

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

THYMOGLOBULINE 5 mg/ml, prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 25 mg králičieho imunoglobulínu proti ľudským tymocytom. Po rekonštitúcii s 5 ml vody na injekciu roztok obsahuje 5 mg králičieho ATG/ml (koncentrát).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 0,171 mmol sodíka, čo sa rovná 4 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Thymoglobuline je smotanovobiely lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Transplantácia orgánov: prevencia a liečba epizód rejekcie (odvrhnutia) pri transplantácii obličky, srdca, pankreasu alebo pečene.
- Hematológia: liečba aplastickej anémie. Liečba reakcie štep versus príjemca.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Thymoglobuline sa musí vždy podávať pod prísny dohľadom lekára a musí byť predpisovaný lekármi, ktorí majú skúsenosti z používania imunosupresív.

Dávkovanie

Dávkovanie závisí od indikácie, režimu podávania a možnosti kombinovania s inými imunosupresívami.

Ako návod je možné použiť nasledujúce odporúčané dávkovanie. Liečba sa môže ukončiť bez postupného znižovania dávky.

Imunosupresia pri transplantácii

Profylaxia proti odvrhnutiu štepu

1,25 až 2,5 mg/kg/deň počas 1 – 3 týždňov po transplantácii obličky, pankreasu alebo pečene, 3 – 10 dní po transplantácii srdca.

Liečba epizód rejekcie

2,5 až 5 mg/kg/deň až do vymiznutia klinických a biologických symptómov.

Liečba akútnej reakcie štep versus príjemca

2,5 až 5 mg/kg/deň až do vymiznutia klinických a biologických symptómov.

Aplastická anémia

2,5 až 5 mg/kg/deň počas piatich po sebe nasledujúcich dní.

Úpravy dávkovania

Pri podávaní sa môže vyskytnúť trombocytopénia a/alebo leukopénia (vrátane lymfopénie a neutropénie), ktoré je možné potlačiť úpravou dávkovania. Ak trombocytopénia a/alebo leukopénia nie sú súčasťou základného ochorenia a nesúvisia so stavom, kvôli ktorému sa Thymoglobuline podáva, odporúča sa znížiť dávkovanie týmto spôsobom:

- Ak je počet krvných doštičiek 50 000 až 75 000 buniek/mm³, alebo ak je počet bielych krviniek 2 000 až 3 000 buniek/mm³, je nutné zvážiť možnosť zníženia dávok.
- Pri výskyte trvalej a závažnej trombocytopénie (< 50 000 buniek/mm³), alebo ak sa vyvinie leukopénia (< 2 000 buniek/mm³), je nutné zvážiť zastavenie podávania lieku Thymoglobuline.

Osobitné skupiny

Pediatrická populácia

Aktuálne dostupné údaje sú popísané v časti 4.8 a 5.1, ale nemožno dať žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania. Dostupné informácie naznačujú, že pediatrickí pacienti nepotrebujú iné dávkovanie než dospelí pacienti.

Starší pacienti

Odporúčané dávky u starších pacientov sú rovnaké ako pre dospelých.

Spôsob podávania

Králičí imunoglobulín proti ľudským tymocytom sa zvyčajne podáva v rámci terapeutického režimu v kombinácii s ďalšími imunosupresívami.

Pred infúziou králičieho imunoglobulínu proti ľudským tymocytom je nutné intravenózne podať dávku kortikosteroidov a antihistaminík.

Po rekonštitúcii je roztok číry alebo mierne opalizujúci.

Infúziu podávajte pomaly do veľkej žily. Rýchlosť infúzie nastavte tak, aby infúzia celej dávky trvala najmenej 4 hodiny. Pokyny na rekonštitúciu a riedenie, pozri časť 6.6. Pozri časť 4.4 a časť 4.8 pre odporúčania ohľadom riadenia nežiaducich udalostí spojených s infúziou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na králičie proteíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Akútne alebo chronické infekcie, ktoré sú kontraindikáciou akejkoľvek ďalšej imunosupresie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Thymoglobuline sa má používať pod prísny lekársky dohľad v nemocničnom zariadení. Počas infúzie a v časovom období po skončení infúzie, až kým nie je pacient stabilizovaný, majú

byť pacienti starostlivo monitorovaní. V úzkom súlade s odporúčaným dávkovaním a trvaním infúzie sa môže znížiť výskyt a závažnosť IARs. Navyše, zníženie rýchlosti infúzie môže minimalizovať veľa z týchto nežiaducich reakcií. Premedikácia antipyretikami, kortikosteroidmi a/alebo antihistaminikami môže znížiť výskyt a závažnosť týchto nežiaducich reakcií.

Upozornenia

Imunitne sprostredkované reakcie

V zriedkavých prípadoch boli v súvislosti s podávaním lieku Thymoglobuline zaznamenané závažné imunitne sprostredkované reakcie v podobe anafylaxie alebo vážneho syndrómu uvoľnenia cytokínov (CRS – cytokine release syndrome).

Veľmi zriedkavo bola zaznamenaná fatálna anafylaxia (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia, infúzia sa musí okamžite ukončiť a musí sa okamžite začať záchranná liečba. Pacientovi, u ktorého sa v minulosti vyskytla anafylaxia v súvislosti s podaním lieku Thymoglobuline, sa Thymoglobuline môže podať len po dôkladnom zvážení rizík.

Závažné, akútne reakcie spojené s infúziou (IARs) majú podobu syndrómu CRS, prisudzovaného uvoľňovaniu cytokínov aktivovaných monocytmi a lymfocytmi. V zriedkavých prípadoch boli v súvislosti s týmito reakciami zaznamenané závažné kardiorespiračné príhody a/alebo smrť (pozri časť „Opatrenia“ a časť 4.8).

Infekcia

Thymoglobuline sa bežne podáva v kombinácii s inými imunosupresívami. Po podaní lieku Thymoglobuline v kombinácii s viacerými inými imunosupresívami boli zaznamenané infekcie (bakteriálne, hubové, vírusové a protozoálne), reaktivácie infekcií (najmä cytomegalovírusových [CMV]) a sepsa. V zriedkavých prípadoch boli tieto infekcie smrteľné.

Ochorenia pečene

Thymoglobuline sa musí podávať pacientom s ochorením pečene s osobitnou opatnosťou, pretože sa môže zhoršiť už existujúca porucha zrážania. Odporúča sa starostlivé sledovanie trombocytov a koagulačných parametrov.

Opatrenia

Všeobecné

Vhodné dávkovanie lieku Thymoglobuline sa líši od dávkovania iných liekov s anti-tymocytovým globulínom (ATG), pretože zloženie proteínov a koncentrácie sa líšia v závislosti od použitého zdroja ATG. Lekár preto musí zabezpečiť, aby bolo predpísané dávkovanie vhodné vzhľadom na podávaný liek s ATG.

Prísny dodržiavaním odporúčaného dávkovania a dĺžky infúzie sa môže znížiť riziko výskytu a závažnosť reakcií IAR. Spomalením dávkovania je navyše možné minimalizovať mnohé reakcie IAR. Premedikáciou antipyretikami, kortikosteroidmi a/alebo antihistaminikami je možné znížiť riziko výskytu aj závažnosť týchto nežiaducich reakcií.

Príliš rýchle podávanie infúzie sa spája s prípadmi výskytu CRS. V zriedkavých prípadoch môže mať CRS smrteľné následky.

Hematologické účinky

Pri podávaní sa môže vyskytnúť trombocytopenia a/alebo leukopénia (vrátane lymfopénie a neutropénie), ktoré je možné potlačiť upravením dávkovania. Ak trombocytopenia a/alebo leukopénia nie sú súčasťou základného ochorenia a nesúvisia so stavom, kvôli ktorému sa Thymoglobuline podáva, odporúča sa znížiť dávkovanie (pozri časť 4.2).

Počas podávania a po podaní lieku Thymoglobuline sa musí sledovať počet bielych krviniek a krvných doštičiek.

Infekcia

Po podaní lieku Thymoglobuline v kombinácii s viacerými inými imunosupresívami boli zaznamenané infekcie, reaktivácia infekcií a sepsa. Odporúča sa vykonávať dôkladné sledovanie stavu pacienta a aplikovať vhodnú antiinfekčnú profylaxiu.

Malignita

Podávanie imunosupresív, vrátane Thymoglobuline, môže spôsobiť zvýšenie výskytu malignít, ako sú lymfómy alebo lymfoproliferatívne ochorenia (ktoré môžu byť sprostredkované vírusmi). Tieto prípady boli niekedy spájané s úmrtím (pozri časť 4.8).

Riziko prenosu infekčných agensov

Pri výrobe lieku Thymoglobuline sa používajú ľudské krvné zložky (formaldehydóm ošetrované červené krvinky) ako aj bunky z týmusu. Medzi štandardné opatrenia na zabránenie infekcií pri podávaní liekov vyrobených z ľudských krvných zložiek patrí výber vhodných darcov, testovanie jednotlivých odobraných vzoriek a poolovanej plazmy na výskyt špecifických infekčných markerov a používanie účinných výrobných postupov na inaktiváciu/odstránenie vírusov. Napriek týmto opatreniam sa pri podávaní liekov vyrobených z ľudských krvných zložiek nedá úplne vylúčiť možnosť prenosu infekčných agensov. Toto riziko sa vzťahuje aj na neznáme alebo novoobjavené vírusy a iné patogény.

Uvedené opatrenia sú považované za účinné u obalených vírusov ako sú HIV, HBV a HCV a u neobalených vírusov HAV. Účinnosť prijatých opatrení môže byť obmedzená u neobalených vírusov ako je parvovírus B19.

Špeciálne zretele pri infúzii lieku Thymoglobuline

Tak ako pri každej infúzii, môžu sa vyskytnúť reakcie v mieste vpichu napríklad v podobe bolesti, opuchu a začervenania.

Thymoglobuline sa odporúča podávať intravenóznou infúziou do žily s veľkým prietokom krvi; môže sa však podať aj cez periférnu žilu. Ak sa Thymoglobuline podáva cez periférnu žilu, aplikuje sa v infúznom roztoku, súčasne s heparínom a hydrokortizónom v izotonickom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), čím sa minimalizuje možnosť vzniku povrchovej tromboflebitídy a hlbokkej žilovej trombózy.

Kombinácia lieku Thymoglobuline, heparínu a hydrokortizónu v glukózovom infúznom roztoku sa zvykne zrážať a preto sa neodporúča (pozri časť 6.2).

Imunizácia

Bezpečnosť imunizácie oslabenými živými vakcínami po liečbe liekom Thymoglobuline nebola sledovaná, preto sa imunizácia oslabenými živými vakcínami u pacientov krátko po liečbe liekom Thymoglobuline neodporúča (pozri časť 4.5).

Thymoglobuline obsahuje sodík.

Tento liek obsahuje 4 mg sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri podaní v kombinácii s inými imunosupresívami hrozí riziko nadmernej imunosupresie. Bezpečnosť imunizácie oslabenými živými vakcínami po liečbe liekom Thymoglobuline nebola skúmaná; preto sa imunizácia oslabenými živými vakcínami u pacientov krátko po liečbe liekom Thymoglobuline neodporúča.

Krv a krvné deriváty sa nesmú podávať súčasne s liekom Thymoglobuline.

Králičí globulín proti ľudským tymocytom môže vyvolať tvorbu protilátok, ktoré reagujú s inými králičími imunoglobulínmi.

Zatiaľ sa nezistilo, že by Thymoglobuline interferoval s ktorýmkoľvek bežným klinickým laboratórnym testom, pri ktorom sa používajú imunoglobulíny. Avšak, Thymoglobuline môže interferovať s imunologickými vyšetreniami, pri ktorých sa používajú králičie protilátky a s krížovými alebo panelovo-reaktívnymi testami protilátkovej cytotoxicity.

Pozri tiež časť 6.2.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Reprodukčné štúdie na zvieratách neboli s Thymoglobulinom uskutočnené. Nie je známe, či Thymoglobuline môže ovplyvňovať reprodukčnú schopnosť.

Gravidita

Reprodukčné štúdie na zvieratách neboli s Thymoglobulinom uskutočnené. Nie je známe, či Thymoglobuline môže spôsobiť poškodenie plodu. Thymoglobuline sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Thymoglobuline nebol skúmaný pri pôrode.

Dojčenie

Nie je známe, či sa králičí imunoglobulín proti ľudským tymocytom vylučuje do ľudského materského mlieka. Keďže iné imunoglobulíny sa do ľudského materského mlieka vylučujú, počas liečby liekom Thymoglobuline sa musí prerušiť dojčenie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na možné vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v čase podávania lieku Thymoglobuline, a to najmä CRS, sa neodporúča, aby pacient počas liečby liekom Thymoglobuline viedol vozidlá a obsluhoval stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách a hlásené po uvedení lieku na trh sú podrobne uvedené nižšie.

Nasledujúce nežiaduce účinky sú rozdelené podľa nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Nežiaduce udalosti z francúzskej multicentrickej postmarketingovej štúdie sú tiež zahrnuté v tabuľke nižšie.

Od júna 1997 do marca 1998 sa na francúzskej multicentrickej postmarketingovej pozorovacej štúdii 00PTF0 podieľalo 18 francúzskych transplantáčnych centier.

Na tejto prospektívnej, jednoramennej, pozorovacej kohortnej štúdií sa zúčastnilo celkovo 240 pacientov. Všetkým pacientom bol podávaný Thymoglobuline ako profylaxia akútnej rejekcie transplantovanej obličky.

Infekcie a nákazy

Veľmi časté: infekcia (vrátane reaktivácie infekcie)
Časté: sepsa

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Časté: zhubný nádor, lymfóm (ktorý môže súvisieť s vírusmi), zhubné neoplazmy (solídne tumory)
Menej časté: lymfoproliferatívna porucha

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi časté: lymfopénia, neutropénia, trombocytopenia, anémia
Časté: febrilná neutropénia

Poruchy imunitného systému

Menej časté: sérová choroba*, syndróm uvoľnenia cytokínov (cytokine release syndrome, CRS) *, anafylaktická reakcia

Cievne poruchy

Časté: Hypotenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: dyspnoe

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: hnačka, dysfágia, nauzea, vracanie

Poruchy pečene a žlčových ciest

Časté: zvýšenie transamináz*
Menej časté: poškodenie buniek pečene, hepatotoxicita, zlyhanie pečene*
Neznáme: hyperbilirubinémia

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: pruritus, vyrážka

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: myalgia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: horúčka
Časté: tras
Menej časté: reakcie spojené s infúziou (infusion associated reactions (IARs))*

**pozri nižšie*

Boli tiež zaznamenané lokálne nežiaduce reakcie, ako bolesť v mieste vpichu a tromboflebitída periférnych žíl.

Bezpečnostné informácie týkajúce sa prenosných agens si prečítajte v časti 4.4.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie spojené s infúziou (IAR) a poruchy imunitného systému

Po podaní lieku Thymoglobuline sa môžu vyskytnúť reakcie spojené s infúziou (infusion-associated reactions, IAR), pričom sa môžu objaviť pri prvej alebo až pri druhej dávke. Medzi klinické prejavy IAR patria niektoré z nasledovných znakov a symptómov: horúčka, zimnica/stuhnutie, dyspnoe, nauzea/vracanie, hnačka, hypotenzia alebo hypertenzia, nevoľnosť, vyrážka, žihľavka a/alebo bolesť hlavy. IARs súvisiace s podaním lieku Thymoglobuline sú zvyčajne mierne a prechodné a je možné ich zvládnuť znížením rýchlosti infúzie a/alebo medikáciou. Boli zaznamenané závažné a vo veľmi zriedkavých prípadoch fatálne anafylaktické reakcie (pozri časť 4.4). Tieto fatálne reakcie nastali v prípadoch, keď pacientovi s takouto reakciou nebol podaný adrenalín.

Boli zaznamenané aj IAR v podobe syndrómu CRS (pozri časť 4.4). Zriedkavo boli zaznamenané aj závažné a potenciálne život ohrozujúce prípady CRS. Postmarketingové záznamy o závažných prípadoch syndrómu CRS boli spojené s kardiorepiračnou poruchou (hypotenziou, akútnym syndrómom respiračnej tiesne ARDS, pľúcnym edémom, infarktom myokardu, tachykardiou a/alebo smrťou).

Poruchy pečene a žlčových ciest

Počas podávania Thymoglobuline bolo hlásené dočasné reverzibilné zvýšenie transamináz bez akýchkoľvek klinických príznakov alebo symptómov. Prípady zlyhania pečene boli sekundárne hlásené k alergickej hepatitíde a reaktivácii hepatitídy u pacientov s hematologickým ochorením a/alebo transplantátom kmeňových buniek ako vedľajšie faktory.

Sérová choroba

Počas postmarketingového sledovania boli zaznamenané reakcie ako horúčka, vyrážka, žihľavka, artralgia a/alebo myalgia, ktoré môžu byť príznakmi sérovej choroby. Sérová choroba sa zvyčajne objavuje 5 až 15 dní po začatí liečby liekom Thymoglobuline. Symptómy zvyčajne vymiznú spontánne alebo ich je možné rýchlo odstrániť pomocou kortikosteroidov.

Vedľajšie účinky spôsobené imunosupresiou

Po podaní lieku Thymoglobuline v kombinácii s viacerými inými imunosupresívami boli zaznamenané infekcie, reaktivácia infekcií, febrilná neutropénia a sepsa. Zriedkavo boli tieto prípady infekcie smrteľné (pozri časť 4.4). Zriedkavo boli zaznamenané malignity, ako napríklad lymfoproliferatívne ochorenia (LPD) a iné lymfómy (ktoré môžu byť sprostredkované vírusmi), ako aj solídne nádory. Tieto prípady boli niekedy spájané s úmrtím (pozri časť 4.4). Tieto vedľajšie účinky vždy súviseli s podaním kombinácie viacerých imunosupresív.

Pediatrická populácia

V súčasnosti sú k dispozícii obmedzené údaje. Dostupné údaje naznačujú, že bezpečnostný profil lieku Thymoglobuline u pediatrických pacientov sa v porovnaní s dospelými zásadne nelíši.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Neúmyselné predávkovanie môže spôsobiť leukopéniu (vrátane lymfopénie a neutropénie) a trombocytopéniu. Tieto javy je možné zvrátiť úpravou dávkovania alebo zastavením liečby (pozri časť 4.2). Neexistuje žiadne antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunopreparáty, imunosupresívum
ATC kód: L04AA04

Králičí globulín proti ľudským tymocytom je selektívny imunosupresívny agens (pôsobiaci na T lymfocyty).

Hlavným mechanizmom imunosupresie vyvolanej králičím imunoglobulínom proti ľudským tymocytom je pravdepodobne deplécia lymfocytov.

Thymoglobuline rozoznáva väčšinu molekúl zapojených v kaskáde T-buniek počas rejekcie štetu ako CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR a HLA trieda I.

T-bunky sú z obehu vylúčené lýzou závislou na komplemente a mechanizmom opsonizácie závislej na Fc receptoroch sprostredkovaných systémom monocytov a fagocytov.

Okrem redukcie počtu T-buniek pôsobia aj ďalšie javy účinkujúce na funkciu lymfocytov, ktoré súvisia s imunosupresívnou aktivitou.

In vitro pri koncentrácii približne 0,1 mg/ml Thymoglobuline aktivuje T-bunky a stimuluje ich proliferáciu (rovnako aj pre subpopulácie CD4⁺ a CD8⁺) prostredníctvom syntézy IL-2 a IFN- γ a expresie CD25. Táto mitogénna aktivita primárne využíva cestičku CD2. Pri vyššej koncentrácii králičí globulín proti ľudským tymocytom inhibuje proliferatívne odozvy lymfocytov na iné mitogény s post-transkripčnou blokádu syntézy INF- γ a CD25, ale bez zníženia sekrécie IL-2.

In vitro, Thymoglobuline neaktivuje B-bunky.

Nízke riziko výskytu lymfómu B-buniek u pacientov, ktorým bol podávaný Thymoglobuline, je možné vysvetliť týmito mechanizmami:

- nedostatkom aktivácie B-buniek ako následok nediferencovania plazmocytov;
- antiproliferatívnu aktivitou proti B-bunkám a určitým líniam lymfoblastových buniek.

V priebehu imunosupresie v súvislosti s transplantáciou orgánu sa u pacientov, ktorým sa podáva králičí imunoglobulín proti ľudským tymocytom objavuje výrazná lymfopénia (definovaná redukciami o viac ako 50 % oproti počiatkovej hodnote) už 1 deň po začatí liečby. Táto lymfopénia pretrváva počas celej liečby aj po nej. Priemerne sa u 40 % pacientov obnoví do troch mesiacov viac ako 50 % z pôvodného počtu lymfocytov.

Monitorovaním podskupín lymfocytov (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD19 a CD25) sa potvrdila rozmanitosť T-bunkových špecifik lieku Thymoglobuline. Počas prvých dvoch týždňov liečby sa ukázal výrazný pokles absolútneho počtu vo všetkých podskupinách okrem B-lymfocytov a monocytov (viac ako 85 % v podskupinách CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD56 a CD57). Na začiatku liečby podliehajú monocyty menej výraznej deplécii.

Počet B-lymfocytov sa takmer nemení. Vo väčšine podskupín sa do dvoch mesiacov obnovilo viac ako 50 % pôvodného počtu buniek. Pokles počtu buniek CD4 je veľmi trvalý, pričom pretrváva až 6 mesiacov s následkom obrátenia pomeru CD4/CD8.

Pediatrická populácia

Boli publikované viaceré hlásenia ohľadom používania lieku Thymoglobuline u detí. Tieto hlásenia odrážajú všeobecné skúsenosti s týmto liekom u pediatrických pacientov a naznačujú, že profily bezpečnosti a účinnosti u pediatrických pacientov sa v porovnaní s dospelými zásadne nelíšia. Avšak neexistuje jednoznačná zhoda týkajúca sa dávkovania u pediatrických pacientov. Tak ako u dospelých, aj u pediatrických pacientov dávkovanie závisí od indikácie, dávkovacieho režimu a od kombinácie s inými imunosupresívami. Toto musí lekár zvážiť predtým, ako stanoví vhodné dávkovanie u pediatrických pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po prvej infúzii dávky 1,25 mg/kg lieku Thymoglobuline (u príjemcu transplantovanej obličky) sa hladina králičieho IgG v sére pohybuje od 10 do 40 µg/ml. Hladiny v sére rovnomerne klesajú až do podania ďalšej infúzie, pričom odhad polčasu eliminácie je 2 až 3 dni.

Spodné hodnoty hladiny králičieho IgG postupne rastú a na konci 11-dňovej liečebnej kúry dosiahnu hodnotu 20 až 170 µg/ml. Po ukončení liečby králičím imunoglobulínom proti ľudským tymocytom sa úroveň postupne znižuje. Králičí IgG je však u 80 % pacientov možné detegovať aj po 2 mesiacoch.

Približne u 40 % pacientov sa prejaví značná imunizácia proti králičiemu IgG. Imunizácia sa väčšinou vyvinie do 15 dní od začatia liečby. U pacientov s vyvinutou imunizáciou sa prejavuje rýchlejšie klesanie spodnej hladiny králičieho IgG.

Táto imunizácia však neznamená automatické vylúčenie ďalšej liečby liekom Thymoglobuline. Napríklad v prípade liečby akútnej rejeckie pri transplantácii obličky je úplný návrat pôvodného stavu (úplné vymiznutie IgG) možné pozorovať približne u 70 % pacientov, ktorým boli predtým podané antitymocytové globulíny ako indukcia, a u 80 % pacientov, ktorým bol Thymoglobuline podaný prvý raz.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie mutagenity, reprodukčnej toxicity a genotoxicity pri podávaní lieku Thymoglobuline.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

- glycín
- chlorid sodný
- manitol

6.2 Inkompatibility

Na základe otvorenej štúdie kompatibility sa zistilo, že kombinácia lieku Thymoglobuline, heparínu a hydrokortizónu v glukózovom infúznom roztoku sa zráža a preto sa neodporúča. Nevykonali sa iné štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi, a najmä sa nesmie miešať s lipidmi v jednej infúzii.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Odporúča sa použiť okamžite po nariedení, aby nedošlo k mikrobiálnej kontaminácii.

Ak sa liek nespotrebuje okamžite, za čas skladovania a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ, pričom za normálnych okolností by čas skladovania nemal presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia a riedenie neboli vykonané za kontrolovaných a aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Ak sa teplota pri preprave bude pohybovať do 25 °C maximálne počas 3 dní, vlastnosti lieku sa nezmenia.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie nariedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok v injekčnej liekovke (sklo typu I.) so zátkou (chlorobutyl) - jedna injekčná liekovka v balení.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzania s liekom

Prášok rozpustíte v 5 ml sterilnej vody na injekcie, čím získate roztok s obsahom 5 mg proteínu na ml. Roztok je číry alebo mierne opalizujúci. Rekonštituovaný roztok vizuálne skontrolujte, či neobsahuje nerozpustené častičky alebo či nie je zafarbený. Ak sú v roztoku nerozpustené častičky, injekčnú liekovku jemne otáčajte, až kým sa častičky úplne nerozpustia. Ak sa častičky nerozpúšťajú, injekčnú liekovku zlikvidujte. Rekonštituovaný roztok odporúčame použiť ihneď. Každá injekčná liekovka je určená len na jedno použitie. V závislosti od dennej dávky, môžete na vytvorenie roztoku potrebovať viac injekčných liekoviek s nariedeným práškom Thymoglobuline. Určite potrebný počet injekčných liekoviek a zaokrúhlite počet nahor, na najbližšiu celú injekčnú liekovku. Aby nedošlo k neúmyselnému podaniu roztoku s nerozpustenými častičkami, odporúčame Thymoglobuline podávať so zaradeným filtrom 0,2 µm.

Dennú dávku zriedte v infúznom roztoku (roztok 9 mg/ml chloridu sodného (0,9 %) alebo 5 % glukóza) tak, aby infúzia mala celkový objem 50 až 500 ml (zvyčajne 50 ml/injekčná liekovka). Roztok by sa mal podať ten istý deň.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

59/0222/89-C/S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Príloha č.2 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/04573-Z1A

Dátum prvej registrácie: 06.októbra1989

Dátum posledného predĺženia registrácie: 06.augusta 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2024