

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thymoglobuline 5 mg/ml, 25 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka z proszkiem zawiera:

Immunoglobulina królicza przeciw ludzkim tymocytom.....25 mg

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 0,171 mmol sodu, co odpowiada 4 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Immunosupresja w transplantologii – zapobieganie i leczenie odrzucania przeszczepu.
- Zapobieganie wystąpieniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych u dorosłych.
- Leczenie ostrej, serydoopornej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD).
- Leczenie niedokrwistości aplastycznej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie zależy od wskazania, schematu podawania i jednoczesnego stosowania innych leków immunosupresyjnych. Przedstawione dawkowanie może być traktowane, jako zalecane. Leczenie można przerwać bez konieczności stopniowego zmniejszania dawki.

- Immunosupresja w transplantologii:

- Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu:

1,0 do 1,5 mg/kg mc./dobę przez 2 do 9 dni po przeszczepieniu nerki, trzustki lub wątroby, oraz przez 2 do 5 dni po przeszczepieniu serca, co odpowiada dawce sumarycznej od 2,0 do 7,5 mg/kg mc. po przeszczepieniu serca i od 2,0 do 13,5 mg/kg mc. po przeszczepieniu innych narządów. Leczenie można przerwać bez konieczności stopniowego zmniejszania dawki.

- Leczenie ostrego odrzucenia:

1,5 mg/kg mc./dobę przez 3 do 14 dni, co odpowiada sumarycznej dawce 4,5 do 21 mg/kg mc.

- Zapobieganie wystąpieniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi: Przeszczepiając komórki (szpiku kostnego lub macierzyste komórki krwiotwórcze z krwi obwodowej) od dawcy niezgodnego spokrewnionego lub zgodnego niespokrewnionego u pacjentów dorosłych zaleca się profilaktyczne podanie produktu leczniczego Thymoglobuline 5 mg/ml w dawce

2,5 mg/kg mc./dobę od dnia -4 do dnia -2 lub dnia -1, co odpowiada sumarycznej dawce 7,5 – 10 mg/kg mc.

- Niedokrwistość aplastyczna:

2,5 do 3,5 mg/kg mc./dobę przez 5 kolejnych dni, co odpowiada dawce sumarycznej 12,5 do 17,5 mg/kg mc.

Stosowanie tego produktu w leczeniu niedokrwistości aplastycznej nie zostało ustalone na podstawie kontrolowanych badań klinicznych.

- Leczenie ostrej, sterydoopornej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi:

Dawkowanie powinno być ustalone indywidualnie dla każdego pacjenta. Zazwyczaj jest to od 2 do 5 mg/kg mc./dobę przez 5 dni.

Dzieci i młodzież

Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dostępne dane wskazują że schemat dawkowania stosowany u pacjentów dorosłych nie wymaga modyfikacji w populacji dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Immunoglobulina królicza przeciw ludzkim tymocytom jest zazwyczaj stosowana, jako jeden z leków wchodzących w skład schematu złożonego z kilku produktów immunosupresyjnych.

Przed podaniem immunoglobuliny króliczej przeciw ludzkim tymocytom należy zastosować dobowe dawki leków przeciwgorączkowych, dożylnych kortykosteroidów i (lub) leków przeciwhistaminowych.

Immunoglobulinę króliczą przeciw ludzkim tymocytom podaje się w postaci infuzji dożylniej po rozcieńczeniu w izotonicznym (0,9%) roztworze soli fizjologicznej lub 5% roztworze glukozy. Podaje się w powolnej infuzji do dużej żyły. Szybkość infuzji należy ustawić w taki sposób, aby całkowity czas infuzji był nie krótszy niż 4 godziny.

Ze względu na naturę białkową produktu leczniczego w odtworzonym roztworze i docelowych workach do infuzji mogą powstawać cząstki stałe. Dlatego podczas podawania należy stosować wbudowany filtr o średnicy porów 0,2 µm i niskiej zdolności wiązania białek. Wykazano, że zastosowanie filtra o średnicy porów 0,2 µm usuwa widoczne cząstki stałe i nie wpływa na istotną utratę białek lub ich aktywność.

Dawkowanie produktu leczniczego Thymoglobuline 5 mg/ml różni się od dawkowania innych produktów zawierających immunoglobulinę przeciw tymocytom, ponieważ różnią się one rodzajem i stężeniem białka. Lekarz powinien zachować ostrożność i upewnić się, że przepisana dawka produktu jest odpowiednia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (białko królicze) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Aktywne ostre lub przewlekłe zakażenia, które stanowią bezwzględne przeciwwskazanie do stosowania jakiegokolwiek dodatkowego leczenia immunosupresyjnego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Thymoglobuline 5 mg/ml należy podawać w szpitalu pod ścisłym nadzorem lekarza. Produkt leczniczy Thymoglobuline 5 mg/ml musi być podawany zgodnie z zaleceniami lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu immunosupresyjnym pacjentów otrzymujących przeszczep. Pacjentów należy uważnie monitorować w trakcie podawania wlewu oraz po zakończeniu wlewu do czasu stabilizacji stanu pacjenta. Bezwzględne przestrzeganie zalecanej dawki i czasu

wlewu może zmniejszyć częstość występowania i ciężkość działań związanych z wlewem. Dodatkowo, zmniejszenie szybkości wlewu może zmniejszyć nasilenie wielu działań niepożądanych. Premedykacja lekami przeciwgorączkowymi, kortykosteroidami i/lub lekami przeciwhistaminowymi może zmniejszyć częstość występowania i ciężkość działań niepożądanych. Należy szczególnie uważnie obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów wstrząsu anafilaktycznego.

Przed podaniem produktu leczniczego Thymoglobuline 5 mg/ml wskazane jest, aby określić, czy pacjent jest uczulony na białko królicze. Personel medyczny i wyposażenie itp. muszą być łatwo dostępne w pierwszych dniach leczenia w celu umożliwienia zastosowania leczenia doraźnego, gdyby było ono konieczne.

Specjalne ostrzeżenia

Choroby wątroby

Tymoglobulinę należy podawać z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów z chorobami wątroby, gdyż może dojść do zaostrzenia wcześniej występujących zaburzeń krzepnięcia. Zalecana jest uważna kontrola trombocytów i parametrów krzepnięcia.

Reakcje związane z układem immunologicznym

Po podaniu produktu leczniczego Thymoglobuline 5 mg/ml w rzadkich przypadkach zgłaszano wystąpienie ciężkich reakcji immunologicznych, takich jak reakcja anafilaktyczna lub ciężki zespół uwalniania cytokin (CRS, ang. *Cytokine Release Syndrome*).

Bardzo rzadko zgłaszano wystąpienie reakcji anafilaktycznej zakończonej zgonem (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”). W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej należy natychmiast przerwać infuzję i wdrożyć odpowiednie leczenie. Sprzęt umożliwiający leczenie doraźne wstrząsu anafilaktycznego powinien być łatwo dostępny. Decyzja o ponownym podaniu produktu leczniczego Thymoglobuline 5 mg/ml u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła reakcja anafilaktyczna po podaniu tego produktu powinna być dokładnie rozważona.

Ciężkie, ostre reakcje związane z infuzją (IAR, ang. *Infusion Associated Reactions*) mają związek z zespołem uwalniania cytokin, którego powstawanie przypisywane jest procesowi uwolnienia cytokin przez pobudzone monocyty i limfocyty. W rzadkich przypadkach te zgłaszane reakcje były związane z poważnymi zdarzeniami sercowo-oddechowymi i (lub) ze zgonem (patrz podpunkt „Środki ostrożności” i punkt 4.8).

Zakażenie

Produkt leczniczy Thymoglobuline 5 mg/ml jest zwykle stosowany w skojarzeniu z wieloma lekami immunosupresyjnymi. Po podaniu tego produktu leczniczego w skojarzeniu z różnymi lekami immunosupresyjnymi zgłaszano przypadki zakażeń (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i pierwotniakowych), wznowy zakażeń [zwłaszcza wirusem cytomegalii (ang. CMV)] oraz posocznicy. W rzadkich przypadkach zakażenia te zakończyły się zgonem.

Środki ostrożności

Ogólne

Dawkowanie produktu leczniczego Thymoglobuline 5 mg/ml różni się od dawkowania innych produktów leczniczych zawierających immunoglobuliny przeciw tymocytom (ATG, ang. *anti-thymocyte globulin*), ponieważ różnią się one rodzajem i stężeniem białka w zależności od użytego źródła ATG. Dlatego lekarz powinien zachować ostrożność i upewnić się, że przepisana dawka jest odpowiednia dla podawanego produktu ATG.

Produkt leczniczy Thymoglobuline 5 mg/ml należy stosować w szpitalu pod ścisłym nadzorem lekarza. Należy uważnie obserwować pacjentów podczas infuzji i przez pewien czas po zakończeniu

infuzji do momentu, gdy stan pacjenta będzie stabilny. Ścisłe przestrzeganie zalecanego dawkowania i czasu infuzji może zmniejszyć częstość występowania i stopień ciężkości reakcji związanych z infuzją (IAR). Ponadto, zmniejszenie szybkości infuzji może zminimalizować wiele tego typu działań niepożądanych. Premedykacja z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych, kortykosteroidów i (lub) leków przeciwhistaminowych może zmniejszyć zarówno częstość występowania, jak i stopień nasilenia działań niepożądanych.

Zgłaszane przypadki zespołu uwalniania cytokin (CRS) były konsekwencją szybkiej infuzji. W rzadkich przypadkach, ciężki CRS może prowadzić do zgonu.

Wpływ na wskaźniki hematologiczne

Obserwowano przypadki małopłytkowości i (lub) leukopenii (w tym limfopenii i neutropenii), które ustępowały po zmianie dawki. Jeżeli małopłytkowość i (lub) leukopenia nie są objawem choroby podstawowej lub nie są związane z chorobą, z powodu której podawany jest produkt leczniczy Thymoglobuline 5 mg/ml, sugeruje się następujące zmniejszenie dawki:

- zmniejszenie dawki musi być brane pod uwagę, jeżeli liczba płytek krwi wynosi pomiędzy 50 000 a 75 000 komórek/mm³ lub jeżeli liczba białych krwinek wynosi pomiędzy 2000 a 3000 komórek/mm³.
- należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Thymoglobuline 5 mg/ml, jeżeli występuje utrzymująca się i ciężka małopłytkowość (<50 000 komórek/mm³) lub jeśli wystąpi leukopenia (<2000 komórek/mm³).

Należy kontrolować liczbę białych krwinek i płytek krwi podczas leczenia i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Thymoglobuline 5 mg/ml. Pacjenci z ciężką neutropenią i niedokrwistością aplastyczną wymagają bardzo uważnej obserwacji, odpowiedniej profilaktyki oraz leczenia gorączki i zakażeń, a w razie potrzeby także transfuzji płytek krwi.

Zakażenie

Po podaniu produktu leczniczego Thymoglobuline 5 mg/ml w skojarzeniu z wieloma lekami immunosupresyjnymi zgłaszano zakażenia, nawroty zakażeń (zwłaszcza CMV) oraz posocznice. Dlatego zaleca się uważne obserwowanie pacjenta oraz stosowanie odpowiedniej profilaktyki zakażeń.

Zmiany o charakterze nowotworowym

Stosowanie leków immunosupresyjnych, w tym produktu leczniczego Thymoglobuline 5 mg/ml, może zwiększać częstość występowania zmian o charakterze nowotworowym, chłoniaków lub zaburzeń limfoproliferacyjnych (które mogą być zależne od wirusa).

Te działania niepożądane mogą czasem prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8).

Ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych

W procesie wytwarzania produktu leczniczego Thymoglobuline 5 mg/ml wykorzystuje się składniki ludzkiej krwi (traktowane formaldehydem czerwone krwinki), jak również tymocyty. Standardowe działania mające na celu zapobieganie zakażeniom spowodowanym stosowaniem produktów leczniczych przygotowanych z wykorzystaniem składników ludzkiej krwi obejmują wybór dawców, badania przesiewowe poszczególnych dawców pod kątem określonych markerów zakażenia oraz wdrożenie skutecznych działań w procesie wytwarzania, które pozwalają na inaktywację i (lub) usunięcie wirusów.

Pomimo to, podczas podawania produktów leczniczych przygotowanych z wykorzystaniem składników ludzkiej krwi, nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanych lub dopiero poznawanych wirusów i innych patogenów.

Działania podjęte dla produktu leczniczego Thymoglobuline 5 mg/ml uważane są za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak: HIV, HBV i HCV oraz wobec wirusów bezotoczkowych takich jak: HAV i parwowirus B19.

Zaleca się, aby za każdym razem, gdy podaje się produkt leczniczy Thymoglobuline 5 mg/ml pacjentowi, zarejestrować jego imię i nazwisko oraz numer serii produktu w celu umożliwienia powiązania pacjenta z daną serią produktu.

Specjalne zalecania dotyczące infuzji produktu leczniczego Thymoglobuline 5 mg/ml

Podobnie, jak w przypadku każdej infuzji mogą wystąpić reakcje w miejscu podania, takie jak ból, obrzęk i rumień.

Zalecaną drogą podania produktu leczniczego Thymoglobuline 5 mg/ml jest infuzja do żyły o dużym przepływie, jakkolwiek możliwe jest również podanie do żyły obwodowej. W przypadku podawania produktu leczniczego Thymoglobuline 5 mg/ml do żyły obwodowej, jednoczesne stosowanie heparyny i hydrokortyzonu w roztworze infuzyjnym 0,9% chlorku sodu może zminimalizować potencjalne ryzyko zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych oraz zakrzepicy żył głębokich.

Zaobserwowano, że skojarzenie produktu leczniczego Thymoglobuline 5 mg/ml z heparyną i hydrokortyzonem w roztworze infuzyjnym glukozy powoduje wytrącanie się osadu i dlatego nie jest zalecane.

Szczepienia

Nie badano bezpieczeństwa stosowania atenuowanych żywych szczepionek po leczeniu produktem leczniczym Thymoglobuline 5 mg/ml. Dlatego nie zaleca się stosowania tych szczepionek u pacjentów, którzy byli niedawno leczeni produktem leczniczym Thymoglobuline 5 mg/ml.

Produkt leczniczy Thymoglobuline 5 mg/ml zawiera sól.

Produkt leczniczy zawiera 4 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 0,2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy wziąć pod uwagę, że jednoczesne podanie immunoglobuliny króliczej:

- z cyklosporyną, takrolimusem, mykofenolanem mofetylu ze względu na ryzyko nadmiernej immunosupresji wiąże się z ryzykiem choroby limfoproliferacyjnej,
- ze szczepionkami zawierającymi żywe, atenuowane mikroorganizmy wiąże się z ryzykiem uogólnionego zakażenia, zagrażającego życiu. Szczególnie narażeni są pacjenci, którzy mają obniżoną odporność z powodu choroby podstawowej (niedokrwistość aplastyczna).

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Interakcje z jedzeniem i piciem są mało prawdopodobne.

Nie wykazano, aby produkt leczniczy Thymoglobuline 5 mg/ml wykazywał interakcje z jakimikolwiek rutynowymi, klinicznymi testami laboratoryjnymi wykorzystującymi immunoglobuliny. Jednak produkt leczniczy Thymoglobuline 5 mg/ml może indukować wytwarzanie ludzkich przeciwciał przeciwkróliczych, które mogą wykazywać interakcje z testami immunologicznymi opartymi na przeciwciałach króliczych, jak też próbami krzyżowymi oraz testami cytotoksyczności przy użyciu przeciwciał PRA. Produkt leczniczy Thymoglobuline 5 mg/ml może wykazywać interakcje z testami ELISA. Przez dwa miesiące po podaniu króliczej immunoglobuliny przeciw ludzkim tymocytom mogą być nieprawidłowe wyniki badań surowicy wykonanych za pomocą testów ELISA w skład, których wchodzi przeciwciała królicze.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzano badań na zwierzętach dotyczących wpływu produktu leczniczego Thymoglobuline 5mg/ml na reprodukcję. Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Thymoglobuline 5mg/ml może powodować uszkodzenia płodu.

Produkt leczniczy Thymoglobuline 5 mg/ml można podawać kobietom w ciąży tylko w razie bezwzględnej konieczności.

Nie badano wpływu produktu leczniczego Thymoglobuline 5 mg/ml na przebieg akcji porodowej lub porodu.

Karmienie piersią

Nie badano bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Thymoglobuline 5 mg/ml u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo czy ten produkt leczniczy przenika do mleka ludzkiego. Ponieważ inne immunoglobuliny przenikają do mleka ludzkiego, należy przerwać karmienie piersią podczas stosowania produktu leczniczego Thymoglobuline 5 mg/ml.

Płodność

Nie przeprowadzano badań na zwierzętach dotyczących wpływu produktu leczniczego Thymoglobuline 5mg/ml na reprodukcję. Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Thymoglobuline 5mg/ml może wpływać na zdolność do reprodukcji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na możliwe działania niepożądane, w szczególności zespół uwalniania cytokin, które mogą wystąpić podczas infuzji i po infuzji produktu leczniczego Thymoglobuline 5 mg/ml zaleca się, aby pacjenci nie prowadzili pojazdów ani obsługiwali maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Niżej podano działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona zgodnie z następującą konwencją: Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zdarzenia niepożądane z francuskiego wieloośrodkowego badania nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu (ang. Adverse events from French Multi-centre Post-marketing Surveillance Study) są również uwzględnione w poniższej tabeli.

Między czerwcem 1997 r. a marcem 1998 r. 18 francuskich ośrodków transplantologicznych uczestniczyło we francuskim wieloośrodkowym badaniu nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu – 00PTF0. Łącznie w tym prospektywnym, prowadzonym w pojedynczej grupie, obserwacyjnym badaniu kohortowym uczestniczyło 240 pacjentów. Wszyscy pacjenci otrzymywali tymoglobulinę profilaktycznie przed ostrym odrzuceniem przeszczepu nerki.

Działania niepożądane uznane za związane z tymoglobuliną, zgłoszone w badaniach klinicznych i po dopuszczeniu produktu do obrotu	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Bardzo często:</i> limfopenia, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość <i>Często:</i> gorączka neutropeniczna
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Często:</i> biegunka, dysfagia, nudności, wymioty

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Bardzo często:</i> gorączka <i>Często:</i> dreszcze <i>Niezbyt często:</i> reakcje związane z infuzją (infusion associated reactions (IAR))*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<i>Często:</i> wzrost aktywności transaminaz* <i>Niezbyt często:</i> uszkodzenie komórek wątroby, hepatotoksyczność, niewydolność wątroby* <i>Częstość nieznana:</i> hiperbilirubinemia
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Niezbyt często:</i> choroba posurowicza*, zespół uwalniania cytokin (CRS)*, reakcja anafilaktyczna
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<i>Bardzo często:</i> zakażenie (w tym reaktywacja zakażenia) <i>Często:</i> posocznica
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Często:</i> ból mięśni
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	<i>Często:</i> nowotwory złośliwe, chłoniaki (które mogą być wywołane przez wirusy), nowotwory złośliwe (guzy lite) <i>Niezbyt często:</i> zaburzenia limfoproliferacyjne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Często:</i> duszność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Często:</i> świąd, wysypka
Zaburzenia naczyniowe	<i>Często:</i> hipotonia

*= patrz niżej

Reakcje związane z infuzją i zaburzenia układu immunologicznego

Działania niepożądane związane z infuzją (IAR) mogą wystąpić po podaniu tymoglobuliny, już po podaniu pierwszej lub drugiej dawki leku. Objawy kliniczne IAR obejmują niektóre z następujących objawów przedmiotowych i podmiotowych: gorączkę, dreszcze/szttywność, duszność, nudności/wymioty, biegunkę, hipotonię lub nadciśnienie tętnicze, uczucie rozbicia, wysypkę, pokrzywkę i/lub ból głowy. IAR po podaniu tymoglobuliny mają zazwyczaj charakter łagodny i przemijający i mogą być kontrolowane z użyciem zmniejszenia szybkości wlewu i/lub leków. Donoszono o poważnych, a w bardzo rzadkich przypadkach prowadzących do zgonu reakcjach anafilaktycznych (patrz punkt 4.4). Te reakcje prowadzące do zgonu występowały u pacjentów, którzy nie otrzymali adrenaliny w trakcie zdarzenia.

Obserwowano również reakcje IAR będące skutkiem **zespołu uwalniania cytokin (CRS)**. Rzadko zgłaszano ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu przypadki CRS. Przypadki zespołu uwalniania cytokin, zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, były związane z zaburzeniami sercowo-oddechowymi [w tym niedociśnienie, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), obrzęk płuc, zawał mięśnia sercowego, tachykardia i (lub) zgon].

Choroba posurowicza

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano działania niepożądane, takie jak: gorączka, wysypka, pokrzywka, ból stawów i (lub) ból mięśni, które wskazywały na możliwość wystąpienia choroby posurowiczej. Choroba posurowicza zazwyczaj występuje pomiędzy 5 a 15 dniem po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Thymoglobuline 5 mg/ml. Objawy mają zazwyczaj charakter samoograniczający lub szybko ustępują po zastosowaniu kortykosteroidów.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Donoszono także o przemijającym, odwracalnym wzroście aktywności transaminaz bez żadnych objawów przedmiotowych ani podmiotowych w trakcie podawania tymoglobuliny. Donoszono o przypadkach niewydolności wątroby wtórnych do alergicznego zapalenia

wątroby i reaktywacji zapalenia wątroby u pacjentów z chorobą hematologiczną i/lub z przeszczepem komórek macierzystych jako dodatkowymi czynnikami.

Zdarzenia niepożądane wywołane immunosupresją

Po podaniu produktu leczniczego Thymoglobuline 5 mg/ml w skojarzeniu z wieloma lekami immunosupresyjnymi obserwowano zakażenia, nawroty zakażeń, gorączkę neutropeniczną i posocznicę. W rzadkich przypadkach zakażenia te prowadziły do zgonu. Obserwowano również zmiany o charakterze nowotworowym, w tym między innymi zaburzenia limfoproliferacyjne (LPD) i inne chłoniaki (które mogą być zależne od wirusa), a także guzy lite. Powyższe zdarzenia niepożądane czasami prowadziły do zgonu (patrz punkt 4.4).

Te zdarzenia niepożądane były zawsze związane ze skojarzonym użyciem wielu leków immunosupresyjnych.

Ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

Zgłaszano również działania niepożądane w miejscu podania takie jak ból, obrzęk i rumień. Po jednoczesnym podaniu do żyły obwodowej produktu leczniczego Thymoglobuline 5 mg/ml, heparyny i hydrokortyzonu w roztworze infuzyjnym 0,9% chlorku sodu można zredukować ryzyko zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych oraz zakrzepicy żył głębokich.

W czasie podawania i po podaniu króliczej immunoglobuliny przeciw ludzkim tymocytom odnotowano działania niepożądane takie jak neutropenia i małopłytkowość związane z obecnością przeciwciał indukujących reakcje krzyżowe. Reakcje te mogą być szczególnie nasilone w czasie dwóch pierwszych dni leczenia i po jego zakończeniu. Ich mechanizm jest związany z obecnością przeciwciał powodujących reakcje krzyżowe z neutrofilami i płytkami. Kontrolowanie liczby leukocytów i płytek pozwala na zmniejszenie nasilenia i częstości wystąpienia tych reakcji (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Aktualnie dostępne dane są ograniczone. Dostępne informacje wskazują, że profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Thymoglobuline 5 mg/ml w populacji dzieci i młodzieży nie różni się zasadniczo od obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Przypadkowe przedawkowanie może powodować leukopenię (w tym limfopenię i neutropenię) i małopłytkowość. Przedłużone stosowanie (powyżej 3 tygodni) immunoglobuliny króliczej przeciw ludzkim tymocytom może sprzyjać ciężkim zakażeniom i zwiększać ryzyko chłoniaków.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: immunoglobulina przeciw tymocytom (królicza);
kod ATC: L04AA04

Immunoglobulina królicza przeciw ludzkim tymocytom jest selektywnym czynnikiem immunosupresyjnym (działa na limfocyty T).

Mechanizm działania immunoglobuliny króliczej przeciw ludzkim tymocytom jest następujący:

- Prawdopodobnie podstawowy mechanizm działania immunosupresyjnego immunoglobuliny króliczej przeciw ludzkim tymocytom polega na deplecji limfocytów. Thymoglobuline 5 mg/ml rozpoznaje większość z komórek z antygenami CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR i HLA klasy I biorących udział w kaskadzie aktywacji komórek T podczas odrzucania przeszczepu.

Komórki T są eliminowane z krwioobiegu poprzez lizę zależną od dopełniacza i opsonizację zależną od fragmentu Fc przy udziale układu monocytów i fagocytów.

- Oprócz deplecji komórek T, immunoglobulina królicza przeciw ludzkim tymocytom aktywuje inne funkcje limfocytów związane z działaniem immunosupresyjnym.

In vitro w stężeniu 0,1 mg/ml Thymoglobuline 5 mg/ml aktywuje limfocyty T i stymuluje ich proliferację (w takim samym stopniu CD4⁺ i CD8⁺) z syntezą IL-2 i IFN- γ i ekspresją CD25. Początkowo to działanie mitogenne obejmuje szlak CD2.

W wyższych stężeniach, immunoglobulina królicza przeciw ludzkim tymocytom hamuje odpowiedź proliferacyjną limfocytów na inne czynniki mitogenne z posttranskrypcyjną blokadą syntezy IFN- γ i CD25, ale nie zmniejszania wydzielania IL-2.

- *In vitro*, Thymoglobuline 5 mg/ml nie aktywuje komórek B.

Niewielkie ryzyko wystąpienia chłoniaka z komórek B obserwowane u pacjentów leczonych Thymoglobuline 5 mg/ml może wyjaśniać następujący mechanizm:

- brak aktywacji komórek B i w wyniku tego brak różnicowania plazmocytów;
- działanie antyproliferacyjne na komórki B i pewne linie komórek limfoblastycznych.

- W trakcie terapii immunosupresyjnej biorców narządów leczonych immunoglobuliną króliczą przeciw ludzkim tymocytom, już od pierwszego dnia po zakończeniu leczenia może wystąpić głęboka limfopenia (określana, jako obniżenie o więcej niż o 50% w porównaniu do wartości początkowej). Limfopenia może utrzymywać się przez całe leczenie i po jego zakończeniu. Średnio u około 40% pacjentów w ciągu 3 miesięcy liczba limfocytów wzrasta o ponad 50% w stosunku do wartości wyjściowych.

- Monitorowanie populacji limfocytów (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD19 i CD25) potwierdziło szerokie spektrum działania Thymoglobuline 5 mg/ml wobec limfocytów T.

Przez pierwsze dwa tygodnie leczenia wykazano znaczne obniżenie bezwzględnej liczby limfocytów z wyjątkiem limfocytów B i monocytów (ponad 85% dla CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD56 i CD57).

Na początku leczenia monocyty nie ulegają tak znaczącej deplecji. Działanie na limfocyty B prawie nie występuje. Przed końcem drugiego miesiąca odnawia się większość subpopulacji limfocytów o więcej niż 50% w porównaniu do wartości początkowej. Deplecja komórek CD4 jest długotrwała i utrzymuje się przez 6 miesięcy powodując odwrócenie współczynnika CD4/CD8.

Retrospektywne badania kliniczne dostarczyły dowodów wskazujących na korzystne zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. Aczkolwiek nie udowodniły korzystnego wpływu na czas przeżycia pacjentów.

Dzieci i młodzież

Opublikowano wiele raportów dotyczących stosowania produktu leczniczego

Thymoglobuline 5mg/ml u dzieci. Raporty te przedstawiają bogate doświadczenie kliniczne w stosowaniu tego produktu leczniczego w populacji dzieci i młodzieży. Sugerują one, że profil bezpieczeństwa i skuteczność stosowania nie różnią się zasadniczo od obserwowanych u pacjentów

dorosłych. Jednakże, brak jest jednoznacznych zaleceń dotyczących dawkowania. Podobnie jak u pacjentów dorosłych dawkowanie u dzieci i młodzieży zależy od wskazania, schematu podawania i jednoczesnego stosowania innych leków immunosupresyjnych. Wszystkie te czynniki powinny być uwzględnione przez lekarzy podczas ustalania dawkowania w tej grupie pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W następstwie pierwszej infuzji Thymoglobuline 5 mg/ml w dawce 1,25 mg/kg mc. (u biorców nerki), w surowicy krwi uzyskuje się stężenia króliczej IgG pomiędzy 10 i 40 µg/ml. Stężenie w surowicy krwi zmniejsza się stopniowo aż do kolejnego podania produktu, a oszacowany okres półtrwania wynosi 2 - 3 dni.

Poziomy króliczej IgG wzrastają stopniowo osiągając pod koniec 11 dnia leczenia stężenie od 20 do 170 µg/ml. Następnie obserwuje się stopniowe obniżenie spowodowane zakończeniem leczenia immunoglobuliną króliczą przeciw ludzkim tymocytom. Mimo to, po 2 miesiącach królicza IgG jest wykrywana u 80% pacjentów.

U 40% pacjentów obserwuje się znaczną immunizację przeciw króliczej IgG. W większości przypadków, immunizacja rozwija się w ciągu pierwszych 15 dni od rozpoczęcia leczenia.

U pacjentów, u których dochodzi do immunizacji obserwuje się szybkie obniżenie stężenia króliczej IgG.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności podanie pojedynczej i kolejnych dawek nie wykazały żadnego szczególnego działania toksycznego produktu Thymoglobuline 5 mg/ml.

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu tego produktu leczniczego na mutagenność, rozród ani genotoksyczność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicyna
Sodu chlorek
Mannitol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać z innymi produktami leczniczymi i (lub) lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

W pojedynczym badaniu zgodności stwierdzono, że łączenie Thymoglobuline 5 mg/ml oraz heparyny i hydrokortyzonu w roztworze glukozy prowadziło do wytrącania się osadu. Dlatego nie należy mieszać tych produktów leczniczych.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Po odtworzeniu zużyć natychmiast, jakkolwiek wykazano, że przygotowany roztwór jest trwały przez 24 godziny w temperaturze 20°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

25 mg proszku w fiolce ze szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutylowej, pokrytym warstwą kauczuku z fluorobutylu w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

- rozpuścić proszek za pomocą 5 ml wody do wstrzykiwań;
- rozcieńczyć dobową dawkę w roztworze izotonicznym (0,9% chlorku sodu lub 5% glukozy), tak, aby otrzymać roztwór do infuzji o całkowitej objętości od 50 do 500 ml (zazwyczaj 50 ml na fiolkę).

Ze względu na naturę białkową produktu leczniczego w odtworzonym roztworze i docelowych workach do infuzji mogą powstawać cząstki stałe. Dlatego podczas podawania należy stosować wbudowany filtr o średnicy porów 0,2 µm i niskiej zdolności wiązania białek. Wykazano, że zastosowanie filtra o średnicy porów 0,2 µm usuwa widoczne cząstki stałe i nie wpływa na istotną utratę białek lub ich aktywność.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/0312

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.11.1989
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.01.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2023