

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-12034/12.12.05	
№ 11/10/30.11.05	СМОНЕБМ-В
	<i>[Signature]</i>

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА:**

**Thymoglobuline 5 mg/ml**

Тимоглобулин 5 мг/мл

**1. Име на лекарствения продукт**

**THYMOGLOBULINE** 5 мг/мл, прах и разтворител за венозна инфузия

**2. Качествен и количествен състав**

Rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin.....5мг на 1мл  
(Заешки имуноглобулин срещу човешките тимоцити)

Всеки флакон след разтваряне с 5 мл разтворител съдържа 25мг rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin

За помощните вещества  
вж. раздел 6.1

**3. Фармацевтична форма**

Прах и разтворител за венозна инфузия

**4. Клинични данни**

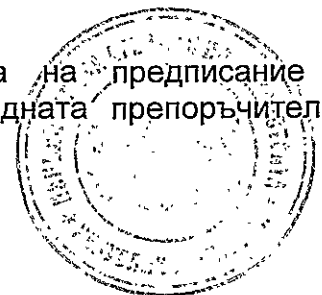
**4.1 Терапевтични показания**

- Имуносупресия при трансплантация: профилактика и лечение в случай на отхвърляне на присадения орган;
- Профилактика на остро отхвърляне на присадения орган при остро хронично заболяване след трансплантация на хематопоетични стволови клетки;
- Лечение на стероидно резистентен остър синдром "присадка – приемник".
- Хематология: лечение на апластична анемия.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

**Дозировка**

Дозировката зависи от предназначението, режима на предписание и комбинацията с други имуносупресивни агенти. Следната препоръчителна



дозировка може да бъде използвана като референтна. Лечението може да бъде прекратено без постепенно намаляване на дозата.

- **Имуносупресия при трансплантация:**

- профилактика на отхвърляне на присадения орган:  
от 1 до 1.5 мг/кг телесно тегло/ден за период от 2 до 9 дни след трансплантация на бъбрек, панкреас или черен дроб и за период от 2 до 5 дни след трансплантация на сърце, съответно на кумулативна доза от 2 до 7,5 мг/кг при сърдечна трансплантация и 2 до 13,5 мг/кг за други органи.

- **Лечение на остро на отхвърляне на присадения орган:**

- 1,5 мг/кг/ден за период от 3 до 14 дни, съответно на кумулативна доза от 4,5 до 21 мг/кг.

- **Апластична анемия:**

от 2.5 до 3,5 мг/кг /ден в продължение на 5 последователни дни, съответно на кумулативна доза от 12,5 до 17,5 мг/кг.

Използването на този лекарствен продукт при лечението на апластична анемия не е утвърдено чрез клинични изпитания.

- **Профилактика на отхвърляне на присадения орган при остро и хронично заболяване:**

- При органна трансплантация (костен мозък или хематопоеетични стволови клетки от периферна кръв) от донори с и без генетична идентичност, при възрастни пациенти се препоръчва прилагането на Тимоглобулин, като предхождаща терапия при следната дозировка: 2.5 мг/кг /ден, от 4 до 2 или 1 ден, съответно на кумулативна доза от 7,5 до 10 мг/кг.

- Лечение на стероидно резистентен остър синдром "присадка – приемник".  
Дозировката трябва да се определя индивидуално. Обикновено тя е между 2 и 5 мг/кг телесно тегло/ден в продължение на 5 дни.

**Начин на приложение**

Заешки имуноглобулин срещу човешките тимоцити обикновено се прилага в лечебна схема в комбинация с няколко имуносупресивни агенти.

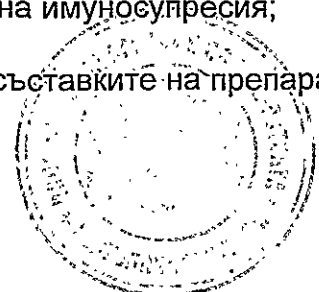
Дневните дози на стероидните и интравенозни антихистаминови препарати се прилагат преди инфузия.

Тимоглобулин се инфузира след разреждане в изотоничен 0.9% (разтвор на) натриев хлорид или в 5% глюкоза.

Инфузира се бавно в голяма вена с висок дебит. Скоростта на инфузия се адаптира така, че продължителността на вливането да не бъде по-малка от 4 часа.

**4.3 Противопоказания**

- Остри инфекции са противопоказание за по-нататъшна имуносупресия;
- Известна алергия към заешки протеини или една от съставките на препарата;



#### 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Заешки имуноглобулин срещу човешките тимоцити трябва винаги да се използва в болнична обстановка, под строг медицински контрол.

Някои тежки нежелани реакции могат да бъдат свързани със скоростта на вливане. Препоръчаната скорост на вливане, която е дадена в раздел "Дозировка" и "Начин на приложение", трябва да се спазва точно. Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторираны по време на вливане.

Специално внимание трябва да се отдели на пациентите, които вече са получавали заешки имуноглобулин, поради риск от реакция тип серумна болест.

В случай на нежелани реакции или трябва да бъде намалена скоростта на приложение, или инфузията да бъде спряна докато симптомите не отзвучат. Приложението трябва да бъде окончателно преустановено, ако се появи анафилактична реакция. В случай на анафилактична реакция или шок лечението трябва да следва препоръките за лечение при шок. Кръвните клетки трябва да се мониторира в продължение на 2 седмици след края на лечението. С особено внимание трябва да се мониторира броят на тромбоцитите при пациенти със сърдечна трансплантация, показващи начален стадий на тромбоцитопения ( $< 150 \times 10^9$  тромбоцити/л).

При органна трансплантация:

- трябва да се намали дозата, когато броят на тромбоцити е  $\leq 80 \times 10^9$  тромбоцити/л или броят на левкоцитите е  $< 2,5 \times 10^9$  левкоцити/л.
- лечението се прекратява, ако се появи тежка и постоянна тромбоцитопения ( $< 50 \times 10^9$  тромбоцити/л) или левкопения ( $< 1,5 \times 10^9$  левкоцити/л).

Лечението с Тимоглобулин е свързано с повишен риск от инфекции. Повишава се риска от злокачествени заболявания. Тези фактори трябва да се имат предвид.

При апластична анемия имunosупресивното лечение увеличава риска от инфекции, особено гъбична инфекция, свързана със самата апластична анемия.

Да се има предвид и рискът от лимфопролиферативни нарушения.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

- Да се имат предвид следните комбинации:
  - Циклоспорин, такролим, микофенолат мофетил: съществува риск от свръхимуносупресия водеща до риск от лимфопролиферация.



- Живи атенуирани ваксини: риск от системна инфекция, която е потенциално фатална; Рискът се повишава при пациенти, които вече са имунокомпрометирани поради заболяване (апластична анемия);
- заешки имуноглобулин срещу човешките тимоцити може да индуцира образуването на антитела, които да взаимодействат с други заешки имуноглобулини;
- заешки имуноглобулин срещу човешките тимоцити може да повлияе имуноензимните тестове, които използват заешки антитела, за период от 2 месеца.

#### 4.6 Употреба при бременност и кърмене

Безвредността на заешки имуноглобулин срещу човешките тимоцити по време на бременност и кърмене не е установена.

Заешки имуноглобулин срещу човешките тимоцити не трябва да се предписва при бременност и кърмене, освен ако не е крайно наложително.

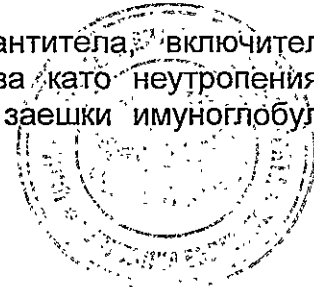
#### 4.7 Въздействие върху способността за шофиране и работа с машини

Няма установено.

#### 4.8 Нежелани ефекти

Докладвани са следните нежелани ефекти по време и след вливане на ТИМОГЛОБУЛИН:

- системните нежелани реакции включват студени тръпки, повишена температура, световъртеж, хипотензия, тахикардия, повръщане, задух. По време на приложението на Тимоглобулин са съобщени местни нежелани реакции като болка на мястото на вливане и периферни тромбофлебити;
- рядко забавени алергични реакции като серумна болест (повишена температура, сърбеж, обрив, свързан с артралгия, миалгия) могат да се появят от 7 до 15 дни след началото на лечението. Бързите алергични реакции са изключение;
- най-чести и най-тежки нежелани реакции се появяват след първото вливане. Механизмът на някои от тези нежелани реакции най-вероятно е свързан с освобождаването на цитокини. Премедикацията с кортикостероиди и антихистаминови препарати намалява честотата и тежестта на тези нежелани реакции. Намаляването на скоростта на вливане или използването на по-голям обем разтворител (изотоничен 0.9% разтвор на натриев хлорид или 5% глюкоза) може да доведе до намаляване на някои от тези нежелани реакции;
- нежелани реакции, свързани с наличието на антитела, включително наличието на кръстосано реагиращи антитела, такива като неутропения и тромбоцитопения по време на и след лечение със заешки имуноглобулин



срещу човешките тимоцити. Те могат да се появят през първите 2 дни на лечението или след края на лечението.

Механизмът на тези ефекти включва наличие на антитела, кръстосано реагиращи с неутрофилите или с тромбоцитите. Мониторингът на броя на белите кръвни телца и тромбоцитите намалява тежестта и честотата на този проблем.

- нежелани реакции, свързани със свръхимуносупресия включващи инфекциозни усложнения (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни) и редки злокачествени заболявания (особено лимфопролиферативен синдром) са съобщени по време и след приложение на са съобщени по време и след приложение на заешки имуноглобулин срещу човешките тимоцити. Важно е да се отбележи, че съпътстваща и минала имуносупресия имат значение за настоящото състояние за свръхимуносупресия;

- рискът от лимфопролиферативни нарушения се увеличава при съпътстващо лечение с други имуносупресивни агенти;

- Лечението с Тимоглобулин е свързано с повишен риск от инфекции.

#### **4.9 Предозиране**

Предозиране по невнимание (> 5 мг/кг тегло/ден) може да доведе до левкопения и тромбоцитопения. Продължителната употреба (повече от 3 седмици) на заешки имуноглобулин срещу човешките тимоцити може да предизвика тежки инфекции и да повиши риска от лимфома.

### **5. Фармакологични свойства ИМУНОСУПРЕСИВНИ АГЕНТИ (L04AA04, Антитимоцит имуноглобулин)**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

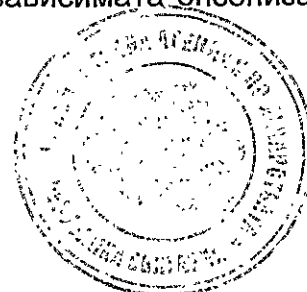
Заешки имуноглобулин срещу човешките тимоцити е селективен имуносупресор (действащ върху Т-лимфоцитите).

Механизмът на действие на Тимоглобулин е както следва:

- Изчерпването на лимфоцитите е основният механизъм на имуносупресия в следствие от употребата на заешки имуноглобулин срещу човешките тимоцити

ТИМОГЛОБУЛИН разпознава повечето молекули, включени в Т-клетъчната каскада на активиране по време на отхвърлянето на транспланта, като CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR и HLA клас I.

Т-клетките се отстраняват от периферната циркулация чрез комплемент зависим лизис, посредством механизма на Fc-зависимата опсонизация през ретикуло-ендотелната система.



- Допълнително към ефекта на изчерпване на Т-клетките заешкия имуноглобулин срещу човешките тимоцити може да засегне друга лимфоцитна функция, отговорна за тяхната имуносупресивна активност.

*In vitro* при концентрации от 0.1 мг/мл, ТИМОГЛОБУЛИН активира Т-лимфоцитите и стимулира тяхната пролиферация (и двата субтипа CD4+ и CD8+) със синтезата на IL-2 и IFN- $\gamma$  и експресия на CD25. Тази митогенна активност използва предимно CD2 пътя. При по-високи концентрации Тимоглобулин инхибира клетъчно пролиферативните отговори към други митогени, с посттранскрипционна блокада на синтеза на INF- $\gamma$  и CD25, но не понижава секрецията на IL-2.

- *In vitro* Тимоглобулин не активира В-клетките.

Ниският риск от на В-клетъчни лимфоми, наблюдаван при лекувани с ТИМОГЛОБУЛИН пациенти може да бъде обяснен със следните механизми:

- липса на В-клетъчно активиране, водещо до недиференциране в секретиращите антитела клетки;
- антипролиферативна активност по отношение на лимфобластoidни и лимфоматозни В-клетъчни линии.

- При органна трансплантация пациентите, лекувани със заешки имуноглобулин срещу човешките тимоцити имат силно изразена лимфопения (определена като повече от 50% изчерпване в сравнение с изходните стойности) още в първия ден от началото на лечението. Лимфопенията присъства по време на и след курса на лечението. Средно около 40% от пациентите възстановяват повече от 50% от началния лимфоцитен брой до 3 месеца.

Мониторирането на лимфоцитните субкласове (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD19 и CD25) потвърждава широкия спектър на Т-клетъчни специфичности на ТИМОГЛОБУЛИН. По време на първите 2 седмици от лечението освен В-лимфоцитите и моноцитите, абсолютният брой на всички други субкласове показва съществено намаляване (повече от 85% за CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD56 и CD57).

В началото на лечението моноцитите се изчерпват в по-малка степен. В-лимфоцитите почти не са засегнати. Повечето от субкласовете възстановяват повече от 50% от първоначална си стойност преди края на втория месец. CD4-клетъчното изчерпване е много продължително и все още се наблюдава на 6-тия месец и води до обръщане на отношението CD4/CD8.

- Подобни клинични изследвания дават доказателства в полза на намаляване на риска от остро GVH заболяване, но не е установено благоприятно въздействие върху оцеляването на пациентите.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

След първото вливане от 1.25 мг/кг телесно тегло ТИМОГЛОБУЛИН (при пациенти с бъбречна трансплантация), заешките IgG серумни нива са между 10



and 40 µg/мл. Серумните стойности се понижават непрекъснато до следващото вливане с установен полуживот на елиминиране от 2-3 дни.

Ниските нива на заешкият IgG прогресивно се повишават и достигат 20 до 170 µg/мл в края на 11-дневния курс на лечение. Прогресивно понижаване се наблюдава след прекратяването на лечението с Тимоглобулин. Обаче, заешките IgG все още се откриват в 80% от пациентите на 2-рия месец.

Значителна имунизация срещу заешки IgG се наблюдава в около 40% от пациентите. В повечето случаи тази имунизация се появява до 15 дни. Пациентите с имунизация показват по-бързо понижаване на заешките IgG нива.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Изследванията за остра и хронична токсичност не показват специфична токсичност на ТИМОГЛОБУЛИН.

Изследвания за мутагенност, репродуктивност или генотоксичност не са провеждани с ТИМОГЛОБУЛИН.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Глицин, натриев хлорид и манитол.  
Water for injections (Разтворител).

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други продукти и/или лекарства.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални изисквания за съхранение**

Да се съхранява в хладилник при температура между + 2°C и + 8°C.  
Да не се замразява!

Препоръчва се готовият разтвор да се използва веднага. Въпреки това, разтвореният продукт е доказал, че остава стабилен при +20°C до 24 часа.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Стъклени флакони от I хидролитичен тип с прах, затворени с еластомерна запушалка + 5 мл разтворител в стъклен флакон от I хидролитичен тип, затворен с еластомерна запушалка – кутия за еднократна употреба.

### **6.6 Инструкции и начин за употреба**



- Разтворете прахът с флакона разтворител, който е приложен.

- Дневната доза трябва да се разрежда в изотоничен разтвор (0.9% натриев хлорид или 5% декстрозен разтвор), така че да се постигне общ обем на вливане от 50 до 500 мл (обикновено 50 мл / флакон).

**7. Притежател на разрешението за употреба:**

**GENZYME EUROPE B.V.**

Gooimeer 10  
1411 DD Naarden  
Netherlands

**8. Представяне и административен регистрационен номер**

327 091-2: Стъклени флакони от I хидролитичен тип с с прах, затворени с еластомерна запушалка + 5 мл разтворител в стъклен флакон от I хидролитичен тип I, затворен с еластомерна запушалка – кутия за еднократна употреба.

**ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:**

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Netherlands

**ПРОИЗВОДИТЕЛ:**

Genzyme Polyclonals S.A.S., 1541 Avenue Marcel Marieux, 69280 Marcy

**ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

30 юни 2005

