

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, воздействующий 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® активирует Т-лимфоциты и стимулирует их пролиферацию (одинаковым образом для субпопуляций CD4+ и CD8+) с синтезом интерлейкина-2 и интерферона-γ, 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-γ и CD25, но не снижая секрецию интерлейкина-2.

In vitro Тимоглобулин® не активирует В-лимфоциты.

Низкий риск развития В-клеточной лимфомы у пациентов, получающих лечение препаратом Тимоглобулин®, 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[®], 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[®] 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[®] 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/мм³ или, если число лейкоцитов составляет от 2000 до 3000 клеток/мм³;
- приостановление лечения препаратом Тимоглобулин® в случае развития персистирующей тяжелой тромбоцитопении (< 50000 клеток/мм³) или лейкопении (< 2000 клеток/мм³).

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® 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®) 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 антитимоцитарному иммуноглобулину не существует.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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

- Циклоспорин, такролимус, микофенолата мофетил: риск избыточной иммуносупрессии с риском лимфопролиферации.
- 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 антитимоцитарный иммуноглобулин может индуцировать образование антител, которые реагируют с другими кроличьими иммуноглобулинами. Тимоглобулин®, вероятно не влияет на результаты обычных клинических лабораторных исследований, в которых используются иммуноглобулины.

Вместе с тем, влияние препарата Тимоглобулин® 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®, 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® 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® 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® 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

развиться 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[®], 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 фторполимерным 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.

или

Джензайм Ирландия Лимитед, Ирландия.

Genzyme Ireland Limited, Ireland.

IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ireland.

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.