

核准日期：2013年10月09日

修改日期：2014年07月30日；2014年11月19日；2015年12月02日；2016年03月18日

## 兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白说明书

即复宁® 25mg/瓶

(每瓶含兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白25mg，复溶后体积5ml。)

粉针剂，以注射用水溶解后静脉滴注

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

本品必须在住院并有严格医疗监护的条件下使用，并且用药期间必须自始至终密切观察患者。采用推荐的剂量和输液时间，可以减少输液反应（IARs）的发生率和严重程度。预防性使用退热药、皮质激素和/或抗组胺药物可以减少、减轻这些反应的发生率和严重程度。另外，减慢输液速度可使多数输液反应减到最低。如果发生过敏反应，必须立即停止滴注，同时必须采取恰当的急救措施。对于有兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白过敏史的患者再次使用，必须慎重斟酌其临床风险和收益后方可使用。

### 【药品名称】

通用名：兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白

商品名：即复宁 Thymoglobuline

英文名：Rabbit Anti-human Thymocyte Immunoglobulin

汉语拼音：Tu Kang Ren Xiong xian Xibao Mianyiqiudanbai

### 【成份】

本品主要成份：每瓶含25mg兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白。

辅料：甘氨酸、氯化钠、甘露醇。

兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白是从经人胸腺细胞免疫的家兔体内提取的经巴氏消毒提纯制成的免疫球蛋白，为多克隆抗体，即为多种抗体的混合物，可结合不同的抗原决定簇。

### 【性状】

本品为白色疏松体粉剂。

### 【适应症】

移植用免疫抑制剂：预防和治疗器官排异反应。

预防造血干细胞移植术后的急性和慢性移植物抗宿主病（GvHD）。

治疗激素耐受的移植物抗宿主病（GvHD）。

血液学疾病：治疗再生障碍性贫血。

### 【规格】

25mg/瓶

(每瓶含兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白25mg，复溶后体积5ml。)

### 【用法用量】

#### 用量

根据不同的适应症、用药方案以及与其它免疫抑制剂联合用药情况选择剂量，建议参考剂量如下。终止用药时，无需逐渐减量。

- 器官移植的免疫抑制治疗：
  - 预防急性器官排异：
    - 肾脏、胰腺、肝脏移植后1~1.5mg/kg/日，2~9日，心脏移植后2~5日。
    - 相应的心脏移植累积剂量2~7.5mg/kg，其他器官移植累积剂量2~13.5mg/kg。
  - 治疗急性器官排异：
    - 1.5mg/kg/日，3~14日。相应的累积剂量4.5~21mg/kg。
  
- 预防急性和慢性移植物抗宿主病：
  - 移植术后（骨髓或外周血造血干细胞移植），HLA不全相合的相关供者或HLA相合的无关供者，推荐在成人患者中应用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白，提前2天到4天或者提前1天，剂量2.5mg/kg/日，或相应累积剂量7.5~10mg/kg。
  
- 激素耐受的急性移植物抗宿主病治疗：
  - 剂量应依据具体病情而定，通常2~5mg/kg/日，共5日。
  
- 再生障碍性贫血：
  - 2.5~3.5mg/kg/日，连续5日。相应的累积剂量12.5~17.5mg/kg。
  - 此产品用于治疗再障的临床对照试验暂缺。

### 剂量调整

对于包括血小板减少症和/或白细胞减少症（特别是淋巴细胞减少症和中性粒细胞减少症）的血液学影响，通过调整药物剂量，可逆转上述不良反应。当血小板减少和/或白细胞减少不是由基础疾病所致或者与使用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白相关时，建议采用下列剂量调整（见【用法用量】）：

- 如果血小板计数在50,000~75,000/mm<sup>3</sup>或者白细胞计数2,000~3,000/mm<sup>3</sup>必须考虑减少用量；
- 如果发生持续、严重的血小板减少（< 50,000/mm<sup>3</sup>）或者白细胞减少（< 2,000/mm<sup>3</sup>），则必须停止使用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白。

### 用法

兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白常与几种免疫抑制剂联合用药。

静滴兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白前，应使用需要量的静脉皮质醇和抗组胺类药物。

配制后的溶液为澄清或呈轻微乳光。

选择大静脉缓慢滴注。调节静滴速度，使总滴注时间不短于4小时。

使用和操作指导：

- 用5ml无菌注射用水将药粉稀释成5mg/ml溶液。
- 配制应按照相应的标准规范，特别是无菌操作规范进行。
- 溶液澄清或呈轻微乳光。配制后溶液必须仔细观察是否有颗粒或者颜色异常。如果有颗粒物，轻轻旋转瓶，直至颗粒消失。如果颗粒物持续存在，则丢弃。
- 推荐配制后即刻使用。每瓶药物只可以单次使用。根据每日剂量配制相应瓶数的兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白。根据需要，选择合适的瓶数配制。
- 为了避免不慎输入混有颗粒的溶液，推荐在输注时采用0.2μm过滤器进行在线过滤。
- 用等渗稀释液（0.9%生理盐水或5%葡萄糖溶液）稀释每日剂量药物至50~500ml（通常比例50ml/瓶）。
- 配制的溶液应该当天使用。
- 任何不用的药品或者废弃物应该根据当地的规定进行处理。

## 【不良反应】

应用以下CIOMS发生率，当适用时：

非常常见 $\geq 10\%$ ；常见 $\geq 1\%$ 和 $<10\%$ ；不常见 $\geq 0.1\%$ 和 $<1\%$ ；罕见 $\geq 0.01\%$ 和 $<0.1\%$ ；非常罕见 $<0.01\%$ ；未知（不能从现有数据中估计）。

### 感染和侵染

- 感染（包括感染再激活）
- 败血症

（见警告和注意事项 - 免疫介导的反应）

### 良性肿瘤、恶性病和未明确反应（包括囊肿和息肉）

- 淋巴增生性疾病
- 淋巴瘤（可能是病毒介导的）
- 良性肿瘤（实体瘤）

（见注意事项 - 恶性病）

### 血液病和淋巴系统疾病

- 淋巴细胞减少
- 血小板减少
- 发热性中性粒细胞减少
- 弥漫性血管内凝血障碍
- 凝血障碍

### 免疫系统疾病

- 细胞因子释放综合征（CRS）

上市后报告指出严重 CRS 与心肺功能异常有关（包括低血压，急性呼吸窘迫综合征 [ARDS]，肺水肿，心肌梗死，心动过速，和/或死亡）。（见警告）

- 速发过敏反应（见警告）
- 血清病（包括反应如发热，荨麻疹，皮疹，关节痛，和/或肌肉痛）

血清病多在开始使用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白的第 5-15 天发生。症状一般为自限性，或者使用皮质激素后迅速缓解。

### 肝胆疾病

- 转氨酶升高

在使用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白期间报道过不伴随临床症状和体征的短暂可逆的转氨酶升高。

- 肝细胞损伤
- 肝脏毒性
- 肝衰竭（在具有血液疾病和/或干细胞移植的混杂因素的患者中已报导继发于过敏性肝炎和肝炎再活化所导致的肝衰竭）

## 其他不良反应和给药部位反应

### • 输液相关反应（输液反应（IARs））

IARs 的临床表现包括以下的症状和体征：发热、寒战、呼吸困难、吞咽困难、恶心/呕吐、腹泻、低血压或高血压、不适、瘙痒、皮疹、荨麻疹、血氧饱和度降低和/或头疼。（见注意事项）

局部的不良反应，如输液部位疼痛和外周血栓性静脉炎也有报告。

### 【禁忌】

- 禁用于任何其他因免疫抑制所致的急性或慢性感染。
- 对兔蛋白或本品其他成分过敏者。

### 【注意事项】

兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白必须在住院并有严密监控状态下使用，并且用药期间必须自始至终严密监测患者。

### 警告

#### 免疫介导的反应

在罕见的情况下，使用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白可出现严重的免疫介导的反应，包括速发过敏反应或者严重的细胞因子释放综合征（CRS）。非常罕见致死性速发过敏反应报道（见【不良反应】）。如果发生速发过敏反应，必须立即停止滴注，同时必须采取适当的急救措施。对于有兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白过敏史的患者再次使用，必须慎重斟酌其临床风险和获益后再使用。

与 CRS 相关的严重的急性输液反应（IARs）是由于单核细胞和淋巴细胞被激活后释放的细胞因子所致。罕见病例报道，这些反应与严重的心肺事件和/或死亡有关（见【注意事项】和【不良反应】）。

### 感染

兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白常规与其他免疫抑制剂联合使用。感染（细菌，真菌，病毒，原虫），感染再激活（尤其是巨细胞病毒[CMV]）和败血症在联合使用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白和其他多种免疫抑制剂的患者中均有报道。在罕见的病例中这些感染是致命的。

### 警惕

#### 一般信息

由于来源不同，不同的抗胸腺细胞球蛋白（ATG）的蛋白组分和浓度各不相同，因而本品的剂量调整不同于其它的抗人 T 细胞球蛋白产品的剂量。临床医生必须注意确保处方剂量与使用的相应 ATG 产品适宜。

IARs 可能出现在兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白给药后和第一次或第二次单剂输液治疗期间。

严格遵守推荐的剂量和输液时间，可以减少输液反应（IARs）的发生率和严重程度。另外，减慢输液速度可以大幅度降低输液反应至最低。

预防性使用退热药、皮质激素和/或抗组胺药物可以减少、减轻这些反应的发生率和严重程度。

有病例报道：快速输注与 CRS 的发生相关。在罕见的情况下，严重的 CRS 可以是致命的。

#### *血液学影响*

血液学影响包括血小板减少症和/或白细胞减少症（特别是淋巴细胞减少症和中性粒细胞减少症），通过调整药物剂量，上述不良反应是可逆的。当血小板减少和/或白细胞减少不是由基础疾病所致或者与使用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白相关时，建议采用下列剂量调整（见【用法用量】）。

使用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白期间或者使用之后，必须监测白细胞和血小板计数。

#### *感染*

兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白和其他多种免疫抑制剂联合使用时，可引起感染，感染再激活和败血症。推荐仔细监测病人，并且采用恰当的预防性抗感染治疗。

#### *恶性病*

使用各种免疫抑制剂，包括兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白，可以增加恶性病的发生率，包括淋巴瘤或淋巴增生性疾病（可能是病毒介导的）。这些事件有时与致命的结果相关（见【不良反应】）。

#### *感染性物质传染的风险*

人源组分（甲醛处理的红细胞和胸腺细胞）被用来生产兔免疫球蛋白。为避免因使用血液制品而感染，采用了标准的预防措施，包括选择供者，筛选供者，筛查特定感染的血清学标志，以及有效的灭活/杀灭病毒等有效步骤。尽管采取了这些措施，当使用人血液制品的医疗产品时，传染病的风险不能完全排除。

这些措施对于有包膜的病毒如 HIV，HBV，HCV 和没有包膜的病毒 HAV 有效。

这些措施对于没有包膜的病毒如微小病毒 B19 作用有限。微小病毒 B19 感染对于孕妇（胎儿感染），免疫系统抑制患者或者某些类型的贫血患者是很严重的。

为了便于对产品溯源，特别推荐在每次给予本品时，均对患者姓名和药品批号进行记录。

出现意外感染，须及时报告相关情况并采取应急措施。

#### *兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白输注的特别注意事项*

与输液相关的局部反应可能发生，包括红、肿、痛。

使用本品时，推荐使用中心静脉输注，但也可通过外周静脉输注。通过外周静脉给药时，合并使用肝素和氢化可的松的生理盐水溶液（0.9%的氯化钠溶液），可减少出现浅表性血栓性静脉炎和深静脉血栓的风险。鉴于把本品、肝素和氢化可的松一起置于葡萄糖输液中有沉淀产生，因此不建议这样使用。

#### *免疫*

使用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白后接种减毒活疫苗的安全性尚未研究，因此，不推荐近期使用过兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白的患者接种减毒活疫苗（见【药物相互作用】）。

#### **对驾驶和机械操作能力的影响**

考虑到使用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白输注期间可能发生的各种不良反应，尤其是细胞因子释放综合征，不推荐病人用药期间驾驶或者操作机器。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

对于妊娠的影响，动物研究尚不充分（见“毒理”）。对人类的潜在风险尚未知。除非必须使用，否则不宜在妊娠妇女中使用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白。

兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白是否会在乳汁中分泌尚未知。由于其他的免疫球蛋白会在乳汁中分泌，因此使用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白期间必须停止哺乳。

### 【儿童用药】

无儿童用药的系统试验数据，建议儿童用量参考成人剂量按体重计算。

### 【老年用药】

无老年患者用药的系统试验数据，建议老年患者用量参考成人剂量按体重计算。

### 【药物相互作用】

- 慎重联合用药：

- 环孢素，他克莫司，吗替麦考酚酯：因过度免疫抑制可导致淋巴细胞增生。
- 减毒活疫苗：疫苗引起的全身性感染可能是致命性的。对于由于基础疾病（再生障碍性贫血）免疫功能低下的患者，这种风险可能增加。

- 兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白能诱导可与其它免疫球蛋白发生反应的抗体。

- 没有发现兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白会干扰任何含免疫球蛋白的常规生物学检测。然而兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白可能会干扰基于兔抗体的免疫分析和干扰交叉匹配或群体反应性抗体细胞毒分析。

### 配伍禁忌

基于单项相容性研究，兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白与肝素、氢化可的松在葡萄糖溶液中会产生沉淀，因而不推荐联合使用。由于缺乏其他相容性研究，该产品不可与其他药品混合输注（见“使用和操作指导”）。

### 【药物过量】

意外发生的药物过量可能会诱发白细胞减少（包括淋巴细胞减少和中性粒细胞减少）和血小板减少。通过调整药物剂量或停药，上述不良反应是可逆的（见【用法用量】）。没有相应的解毒剂。

### 【药理毒理】

#### 药理

兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白是一种作用于T淋巴细胞的选择性免疫抑制剂。

兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白的作用机理如下：

- 兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白产生免疫抑制的基本原理是使淋巴细胞衰竭。兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白可识别器官排异反应时出现的绝大多数T细胞表面的活性物质如：CD2、CD3、CD4、CD8、CD11a、CD18、CD25、HLA-DR和HLA-I。T细胞被补体依赖性溶解和由单核细胞和吞噬细胞作用形成的Fc依赖性调理素机制从循环中清除。
- 兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白除了能够衰竭T细胞，还可以激发其它引起免疫抑制活性的淋巴细胞功能。体外试验表明：0.1mg/ml的兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白溶液即可对T细胞起作用，并通过激活IL-2和IFN- $\gamma$ 的合成和CD25的表达，刺激其增殖（同源于CD4+和CD8+亚群）。这种有丝分裂作用主要通过CD2路径。在更高浓度时，兔抗人胸腺细

胞免疫球蛋白对IFN- $\gamma$ 及CD25的合成有转录后阻滞作用但不降低IL-2的分泌，因而抑制淋巴细胞对其他促细胞分裂素的增殖反应。

- 体外试验表明：兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白对B细胞无激活作用。使用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白罕见B细胞淋巴瘤的机理可解释为：
  - 对B细胞不起激活作用故不会造成浆母细胞分化。
  - 对B细胞和淋巴细胞系定向分化有抗增殖作用。
- 在器官移植选用免疫抑制剂治疗过程中，选用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白者，早在使用后的第一天就可获得总淋巴细胞降低(与基数相比，可达50%以上衰减)，且可持续全疗程和疗程结束以后。平均40%的患者在3个月时，淋巴细胞计数恢复到50%以上。
- 监测淋巴细胞亚群(CD2、CD3、CD4、CD8、CD14、CD19、CD25)可验证兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白对多种T细胞的特异性。在治疗开始的最初2周，除B淋巴细胞和单核细胞外，所有亚群和单核细胞的绝对计数表现衰竭(CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD56、CD57在85%以上)。治疗开始时，单核细胞的衰竭并不显著。B淋巴细胞几乎无影响。在治疗两个月内，绝大多数亚群可回升至原数值的50%以上。CD4的衰竭持续时间较长，大约6个月。所以造成CD4/CD8的比例倒置。

### 毒理

临床前期安全性研究中，单剂量和重复剂量的毒性试验结果显示兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白未见特殊毒性。

未进行兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白诱导基因突变、生殖或遗传毒性的试验。

### **【药代动力学】**

第一次滴注兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白 1.25mg/kg后(肾移植患者)，血清中兔IgG逐渐降低水平至 10~40  $\mu\text{g}/\text{mg}$  直至再次滴注为止。清除半衰期大约为 2~3天。IgG水平在治疗11天时，逐渐增高至20~170  $\mu\text{g}/\text{mg}$ 。停药后逐渐降低。然而，在2个月内，80%的患者可测出残存兔IgG。

大约40%的患者表现出对兔IgG有显著免疫。绝大多数病例在最初治疗的15天内出现免疫。具有免疫力的患者表现为迅速的兔IgG水平降低。

### **【贮藏】**

2°C~8°C避光保存和运输，不得冰冻。

建议溶解后立即使用。但已证实在使用中，2~8°C条件下，24小时内理化性质可保持稳定。

### **【包装】**

I型玻璃瓶及丁基胶塞。

1瓶/盒

### **【有效期】**

36个月

**【执行标准】** 进口药品注册标准JS20140052

### **【批准文号】**

进口药品注册证号：S20150036

药品批准文号：国药准字J20150136

**【生产企业】**

生产厂：Genzyme Polyclonals S.A.S.

Genzyme Polyclonals S.A.S, 23 boulevard Chambaud de la Bruyère, 69007 Lyon-France

公司：Genzyme Europe B.V.

Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Pays Bas/The Netherlands

分装企业：赛诺菲（北京）制药有限公司

地址：北京市北京经济技术开发区兴盛街7号

产品咨询电话：800(400)-820-8884