

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Thymoglobuline 5 mg/ml prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje immunoglobulinum antithymocytarum (cuniculum) 25 mg.
Po rekonstituci v 5 ml vody pro injekci obsahuje 1 ml roztoku immunoglobulinum antithymocytarum (cuniculum) 5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 4 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Thymoglobuline je smetanově bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Imunosuprese po transplantaci: prevence a léčba rejekce transplantátu.
- Profylaxe akutní a chronické reakce štěpu proti hostiteli po transplantaci hematopoetických kmenových buněk.
- Léčba akutní, vůči steroidům rezistentní, reakce štěpu proti hostiteli – GvHD.
- Léčba aplastické anemie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pediatrická populace

Aktuální dostupná data jsou popsána v bodech 4.8 a 5.1, ale není stanoveno žádné doporučené dávkování. Dostupné informace uvádějí, že podávání přípravku dětem nevyžaduje jiné dávkování než u dospělých pacientů.

Dospělí (včetně starších pacientů)

Dávkování závisí na indikaci, režimu podávání a možné kombinaci s jinými imunosupresivními látkami. Dále uvedená doporučení pro dávkování lze použít jako referenci. Léčbu lze přerušit bez postupného snižování dávky.

Imunosuprese při transplantaci

- *Profylaxe rejekce štěpu:*
 - 1 až 1,5 mg/kg tělesné hmotnosti/den po dobu 2 až 9 dní při transplantaci ledviny,

- slinivky břišní nebo jater, což odpovídá celkové dávce 2 až 13,5 mg/kg tělesné hmotnosti.
- 1 až 1,5 mg/kg tělesné hmotnosti/den po dobu 2 až 5 dní při transplantaci srdce, což odpovídá celkové dávce 2 až 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti.
- *Léčba akutní rejekce štěpu:*
1,5 mg/kg tělesné hmotnosti/den po dobu 3 až 14 dní, což odpovídá celkové dávce 4,5 až 21 mg/kg tělesné hmotnosti.

Profylaxe akutní a chronické reakce štěpu proti hostiteli

Při transplantaci štěpů (kostní dřeň nebo hematopoetické kmenové buňky z periferní krve) od neshodných příbuzných nebo shodných nepříbuzných dárců se doporučuje podávat dospělým pacientům přípravek Thymoglobuline jako premedikaci v dávce 2,5 mg/kg tělesné hmotnosti/den v době 4 až 2 dny nebo 1 den před transplantací, což odpovídá celkové dávce 7,5 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

Léčba akutní, vůči steroidům rezistentní, reakce štěpu proti hostiteli

Dávku je třeba stanovit individuálně. Obvyklá dávka je 2 až 5 mg/kg tělesné hmotnosti/den po dobu 5 dní.

Léčba aplastické anemie

2,5 až 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti/den po dobu 5 po sobě jdoucích dní, což odpovídá celkové dávce 12,5 až 17,5 mg/kg tělesné hmotnosti.

Použití tohoto přípravku k léčbě aplastické anemie nebylo potvrzeno v kontrolovaných klinických studiích.

Úprava dávky

Byla zjištěna trombocytopenie a/nebo leukopenie (včetně lymfopenie a neutropenie), které jsou po úpravě dávky reverzibilní. Pokud trombocytopenie a/nebo leukopenie není součástí základního onemocnění nebo není spojena se stavem, kvůli kterému je přípravek Thymoglobuline podáván, jsou navrhována následující snížení dávky:

- Pokud je počet trombocytů v rozmezí od 50 000 do 75 000/mm³ nebo pokud je počet leukocytů v rozmezí od 2 000 do 3 000/mm³ je nutno zvážit snížení dávky.
- V případě vzniku perzistentní a závažné trombocytopenie (< 50 000 trombocytů/mm³) nebo rozvinutí leukopenie (< 2 000 leukocytů/mm³) je nutno zvážit ukončení léčby přípravkem Thymoglobuline.

Způsob podání

Králičí imunoglobulin proti lidským thymocytům se obvykle podává v rámci terapeutického režimu, který kombinuje několik imunosupresivních látek.

Před infuzí králičího imunoglobulinu proti lidským thymocytům je třeba podat dávku požadovaných intravenózních kortikosteroidů a antihistaminik.

Rekonstituovaný roztok je čirý nebo mírně opalescentní.

Přípravek se podává pomalou infuzí do velké žíly. Rychlost infuze musí být nastavena tak, aby byla celková doba trvání infuze nejméně 4 hodiny.

Rekonstituce a ředění viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Aktivní akutní nebo chronické infekce, které by kontraindikovaly jakoukoliv další imunosupresi.
- Hypersenzitivita na králičí proteiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Thymoglobuline má být podáván pod přísným lékařským dohledem v nemocničních

zařízeních. Během infuze a po jejím skončení mají být pacienti pečlivě sledováni až do doby, kdy jsou ve stabilizovaném stavu.

Před podáním přípravku je třeba potvrdit, že pacient není alergický na králičí bílkovinu.

Varování

Imunitně zprostředkované reakce

Ve vzácných případech byly při použití přípravku Thymoglobuline hlášeny závažné imunitně zprostředkované reakce, spočívající v anafylaxi nebo v závažném syndromu z uvolnění cytokinů (CRS – cytokine release syndrom). Velmi vzácně byla hlášena fatální anafylaxe (viz bod 4.8). Pokud dojde k anafylaktické reakci, je třeba ihned ukončit infuzi a zahájit obvyklou standardní léčbu. Závažné akutní reakce spojené s infuzí (IAR – infusion-associated reaction) odpovídají syndromu CRS (cytokine release syndrome), připisovanému uvolnění cytokinů v důsledku aktivovaných monocytů a lymfocytů. Ve vzácných případech jsou tyto hlášené reakce spojeny se závažnými kardiopulmonálními příhodami a/nebo úmrtím (viz níže „Preventivní opatření“ a bod 4.8).

Infekce

Přípravek Thymoglobuline se běžně používá v kombinaci s dalšími imunosupresivními přípravky. Po podání přípravku Thymoglobuline v kombinaci s dalšími imunosupresivními přípravky byly hlášeny infekce (bakteriální, plísňové, virové a protozoální), reaktivace infekce (zejména cytomegalovirus [CMV]) a sepse. Ve vzácných případech byly tyto infekce fatální.

Onemocnění jater

Přípravek Thymoglobuline musí být u pacientů s onemocněním jater podáván se zvláštní opatrností, protože se mohou zhoršit již dříve existující poruchy srážlivosti krve. Doporučuje se pečlivé sledování trombocytů a parametrů koagulace.

Preventivní opatření

Všeobecná

Vhodné dávkování přípravku Thymoglobuline se liší od dávkování jiných přípravků na bázi imunoglobulinu proti lidským thymocytům (ATG), protože se složení a koncentrace proteinů liší v závislosti na použitém zdroji ATG. Lékaři si proto musí pečlivě ověřit, zda je předepsaná dávka vhodná pro podávání přípravku ATG.

Důsledné dodržování doporučeného dávkování a doby infuze může snížit výskyt a závažnost reakcí spojených s infuzí (IAR). Kromě toho může snížení rychlosti infuze omezit tyto reakce na minimum. Premedikace antipyretiky, kortikosteroidy a/nebo antihistaminiky může snížit výskyt i závažnost těchto nežádoucích reakcí.

Vysoké rychlosti infuze jsou spojovány s kazuistikami odpovídajícími CRS. Ve vzácných případech může být CRS s těžkým průběhem fatální.

Hematologické účinky

Byla zjištěna trombocytopenie a/nebo leukopenie (včetně lymfopenie a neutropenie), které jsou po úpravě dávky reverzibilní. Pokud trombocytopenie a/nebo leukopenie není součástí základního onemocnění nebo není spojena se stavem, kvůli kterému je přípravek Thymoglobuline podáván, doporučuje se snížení dávky (viz bod 4.2).

V průběhu léčby a po léčbě přípravkem Thymoglobuline je třeba sledovat počet lymfocytů a trombocytů. Při hodnotách leukocytů mezi 2 000 až 3 000 buněk/mm³ a trombocytů mezi 50 000 až 75 000 buněk/mm³ je nutné uvažovat o snížení dávky, při hodnotách leukocytů < 2 000 buněk/mm³ a trombocytů < 50 000 buněk/mm³ je potřeba zvážit ukončení léčby. Pacienti s těžkou formou neutropenické aplastické anémie vyžadují pečlivé monitorování, náležitou profylaxi a léčbu horečky a

infekcí a vhodnou formu náhrady trombocytů jejich transfuzí.

Infekce

Po podání přípravku Thymoglobuline v kombinaci s dalšími imunosupresivními přípravky byly hlášeny infekce, reaktivace infekce a sepse. Doporučuje se pečlivé sledování pacienta a odpovídající prevence infekčních onemocnění.

Malignity

Použití imunosupresivních přípravku, včetně přípravku Thymoglobuline, může zvýšit výskyt malignit, včetně lymfomu nebo lymfoproliferativních onemocnění, jež mohou být zprostředkovány viry. Tyto případy byly někdy fatální (viz bod 4.8).

Riziko přenosu infekčních agens

V procesu výroby přípravku Thymoglobuline jsou používány krevní komponenty (erytrocyty upravené formaldehydem) a buňky thymu. Je třeba zachovávat standardní postupy k zabránění přenosu infekce při výrobě léčivých přípravků používající lidské tkáně, zahrnující výběr dárců, sledování specifických markerů infekce i jednotlivých dárců a zajištění efektivních kroků při výrobě, směřující k inaktivaci/odstranění virů.

Přesto však při podávání léčivých přípravků, vyrobených z lidských tkání, nemůže být možnost přenosu infekčních agens zcela vyloučena. Toto platí také pro neznámé nebo málo známé viry a další patogeny.

Opatření používaná pro přípravek Thymoglobuline jsou považována za účinná u obalených virů, jako jsou HIV, HBV a HCV i neobalených, jako jsou HAV a parvovirus B19.

Důrazně se doporučuje, aby při každém podání přípravku Thymoglobuline pacientovi byl zaznamenán název a číslo šarže přípravku, aby tak byla zachována souvislost mezi pacientem a šarží přípravku.

Zvláštní pokyny pro infuzi přípravku Thymoglobuline

Stejně jako v případě jakékoliv infuze může dojít v místě infuze k nežádoucím účinkům, které zahrnují bolest, otok a zarudnutí.

Doporučený způsob podání přípravku Thymoglobuline je intravenózní infuze do žíly s vysokým průtokem, lze ji však podávat i do periferní žíly. Pokud je přípravek Thymoglobuline podáván periferní žílou, současné podávání heparinu a hydrokortisonu v infuzním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekce může omezit možnost vzniku tromboflebitidy povrchových žil a trombózy hlubokých žil na minimum. Bylo zjištěno, že při kombinaci přípravku Thymoglobuline, heparinu a hydrokortisonu v infuzním roztoku glukózy dochází ke srážení, proto se tato kombinace nedoporučuje (viz bod 6.2).

Imunizace

Bezpečnost imunizace oslabenými živými vakcínami po léčbě přípravkem Thymoglobuline nebyla studována. Proto se imunizace oslabenými živými vakcínami nedoporučuje u pacientů, kterým byl nedávno podán přípravek Thymoglobuline.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Zvláštní pozornosti je třeba dbát při použití přípravku Thymoglobuline s následujícími léčivými přípravky: cyklosporin, takrolimus a mofetil-mykofenolát. Toto může mít za následek zvýšenou imunosupresi a lymfoproliferativní účinek.

Králičí imunoglobulin proti lidským thymocytům může vyvolávat tvorbu protilátek, které reagují s jinými králičími imunoglobuliny.

Nebylo prokázáno, že by přípravek Thymoglobuline narušoval rutinní klinické laboratorní testy, v nichž se používají imunoglobuliny. Přípravek Thymoglobuline však může narušit imunoanalýzy na bázi králičích protilátek a křížové analýzy nebo analýzy cytotoxicity panelově reaktivních protilátek (PRA). Přípravek Thymoglobuline může narušit ELISA test.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nebyly provedeny (viz bod 5.3). Potenciální rizika pro člověka nejsou známa. Přípravek Thymoglobuline se nemá používat v těhotenství, pokud to není prokazatelně nutné.

Kojení

Není známo, zda se králičí imunoglobulin proti lidským thymocytům vylučuje do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že se jiné imunoglobuliny do mateřského mléka vylučují, je třeba při léčbě přípravkem Thymoglobuline přerušit kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Z důvodu nežádoucích účinků, které mohou nastat během infuze přípravku Thymoglobuline, konkrétně z důvodu syndromu z uvolňování cytokinů, se doporučuje v průběhu léčby přípravkem Thymoglobuline neřídit a neobsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky hlášené ve francouzské multicentrické postmarketingové studii jsou uvedeny v tabulce níže.

Následující nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů s frekvencí výskytu dle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a po uvedení na trh v souvislosti s používáním přípravku Thymoglobuline	
Infekce a infestace	Velmi časté: infekce (včetně reaktivace infekce) Časté: seps
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Časté: malignity, lymfomy (mohou být virem zprostředkované), maligní novotvary (solidní nádory) Méně časté: lymfoproliferativní porucha
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté: lymfopenie, neutropenie, trombocytopenie, anemie Časté: febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému	Méně časté: sérová nemoc*, syndrom uvolňování cytokinů (CRS)*, anafylaktická reakce
Cévní poruchy	Časté: hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Časté: průjem, porucha polykání, nauzea, zvracení
Poruchy jater a žlučových cest	Časté: zvýšená hladina aminotransferáz* Méně časté: hepatocelulární poškození, hepatotoxicita, selhání jater*

	Není známo: hyperbilirubinemie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté: pruritus, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté: myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté: horečka Časté: třes Méně časté: reakce spojené s infuzí (IAR)*

* viz níže

Od června 1997 do března 1998 se francouzské multicentrické postmarketingové studie-00PTF0 zúčastnilo 18 francouzských transplantčních center.

Do této prospektivní, jednoramenné observační kohortové studie bylo zařazeno celkem 240 pacientů. Přípravek Thymoglobuline byl podán všem pacientům jako profylaxe akutní rejekce transplantované ledviny.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce spojené s infuzí (IAR) a poruchy imunitního systému

Reakce spojené s infuzí (IAR) mohou vzniknout po podání přípravku Thymoglobuline a mohou vzniknout při první nebo druhé infuzi v průběhu jednoho cyklu léčby přípravkem. Klinické projevy reakcí spojených s infuzí zahrnovaly některé z následujících známek a příznaků: horečka, zimnice/ztuhlost, nauzea/zvracení, průjem, hypotenze nebo hypertenze, malátnost, vyrážka, kopřivka a/nebo bolest hlavy. Reakce spojené s infuzí přípravku Thymoglobuline jsou obvykle mírné a přechodné a lze je zvládnout snížením rychlosti infuze a/nebo podáním vhodné premedikace (viz bod 4.4). Byly hlášeny závažné a ve velmi vzácných případech fatální anafylaktické reakce (viz bod 4.4). Tyto fatální průběhy byly pozorovány u pacientů, kterým nebyl podán adrenalin během této příhody.

Byly hlášeny nežádoucí účinky spojené s infuzí (IAR) odpovídající CRS (viz bod 4.4). Ve vzácných případech byl hlášen závažný a potenciálně život ohrožující CRS. Postmarketingová hlášení závažného CRS jsou spojována s kardiorespirační dysfunkcí (včetně hypotenze, syndromu akutní dechové tísně (ARDS), plicního edému, infarktu myokardu, tachykardie a/nebo úmrtí).

V průběhu postmarketingového sledování byly hlášeny reakce jako horečka, vyrážka, kopřivka, artralgie a/nebo myalgie, naznačující možnost sérové nemoci. Sérová nemoc vzniká většinou 5 až 15 dní po zahájení léčby přípravkem Thymoglobuline. Příznaky obvykle odezní samy nebo se rychle zvládnou kortikosteroidy.

Nežádoucí účinky v důsledku imunosuprese

Po podání přípravku Thymoglobuline v kombinaci s dalšími imunosupresivními přípravky byly hlášeny infekce, febrilní neutropenie, reaktivace infekce a sepse. Ve vzácných případech byly tyto infekce fatální (viz bod 4.4). Byly hlášeny malignity, mimo jiné lymfoproliferativní onemocnění (PLD) a další lymfomy (jež mohou být zprostředkovány viry), stejně jako solidní nádory. Tyto případy byly někdy spojovány s úmrtím (viz bod 4.4). Tyto nežádoucí účinky byly vždy spojeny s kombinací několika imunosupresivních přípravků.

Poruchy jater a žlučových cest

Při používání přípravku Thymoglobuline bylo hlášeno přechodné reverzibilní zvýšení hladin aminotransferáz bez jakýchkoli klinických známek a příznaků. Případy selhání jater byly hlášeny z důvodů alergické hepatitidy a reaktivace hepatitidy u pacientů s hematologickým onemocněním a/nebo transplantací kostní dřeně jako přetěžujícími faktory.

Pediatrická populace

V současné době jsou k dispozici pouze omezené údaje. Dostupné informace naznačují, že bezpečnostní profil přípravku Thymoglobuline se u pediatrických pacientů v zásadě neliší od dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Neúmyslné předávkování může vyvolat leukopenii (včetně lymfopenie a neutropenie) a trombocytopenii. Tyto účinky jsou vratné a po úpravě dávky nebo ukončení léčby vymizí (viz bod 4.2). Neexistuje žádné antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, selektivní imunosupresiva

ATC kód: L04AA04.

Králičí imunoglobulin proti lidským thymocytům je selektivní imunosupresivní látka (působící na T-lymfocyty).

Mechanismus působení králičího imunoglobulinu proti lidským thymocytům je následující:

Deplece lymfocytů patrně představuje primární mechanismus imunosuprese vyvolané králičím imunoglobulinem proti lidským thymocytům.

Thymoglobuline rozpoznává většinu molekul podílejících se na aktivaci kaskády T-buněk v průběhu rejekce štěpu, jako je CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR a HLA třídy I.

T-buňky jsou eliminovány z krevního oběhu rozpadem, vyvolaným komplem a rovněž Fc („fragment crystalizable“) závislým opsonizačním mechanismem zprostředkovaným monocytárním nebo fagocytárním systémem.

Kromě snížení počtu T-buněk existují další účinky na funkci lymfocytů, které jsou spojovány s imunosupresivní aktivitou.

In vitro, při koncentraci přibližně 0,1 mg/ml, aktivuje přípravek Thymoglobuline T-buňky a stimuluje jejich proliferaci (stejným způsobem pro subpopulace CD4+ a CD8+) syntézou IL-2 a IFN- γ a expresí CD25. Tato mitogenní aktivita primárně zahrnuje cestu CD2. Při vyšších koncentracích inhibuje králičí imunoglobulin proti lidským thymocytům proliferativní odezvy lymfocytů k jiným mitogenům s post-transkripční bloádou INF- γ a syntézu CD25, avšak bez snížení sekrece IL-2.

In vitro přípravek Thymoglobuline neaktivuje B-buňky.

Nízké riziko výskytu lymfomu B-buněk pozorované u pacientů léčených přípravkem Thymoglobuline lze vysvětlit následujícími mechanismy:

B-buňky nejsou aktivovány, protože nedochází k diferenciaci plazmocytů; antiproliferační aktivita proti B-buňkám a určitým lymfoblastoidním buněčným liniím.

V průběhu imunosuprese, v souvislosti s transplantací orgánu, došlo u pacientů léčených králičím imunoglobulinem proti lidským thymocytům k silnému snížení počtu lymfocytů - lymfopenii (definované jako snížení o více než 50 % v porovnání s výchozí hodnotou) již 1 den po zahájení léčby. Lymfopenie přetrvává v průběhu léčby a po jejím skončení. V průměru se asi za 3 měsíce u 40 % pacientů obnovilo více než 50 % původního počtu lymfocytů.

Sledování subpopulací lymfocytů (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD19 a CD25) potvrdilo široký rozsah specifity T-buněk přípravku Thymoglobuline. Za první 2 týdny léčby vykazoval absolutní počet u všech subpopulací s výjimkou B-lymfocytů a monocytů zřetelný úbytek (více než 85 % pro CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD56 a CD57). Na začátku léčby došlo k méně zřetelnému úbytku monocytů. B-lymfocyty nebyly téměř ovlivněny.

Většina subpopulací znovu nabyla více než 50 % své původní hodnoty ještě před koncem druhého měsíce. Deplece buněk CD4 je velmi dlouhodobá a přetrvává po dobu 6 měsíců s následkem převrácení poměru CD4+/CD8+.

Pediatrická populace

Byly publikovány četné zprávy týkající se používání přípravku Thymoglobuline u dětí. Tyto zprávy popisují rozsáhlé klinické zkušenosti s tímto přípravkem u pediatrických pacientů a naznačují, že profily bezpečnosti a účinnosti u pediatrických pacientů se od profilů dospělých pacientů zásadně neodlišují. Nicméně není jasné stanoven konsenzus dávkování u pediatrických pacientů. Stejně jako u dospělých pacientů závisí dávkování u pediatrické populace na indikacích, režimu podávání a kombinacích s jinými imunosupresivy. Toto má být lékařem zváženo předtím, než se rozhodne stanovit vhodné dávkování.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po první infuzi přípravku Thymoglobuline 1,25 mg/kg tělesné hmotnosti byly (u příjemců transplantované ledviny) zjištěny koncentrace králičího IgG v séru v rozmezí od 10 do 40 µg/ml. Koncentrace v séru stabilně klesaly do následující infuze s odhadovaným poločasem eliminace 2 až 3 dny.

Průměrné koncentrace králičího IgG se progresivně zvyšovaly a na konci 11denního léčebného cyklu dosáhly hodnot 20 až 170 µg/ml. Po přerušení léčby králičím globulinem proti lidským thymocytům je následně pozorováno postupné snižování koncentrace. Králičí IgG je však u 80 % pacientů možné detekovat ještě za 2 měsíce.

Významná imunizace proti králičímu IgG je pozorována asi u 40 % pacientů. Ve většině případů se imunizace vyvine v průběhu prvních 15 dnů od zahájení léčby. Pacienti, u nichž se projeví imunizace, vykazují rychlejší pokles průměrných koncentrací králičího IgG.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie mutagenity, reprodukční a genové toxicity nebyly s přípravkem Thymoglobuline provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

- Glycin
- Chlorid sodný
- Mannitol

6.2 Inkompatibility

Na základě jedné studie kompatibility bylo zjištěno, že se kombinace přípravku Thymoglobuline, heparinu a hydrokortisonu v infuzním roztoku glukózy sráží, a tudíž se tato kombinace nedoporučuje. Jiné studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být ve stejné infuzi mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná injekční lahvička s gumovou propichovací zátkou a kovovým uzávěrem, krabička.

Velikost balení:

1 injekční lahvička s 25 mg prášku

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Nařed'te prášek v 5 ml sterilní vody pro injekci a získáte roztok obsahující 5 mg proteinu na jeden ml. Roztok je čirý nebo mírně opalescentní. Naředěný přípravek je třeba vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje pevné částice a nezměnil barvu. Pokud v něm zůstaly pevné částice, pokračujte v jemném kroužení injekční lahvičkou, až nebudou žádné pevné částice vidět. Pokud pevné částice v injekční lahvičce přetrvávají, zlikvidujte ji. Doporučuje se okamžité použití naředěného roztoku. Každá injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití. V závislosti na denní dávce může být potřebné naředění několika injekčních lahviček prášku přípravku Thymoglobuline. Určete počet injekčních lahviček, které mají být použity, a zaokrouhlete na nejbližší injekční lahvičku. Aby nedopatřením nedošlo k podání pevných částic z rekonstituce, doporučuje se podávat přípravek Thymoglobuline přes filtr o velikosti okolo 0,2 µm, který je zabudovaný v setu. Denní dávka se rozředí v infuzním roztoku (roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro infuze nebo 5% glukóza – pozor viz varování v bodě 6.2), aby se získal celkový objem infuze 50 až 500 ml (obvykle 50 ml/injekční lahvička). Přípravek je třeba podat ve stejný den.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

59/222/89-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 10. 1989
Datum posledního prodloužení registrace: 31. 7. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 1. 2024