

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Thymoglobuline 25 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 25 mg kunčjega imunoglobulina proti človeškim timocitom. 1 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 5 mg kunčjega imunoglobulina proti človeškim timocitom.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 10 ml viala vsebuje 0,171 mmol natrija, kar je 4 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Imunosupresija pri transplantaciji čvrstih organov
 - preprečevanje zavrnitve presadka pri presaditvi ledvice
 - zdravljenje na steroide neodzivne zavrnitve presadka pri presaditvi ledvice
 - preprečevanje zavrnitve presadka pri presaditvi srca

Zdravilo Thymoglobuline se običajno uporablja v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Thymoglobuline se sme uporabljati izključno pod strogim medicinskim nadzorom. Predpisati ga mora zdravnik z izkušnjami pri uporabi imunosupresivov.

Odmerjanje

Odmerjanje je odvisno od indikacije, režima odmerjanja in kombinacije z drugimi imunosupresivi.

Kot referenca se lahko uporablja spodaj navedeno odmerjanje. Zdravljenje se lahko prekine brez postopnega zmanjševanja odmerka.

Imunosupresija pri transplantaciji čvrstih organov

Profilaksa zavrnitve presadka

1 do 1,5 mg/kg/dan 3 do 9 dni po presaditvi ledvice, kar ustreza skupnemu odmerku 3 do 13,5 mg/kg.

1 do 2,5 mg/kg/dan 3 do 5 dni po presaditvi srca, kar ustreza skupnemu odmerku 3 do 12,5 mg/kg.

Zdravljenje zavrnitve presadka pri neodzivanju na steroide

1,5 mg/kg/dan 7 do 14 dni po presaditvi ledvice, kar ustreza skupnemu odmerku 10,5 do 21 mg/kg.

Prilagajanje odmerka

Za debele bolnike naj odmerek temelji na njihovi idealni teži in ne na dejanski.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. Razpoložljivi podatki kažejo, da pediatrični bolniki ne potrebujejo drugačnega odmerjanja kot odrasli bolniki.

Starejši bolniki

Priporočila za odmerjanje pri starejših bolnikih so enaka kot za odrasle.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic in jeter

Glede na farmakokinetiko in presnovo bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter in/ali ledvic ni potrebno prilagajati odmerka.

Način uporabe

Zdravilo Thymoglobuline se običajno daje v okviru režima zdravljenja s kombiniranjem več imunosupresivov.

Pred infundiranjem kunčjega globulina proti človeškim timocitom se priporoča premedikacija z intravenskimi kortikosteroidi in antihistaminiki. Tudi antipiretiki (npr. paracetamol) lahko izboljšajo prenašanje začetne infuzije.

Kunčji globulin proti človeškim timocitom se infundira po razredčitvi v izotonični 0,9 % raztopini natrijevega klorida ali 5 % raztopini glukoze. Raztopino po rekonstituciji preglejte glede delcev. Da preprečite nenameren vnos delcev po rekonstituiranju, se pri dajanju zdravila Thymoglobuline priporoča uporaba 0,22 µm vmesnega filtra.

Zdravilo počasi infundirajte v veno z velikim pretokom. Hitrost infundiranja prilagodite tako, da celokupen čas infundiranja ni krajši od 6 ur. Glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.8 za nasvete o ravnanju glede neželenih dogodkov, povezanih z infundiranjem.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na kunčje beljakovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Aktivne akutne ali kronične okužbe, ki so kontraindikacija za dodatno imunosupresijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Thymoglobuline se sme uporabljati le pod strogim medicinskim nadzorom v bolnišničnem okolju. Zdravilo Thymoglobuline se sme dajati le v skladu z navodili zdravnika, ki ima izkušnje z imunosupresijskim zdravljenjem pri transplantacijah organov. Bolnike je treba med infundiranjem skrbno spremljati. Posebno pozornost je treba posvečati kakršnim koli simptomom anafilaktičnega šoka pri bolniku. Skrbno spremljanje bolnika se mora nadaljevati med infundiranjem in v obdobju po koncu infundiranja, dokler bolnik ni stabilen.

Pred dajanjem zdravila Thymoglobuline je priporočljivo ugotoviti, ali je bolnik alergičen na kunčje beljakovine. V prvih dneh zdravljenja mora biti na voljo zdravstveno osebje, oprema itd., da se po potrebi nudi nujna medicinska pomoč.

Opozorila

Imunološko posredovane reakcije

V redkih primerih so pri uporabi zdravila Thymoglobuline poročali o resnih imunološko posredovanih reakcijah, kot so anafilaksa ali hud sindrom sproščanja citokinov (CRS – cytokine release syndrome).

Zelo redko so poročali o anafilaksi s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi anafilaktična reakcija, je treba infundiranje takoj ustaviti in uvesti ustrezno nujno zdravljenje. Oprema za nujno zdravljenje anafilaktičnega šoka mora ves čas na voljo.

Vsako nadaljnje dajanje zdravila Thymoglobuline bolniku, ki ima anamnezo anafilakse zaradi zdravila Thymoglobuline, se sme izvesti le po resnem premisleku.

Hude, akutne, z infundiranjem povezane reakcije (IARs – infusion-associated reactions) so konsistentne s CRS, ki je posledica sproščanja citokinov iz aktiviranih monocitov in limfocitov. V redkih primerih so bile reakcije, o katerih so poročali, povezane z resnimi kardio-respiratornimi dogodki in/ali smrtjo (glejte spodaj „Previdnostni ukrepi“ in poglavje 4.8).

Okužba

Zdravilo Thymoglobuline se rutinsko uporablja v kombinaciji z drugimi imunosupresivi. Po uporabi zdravila Thymoglobuline v kombinaciji z več imunosupresivi so poročali o okužbah (bakterijskih, glivičnih, virusnih in protozojskih), reaktivaciji okužbe (zlasti CMV) in o sepsi. V redkih primerih so bile te okužbe smrtne.

Bolezni jeter

Zdravilo Thymoglobuline je treba pri bolnikih z boleznijo jeter uporabljati posebej previdno, ker se lahko že obstoječe motnje strjevanja krvi poslabšajo. Priporočljivo je skrbno spremljanje števila trombocitov in koagulacijskih parametrov.

Previdnostni ukrepi

Splošno

Ustrezno odmerjanje zdravila Thymoglobuline se razlikuje od odmerjanja za druga anti-timocitna globulinska (ATG) zdravila, saj se beljakovinska sestava in koncentracija razlikujeta glede na vir uporabljenega ATG. Zdravniki morajo zato biti previdni in zagotoviti, da je odmerek prirejen zdravilu ATG, ki se daje.

Zdravilo Thymoglobuline je treba uporabljati pod strogim medicinskim nadzorom v bolnišničnem okolju. Bolnike je treba med infundiranjem in v obdobju po koncu infundiranja do stabilnosti bolnika skrbno spremljati. Natančno upoštevanje priporočenih odmerkov in časa infundiranja lahko zmanjša pogostnost in resnost IARs. Dodatno lahko z zmanjšanjem hitrosti infundiranja zmanjšamo mnoge od teh neželenih učinkov. Premedikacija z antipiretiki, kortikosteroidi in/ali antihistaminiki lahko zmanjša incidenco in resnost teh neželenih učinkov.

Hitro infundiranje je bilo povezano s poročili o primerih, ki se ujemajo s sindromom sproščanja citokina (CRS). V redkih primerih je hud CRS lahko smrten.

Hematološki učinki

Ugotovili so trombocitopenijo in/ali levkopenijo (vključno z limfopenijo in nevtropenijo), ki sta reverzibilni po prilagoditvi odmerka. Kadar trombocitopenija in/ali levkopenija nista del osnovne bolezni ali kadar nista povezani z zdravstvenim stanjem, zaradi katerega je bilo zdravilo Thymoglobuline dano, se priporoča naslednje zmanjšanje odmerka:

- o zmanjšanju odmerka je treba razmisliti, če je število trombocitov med 50.000 in 75.000 celic/mm³ ali če je število levkocitov med 2.000 in 3.000 celic/mm³;
- o prenehanju zdravljenja z zdravilom Thymoglobuline je treba razmisliti v primeru pojava trdovratne in hude trombocitopenije (< 50.000 celic/mm³) ali pri razvoju levkopenije (< 2.000 celic/mm³).

V času zdravljenja z zdravilom Thymoglobuline in po njem je treba spremljati število levkocitov in trombocitov. Bolnike s hudo nevtropenično aplastično anemijo je treba zelo skrbno spremljati in uvesti ustrezno profilakso, zdravljenje povišane telesne temperature in okužb ter zagotoviti ustrezno transfuzijo trombocitov.

Okužba

Po uporabi zdravila Thymoglobuline v kombinaciji z več imunosupresivi so poročali o okužbah, reaktivaciji okužbe (zlasti CMV) in o sepsi. Priporoča se skrbno spremljanje bolnika in ustrezna profilaksa proti okužbi.

Malignost

Uporaba imunosupresivov, vključno z zdravilom Thymoglobuline, lahko zviša incidenco malignosti, limfoma ali limfoproliferativne bolezni (ki so lahko virusno posredovane). Včasih so ti dogodki povezani s smrtnim izidom. (glejte poglavje 4.8).

Tveganje prenosa povzročiteljev okužb

V postopku izdelave zdravila Thymoglobuline se uporabljajo sestavine človeške krvi (s formaldehidom obdelane rdeče krvne celice) in celice timusa. Standardni ukrepi za preprečevanje okužb zaradi uporabe zdravil, pripravljenih iz sestavin človeškega izvora, vključujejo izbiro darovalcev, testiranje posameznih odvzetih enot na specifične označevalce okužbe in vključevanje učinkovitih proizvodnih stopenj za inaktivacijo/odstranitev virusov.

Kljub tem ukrepom možnosti prenosa povzročiteljev okužb pri zdravilih, pripravljenih z uporabo sestavin človeškega izvora, ni mogoče povsem izključiti. To velja tudi za neznane ali na novo pojavljajoče se viruse in druge patogene.

Ukrepi, izvedeni pri zdravilu Thymoglobuline, se smatrajo kot učinkoviti za viruse z ovojnico, kot so HIV, HBV in HCV in viruse brez ovojnice, kot sta HAV in parvovirus B19.

Močno se priporoča, da se ob vsaki uporabi zdravila Thymoglobuline pri bolniku zabeleži ime in številka serije zdravila, da se ohranja povezava med bolnikom in serijo zdravila.

Posebna pozornost pri infundiranju zdravila Thymoglobuline

Kot pri vsakem infundiranju se lahko pojavijo reakcije na mestu injiciranja, ki povzročijo bolečino, oteklino in eritem.

Priporočena pot uporabe zdravila Thymoglobulin je intravenska infuzija v veno z velikim pretokom; lahko pa se daje tudi skozi periferno veno. Kadar se zdravilo Thymoglobuline daje skozi periferno veno, lahko sočasna uporaba heparina in hidrokortizona v infuzijski raztopini 0,9-odstotnega natrijevega klorida zmanjša možnost morebitnega površinskega tromboflebitisa in globoke venske tromboze.

Opazili so, da se kombinacija zdravila Thymoglobuline, heparina in hidrokortizona v infuzijski raztopini dekstroze obarja, zato ni priporočljiva (glejte poglavje 6.2).

Imunizacija

Varnost imunizacije z oslabljenimi živimi cepivi po zdravljenju z zdravilom Thymoglobuline ni bila preučena, zato imunizacija z oslabljenimi živimi cepivi pri bolnikih, ki so bili pred kratkim zdravljeni z zdravilom Thymoglobuline, ni priporočljiva.

Zdravilo Thymoglobulin vsebuje natrij.

To zdravilo vsebuje 4 mg natrija na vialo, kar ustreza 0,2 % priporočenega največjega dnevnega vnosa 2 g natrija za odraslo osebo po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO).

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in serijsko številko uporabljenega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Medsebojno delovanje s hrano in pijačo ni verjetno.

Ni se izkazalo, da bi zdravilo Thymoglobuline vplivalo na katerekoli običajne klinične laboratorijske teste, pri katerih se uporabljajo imunoglobulini. Vendar pa lahko zdravilo Thymoglobuline inducira nastajanje človeških protikunčjih protiteles, ki lahko vplivajo na imunološke preskuse, ki temeljijo na uporabi kunčjih protiteles in na preskuse citotoksičnosti s navzkrižnim ujemanjem ali s testiranjem prisotnosti panelnih reaktivnih protiteles (panel-reactive antibody). Zdravilo Thymoglobuline lahko vpliva na rezultate testov ELISA.

Glejte tudi poglavje 6.2.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Študije reprodukcije z zdravilom Thymoglobuline na živalih niso bile opravljene. Ni znano, ali lahko zdravilo Thymoglobuline vpliva na sposobnost razmnoževanja.

Nosečnost

Študije reprodukcije z zdravilom Thymoglobuline na živalih niso bile opravljene. Ni znano, ali lahko zdravilo Thymoglobuline škoduje zarodku. Zdravilo Thymoglobuline se sme dati nosečnicam le, kadar je nujno potrebno. Zdravila Thymoglobuline niso preučevali med porodnimi popadki ali porodom.

Dojenje

Zdravila Thymoglobuline niso preučevali pri doječih materah. Ni znano, ali se zdravilo izloča v materino mleko pri človeku. Ker se drugi imunoglobulini izločajo v materino mleko pri človeku, je treba v času zdravljenja z zdravilom Thymoglobuline dojenje prekiniti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zaradi možnih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo med infundiranjem zdravila Thymoglobuline, še zlasti sindroma sproščanja citokinov, se priporoča, da bolniki ne vozijo in ne upravljajo s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, opaženi v kliničnih študijah in opisani v obdobju trženja zdravila, so podrobno navedeni spodaj.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V spodnjo preglednico so vključeni tudi neželeni učinki, zabeleženi v francoski multicentrični študiji spremljanja v obdobju po začetku trženja.

Od junija leta 1997 do marca leta 1998 je 18 francoskih transplantacijskih centrov sodelovalo v Francoski multicentrični študiji spremljanja v obdobju po začetku trženja - 00PTF0.

V tej prospektivni opazovalni kohortni študiji z enim krakom je sodelovalo skupaj 240 bolnikov. Vsi bolniki so dobili zdravilo Thymoglobuline za profilakso akutne zavrnitve presajene ledvice.

Neželeni učinki, ki so bili zabeleženi v kliničnih preskušanjih in med obdobjem trženja zdravila in za katere velja, da so povezani z zdravilom Thymoglobuline	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti: <i>limfopenija, nevtropenija, trombocitopenija, anemija</i>

	Pogosti: <i>febrilna nevtropenija</i>
Bolezni prebavil	Pogosti: <i>driska, disfagija, navzea, bruhanje</i>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti: <i>zvišana telesna temperatura</i> Pogosti: <i>drgetanje</i> Občasni: <i>z infundiranjem povezane reakcije (IARs)*</i>
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti: <i>zvišanje transaminaz*</i> Občasni: <i>okvara jetrnih celic, hepatotoksičnost, odpoved jeter*</i> Neznana: <i>hiperbilirubinemija</i>
Bolezni imunskega sistema	Občasni: <i>serumska bolezen*, sindrom sproščanja citokinov (CRS – cytokine release syndrome)*, anafilaktična reakcija</i>
Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo pogosti: <i>okužba (vključno z reaktivacijo okužbe)</i> Pogosti: <i>sepsa</i>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti: <i>mialgija</i>
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Pogosti: <i>malignomi, limfomi (ki so lahko virusno posredovani), maligne novotvorbe (čvrsti tumorji)</i> Občasni: <i>limfoproliferativna motnja</i>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti: <i>dispneja</i>
Bolezni kože in podkožja	Pogosti: <i>srbenje, izpuščaj</i>
Žilne bolezni	Pogosti: <i>hipotenzija</i>

*= glejte spodaj

Opis izbranih neželenih učinkov

Z infundiranjem povezane reakcije in bolezni imunskega sistema

Po dajanju zdravila Thymoglobuline se lahko pojavijo z infundiranjem povezane reakcije (IARs), ki lahko nastopijo takoj po prvem ali drugem odmerku. Klinične manifestacije IARs vključujejo nekatere od naslednjih znakov in simptomov: povišana telesna temperatura, mrzlica/tresavica, dispneja, navzea/bruhanje, diareja, hipotenzija ali hipertenzija, splošno slabo počutje, izpuščaj, urtikarija in/ali glavobol. IARs zaradi zdravila Thymoglobuline so običajno blage in prehodne, obvladamo pa jih z zmanjšanjem hitrosti infundiranja in/ali zdravili. Poročali so o hudih in, v zelo redkih primerih, smrtnih anafilaktičnih reakcijah (glejte poglavje 4.4). Te reakcije s smrtnim izidom so se pojavile pri bolnikih, ki med dogodkom niso dobili adrenalina.

Poročali so o z infuzijo povezanih reakcijah, ki ustrezajo sindromu sproščanja citokina (CRS). Redko so poročali o hudem in potencialno smrtno nevarnem CRS. Postmarketinška poročila o hudem sindromu

sproščanja citokina so bila povezana s kardio-respiratorno disfunkcijo (vključno s hipotenzijo, ARDS, pljučnim edemom, miokardnim infarkt, tahikardijo in/ali smrtjo).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Med uporabo zdravila Thymoglobuline so bila opisana tudi prehodna, reverzibilna zvišanja transaminaz brez kliničnih znakov ali simptomov.

Opisani so bili primeri odpovedi jeter kot posledica alergijskega hepatitisa in reaktivacija hepatitisa pri bolnikih s hematološko boleznijo in/ali presaditvijo matičnih celic kot motečima dejavnikoma.

Serumska bolezen

V času spremljanja po začetku zdravljenja so poročali o reakcijah, kot so povišana telesna temperatura, izpuščaji, urtikarija, artralgijska in/ali mialgijska, ki kažejo na možno serumsko bolezen. Serumska bolezen se običajno pojavi 5 do 15 dni po začetku zdravljenja z zdravilom Thymoglobuline. Simptomi so običajno samoozdravljivi ali izginejo kmalu po začetku zdravljenja s kortikosteroidi.

Neželeni učinki zaradi imunosupresije

Po uporabi zdravila Thymoglobuline v kombinaciji z več imunosupresivi so poročali o okužbah, reaktivaciji okužbe, febrilni nevtropeniji in o sepsi. V redkih primerih so bile te okužbe smrtne. Poročali so o malignostih vključno z (a ne omejeno na) limfoproliferativnimi boleznimi (LPD– lymfoproliferative disorders) in drugimi limfomi (ki so lahko virusno posredovani) ter čvrstimi tumorji. Včasih so ti dogodki povezani s smrtnim izidom. (glejte poglavje 4.4).

Ti neželeni učinki so bili vedno povezani s kombinacijo več imunosupresivov.

Za varnost glede prenosljivih povzročiteljev bolezni glejte poglavje 4.4.

Pediatrična populacija

Trenutno razpoložljivi podatki so omejeni. Razpoložljivi podatki kažejo, da varnostni profil zdravila Thymoglobuline pri pediatričnih bolnikih ni bistveno drugačen kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Nenamerno prevelik odmerek lahko sproži levkopenijo (vključno z limfopenijo in nevtropenijo) ter trombocitopenijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA04

Kunčji globulin proti človeškim timocitom je selektivni imunosupresiv (večinoma deluje na limfocite T). Pomanjkanje limfocitov je verjetno primarni mehanizem imunosupresije, ki jo inducira kunčji globulin proti človeškim timocitom. To pomanjkanje je periferno in centralno; periferno pomanjkanje limfocitov je mogoče zaznati že v 24 urah po prvem infundiranju. Število limfocitov začne naraščati takoj, ko se zdravljenje z zdravilom Thymoglobuline prekine.

In vitro se je pokazalo, da se to pomanjkanje limfocitov pojavi s številnimi različnimi mehanizmi (npr. apoptoza, od komplemента odvisna liza in od protiteles odvisna citotoksičnost); natančni mehanizmi, ki potekajo *in vivo*, ostajajo nedoločeni.

Poleg pomanjkanja celic T vpliva zdravilo Thymoglobuline tudi na dendritične celice (povzroča apoptozo) ter na celice B. Zdravilo Thymoglobuline *in vitro* ne aktivira celic B. Antiproliferativna aktivnost proti celicam B in nekaterim linijam limfoblastoidnih celic je bila dokazana tudi *in vitro*. Ta učinek lahko delno ščiti pred razvojem post-transplantacijskih LPD.

Zdravilo Thymoglobuline deluje tudi proti številnim epitopom na površini celice (npr. CD3, CD7, CD8, CD19, CD20, CD32, CD28) tako, da se nanje veže in povzroča zmanjšanje njihove aktivnosti. Tarčni epitopi vključujejo tiste, ki sodelujejo v imunskem odzivu, pri apoptozi in prevajanju signalov, ter zajemajo epitope celic B in T. Zdravilo Thymoglobuline še zlasti deluje proti adhezijskim molekulam levkocitnih in endotelijskih celic (npr. CD11a, CD18, CD11b, CD44, CD54, LPAM 1), za katere se je v študijah na živalih pokazalo, da zmanjšajo vezavo levkocitov na endotelij. Efektorske celice zato ne morejo preiti skozi endotelij do presadka. Ta učinek lahko teoretično zmanjša poškodbe zaradi ishemijske reperfuzije tako, da omogoči boljši pretok z mikrocirkulacijo.

Kombinacija pomanjkanja celic T in modulacija adhezijskih molekul navzdol povzroči interferenco z več potmi, po katerih pride do zavrnitve.

Pediatrična populacija

Objavljenih je bilo več poročil o uporabi zdravila Thymoglobuline pri otrocih. Ta poročila odražajo široke klinične izkušnje s tem zdravilom pri pediatričnih bolnikih in kažejo, da njegove značilnosti glede varnosti in učinkovitosti pri pediatričnih bolnikih niso bistveno drugačne kot pri odraslih.

Vendar pa ni jasnega soglasja glede odmerjanja pri pediatričnih bolnikih. Tako kot pri odraslih je odmerjanje tudi pri otrocih odvisno od indikacije, sheme uporabe in kombinacije z drugimi imunosupresivnimi zdravili. Zdravniki morajo to upoštevati, preden se odločijo za ustrezno odmerjanje pri pediatričnih bolnikih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po prvem infundiranju 1,25 mg/kg zdravila Thymoglobuline (pri prejemnikih presajenih ledvic) je dosežena celokupna raven kunčjega IgG v serumu med 10 in 40 µg/ml. Raven v serumu po infundiranju enakomerno upada do naslednje infuzije z ocenjenim razpolovnim časom izločanja 2-3 dni. Pokazalo se je, da obstaja povezava med danim odmerkom in celokupno ravni zdravila Thymoglobuline.

Raven kunčjega IgG progresivno narašča in ob koncu 11-dnevnega zdravljenja doseže 20 do 170 µg/ml. Po prekinitvi zdravljenja s kunčjim globulinom proti človeškim timocitom so opazili postopno upadanje.

Vendar pa ostane celokupni kunčji IgG po 2 mesecih zaznaven pri 81 % bolnikov. Aktivna oblika zdravila Thymoglobuline (to je IgG, ki je razpoložljiv za vezavo na človeške limfocite in ki povzroča zelene imunološke učinke) ima manj opazno povezavo z danim odmerkom in prej izgine iz krvnega obtoka, saj je raven aktivne oblike zdravila Thymoglobuline 90. dan zaznavna le pri 12 % bolnikov.

Pomembno imunizacijo proti kunčjemu IgG so opazili pri približno 40 % bolnikov. V večini primerov se imunizacija razvije v prvih 15 dneh po začetku zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih pride do imunizacije, je upadanje ravni celokupnega kunčjega IgG hitrejše, kar pa ne velja za aktivni IgG.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij mutagenosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja ali genotoksičnosti niso izvajali zaradi lastnosti in namena uporabe zdravila.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- glicin
- natrijev klorid
- manitol

Druge sestavine:

Zdravilo Thymoglobuline lahko vsebuje tudi ostanke polisorbata iz postopka izdelave.

6.2 Inkompatibilnosti

Na podlagi ene same študije kompatibilnosti (Trissel LA., 2003; *Am J Health Syst Pharm*) so opazili, da se kombinacija zdravila Thymoglobuline, heparina in hidrokortizona v infuzijski raztopini dekstroze obarja, zato ni priporočljiva.

V odsotnosti dodatnih farmacevtskih podatkov o inkompatibilnosti se zdravila Thymoglobuline ne sme mešati z drugimi zdravili v isti infuziji.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Priporoča se takojšnja uporaba po razredčitvi, da se prepreči mikrobna kontaminacija.

Če zdravila ne porabite takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo in ne sme trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C, razen če je postopek rekonstitucije ali redčenja potekal v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzujte.

Med prevozom 3-dnevni temperaturni odklon do 25 °C ne spremeni značilnosti zdravila.
Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega in razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek v viali (steklo vrste I), zaprti z zamaškom (klorobutil). Vsako pakiranje vsebuje eno 10 ml vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstituirajte prašek s 5 ml sterilne vode za injekcije, da nastane raztopina, ki vsebuje 5 mg beljakovin na ml. Raztopina je bistra ali rahlo motna. Rekonstituirano zdravilo je treba vizualno pregledati glede vsebnosti delcev in obarvanosti. Če nekateri delci ostanejo, nežno obračajte vialo, dokler ni več vidnih delcev. Če delci ostajajo, vialo zavržite. Priporoča se takojšnja uporaba rekonstituiranega zdravila. Vsaka viala je samo za enkratno uporabo. Glede na dnevni odmerek bo morda treba rekonstituirati več vial praška zdravila Thymoglobuline. Ugotovite število vial, ki jih morate uporabiti, in število zaokrožite navzgor na najbližjo JAZMP- WS/078 (WS/128) – 13.11.2020

vialo. Da preprečite nenameren vnos delcev po rekonstituiranju se pri infundiranju zdravila Thymoglobuline priporoča uporaba 0,22 µm vmesnega filtra.

Dnevni odmerek razredčite v infuzijski raztopini (0,9 % natrijev klorid ali 5 % raztopina glukoze), da dobite celokupen volumen infuzije 50 do 500 ml (običajno 50 ml/vialo).

Zdravilo je treba uporabiti isti dan.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/01528/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20.01.2010
Datum zadnjega podaljšanja: 15.02.2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.11.2020