предотвращения реакции острого отторжения трансплантата после операции по пересадке почки.

Нежелательные реакции (НР), приведенные ниже, представляют собой обобщенные данные по всем НР, отмечавшимся в ходе исследований, вне зависимости от их связи с препаратом Тимоглобулин®.

Указанные ниже НР представлены в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ( $\geq 10\%$ ); часто (от  $\geq 1\%$  до  $< 10\%$ ); нечасто (от  $\geq 0,1\%$  до  $< 1\%$ ); редко (от  $\geq 0,01\%$  до  $< 0,1\%$ ); очень редко ( $< 0,01\%$ ), включая отдельные случаи; частота неизвестна (на основании доступных данных установление частоты возникновения не представляется возможным).

### ***Инфекционные и паразитарные заболевания***

*Очень часто*

- Инфекции, включая реактивацию инфекции.

*Часто*

- Сепсис.

### ***Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)***

*Часто*

- Лимфомы (которые могут быть вирус-опосредованными).
- Солидные злокачественные опухоли.

*Нечасто*

- Лимфопролиферативные заболевания.

## ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы***

*Очень часто*

- Лимфопения, тромбоцитопения.

*Часто*

- Нейтропения.

*Нечасто*

- Коагулопатия.

*Частота неизвестна*

- Фебрильная нейтропения.
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

## ***Нарушения со стороны иммунной системы***

*Нечасто*

- Синдром высвобождения цитокинов (СВЦ)

Сообщения из опыта пострегистрационного применения касались случаев развития тяжелого СВЦ (связанного с высвобождением цитокинов, активированных моноцитами и лимфоцитами) и проявляющегося нарушениями со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем (включая артериальную гипотензию, острый респираторный дистресс-синдром взрослых, отек легких, инфаркт миокарда, тахикардию и/или смерть) (см. раздел «Особые указания»).

- Анафилактические реакции (см. раздел «Особые указания»).
- Сывороточная болезнь (включая НР, такие как лихорадка, сыпь, крапивница, артралгии и/или миалгии).

Сывороточная болезнь, как правило, может развиваться через 5-15 дней после начала терапии препаратом Тимоглобулин®. Симптомы обычно проходят самостоятельно или быстро устраняются применением глюкокортикостероидов.

## ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения***

*Часто*

- Диспноэ.

### ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта***

#### *Часто*

- Диарея.
- Нарушения глотания.
- Тошнота, рвота.

### ***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей***

#### *Часто*

- Повышение активности «печеночных» трансаминаз.

При применении препарата Тимоглобулин<sup>®</sup> сообщалось о случаях преходящего, обратимого повышения активности «печеночных» трансаминаз без каких-либо клинических признаков или симптомов.

#### *Нечасто*

- Гепатоцеллюлярное повреждение.
- Гепатотоксичность.
- Печеночная недостаточность (были зарегистрированы случаи печеночной недостаточности, которая была вторичной по отношению к развитию аллергического гепатита и реактивации хронического гепатита (связанных с применением препарата Тимоглобулин<sup>®</sup>) у пациентов с гематологическими заболеваниями и/или при пересадке гемопоэтических стволовых клеток в качестве сопутствующих факторов).

### ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***

#### *Часто*

- Зуд, кожная сыпь.

### ***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани и системные реакции***

#### *Часто*

- Миалгия.

## ***Нарушения со стороны сосудов***

### *Часто*

- Артериальная гипотензия.

## ***Общие расстройства и нарушения в месте введения***

### *Нечасто*

- Реакции на инфузию (РИ).

Клинические проявления РИ могут выражаться следующими признаками и симптомами: лихорадка, озноб, одышка, тошнота/рвота, диарея, артериальная гипотензия или артериальная гипертензия, чувство дискомфорта, кожная сыпь, крапивница, снижение насыщения артериальной крови кислородом (сатурации) и/или головная боль (см. раздел «Особые указания»).

## **Передозировка**

При случайной передозировке может развиваться лейкопения (включая лимфопению и нейтропению) и тромбоцитопения. Эти проявления обратимы и устраняются коррекцией дозы или прекращением терапии. Антидота к антиtimoцитарному иммуноглобулину не существует.

## **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Следует учитывать нежелательные реакции при использовании следующих комбинаций препарата Тимоглобулин<sup>®</sup> с перечисленными ниже лекарственными препаратами.

- Циклоспорин, такролимус, микофенолата мофетил: риск избыточной иммуносупрессии с риском лимфопрлиферации.
- Живые аттенуированные вакцины: риск развития тяжелых форм вакцинальной инфекции с возможным летальным исходом. Этот риск возрастает, если пациент уже имел снижение иммунитета, вызванное основным заболеванием (аплазия костного мозга).

Кроличий антиtimoцитарный иммуноглобулин может индуцировать образование антител, которые реагируют с другими кроличьими

иммуноглобулинами. Тимоглобулин<sup>®</sup>, вероятно не влияет на результаты обычных клинических лабораторных исследований, в которых используются иммуноглобулины.

Вместе с тем, влияние препарата Тимоглобулин<sup>®</sup> может сказываться в иммунологических тестах, основанных на использовании кроличьих антител, исследованиях на перекрестную совместимость или в тестах на цитотоксичность с панелированными антителами.

### *Несовместимости*

Основываясь на единичном изучении совместимости, было отмечено, что комбинация препарата Тимоглобулин<sup>®</sup>, гепарина и гидрокортизона с инфузионным раствором глюкозы приводит к образованию осадка, и поэтому ее следует избегать. В связи с отсутствием других исследований по совместимости, препарат Тимоглобулин<sup>®</sup> нельзя смешивать в одной емкости с другими лекарственными препаратами за исключением, указанных в разделе «Способ применения и дозы».

### **Особые указания**

#### *Иммуно-опосредованные реакции*

В редких случаях при применении препарата Тимоглобулин<sup>®</sup> сообщалось о развитии серьезных иммуно-опосредованных реакций, таких как синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) и анафилактические реакции. В очень редких случаях сообщалось о развитии анафилактических реакций с летальным исходом.

При возникновении анафилактической реакции инфузия должна быть немедленно прекращена и начата соответствующая терапия. Любые последующие введения препарата Тимоглобулин<sup>®</sup> у пациентов, имеющих указания в анамнезе на анафилаксию, должны проводиться только после тщательной оценки соотношения возможных рисков и потенциальной пользы.

Препарат Тимоглобулин® должен применяться только в условиях стационара под строгим врачебным контролем. Пациенты должны находиться под строгим контролем во время проведения инфузии препарата Тимоглобулин®. РИ могут развиваться при введении препарата Тимоглобулин® после первой или второй инфузии в ходе одного курса лечения.

Точное соответствие рекомендуемой дозировке и продолжительности инфузии может снизить вероятность развития и тяжесть РИ. К тому же, уменьшение скорости инфузии может также минимизировать многие из перечисленных РИ. Предварительное введение антипиретических препаратов, глюкокортикостероидов и/или антигистаминных препаратов может снизить как частоту, так и выраженность этих побочных реакций.

Следует учитывать, что быстрая скорость инфузии может привести к развитию СВЦ.

Сообщалось о серьезных РИ, проявляющихся в виде СВЦ. В редких случаях тяжелый СВЦ сопровождался серьезными осложнениями со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем и имел летальный исход (см. раздел «Побочное действие»).

### ***Особенности дозирования препарата***

Доза для препарата Тимоглобулин®, содержащего кроличий антитимоцитарный иммуноглобулин, отличается от такой для других антитимоцитарных иммуноглобулинов (АТИГ), так как белковый состав и концентрации варьируют в зависимости от типа используемого АТИГ. Поэтому следует удостовериться, что предписанная доза применима для вводимого препарата.

### ***Гематологические эффекты***

При применении препарата Тимоглобулин® отмечалось развитие тромбоцитопении и/или лейкопении (включая лимфопению и нейтропению), которые были обратимы после коррекции дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

В ходе терапии препаратом Тимоглобулин® и после нее должен проводиться мониторинг числа лейкоцитов и тромбоцитов.

### ***Инфекции***

При применении препарата Тимоглобулин® с другими иммунодепрессивными препаратами сообщалось о развитии инфекций (бактериальной, вирусной, протозойной, грибковой), реактивации инфекции (особенно вызванной цитомегаловирусом) и сепсиса, в редких случаях с летальным исходом. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами, а также соответствующая противoinфекционная профилактическая терапия при совместном введении препарата Тимоглобулин® с другими иммунодепрессивными препаратами.

### ***Злокачественные опухоли***

При применении иммунодепрессантов, включая препарат Тимоглобулин®, увеличивается риск развития злокачественных опухолей, включая лимфомы (которые могут быть вирус-опосредованными) и лимфопролиферативные заболевания, в некоторых случаях с летальным исходом.

### ***Вакцинация***

Безопасность применения живых аттенуированных вакцин у пациентов во время терапии препаратом Тимоглобулин® не была исследована; таким образом, иммунизация живыми аттенуированными вакцинами не рекомендуется для пациентов, недавно получавших препарат Тимоглобулин®.

### ***Специальные рекомендации для проведения инфузий препарата Тимоглобулин®***

Как и при проведении любой инфузии, введение препарата Тимоглобулин® может вызывать боль, отечность и покраснение в месте введения. Рекомендуемым способом введения препарата Тимоглобулин® является инфузия в магистральные вены; вместе с тем, возможно введение в периферические вены.

### *Другие предупреждения*

В процессе производства кроличьих иммуноглобулинов используются компоненты человеческого происхождения (обработанные формальдегидом эритроциты и клетки тимуса). Стандартные меры для предотвращения переноса инфекционных возбудителей при использовании медицинских препаратов, полученных с использованием биологического материала человека, включают тщательный отбор биологического материала, а также использование эффективных мер по дезактивации/элиминации вирусов в процессе производства. Однако возможность передачи инфекционных агентов не может быть полностью исключена. Этот риск также относится к неизвестным вирусам или другим типам инфекционных агентов. Принятые меры были признаны эффективными в отношении оболочечных вирусов таких, как: ВИЧ, вирусы гепатита В и гепатита С, и безоболочечного вируса гепатита А.

Однако принятые меры могут иметь ограниченную эффективность в отношении безоболочечных вирусов, например парвовируса В19. Инфицирование парвовирусом В19 может быть опасным для плода и для лиц с некоторыми типами иммунодефицита и анемии.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности**

Исходя из возможных нежелательных реакций, которые могут проявляться в период инфузий препарата Тимоглобулин<sup>®</sup>, в частности - СВЦ, пациентам не рекомендуется управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

### **Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 25 мг.

Лиофилизат в количестве, эквивалентном 25 мг действующего вещества, во флаконе из стекла типа I, укупоренном хлорбутиловой пробкой с фтор-

полимерным покрытием и алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «FLIP-OFF».

По одному флакону с инструкцией по применению в картонной пачке.

### **Условия хранения и транспортирования**

Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Транспортирование осуществлять при той же температуре. Допускается транспортирование препарата Тимоглобулин® при температуре от 9 до 25 °С в течение 72 ч.

### **Срок годности**

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска**

Отпускается по рецепту.

### **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

Джензайм Европа Б.В., Нидерланды.

### **Производитель (выпускающий контроль качества):**

Джензайм Поликлоналс С.А.С., Франция.

Genzyme Polyclonals S.A.S., France.

23 Boulevard Chambaud de la Bruyere, 69007 Lyon, France.

### **Претензии потребителей на качество препарата, а также информацию о нежелательных явлениях, возникших при его применении, направлять в адрес**

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109074, Москва, Славянская пл., 4, стр.1

Тел.: (495) 698-46-28; 698-46-11

а также в адрес представительства АО «Санофи-авентис групп» в России:

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Тел.: (495) 721-14-00.

Факс: (495) 721-14-11.