

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
фармация комитеті Төрағасының  
2018 жылғы “23” \_\_\_ 07\_\_\_  
№ N016176 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық  
қолдану жөніндегі нұсқаулық**

## **ТИМОГЛОБУЛИН**

### **Саудалық атауы**

Тимоглобулин

### **Халықаралық патенттелмеген атауы**

Жоқ

### **Дәрілік түрі**

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған 25 мг лиофилизат

### **Құрамы**

Бір құтының ішінде

*белсенді зат* - 25 мг антитимоцитарлық иммуноглобулин (үй қояны),

*қосымша заттар*: маннитол, глицин, натрий хлориді.

### **Сипаттамасы**

Ақшыл крем түсті ұнтақ.

5 мл еріткіште ерітуден кейін: түссіз немесе бозғылт-сары түсті мөлдір немесе сәл бозанданатын сұйықтық.

### **Фармакотерапиялық тобы**

Иммунодепрессанттар. Селективті иммунодепрессанттар.

Антитимоцитарлық иммуноглобулин

АТХ коды L04AA04

### **Фармакологиялық қасиеттері**

#### **Фармакокинетикасы**

Препараттың 1,25 мг/кг дозадағы алғашқы инфузиясынан кейін (бүйрек трансплантаты реципиенттеріне) қан плазмасындағы үй қоянының IgG деңгейлері 10-нан 40 мкг/мл дейін құрайды.

Плазмалық деңгейлері 2-3 күндік болжамды жартылай шығарылу кезеңімен келесі инфузияға дейін біртіндеп төмендейді. Үй қоянының ең төмен IgG деңгейлері үдемелі арта түсіп, 11 күндік емдеу курсының соңына қарай 20-дан 170 мкг/мл дейін жетеді. Адам тимоциттеріне қарсы үй қояны иммуноглобулинімен емдеуді тоқтатқан соң олардың біртіндеп төмендеуі байқалады. Дегенмен, үй қоянының IgG пациенттің 80%-да плазмадан 2 ай ішінде табылуы мүмкін.

Пациенттердің 40%-да үй қояны IgG-не қарсы елеулі иммунизация білінеді. Көпшілік жағдайларда иммунизация емдеу басталған соң алғашқы 15 күн ішінде дамиды. Иммунизацияланған пациенттерде плазмадағы үй қоянының IgG ең төмен концентрациясының едәуір тез төмендеуі білінеді.

### **Фармакодинамикасы**

Адам тимоцитіне қарсы үй қояны иммуноглобулині Т-лимфоциттерге әсер ететін селективті иммуносупрессиялық препарат түрінде болады.

Әсер ету механизмі:

- лимфоциттердің сарқылуы адам тимоциттеріне қарсы үй қояны иммуноглобулині тудыратын иммуносупрессияның біріншілік механизмі болып табылуы ықтималды.

Тимоглобулин трансплантаттың қабылданбай ажырау реакциясы кезінде Т-жасушаларын белсенділендіру каскадына тартылатын I класты CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR және HLA сияқты молекулалардың көпшілігін таниды.

Қан ағымынан Т-жасушалар комплемент-тәуелді лизис арқылы, әріқарай механизмі моноциттік-фагоциттік жүйемен реттелетін Fc-тәуелді опсонизация арқылы элиминацияланады.

Тимоглобулин, Т-жасушалар қорының сарқылуынан тыс, өзінің иммунодепрессиялық белсенділігімен байланысты лимфоциттердің басқа функцияларының белсенділенуін туындатады.

In vitro, 0,1 мг/мл жуық концентрациясында Тимоглобулин Т-жасушаларын белсенділендіреді, олардың интерлейкин-2 (ИЛ-2) және  $\gamma$ -интерферон (ИФН- $\gamma$ ) синтезімен және CD25 экспрессиясымен (CD4+ және CD8+субпопуляциясы үшін бірдей үлгіде) олардың пролиферациясын көтермелейді. Бұл митогенді әсері бірінші кезекте CD2 каскады арқылы жүзеге асады. Тимоглобулин басқа митогендер әсеріне жауап ретінде лимфоциттер пролиферациясын бәсеңдетеді, осы орайда ИФН- $\gamma$  және CD25 синтезінің транскрипциядан кейінгі бөгелісін туындатпай, бірақ ИЛ-2 секрециясын төмендетпейді.

In vitro, Тимоглобулин В-жасушаларын белсенділендірмейді.

Тимоглобулинмен емделетін пациенттерде В-жасушалық лимфоманың төмен даму қаупі келесі механизмдермен түсіндіріледі:

- В-жасушалар белсенділенуінің болмауы, соның нәтижесінде, плазмоциттер дифференциациясының болмауы;
- В-жасушаларына және белгілі бір лимфобластты жасушалық желілерге қатысты пролиферацияға қарсы белсенділігі.

- Тимоглобулинмен емделетін пациенттерде ағзаларды ауыстырып салудан соң иммунодепрессия курсы жүргізілгенде емнің басталуынан кейін 1 күн өткенде терең лимфоцитопения (лимфоциттер санының, бастапқы мәнмен салыстырғанда, 50%-дан аса төмендеуі) дамиды. Лимфоцитопения бүкіл емдеу кезеңі бойына және емдеу курсы аяқталған соң да сақталады. Пациенттердің, орта есеппен, 40%-да 3-ші айға қарай лимфоциттер санының бастапқы деңгейінен 50%-дан аса қалыпқа келуі байқалады. Лимфоциттердің субпопуляциясына (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD19 және CD25) өткізілген мониторинг Тимоглобулиннің Т-жасушаларына спецификалық кең диапазонын растады. Емдеудің алғашқы 2 аптасының ішінде, В-лимфоциттер мен моноциттерді қоспағанда, барлық субпопуляциясының абсолютті санының айқын (CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD56 және CD57 үшін 85%-дан астам) төмендеуі байқалады. Емдеудің басында моноциттер санының төмендеуі аз білінген. В-лимфоциттер саны өзгеріссіз дерлік күйде қалады. Емдеудің 2-ші айының соңына дейін лимфоциттер субпопуляциясының көпшілігінде жасушалар саны бастапқы мәнінен 50% асатын қалпына келеді. CD4-жасушалар санының азаюы өте ұзақ уақыт бойы жалғасып, 6 айға дейін сақталады, нәтижесінде CD4/CD8 жасушалары арақатынасының инверсиясына алып келеді.

### **Қолданылуы**

- ағзалар трансплантациясы кезіндегі иммуносупрессия: трансплантаттың ажырау реакциясының профилактикасында және емдеуде
- гемопоэздік дің жасушалары трансплантациясынан кейін «қожайынға қарсы трансплантат» реакциясының жедел және созылмалы түрлерінің профилактикасында
- стероидтармен емге төзімді «қожайынға қарсы трансплантат» жедел реакциясын емдеуде
- гематология: апластикалық анемияны емдеуде

### **Қолдану тәсілі және дозалары**

Вена ішіне инфузия жасау үшін.

Тимоглобулин әдетте бірнеше иммунодепрессиялық препараттармен біріктіріліп қолданылады. Препаратты енгізуге дейін кортикостероидтар мен гистаминге қарсы препараттардың тәуліктік дозаларын вена ішіне енгізу қажет.

Препараттың дозалануы оның қолданылу көрсетілімдеріне, енгізу режиміне және басқа иммунодепрессиялық препараттармен енгізілу біріктіріліміне байланысты.

Төменде препаратты дозалауға қатысты стандартты нұсқаулар берілген. Дозаны біртіндеп азайтпай-ақ емдеуді тоқтатуға болады.

Трансплантация кезіндегі иммуносупрессия:

- трансплантаттың қабылданбай ажырауының жедел реакциясының профилактикасы:

Бүйрек, ұйқы безін немесе бауырды ауыстырып салудан кейінгі 2-9 күн бойы және жүректі ауыстырып салудан кейінгі 2-5 күн бойы тәулігіне 1-1,5 мг/кг, бұл жүректі ауыстырып салудан кейінгі 2-7,5 мг/кг және басқа ағзаларды ауыстырып салудан кейінгі 2-13,5 мг/кг жинақтаушы дозаға сәйкес келеді.

- трансплантаттың қабылданбай ажырауының жедел реакциясын емдеу:

3-14 күн бойы тәулігіне 1,5 мг/кг, бұл 4,5-21 мг/кг жинақтаушы дозаға сәйкес келеді.

«Қожайынға қарсы трансплантаттың» жедел және созылмалы реакциясының профилактикасы:

Тектес HLA сәйкесті емес донорлардан немесе тектес емес HLA сәйкесті донорлардан ағзаларды (сүйек кемігін немесе шеткері қаннан гемопоэздік дінді жасушаларды) ауыстырып салған операциядан кейін ересек пациенттерде ауыстырып салудан 4, 2 немесе 1 күн бұрын тәулігіне 2,5 мг/кг дозада профилактика ретінде Тимоглобулин қолдану ұсынылады, бұл 7,5-10 мг/кг жинақтаушы дозаға сәйкес келеді.

Стероидтармен емге төзімді «қожайынға қарсы трансплантат» жедел реакциясын емдеу:

Препараттың дозасы әркімге жеке белгіленуі тиіс. Доза, әдетте, 5 күн бойы тәулігіне 2-ден 5 мг/кг дейін құрайды.

Апластикалық анемияны емдеу:

Бірізді 5 күн бойына тәулігіне 2,5-3,5 мг/кг, бұл 12,5-17,5 мг/кг жинақтаушы дозаға сәйкес келеді.

Препаратты апластикалық анемияны емдеуге қолдану жөнінде бақыланатын клиникалық зерттеулер жүргізілмеген.

Дозаны түзету:

Тромбоцитопения және/немесе лейкопения (атап айтқанда, лимфоцитопения мен нейтропения) туындаған жағдайда жай-күйді жақсартуға дозаны түзетумен қол жеткізуге болады. Егер тромбоцитопения және/немесе лейкопенияның негізгі жағдайға қатысы болмаса немесе Тимоглобулин қабылдаумен байланысты болмаса, келесі көрсеткіштерде дозаны түзету ұсынылады:

- егер тромбоциттер саны 50 000-75 000 жасуша/мм<sup>3</sup> немесе лейкоциттер саны 2 000-3 000 жасуша/мм<sup>3</sup> құраса, дозаны түзету қажеттілігі көзделу керек;

- Тұрақты тромбоцитопения немесе тромбоцитопенияның ауыр түрі (< 50 000 жасуша/мм<sup>3</sup>) немесе лейкопенияның даму жағдайында (< 2 000 жасуша/мм<sup>3</sup>) Тимоглобулинмен емдеуді тоқтату керек.

Пайдалану және жұмыс істеу жөніндегі нұсқаулық

1 мл мөлшерінде 5 мг ақуыз болатын ерітіндіні алу үшін инъекцияға арналған 5 мл суда ұнтақты қалыпқа келтіру керек.

Ерітінді мөлдір немесе сәл бозанданатын болуы тиіс. Қалыпқа келтірілген өнімде бөгде қосылыстар мен түс өзгерісінің бар-жоғын қарап тексеру керек. Бөгде қосылыстардың аздаған мөлшері болған жағдайда құтының ішіндегісін бөлшектері толық ерігенше мұқият шайқаңыз. Егер

бөлшектерін толық еріте алмасаңыз, құтының ішіндегісін пайдаланбаңыз. Қалыпқа келтірілген препаратты дереу пайдалану ұсынылады. Әр құты тек бір рет пайдалануға арналған. Тәуліктік дозасына қарай препараттың бірнеше құтысын қалыпқа келтіру қажет болуы мүмкін. Құтылардың қажетті санын анықтап, оны жуық жағына қарай дөңгелектеңіз. Тимоглобулин енгізілгенде бөгде бөлшектер кездейсоқ түсіп кетпес үшін саңылау өлшемі 0,2 мкм сүзгіні пайдалану ұсынылады. Тәуліктік дозасы құюға арналған 50-500 мл (әдетте 50 мл/құты) жалпы көлеміне жету үшін инфузиялық ерітіндіде (натрий хлоридінің 0,9% инфузиялық ерітіндісінде немесе 5% глюкоза ерітіндісінде) сұйылтылады.

Ірі венаға баяу құйыңыз. Құюдың жалпы ұзақтығы 4 сағаттан кем болмайтындай құю жылдамдығын таңдау керек.

### **Өнім сол күні пайдаланылуы тиіс.**

Пайдаланылмаған ерітінді немесе қалдықтар жергілікті талаптарға сәйкес жойылуы тиіс.

### **Жағымсыз әсерлері**

Жағымсыз әсерлері жөніндегі деректер Француз шағын орталықтық постмаркетингтік бақылау нәтижелері бойынша алынған. Зерттеу барысында пациенттер Тимоглобулинді бүйрек трансплантатының қабылданбай ажырауының жедел реакциясының профилактикасы ретінде алған.

Төменде берілген қауіпсіздік деректері, олар Тимоглобулин қолданумен байланысты ма немесе жоқ па, оған қарамастан тіркелген жағымсыз әсерлердің бәрін қамтиды:

*Өте жиі ( $\geq 1/10$ )*

- лимфоцитопения, нейтропения, тромбоцитопения
- инфекциялар
- ысыну

*Жиі ( $\geq 1/100$ - $< 1/10$ )*

- ентігу
- диарея, дисфагия, жүрек айну, құсу
- қышыну, тері бөртпесі
- миалгия
- қатерлі ісіктер
- гипотония
- діріл
- сарысу құю ауруы

*Инфузиямен байланысты реакциялар және иммундық жүйенің аурулары*

Инфузиямен байланысты реакциялар емдеудің бірінші курсының ішінде Тимоглобулиннің бірінші немесе екінші инфузиясынан кейін бірден білінуі мүмкін және келесі симптомдарды қамтиды:

- ысыну, қалтырау/діріл, ентігу
- жүрек айну/құсу, диарея
- гипотония немесе гипертония

- дiмкәстану, бөртпе, есекжем және/немесе бас ауыру
- қандай да бiр клиникалық белгiлерсiз немесе симптомдарсыз трансминазалардың транзиторлы қайтымды көтерiлулерi
- өте сирек жағдайларда өлiммен аяқталатын күрделi анафилаксиялық реакциялар жағдайлары (өлiммен аяқталу анафилаксиялық реакция кезiнде адреналин алмаған пациенттерде байқалды)
- сирек жағдайларда пациент өмiрiне күрделi немесе ықтималды қатер төндiретiн цитокиндердi лықсыту реакциясына (CRS) сәйкес келетiн инфузиялық реакциялар жағдайлары

Тимоглобулин инфузиясымен байланысты реакциялар, әдетте, әлсiз бiлiнедi және қысқа мерзiмдi болады. Пациент жағдайын инфузия жылдамдығын азайту немесе дәрi-дәрмектiк ем көмегiмен жақсартуға болады.

Постмаркетингтiк есептерде сипатталған күрделi CRS жағдайлары кардиореспираторлық дисфункциямен (гипотензия, жедел респираторлық дистресс-синдром, өкпенiң iсiнуiн, миокард инфарктiсiн, тахикардия және/немесе өлiмдi қоса) байланысты болды.

Постмаркетингтiк бақылаулар кезiнде мына реакциялар анықталды:

- ысыну
- терi бөртпесi, есекжем, артралгия және/немесе миалгия, Тимоглобулинмен емдеу басталған соң әдетте 5-15 күнi бiлiнетiн сарысу күйу ауруы дамуы мүмкiн; симптомдар әдетте өздiгiнен немесе кортикостероидтармен емдеу көмегiмен басылады
- жергiлiктi жағымсыз реакциялар: инфузия аумағындағы ауыру, шеткерi тромбофлебит

#### Иммуносупрессиямен байланысты жағымсыз реакциялар

Тимоглобулиндi әртүрлi иммуносупрессиялық агенттермен бiрiктiрiп қолданудан кейiн жағымсыз реакциялардың мынадай жағдайлары тiркелген:

- әртүрлi инфекциялар, инфекцияның қайталанулары, сирек жағдайларда өлiммен аяқталатын фебрильдi нейтропения және сепсис
- қатерлi iсiктер, лимфопролиферациялық аурулар (LPD) және басқа лимфомалар (вирусқа байланысты болуы мүмкiн), сондай-ақ түрлi иммуносупрессиялық агенттердi бiрiктiрiп қолданумен байланысты болған және кейде өлiммен аяқталуға алып келген ауқымды iсiктердi (сирек) қоса (бiрақ олармен шектелмейтiн)

#### Күдiк тудыратын жағымсыз реакциялар туралы есептiлiк

Дәрiлiк препарат инъекциясынан кейiн күдiк тудыратын жағымсыз реакцияларды есептеу маңызды. Бұл дәрiлiк препараттың пайда/қауiп теңгерiмiнiң арақатынасына үздiксiз мониторинг өткiзуге мүмкiндiк бередi.

#### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- препараттың белсендi және қосымша компоненттерiне, соның iшiнде үй қояны ақуыздарына жоғары сезiмталдық

- кез келген қосымша иммуносупрессияға қарсы көрсетілім болып табылатын жедел немесе созылмалы инфекциялар

### **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

Тимоглобулиннің келесі препараттармен бірге қолданылуын ескеру қажет:

- циклоспорин, такролимус, микофенолат мофетилі: шектен тыс иммунодепрессия мен лимфопрлиферациялық аурулардың даму қаупі болуы мүмкін

- тірі аттенуирленген вакциналар: вакцина енгізу себебінен болатын өліммен аяқталуы мүмкін жүйелі инфекциялық үдерістің даму қаупі арта түседі. Қауіп пациенттердің (апластикалық анемия) негізгі ауруы салдарынан болатын иммундық тапшылығы бар пациенттерде арта түседі. Тимоглобулин үй қояны иммуноглобулиндерінің басқа препараттарымен реакцияға түсуге қабілетті антиденелердің түзілуін туғызуы мүмкін.

Тимоглобулин иммуноглобулиндер пайдаланылатын стандартты клиникалық зертханалық тестілерге ықпалын тигізбейді. Алайда, Тимоглобулин үй қояндарының антиденелеріне және панель-реактивті антиденелердің цитоуыттылық талдауларына немесе үйлесімділіктің айқаспалы сынамасына (кросс-матч) негізделген иммунологиялық тестілер нәтижелерін бұрмалауы мүмкін.

### **Айрықша нұсқаулар**

Тимоглобулин үнемі мұқият дәрігерлік қадағалаумен стационар жағдайларында қолданылуы тиіс. Инфузия кезінде пациенттер мұқият бақылауда болуы тиіс.

#### Сақтандырулар

Иммунитетке байланысты реакциялар. Сирек жағдайларда Тимоглобулин қолданумен байланысты анафилаксия немесе ауыр сипаттағы цитокиндердің босап шығу синдромы (ЦБС) сияқты иммунитетке байланысты күрделі реакциялар анықталған. Өліммен аяқталатын анафилаксияның өте сирек жағдайлары тіркелген. Анафилаксиялық реакция туындаған жағдайда инфузияны дереу тоқтатып, шұғыл жәрдем көрсету шараларын қабылдау қажет. Анамнезінде Тимоглобулинге анафилаксиялық реакциясы бар пациентті емдеуді пайда мен қауіпті мұқият бағалаудан кейін ғана жаңғыртуға болады.

Инфузиямен байланысты ауыр жедел реакциялар моноциттер мен лимфоциттер белсендірген цитокиндердің босап шығуы себеп болатын цитокиндердің босап шығу синдромымен сәйкес келеді. Сирек жағдайларда осы тіркелген реакциялар ауыр кардиореспираторлық оқиғалармен және/немесе өліммен байланысты.

#### Инфекциялар

Тимоглобулин, әдетте, басқа иммуносупрессиялық препараттармен біріктірілімде қолданылады. Тимоглобулинді әртүрлі иммуносупрессиялық агенттермен біріктіріп қолданудан кейін әртүрлі

инфекциялар (бактериялық, зендік, вирустық және протозойлық), инфекция қайталанулары (әсіресе, цитомегаловирустық инфекциялар) және сепсис пайда болған жағдайлар тіркелген. Сирек жағдайларда аталған инфекциялар өліммен аяқталды.

#### Алдын ала сақтандыру шаралары

##### *Жалпы*

Тимоглобулиннің сәйкесті дозалары басқа да антитимоцитарлық глобулиндердің (АТГ) дозаларынан ерекшеленеді, өйткені антитимоцитарлық иммуноглобулиннің пайдаланылатын көзіне қарай ақуыз құрамы мен концентрациясы ерекшеленеді. Дәрігерлер тағайындалатын АТГ дозасының енгізілгеніне сәйкес екеніне сенімді болуы тиіс.

Ұсынылатын дозасы мен инфузия уақытын жіті қадағалау инфузиямен байланысты реакциялардың туындау жиілігін және ауырлық дәрежесін төмендете алады. Бұдан бөлек, инфузия жылдамдығын азайту осы реакциялардың көбін азайта түсуі мүмкін. Антипиретиктер, кортикостероидтар және/немесе гистаминге қарсы дәрілер көмегімен жүргізілетін премедикация осы жағымсыз реакциялардың жиілігі мен ауырлық дәрежесін төмендете алады.

ЦБС жағдайлары инфузияның жоғары жылдамдығымен байланысты болды. Сирек жағдайларда ауыр дәрежедегі ЦБС өліммен аяқталуға әкелуі мүмкін.

##### *Қан түзілуіне әсері*

Дозаны түзетуден кейін қайтымды болатын тромбоцитопения және/немесе лейкопения (соның ішінде лимфопения және нейтропения) анықталған. Егер тромбоцитопения және/немесе лейкопения негізгі аурудың симптомдары болып табылмаса немесе емдеу үшін Тимоглобулин енгізілген жағдаймен байланысты болмаса, дозаны азайту ұсынылады.

Тимоглобулинмен емделу кезінде, сондай-ақ ол аяқталған соң лейкоциттер мен тромбоциттер санын бақылау қажет.

##### *Инфекциялар*

Тимоглобулинді әртүрлі иммуносупрессиялық агенттермен біріктіріп қолданудан кейін әртүрлі инфекциялар, инфекция қайталанулары және сепсис пайда болған жағдайлар тіркелген. Пациенттерді мұқият қадағалау және инфекцияның тиісті профилактикасы ұсынылады.

##### *Қатерлі жаңа түзілімдер*

Тимоглобулинді қоса, иммуносупрессиялық дәрілерді қолдану өліммен аяқталу ықтималдығымен вирусқа байланысты болатын қатерлі жаңа түзілімдердің, соның ішінде лимфоманың немесе лимфопролиферациялық аурулардың (ПАЛА) туындау жиілігін арттыруы мүмкін.

##### *Инфекциялық агенттердің берілу қаупі*

Үй қояны иммуноглобулині өндірісінде адам тектес компоненттер пайдаланылады. Адам тектес өнімдерді өндіргенде инфекцияның берілу қаупін болдырмаудың стандартты шаралары шикізатты мұқият іріктеп



алуды және өндіріс үдерісінде вирустар белсенділігін әлсіретуді/жоюды қамтиды. Алайда инфекцияның берілу қаупін толық жоққа шығаруға болмайды. Бұл белгісіз немесе қайта пайда болатын вирустарға немесе инфекциялық агенттердің басқа типтеріне қатысты.

Қолданылатын шаралар қабықпен жабындалған (HIV, HBV, HCV) және жабындалмаған (HAV) вирустар үшін тиімді болып табылған. Қабылданған шаралардың парвовирус В19 сияқты қабықпен жабындалмаған вирустарға қатысты мүмкіндіктері шектеулі болуы мүмкін. В19 парвовирусын жұқтыру шаранаға, иммундық тапшылығы бар тұлғаларға және анемияның кейбір типтері бар пациенттерге ауыр болуы мүмкін.

Тимоглобулин енгізілген әр жолы пациент атының және препараттың серия нөмірінің жазбасын жүргізуге табанды түрде кеңес беріледі.

*Тимоглобулин инфузиясы кезіндегі жалпы нұсқаулар*

Кез келген инфузия жағдайындағы сияқты, инфузия орнында ауырды, ісіну мен қызаруды қамтитын реакциялар болуы мүмкін.

*Вакцинация*

Тимоглобулинмен емделуден кейін аттенуирленген тірі вакциналармен иммунизация қауіпсіздігі зерттелмеген; осылайша, Тимоглобулинді таяуда алған пациенттер үшін аттенуирленген тірі вакциналармен иммунизация жасау ұсынылмайды.

*Жүктілік және лактация кезеңі*

Тимоглобулиннің ұрпақ өрбіту функциясына әсер етуіне зерттеу жүргізілмеген. Препаратты адамдарда қолданудың ықтималды қаупі белгісіз. Тимоглобулин, абсолютті қажеттілікті қоспағанда, жүктілік кезінде пайдаланылмауы тиіс.

Тимоглобулиннің емшек сүтіне өту-өтпеуі белгісіз. Басқа иммуноглобулиндер емшек сүтіне өтетіндіктен, Тимоглобулинмен емделу кезінде бала емізу тоқтатылуы тиіс.

*Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

Жоғарыда келтірілген Тимоглобулинді қолдану кезінде білінуі мүмкін жағымсыз реакцияларды, әсіресе, цитокиндерді лықсыту синдромын ескеріп, пациенттерге емделу кезінде автокөлік жүргізу немесе машиналармен жұмыс істеуге кеңес берілмейді.

**Артық дозалануы**

*Симптомдары:* кездейсоқ артық дозалану (> 5 мг/кг/тәулік) лейкопенияны (атап айтқанда, лимфоцитопения мен нейтропенияны) және тромбоцитопенияны тудыруы мүмкін.

*Емі:* арнайы антитоты жоқ, аталған симптомдар дозаны түзетуден немесе емдеуді тоқтатудан кейін басылады.

**Шығарылу түрі және қаптамасы**

Препарат «FLIP OFF» пластик қалпақшасымен алюминий қаусырмасы және фтор-полимерлі жабыны бар резеңке хлорбутил тығынмен тығындалған көлемі 10 мл гидролитикалық 1 класты түссіз шыны құтыда. Бір құтыдан қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынады.

### **Сақтау шарттары**

Тоңазытқышта 2°C-ден 8°C дейінгі температурада сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды. Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **Сақтау мерзімі**

3 жыл

Препаратты жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

### **Өндіруші**

Джензайм Поликлоналс САС,

*Орналасқан мекенжайы:* 23 boulevard Chambaud de la Bruyere, 69007 Lyon, France

**Қаптаушы:** Джензайм Ирландия Лимитед, Ирландия

*Орналасқан мекенжайы* IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ireland

### **Тіркеу куәлігінің иесі:**

Джензайм Еуропа БВ, Нидерланды

*Орналасқан мекенжайы:* Гооймеер 10, 1411 ДД Наарден, Нидерланды

***Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттар сапасына қатысты шағымдар (ұсыныстар) қабылдайтын ұйымның мекенжайы:***

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы, Назарбаев даңғылы 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: [quality.info@sanofi.com](mailto:quality.info@sanofi.com)

***Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері:***

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы, Назарбаев даңғылы 187 Б

телефон: 8-727-244-50-96

факс: 8-727-258-25-96

e-mail: [Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com](mailto:Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com)