МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТИМОГЛОБУЛИН®

Регистрационный номер:

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.

АТХ код: 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 объяснён 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.
- Гиперчувствительность к белкам кролика или любому другому 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 антитимоцитарный 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^3 или, если число лейкоцитов составляет от 2000 до 3000 клеток/мм^3;

• приостановление лечения препаратом Тимоглобулин® в случае развития персистирующей тяжелой тромбоцитопении (< 50000 клеток/мм^3) или лейкопении (< 2000 клеток/мм^3).

Побочное действие

Безопасность препарата Тимоглобулин® изучена у 240 пациентов, которым препарат вводился с целью предотвращения реакции острого отторжения трансплантата после операции по пересадке почки.

Нежелательные реакции, приведенные ниже, представляют собой обобщенные данные по всем нежелательным действиям, отмечавшимся в ходе этого исследования, вне зависимости от их связи с препаратом Тимоглобулин®.

Частота встречаемости определялась следующим образом: *очень часто: (≥1/10), часто: (от ≥1/100 до <1/10).*

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения.

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 кожи и подкожных тканей

Часто: зуд, кожная сыпь.

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

Часто: миалгия.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Очень часто: инфекции.

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

Часто: злокачественные опухоли.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: гипотензия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто: лихорадка.

Часто: озноб.

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: сывороточная болезнь.

Реакции на инфузию (РИ) и нарушения со стороны иммунной системы

РИ могут возникнуть на введение препарата Тимоглобулин® после первой или второй инфузии в ходе одного курса лечения. Клинические проявления РИ могут выражаться следующими признаками и симптомами: лихорадка, озноб, одышка, тошнота/рвота, диарея, артериальная гипотензия или гипертензия, чувство дискомфорта, кожная сыпь и/или сильная головная боль. РИ препарата Тимоглобулин® обычно легко выражены и быстро проходят, а также поддаются коррекции снижением скорости инфузии и/или соответствующей лекарственной терапией. Однако есть сообщения о развитии серьезных анафилактических реакций и в очень редких случаях, в отсутствие экстренной терапии таких пациентов эпинефрином (адреналином) о развитии анафилактических реакций со смертельным исходом. Сообщалось об РИ, проявляющихся в виде синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ), связанного с высвобождением цитокинов активированными моноцитами и лимфоцитами. О тяжелых и потенциально угрожающих жизни СВЦ сообщалось редко. В период пост-маркетингового наблюдения отмечены редкие случаи тяжелого СВЦ, сопровождавшегося кардио-респираторной дисфункцией (включая гипотензию, острый респираторный дистресс синдром, отек легких, инфаркт миокарда, тахикардию и/или смерть).

Пост-маркетинговое наблюдение за препаратом зафиксировало сообщения о таких реакциях, как лихорадка, кожная сыпь, артралгия и/или миалгия, указывающих на возможное развитие сывороточной болезни. Сывороточная болезнь может возникнуть в период от 5 до 15 дня после начала терапии препаратом Тимоглобулин®. Симптомы обычно проходят сами или быстро устраняются введением глюкокортикостероидов.

Также сообщалось о местных нежелательных реакциях, таких, как: боль в месте введения и периферический тромбофлебит.

Нежелательные реакции, обусловленные иммуносупрессией

Инфекции, рецидив инфекции и сепсис отмечались в случаях применения препарата Тимоглобулин® в комбинации с несколькими иммунодепрессивными препаратами. В редких случаях отмечалось развитие злокачественных опухолей, включая, но не ограничиваясь, посттрансплантационной лимфопролиферативной болезнью (ПТЛБ), а также другими лимфомами и солидными опухолями.

Передозировка

При случайной передозировке может развиться 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

Тимоглобулин® должен применяться только в условиях стационара под строгим врачебным контролем.

При возникновении анафилактической реакции инфузия должна быть немедленно прекращена и начата соответствующая терапия. Любые последующие введения препарата Тимоглобулин® должны проводиться только после тщательной оценки соотношения возможных рисков и потенциальной пользы.

Подбор дозы для препарата Тимоглобулин®, содержащего кроличий антитимоцитарный иммуноглобулин, отличается от такового 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.

Точное соответствие рекомендуемой дозировке и продолжительности инфузии может снизить вероятность и тяжесть РИ. К тому же, снижение 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 данных побочных реакций.

В ходе терапии препаратом Тимоглобулин® и после нее должен проводиться мониторинг числа лимфоцитов и тромбоцитов. Выраженность лимфопении и тромбоцитопении может уменьшаться при снижении дозы препарата.

Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом, а также противоинфекционная профилактика при совместном введении препарата Тимоглобулин® с другими иммунодепрессивными препаратами.

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 иммуннодефицита и анемии.

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 Тимоглобулин®.

Специальные рекомендации для проведения инфузий препарата Тимоглобулин®

Как при всякой 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.

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 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.

Владелец регистрационного удостоверения

Джензайм Европа Б.В./ Genzyme Europe B.V.

Гуимиир 10, 1411 ДД Наарден, Нидерланды/

Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, The Netherlands

Производитель (выпускающий контроль качества):

Джензайм Поликлоналс С.А.С./ Genzyme Polyclonals S.A.S.

1541, авеню Марсель Мерьё, 69280 Марси-л'Этуаль, Франция/

1541 Avenue Marcel Merieux, 69280 Marcy L'Etoile, France

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

Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Минздравсоцразвития РФ:

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

Тел.: (495) 698-46-28; 698-46-11

а также в адрес представительства АО «Санофи-авентис груп» в РФ:

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Тел.: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11.

Генеральный директор

ООО Райфарм

(по доверенности от АО «Санофи-авентис груп») Дмитриев Д.В.