

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитета контроля качества
и безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «23»__10__2020г.
№ N033216_____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Тимоглобулин

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма, дозировка

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 25 мг

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.
Иммуносупрессанты. Иммуносупрессанты селективные. Иммуноглобулин
антитимоцитарный (кроличий).

Код АТХ L04AA04

Показания к применению

- иммуносупрессия при трансплантации органов: профилактика и лечение реакций отторжения трансплантата
- профилактика острой или хронической реакции «трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
- лечение острой реакции «трансплантат против хозяина», резистентной к терапии стероидами
- гематология: лечение апластической анемии

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Решение: N033216

Дата решения: 23.10.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ
- острые или хронические инфекции, которые являются противопоказанием для любой дополнительной иммуносупрессии

Необходимые меры предосторожности при применении

Общие

Соответствующие дозировки Тимоглобулина отличаются от дозировок других антитимоцитарных глобулинов (АТГ), так как белковый состав и концентрация отличаются в зависимости от используемого источника антитимоцитарного иммуноглобулина. Врачи должны быть уверены, что назначаемая доза АТГ соответствует вводимой.

Четкое соблюдение рекомендованной дозы и времени инфузии может снизить частоту возникновения и степень тяжести реакций, связанных с инфузией (РСИ). Кроме того, снижение скорости инфузии может минимизировать многие из этих реакций. Премедикация с помощью антипиретиков, кортикостероидов и/или антигистаминных средств может снизить частоту и степень тяжести этих побочных реакций.

Случаи СВЦ были связаны с высокой скоростью инфузии. В редких случаях СВЦ тяжелой степени может привести к летальному исходу.

Влияние на кроветворение

Выявлены тромбоцитопения и/или лейкопения (в том числе лимфопения и нейтропения), являющиеся обратимыми после коррекции дозы. Если тромбоцитопения и/или лейкопения не являются симптомами основного заболевания или не связаны с состоянием, для лечения которого вводится Тимоглобулин, рекомендуется снижение дозы.

Необходимо контролировать количество лейкоцитов и тромбоцитов во время лечения Тимоглобулином, а также после его окончания.

Инфекции

После применения Тимоглобулина в комбинации с различными иммуносупрессивными агентами были зарегистрированы случаи появления инфекций, рецидива инфекций и сепсиса. Рекомендуется тщательное наблюдение пациентов и соответствующая профилактика инфекции.

Злокачественные новообразования

Применение иммуносупрессивных средств, включая Тимоглобулин, может повысить частоту возникновения злокачественных новообразований, в том

Решение: N033216

Дата решения: 23.10.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

числе лимфомы или лимфопролиферативных заболеваний, которые могут быть вирусно-опосредованными, с возможным летальным исходом.

Риск передачи инфекционных агентов

При производстве кроличьего иммуноглобулина используются компоненты человеческого происхождения. Стандартные меры предотвращения риска передачи инфекции при производстве продуктов человеческого происхождения включают тщательный отбор сырья и инактивацию/уничтожение вирусов в процессе производства.

Однако нельзя полностью исключить риск передачи инфекции. Это также касается неизвестных или вновь появляющихся вирусов, или других типов инфекционных агентов.

Применяемые меры признаны эффективными для вирусов, покрытых (HIV, HBV, HCV) и непокрытых оболочкой (HAV).

Принимаемые меры могут иметь ограниченные возможности относительно непокрытых вирусов, таких как парвовирус В19. Инфицирование парвовирусом В19 может быть тяжелым для плода, для лиц с иммунодефицитом и пациентов с некоторыми типами анемии.

Каждый раз при введении Тимоглобулина настоятельно рекомендуется вести запись имени пациента и номера серии препарата.

Особые рекомендации при инфузии Тимоглобулина

Как и в случае любой инфузии, могут возникать реакции в месте инфузии, включающие боль, отек и покраснение.

Вакцинация

Безопасность иммунизации аттенуированными живыми вакцинами после лечения Тимоглобулином не исследовалась; таким образом, для пациентов, недавно получавших Тимоглобулин, не рекомендуется проводить иммунизацию аттенуированными живыми вакцинами.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Необходимо принять во внимание совместное применение Тимоглобулина со следующими препаратами:

Циклоспорин, такролимус, микофенолата мофетил

Возможен риск развития чрезмерной иммуносупрессии и лимфопролиферативных заболеваний

Живые аттенуированные вакцины

Возрастает риск развития системного инфекционного процесса, обусловленного введением вакцины, с возможным летальным исходом. Риск возрастает у пациентов с имеющимся иммунодефицитом вследствие основного заболевания (апластическая анемия)

Решение: N033216

Дата решения: 23.10.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Тимоглобулин может вызвать образование антител, способных реагировать с другими препаратами кроличьих иммуноглобулинов.

Тимоглобулин не оказывает влияния на стандартные клинические лабораторные тесты с использованием иммуноглобулинов. Однако Тимоглобулин может исказить результаты иммунологических тестов, основанных на кроличьих антителах и анализах цитотоксичности панель-реактивных антител или перекрестной пробы на совместимость (кросс-матч).

Специальные предупреждения

Тимоглобулин следует применять только в условиях стационара под строгим врачебным контролем.

Необходимо тщательно контролировать состояние пациента во время инфузии, а также в течение определенного периода времени по окончании инфузии, до тех пор, пока состояние пациента не стабилизируется.

Предупреждения

Заболевание печени

Особое внимание необходимо обратить на прием Тимоглобулина пациентами с заболеваниями печени, т.к. уже существующие нарушения коагуляции могут усугубиться. Тромбоциты и факторы коагуляции должны контролироваться более тщательно.

Иммуноопосредованные реакции

В редких случаях были выявлены такие серьезные иммуноопосредованные реакции, связанные с применением Тимоглобулина, как анафилаксия или тяжелый синдром высвобождения цитокинов (СВЦ). Были зарегистрированы очень редкие случаи анафилаксии с летальным исходом. В случае возникновения анафилактической реакции следует немедленно прекратить инфузию и принять меры по оказанию неотложной помощи. Возобновить лечение пациента с анафилактической реакцией на Тимоглобулин в анамнезе можно только после тщательной оценки пользы и риска.

Тяжелые острые реакции, связанные с инфузией (РСИ), совпадают с синдромом высвобождения цитокинов, обусловленным высвобождением цитокинов активированными моноцитами и лимфоцитами. В редких случаях данные зарегистрированные реакции связаны с тяжелыми кардиореспираторными событиями и/или смертью.

Инфекции

Как правило, Тимоглобулин применяют в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами. После применения Тимоглобулина в

Решение: N033216

Дата решения: 23.10.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

комбинации с различными иммуносупрессивными агентами были зарегистрированы случаи появления различных инфекций (бактериальные, грибковые, вирусные и протозойные), рецидивы инфекций (особенно цитомегаловирусных инфекций) и сепсиса. В редких случаях данные инфекции имели летальный исход.

Во время беременности или лактации

Беременность

Тимоглобулин не должен использоваться во время беременности, за исключением абсолютной необходимости.

Лактация

Неизвестно, проникает ли Тимоглобулин в грудное молоко. Поскольку другие иммуноглобулины проникают в грудное молоко, грудное вскармливание должно быть прекращено во время лечения Тимоглобулином.

Фертильность

Исследований влияния препарата Тимоглобулин на репродуктивную функцию не проводилось. Потенциальный риск применения препарата у людей не известен.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Учитывая приведенные побочные реакции, возможные при применении Тимоглобулина, особенно синдром выброса цитокинов, пациентам не следует управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами во время лечения.

Рекомендации по применению

Дозировка препарата зависит от показаний, по которым он применяется, режима введения и возможной комбинации с другими иммунодепрессивными препаратами. Ниже представлены стандартные рекомендации по дозированию препарата. Лечение может быть прекращено без постепенного снижения дозы.

Режим дозирования

Иммуносупрессия при трансплантации

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:

Решение: N033216

Дата решения: 23.10.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

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 операции по пересадке органов (костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток из периферической крови) от родственных HLA-неидентичных доноров или от неродственных HLA-идентичных доноров, у взрослых пациентов рекомендуется применять Тимоглобулин в качестве профилактики в дозе 2,5 мг/кг/сут за 4, 2 или 1 день до пересадки, что соответствует кумулятивной дозе 7,5-10 мг/кг.

Лечение острой реакции «трансплантат против хозяина», резистентной к терапии стероидами:

Доза препарата должна определяться индивидуально. Обычно доза 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 последовательных дней, что соответствует кумулятивной дозе 12,5-17,5 мг/кг.

Контролируемых клинических исследований о применении препарата для лечения апластической анемии не проводилось.

Коррекция дозы

В случае появления тромбоцитопении и/или лейкопении (в частности лимфоцитопении и нейтропении) улучшения состояния можно добиться корректировкой дозы. Если тромбоцитопения и/или лейкопения не имеют отношения к основному состоянию или не связаны с приемом Тимоглобулина, коррекция дозы рекомендуется при следующих показателях:

- необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы, если количество тромбоцитов составляет 50 000 – 75 000 клеток/мм³ или количество лейкоцитов составляет 2 000 - 3 000 клеток/мм³;
- лечение Тимоглобулином следует прекратить в случае устойчивой тромбоцитопении или тяжелой формы тромбоцитопении (<50 000 клеток/мм³) или развития лейкопении (<2 000 клеток/мм³).

Особые группы пациентов

Дети

Рекомендации по дозировке отсутствуют. Имеющиеся данные показывают, что дозировка для детей должна отличаться от дозировки для взрослых.

Метод и путь введения

Для внутривенной инфузии.

Решение: N033216

Дата решения: 23.10.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Тимоглобулин обычно применяется согласно протоколу лечения совместно с иммуносупрессивными препаратами.

До введения препарата необходимо провести премедикацию внутривенным введением кортикостероидов и антигистаминных препаратов.

Дозировка препарата зависит от показаний, по которым он применяется, режима введения и возможной комбинации с другими иммунодепрессивными препаратами.

Инструкция по использованию и обращению

Восстановить порошок 5 мл воды для инъекций для получения раствора, содержащего 5 мг белка в 1 мл.

Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим. Восстановленный продукт следует визуально проверить на предмет посторонних включений и изменения цвета. В случае наличия небольшого количества посторонних включений тщательно взболтайте содержимое флакона до полного растворения частиц. Не используйте содержимое флакона, если не удастся добиться полного растворения частиц. Рекомендуется немедленно использовать восстановленный препарат. Каждый флакон предназначен только для однократного использования. В зависимости от суточной дозы может возникнуть необходимость восстановления нескольких флаконов препарата. Определите необходимое количество флаконов и округлите его в ближайшую сторону. При введении Тимоглобулина рекомендуется использовать фильтр с размером пор 0,2 мкм во избежание случайного попадания посторонних частиц. Суточная доза разводится в инфузионном растворе (0,9% инфузионном растворе натрия хлорида [9 мг/мл] или 5% растворе глюкозы) для достижения общего объема для вливания 50 – 500 мл (обычно 50 мл/флакон).

Вливать медленно в крупную вену. Подобрать скорость вливания таким образом, чтобы общая продолжительность вливания составляла не менее 4 часов.

Продукт должен быть использован в тот же день сразу после восстановления и разбавления.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: случайная передозировка может вызвать лейкопению (в частности лимфоцитопению и нейтропению) и тромбоцитопению.

Лечение: специфического антидота не существует, данные симптомы купируются после корректировки дозы или прекращения лечения.

Решение: N033216

Дата решения: 23.10.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Очень часто:

- лимфоцитопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия
- лихорадка
- инфекции (включая рецидив инфекционного процесса)

Часто:

- фебрильная нейтропения
- диарея, дисфагия, тошнота, рвота
- озноб
- повышение трансаминаз
- сывороточная болезнь
- синдром высвобождения цитокинов (СВЦ)
- анафилактическая реакция
- сепсис
- миалгия
- злокачественные опухоли
- лимфомы (возможно, вирусно опосредованные)
- злокачественные новообразования (солидные опухоли)
- одышка
- зуд, кожная сыпь
- гипотония

Нечасто:

- реакции, связанные с инфузией (РСИ)
- гепатоцеллюлярное повреждение
- гепатотоксичность
- печеночная недостаточность
- лимфопролиферативное нарушение

Неизвестно:

- гипербилирубинемия

Реакции, связанные с инфузией, и заболеваниями иммунной системы

Реакции, связанные с инфузией, могут появиться сразу после первой или второй инфузии Тимоглобулина в течение одного курса лечения и включают следующие симптомы:

- лихорадка, озноб/дрожь, одышка
- тошнота/рвота, диарея
- гипотония или гипертония

Решение: N033216

Дата решения: 23.10.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

- недомогание, кожная сыпь, крапивница и/или головная боль
Реакции, связанные с инфузией Тимоглобулина, обычно слабовыраженные и кратковременные. Состояние пациента можно улучшить при помощи снижения скорости инфузии или медикаментозного лечения.

Наблюдались случаи серьезных анафилактических реакций, в очень редких случаях с летальным исходом. Фатальный исход наблюдался у пациентов, не получивших адреналин во время анафилактической реакции. Наблюдались случаи инфузионных реакций, соответствующие реакции выброса цитокинов (СВЦ). В редких случаях отмечались серьезные и представляющие потенциальную угрозу для жизни пациента случаи.

Серьезные случаи синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ), описанные в постмаркетинговых отчетах, были связаны с кардиореспираторной дисфункцией (включая гипотензию, острый респираторный дистресс-синдром, отек легких, инфаркт миокарда, тахикардия и/или смерть).

Во время постмаркетинговых наблюдений были выявлены следующие реакции: лихорадка, сыпь на коже, крапивница, артралгия и/или миалгия, возможно развитие сывороточной болезни, обычно появляющейся на 5 – 15 день после начала лечения Тимоглобулином; симптомы обычно купируются сами или при помощи лечения кортикостероидами.

Локальные побочные реакции: боль в области инфузии, периферический тромбофлебит.

Гепатобилиарные расстройства

При приеме Тимоглобулина отмечалось временное повышение трансаминазы без каких-либо клинических признаков или симптомов.

Случаи печеночной недостаточности были отмечены после аллергического гепатита и повторного гепатита у пациентов с отягощающим фактором гематологического заболевания и/или после пересадки стволовых клеток.

Побочные реакции, связанные с иммуносупрессией

После применения Тимоглобулина в комбинации с различными иммуносупрессивными агентами были зарегистрированы следующие случаи побочных реакций:

- различные инфекции, рецидивы инфекций, фебрильная нейтропения и сепсис, в редких случаях с летальным исходом

- злокачественные опухоли, включая (но не ограничиваясь) лимфопролиферативные заболевания (LPD) и другие лимфомы (которые могут быть вирусно опосредованными), а также солидные опухоли (редко), что было связано с комбинированным применением различных иммуносупрессивных агентов и иногда приводило к летальному исходу.

Решение: N033216

Дата решения: 23.10.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Дети

Имеющиеся в настоящее время данные о применении препарата в педиатрии ограничены. Однако они показывают, что профиль безопасности Тимоглобулина у детей принципиально не отличается от взрослых пациентов.

При возникновении ожидаемых лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна флакон содержит

активное вещество - иммуноглобулин антитимоцитарный (кроличий)

25 мг,

вспомогательные вещества: маннитол, глицин, натрия хлорид.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Порошок кремово-белого цвета.

После растворения в 5 мл растворителя: прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость, бесцветная или бледно-желтого цвета.

Форма выпуска и упаковка

Препарат во флаконе из бесцветного стекла гидролитического класса 1 объемом 10 мл, укупоренном резиновой хлорбутиловой пробкой с фторполимерным покрытием и алюминиевой обкаткой, с пластиковым колпачком “FLIP OFF”.

По одному флакону помещают в коробку из картона вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках.

Срок хранения

3 года

Решение: N033216

Дата решения: 23.10.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить в холодильнике при температуре от 2°C до 8°C. Не замораживать!
Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Джензайм Поликлоналс С.А.С.,
23 boulevard Chambaud de la Bruyere, 69007 Лион, Франция
Тел.: +31(0)202454000
e-mail: info.nl@sanofi.com

Держатель регистрационного удостоверения

Джензайм Европа БВ
Гооймеер 10, 1411 ДД Наарден, Нидерланды
Тел.: +31(0)202454000
e-mail: info.nl@sanofi.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»
Республика Казахстан, 050013, Алматы, проспект Н. Назарбаев 187Б
телефон: +7 (727) 244-50-96
e-mail: info.KZ@emailph4.aventis.com;
Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com

Решение: N033216

Дата решения: 23.10.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

Решение: N033216

Дата решения: 23.10.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Решение: N033216

Дата решения: 23.10.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе