

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Thymoglobuline 5 mg/ml infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 25 mg kanin anti-ihmistymosyytti-immunoglobuliinia.

Kun valmisteeseen on sekoitettu 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, liuos sisältää 5 mg kanin ATG:tä millilitraa kohden (konsentraatti).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 0,171 mmol natriumia eli 4 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Thymoglobuline on kermanvalkoista kylmäkuivattua jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Siirteen hyljinnän esto ja hoito munuaisensiirrossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus riippuu annostusohjeesta ja mahdollisesta muiden immunosuppressoreiden yhdistelmästä. Seuraavaa annostussuositusta voidaan käyttää mallina. Hoito voidaan lopettaa ilman annoksen asteittaista pienentämistä.

- Immunosuppressio elinsiirrossa:

- *Munuaissiirteen hyljinnän esto:*

1,25–1,5 mg/kg/vrk 4–9 vuorokauden ajan munuaissiirron jälkeen, mikä vastaa kumulatiivista annosta 5–13,5 mg/kg.

- *Munuaissiirteen hyljinnän hoito:*

1,5 mg/kg/vrk 7–14 vuorokauden ajan, mikä vastaa kumulatiivista annosta 10,5–21 mg/kg.

Annosmuutokset

Trombositopeniaa ja/tai leukopeniaa (lymfopenia ja neutropenia mukaan lukien) on havaittu, ja ne voidaan korjata annosmuutoksilla. Jos trombositopenia ja/tai leukopenia eivät kuulu perussairauteen tai liity siihen sairauteen, johon Thymoglobuline annetaan, annoksen pienentämistä suositellaan seuraavasti:

- Annoksen pienentämistä on harkittava, jos verihiutaleiden määrä on 50 000–75 000 solua/mm³ tai jos valkosolujen määrä on 2 000–3 000 solua/mm³;
- Thymoglobuline-hoidon lopettamista on harkittava, jos ilmenee pitkäaikainen ja vaikea

trombosytopenia (< 50 000 solua/mm³) tai kehittyä leukopenia (< 2 000 solua/mm³).

Pediatriset potilaat

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta. Saatavissa olevat tiedot viittaavat siihen, että pediatrisille potilaille voidaan käyttää samaa annostusta kuin aikuispotilaille.

Antotapa

Kanin anti-ihmistymosyytti-immunoglobuliini annetaan yleensä hoito-ohjelmassa, johon kuuluu erilaisia immunosuppressiivisia lääkkeitä.

Anna laskimonsisäisesti kortikosteroidi- ja antihistamiiniannos, joka vaaditaan ennen kanin anti-ihmistymosyytti-immunoglobuliini-infuusiota.

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos on kirkas tai hieman samea.

Anna infuusio hitaasti suureen laskimoon. Säädä infuusionopeus siten, että infuusion kokonaiskesto on vähintään 4 tuntia.

Käyttövalmiiksi sekoittaminen ja laimennus, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Aktiiviset akuutit tai krooniset infektiot, jotka olisivat vasta-aiheena mille tahansa immunosuppressiolle.
- Yliherkkyys kanin proteiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Thymoglobulina saa käyttää vain tarkassa lääkärin valvonnassa sairaalaolosuhteissa. Potilaita on valvottava huolellisesti infuusion aikana ja infuusion jälkeen, kunnes potilaan tila on vakaa. Suositellun annoksen ja infuusioajan tarkka noudattaminen saattaa vähentää infuusion liittyvien reaktioiden esiintyvyyttä ja vaikeutta. Lisäksi infuusionopeuden pienentäminen voi minimoida monia näistä haittavaikutuksista. Esilääkitys kuumelääkkeillä, kortikosteroideilla ja/tai antihistamiineilla voi vähentää sekä näiden haittavaikutusten esiintyvyyttä että vaikeutta.

Varoitukset

MaksasairaudetPilviPouta31

Thymoglobuline on annosteltava erityistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on maksasairaus, koska aiemmat veren hyytymishäiriöt voivat pahentua. Trombosyttimäärän ja veren hyytymistekijöiden tarkkaa seuranta suositellaan.

Immuunivälitteiset reaktiot

Harvoissa tapauksissa Thymoglobulinen käytön yhteydessä on raportoitu vakavia immuunivälitteisiä reaktioita, joita ovat olleet anafylaksia tai vaikea sytokiinioreyhtymä (CRS). Hyvin harvoin on raportoitu fataalia anafylaksiaa (ks. kohta 4.8). Jos potilas saa anafylaktisen reaktion, infuusio on lopetettava välittömästi ja asianmukainen ensihoito aloitettava. Thymoglobulina saa antaa uudelleen potilaalle, joka on saanut aiemmin anafylaksiaa Thymoglobulinesta, vain tarkan harkinnan jälkeen.

Vakavat, akuutit infuusion liittyvät reaktiot ovat yhdenmukaisia CRS:n kanssa, joka aiheutuu monosyyttien ja lymfosyyttien aktivoimasta sytokiinien vapautumisesta. Harvoissa tapauksissa näihin raportoituihin reaktioihin on liitetty vakavia kardiorespiratorisia tapahtumia ja/tai kuolema (ks. ”Varotoimet” ja kohta 4.8).

Infektio

Thymoglobulina käytetään rutiinomaisesti yhdessä muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden kanssa. Infektioita (bakteeri-, sieni-, virus- ja alkueläinperäisiä), infektion reaktivaatiota (erityisesti sytomegalovirus [CMV]) ja sepsistä on raportoitu, kun Thymoglobulina on annettu yhdessä useiden immunosuppressiivisten lääkkeiden kanssa. Harvoissa tapauksissa nämä infektiot ovat olleet fataaleja.

Varotoimet

Yleistä

Asianmukainen Thymoglobuline-annos on erilainen kuin muiden antitymosyyttiglobuliinien (ATG) annos, sillä proteiinikoostumus ja -pitoisuus vaihtelevat käytettävän ATG-lähteen mukaan. Lääkärien on siksi varmistettava huolellisesti, että määrätty annos on asianmukainen annettavalle ATG-valmisteelle.

Suosittelun annoksen ja infuusioajan tarkka noudattaminen saattaa vähentää infuusioon liittyvien reaktioiden esiintyvyyttä ja vakavuutta. Lisäksi infuusionopeuden alentaminen saattaa minimoida monia näistä infuusioon liittyvistä reaktioista. Esilääkitys kuumelääkkeillä, kortikosteroideilla ja/tai antihistamiineilla voi pienentää näiden haittareaktioiden esiintyvyyttä ja vakavuutta.

Nopeisiin infuusionopeuksiin on yhdistetty CRS:n kanssa yhdenmukaisia tapausselostuksia. Harvoissa tapauksissa vaikea CRS voi olla fataali.

Hematologiset vaikutukset

Trombosytopeniaa ja/tai leukopeniaa (lymfopenia ja neutropenia mukaan lukien) on havaittu, ja ne voidaan korjata annosmuutoksilla. Jos trombosytopenia ja/tai leukopenia eivät kuulu perussairauteen tai liity siihen sairauteen, johon Thymoglobuline annetaan, annoksen pienentämistä suositellaan (ks. kohta 4.2).

Valkosolujen ja verihiutaleiden määriä on seurattava Thymoglobuline-hoidon aikana ja sen jälkeen.

Infektio

Infektioita, infektion reaktivaatiota ja sepsistä on raportoitu, kun Thymoglobuline on annettu yhdessä useiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa. Potilaan huolellinen seuranta ja asianmukaisen profylaktisen infektiolääkkeen käyttö on suositeltavaa.

Maligniteetit

Immunosuppressoiden käyttö, Thymoglobuline mukaan lukien, voi lisätä maligniteettien esiintyvyyttä, kuten lymfooma tai lymfoproliferatiiviset taudit (jotka voivat olla viruksen aiheuttamia). Nämä tapahtumat ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Taudinaiheuttajien tartumisvaara

Thymoglobuline valmistusvaiheessa käytetään ihmisen veren aineosia (formaldehydillä käsiteltyjä veren punasoluja) sekä kateenkorvan soluja. Ihmisen veren aineosista valmistettujen lääkevalmisteiden käytöstä johtuvia infektioita ehkäistään vakiomenetelmin, joita ovat mm. luovuttajien valikoiminen, yksittäisten luovutuserien ja plasmapoolien seulonta tiettyjen infektion merkkiaineiden varalta sekä tehokkaiden valmistusmenetelmien käyttö virusten inaktivaatiossa tai poistamisessa. Näistä toimenpiteistä huolimatta infektionaiheuttajien siirtymismahdollisuutta ei voida kokonaan sulkea pois annettaessa ihmisen veren aineosista valmistettuja lääkevalmisteita. Tämä riski koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

Käytettyjen toimenpiteiden katsotaan tehoavan myös vaipallisiin viruksiin, kuten HIV, HBV ja HCV, sekä vaipattomaan HAV-virukseen.

Niistä saattaa olla jonkin verran hyötyä Parvovirus B19:n kaltaisia vaipattomia viruksia vastaan.

Erityisesti huomioonotettavat seikat Thymoglobuline-infuusiossa

Kuten muissakin infuusioissa, infuusiopaikan reaktioita, kuten kipua, turvotusta ja punoitusta, voi esiintyä.

Thymoglobuline suositeltu antotapa on laskimonsisäinen infuusio suurivirtauksiseen laskimoon; se voidaan kuitenkin antaa ääreislaskimon kautta. Jos Thymoglobuline annetaan ääreislaskimon kautta, hepariinin ja hydrokortisonin käyttö samanaikaisesti infuusioliuoksessa, jossa on injektioihin käytettävää natriumkloridiliuosta 9 mg/ml (0,9 %), voi minimoida tromboflebitin ja syvän laskimotromboosin vaaran. Thymoglobuline, hepariinin ja hydrokortisonin yhdistelmän on havaittu saostuvan glukoosi-infuusioliuoksessa, eikä sitä suositella (ks. kohta 6.2).

Rokotukset

Rokotuksen turvallisuutta heikennetyillä elävillä rokotteilla Thymoglobuline-hoidon jälkeen ei ole tutkittu; siksi rokotusta heikennetyillä elävillä rokotteilla ei suositella potilaille, jotka ovat äskettäin saaneet Thymoglobulina (ks. kohta 4.5).

Thymoglobuline sisältää natriumia.

Tämä lääkevalmiste sisältää 4 mg natriumia per injektioampulli, mikä vastaa 0,2 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

- Liikasinhibition vaara yhdistelmähoidossa.
- Rokotuksen turvallisuutta heikennetyillä elävillä rokotteilla Thymoglobuline-hoidon jälkeen ei ole tutkittu; siksi rokotusta heikennetyillä elävillä rokotteilla ei suositella potilaille, jotka ovat äskettäin saaneet Thymoglobulina.
- Verta tai veriperäisiä valmisteita ei saa antaa samanaikaisesti Thymoglobulinin kanssa.

Kanin anti-ihmistymosyytti-immunoglobuliini voi alkaa muodostaa vasta-aineita, jotka reagoivat muiden kanin immunoglobuliinien kanssa.

Thymoglobulinin ei ole osoitettu vaikuttavan tavanomaisiin kliinisiin laboratoriotesteihin, joissa käytetään immunoglobuliineja. Thymoglobuline voi kuitenkin häiritä kanin vasta-ainepohjaisia immuunimäärityksiä ja sopivuuskokeita tai PRA (panel-reactive antibody) -sytotoksisuusmäärityksiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Thymoglobuline-valmistetta koskevia lisääntymistutkimuksia eläimillä ei ole tehty. Ei tiedetä, voiko Thymoglobuline vaikuttaa lisääntymiskykyyn.

Raskaus

Thymoglobuline-valmistetta koskevia lisääntymistutkimuksia eläimillä ei ole tehty. Ei tiedetä, voiko Thymoglobuline aiheuttaa haittaa sikiölle. Thymoglobulina ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Thymoglobuline-valmistetta ei ole tutkittu synnytyksen yhteydessä.

Imetys

Thymoglobuline-valmistetta ei ole tutkittu imettävillä naisilla. Ei tiedetä, erittykö kanin anti-ihmistymosyytti-immunoglobuliini äidinmaitoon. Koska muut immunoglobuliinit erittyvät äidinmaitoon, imetys on lopetettava Thymoglobuline-hoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kun otetaan huomioon haittavaikutukset, joita voi esiintyä Thymoglobuline-infuusiojakson aikana, erityisesti CRS, on suositeltavaa, etteivät potilaat aja tai käytä koneita Thymoglobuline-hoitojakson aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja markkinoilletulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset on esitetty alla.

Haittavaikutusten yleisyydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Myös ranskalaisessa myynnin aikaisessa monikeskus-seurantatutkimuksessa havaitut haittavaikutukset on lisätty alla olevaan taulukkoon.

Kesäkuusta 1997 maaliskuuhun 1998 18 ranskalaista elinsiirtokeskusta osallistui ranskalaiseen myynnin aikaiseen monikeskus-seurantatutkimukseen (French Multicenter Post-marketing Surveillance Study) – 00PTF0.

Tähän prospektiiviseen, yhdellä ryhmällä tehtyyn, havainnoivaan kohorttitutkimukseen osallistui yhteensä 240 potilasta. Kaikki potilaat saivat Thymoglobulinea munuaissiirteen akuutin hyljinnän profylaksina.

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja markkinnoitujen jälkeen raportoidut haittavaikutukset, joiden on arvioitu liittyneen Thymoglobuline-valmisteseen	
<i>Veri ja imukudos</i>	Hyvin yleinen: <i>lymfopenia, neutropenia, trombosytopenia, anemia</i> Yleinen: <i>kuumeinen neutropenia</i>
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Yleinen: <i>ripuli, nielemishäiriö, pahoinvointi, oksentelu</i>
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Hyvin yleinen: <i>kuume</i> Yleinen: <i>vilunväristykset</i> Melko harvinainen: <i>infuusioon liittyvät reaktiot*</i>
<i>Maksa ja sappi</i>	Yleinen: <i>transaminaasiarvojen suureneminen*</i> Melko harvinainen: <i>maksasolujen vaurio, maksatoksisuus, maksan vajaatoiminta*</i> Tuntematon: <i>hyperbilirubinemia</i>
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Melko harvinainen: <i>seerumitauti*, sytokiinioireyhtymä*, anafylaktinen reaktio</i>
<i>Infektiot</i>	Hyvin yleinen: <i>infektiot (mukaan lukien infektion reaktivaatio)</i> Yleinen: <i>sepsis</i>
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Yleinen: <i>lihaskipu</i>
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</i>	Yleinen: <i>maligniteetit, lymfoomat (jotka voivat olla virusvälitteisiä), pahanlaatuiset kasvaimet (kiinteät kasvaimet)</i> Melko harvinainen: <i>lymfoproliferatiiviset häiriöt</i>
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yleinen: <i>hengenahdistus (dyspnea)</i>
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Yleinen: <i>kutina, ihottuma</i>
<i>Verisuonisto</i>	Yleinen: <i>hypotensio</i>

*= katso alta

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioon liittyvät reaktiot saattavat esiintyä Thymoglobuline-annon jälkeen, ja ne saattavat esiintyä heti ensimmäisen tai toisen infuusion jälkeen yhden Thymoglobuline-hoitojakson aikana. Infuusioon liittyvien reaktioiden kliinisiä ilmenemismuotoja ovat mm. jotkin seuraavista merkeistä ja oireista: kuume, vilunväristykset, hengenahdistus, pahoinvointi/oksentelu, ripuli, hypotensio tai hypertensio, huonovointisuus, ihottuma, nokkosihottuma ja/tai päänsärky. Thymoglobuline-infuusioon liittyvät reaktiot ovat yleensä lieviä, ohimeneviä ja hoidettavissa infuusionopeutta pienentämällä ja/tai lääkkeillä (ks. kohta 4.4). Vakavia ja hyvin harvoissa tapauksissa henkeä uhkaavia anafylaktisia reaktioita on raportoitu (ks. kohta 4.4). Kuolemantapaukset sattuiivat potilaille, jotka eivät saaneet adrenaliinia reaktion aikana.

CRS:n kanssa yhdenmukaisia infuusioon liittyviä reaktioita on raportoitu (ks. kohta 4.4). Vakavaa ja mahdollisesti hengenvaarallista sytokiinioireyhtymää on raportoitu harvoin. Myynnin aikaisissa raporteissa sytokiinioireyhtymään on liitetty kardiorespiratorinen vajaatoiminta (johon kuuluu mm. hypotensio, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä [ARDS], keuhkoödeema, sydäninfarkti, takykardia ja/tai kuolema).

Myynnin aikaisen seurannan aikana on raportoitu reaktioita, kuten kuume, ihottuma, nokkosihottuma, nivelkipu ja/tai lihaskipu, jotka viittaavat mahdolliseen seerumitautiin. Seerumitauti ilmenee yleensä 5-15 vuorokauden kuluttua Thymoglobuline-hoidon aloittamisesta. Oireet ovat yleensä kestoiltaan rajallisia, tai ne häviävät nopeasti kortikosteroidihoidolla.

Paikallisia haittareaktioita, kuten infuusiokohdan kipua ja perifeeristä tromboflebiittiä, on myös raportoitu.

Maksa ja sappi

Thymoglobuline-infuusion aikana on raportoitu myös lyhytkestoista, ohimenevää transaminaasiarvojen suurenemista, johon ei liity kliinisiä oireita eikä löydöksiä. Maksan vajaatoimintatapauksia on raportoitu allergisen hepatiitin ja hepatiitin uudelleenaktivoitumisen jälkeen potilailla, joilla on hematologinen tauti ja/tai kantasolusiirre sekoittavana tekijänä.

Immunosuppressiosta johtuvat haittatapahtumat

Infektioita, infektion reaktivaatiota, kuumeista neutropeniaa ja sepsistä on raportoitu, kun Thymoglobuline on annettu yhdessä useiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa. Nämä infektiot ovat harvinaisissa tapauksissa johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.4). Harvoissa tapauksissa on raportoitu maligniteetteja, kuten lymfoproliferatiivisia tauteja ja muita lymfoomia (jotka saattavat olla viruksen aiheuttamia), sekä kiinteitä kasvaimia. Nämä tapahtumat ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.4). Nämä haittatapahtumat liitettiin aina useiden immunosuppressoreiden yhdistelmään.

Tartunnanaiheuttajiin liittyvät turvallisuustiedot, ks. kohta 4.4.

Pediatriset potilaat

Tällä hetkellä tietoa on saatavilla vain vähän. Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että Thymoglobulinen turvallisuusprofiili pediatrisilla potilailla ei ole ratkaisevasti erilainen kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tahaton yliannostus voi aiheuttaa leukopenian (lymfopenia ja neutropenia mukaan lukien) ja trombosytopenian. Nämä vaikutukset voidaan korjata annosmuutoksilla tai lopettamalla hoito (ks. kohta 4.2). Antagonistia ei ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: selektiiviset immunosuppressiiviset lääkeaineet, ATC-koodi: L04AA04.

Kanin anti-ihmistymosyytti-immunoglobuliini on selektiivinen immunosuppressiivinen lääkeaine (vaikuttaa T-lymfosyytteihin).

Lymfosyyttien väheneminen on luultavasti tärkein immunosuppressiivinen mekanismi, jonka kanin anti-ihmistymosyytti-immunoglobuliini saa aikaan.

Thymoglobuline tunnistaa useimmat molekyylit, jotka osallistuvat T-solujen aktivaatiokaskadiin siirteen hyljinnän aikana, kuten CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR ja HLA luokka I.

T-solut häviävät verenkierrosta komplementista riippuvan hajoamisen kautta ja myös monosyytti- ja fagosyyttijärjestelmävälitteisen Fc-riippuvaisen opsonisaation kautta.

T-solumäärän vähenemisen lisäksi Thymoglobulinella on muitakin lymfosyyttien toimintaan kohdistuvia vaikutuksia, jotka liittyvät immunosuppressioon.

In vitro pitoisuuksilla 0,1 mg/ml Thymoglobuline aktivoi T-soluja ja stimuloi niiden jakautumista (samalla tavoin CD4⁺- ja CD8⁺-alaryhmissä) IL-2:n ja IFN- γ :n synteesin sekä CD25:n ekspression kautta. Tämä mitogeenivaikutus käyttää lähinnä CD2-reittiä. Suuremmilla pitoisuuksilla kanin anti-ihmistymosyytti-immunoglobuliini estää lymfosyyttien proliferatiivista vastetta muihin mitogeeneihin transkription jälkeisen IFN- γ :n ja CD25:n synteesin estymisen kautta, mutta vähentämättä IL-2-eritystä.

Thymoglobuline ei aktivoi B-soluja *in vitro*.

Vähäinen B-solulymfooman riski, jota on havaittu Thymoglobuline-hoitoa saaneilla potilailla, voidaan selittää seuraavasti:

- ei B-solujen aktivoitumista, jolloin plasmosyyttien erilaistumista ei tapahdu
- B-solujen ja tiettyjen lymfoblastoidisten solulinjojen jakautumista estävä vaikutus.

Immunosuppression aikana elinsiirtopotilailla, joita hoidetaan kanin anti-ihmistymosyytti-immunoglobuliinilla, esiintyy voimakasta lymfopeniaa (määritetään yli 50 %:n alenemisena lähtöarvosta) jopa jo yhden päivän kuluttua hoidon aloittamisesta. Lymfopenia kestää koko hoidon ajan ja jatkuu hoitajakson jälkeen. Keskimäärin 40 % potilaista saa takaisin yli 50 % lymfosyyttien lähtömäärästä kolmen kuukauden kuluttua.

Lymfosyyttialaryhmien (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD19 ja CD25) seuranta on vahvistanut Thymoglobulinin laajan T-soluspesifisen vaikutuskirjon. B-lymfosyyttejä ja monosyyttejä lukuun ottamatta kaikkien muiden alaryhmien absoluuttinen määrä vähenee selvästi (yli 85 % alaryhmissä CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD56 ja CD57). Hoidon alussa monosyyttien kato on vähäisempää.

B-lymfosyyteissä ei juuri tapahdu vaikutusta. Useimpien alaryhmien lähtöarvot palautuivat yli 50 %:sesti kahden kuukauden kuluessa. CD4 pysyy matalana hyvin kauan, ja sitä kestää kuusi kuukautta. Tämä aiheuttaa käänteisen CD4/CD8-suhteen.

Pediatriset potilaat

Thymoglobulinin käytöstä lapsille on julkaistu useita raportteja. Raporteissa kuvataan laajaa, kliinistä kokemusta valmisteen käytöstä pediatrisille potilaille, ja ne viittaavat siihen, että teho- ja turvallisuusprofiilit pediatrisilla potilailla eivät ole ratkaisevasti erilaisia kuin aikuispotilailla.

Lapsille käytettävistä annoksista ei ole kuitenkaan selkeää yksimielisyyttä. Kuten aikuisilla, myös pediatrisilla potilailla annostus riippuu käyttöaiheesta, antotavasta ja mahdollisesta muiden immunosuppressoreiden yhdistelmästä. Nämä asiat on otettava huomioon ennen sopivan annostuksen määrittämistä pediatrisille potilaille.

5.2 Farmakokinetiikka

Ensimmäisen Thymoglobuline-infuusion 1,25 mg/kg jälkeen (munuaissiirtopotilaat) kanin IgG-pitoisuus seerumissa on 10–40 μ g/ml. Seerumiarvot alenevat tasaisesti seuraavaan infuusioon asti eliminaation puoliintumisajan ollessa 2–3 päivää.

Kanin IgG:n laaksopitoisuudet nousevat progressiivisesti tasolle 20–170 μ g/ml 11 päivän hoitajakson lopussa. Sen jälkeen nähdään asteittainen arvojen aleneminen, kun hoito kanin anti-ihmistymosyytti-immunoglobuliinilla lopetetaan. Kanin IgG on kuitenkin mitattavissa 80 %:lla potilaista kahden kuukauden kuluttua.

Merkitsevä immunisaatio kanin IgG:lle havaitaan 40 %:lla potilaista. Useimmissa tapauksissa tämä immunisaatio tapahtuu 15 päivän sisällä hoidon aloittamisesta. Immunosoituneilla potilailla kanin IgG:n laaksopitoisuus näyttää alenevan nopeammin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annoksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Thymoglobulinella ei ole tehty mutageenisuutta, lisääntymistä tai genotoksisuutta koskevia tutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glysiini

Natriumkloridi

Mannitoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Yhden yhteensopivuutta koskevan tutkimuksen perusteella Thymoglobulinin, hepariinin ja hydrokortisonin yhdistelmän on havaittu saostuvan glukoosi-infuusioliuoksessa, eikä sitä suositella. Koska muita yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa samaan infuusioon muiden lääkevalmisteiden kanssa, erityisesti lipidiliuosten.

6.3 Kesto-aika

3 vuotta.

Laimennettu liuos tulisi käyttää välittömästi mikrobikontaminaation estämiseksi.

Jos sitä ei käytetä välittömästi, käyttäjä on vastuussa säilytysajoista ja käyttöä edeltävistä olosuhteista, joiden tulisi olla korkeintaan 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei valmiiksi sekoittaminen ja laimennus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.

Kuljetuksen aikainen lämpötilan nousu korkeintaan 25 °C:een kolmen päivän ajan ei muuta lääkevalmisteen ominaisuuksia.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Jauhe injektio-pullossa (tyypin 1 lasi), jossa on tulppa (klorobutyyli) – yhden pullon pakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Sekoita jauhe ja 5 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä niin, että saadaan liuos, joka sisältää 5 mg proteiinia millilitraa kohden. Liuos on kirkas tai hieman samea. Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos tulisi tarkistaa silmämääräisesti hiukkasten tai värjäytymisen varalta. Jos hiukkasia jää, jatka injektio-pullon pyörittämistä varovasti, kunnes hiukkasia ei enää näy. Jos hiukkaset eivät häviä, hävitä injektio-pullo. Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos tulisi käyttää välittömästi. Kukin injektio-pullo on kertakäyttöinen. Päivittäisestä annoksesta riippuu, tarvitseeko käyttövalmiiksi sekoittaa useampi injektio-pullo Thymoglobuline-jauhetta. Laske käytettävien injektio-pullojen määrä ja pyöristä se lähimpään injektio-pulloon. Thymoglobulinea suositellaan annettavaksi 0,2 µm:n in-line-suodattimen läpi, jotta vältetään epähuomiossa liuokseen jääneiden hiukkasten annostelu. Päivittäinen annos liuotetaan infuusioliuokseen (injektioihin käytettävä natriumkloridiliuos 9 mg/ml (0,9 %) tai 5-prosenttinen glukoosi) niin, että kokonaisinfuusiotilavuus on 50–500 ml (yleensä 50 ml/injektio-pullo).

Lääkevalmiste tulee antaa samana päivänä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12474

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.01.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.03.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.11.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Thymoglobuline 5 mg/ml pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 25 mg kanin-anti-humant tymocyt-immunglobulin.

Efter rekonstitution med 5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller lösningen 5 mg kanin-ATG/ml (koncentrat).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En 10 ml injektionsflaska innehåller 0,171 mmol natrium, vilket motsvarar 4 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Thymoglobuline är ett gräddvitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Förebyggande och behandling av avstöttningsreaktion efter njurtransplantation.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering:

Doseringen beror på doseringsanvisningen och eventuell kombination av andra immunsuppressorer. Den följande doseringsrekommendationen kan användas som referens. Behandlingen kan avslutas utan gradvis nedtrappning av dosen.

- Immunsuppression vid organtransplantation

- *Förebyggande av avstöttningsreaktion efter njurtransplantation:*
1,25–1,5 mg/kg/dag under 4–9 dagar efter njurtransplantation, vilket motsvarar den kumulativa dosen 5–13,5 mg/kg.
- *Behandling av avstöttningsreaktion efter njurtransplantation:*
1,5 mg/kg/dag under 7–14 dagar, vilket motsvarar den kumulativa dosen 10,5–21 mg/kg.

Dosjusteringar

Trombocytopeni och/eller leukopeni (inklusive lymfopeni och neutropeni) kan förekomma och är reversibla efter dosjustering. Om trombocytopeni och/eller leukopeni inte ingår i den underliggande sjukdomen eller inte är associerade med tillståndet för vilket Thymoglobuline administreras, föreslås dosreduktioner enligt följande.

- En dosreduktion måste övervägas om antalet trombocyter är mellan 50 000 och 75 000 celler/mm³ eller om antalet vita blodceller är mellan 2 000 och 3 000 celler/mm³;

- Utsättning av Thymoglobuline-behandling måste övervägas om persisterande och allvarlig trombocytopeni ($< 50\,000$ celler/mm³) uppkommer eller om leukopeni ($< 2\,000$ celler/mm³) utvecklas.

Pediatriisk population

Tillgängliga data i dagsläget är beskrivna i avsnitt 4.8 och 5.1, men inga rekommendationer angående dos kan ges. Tillgänglig information tyder på att pediatriiska patienter inte kräver en annan dosering än vuxna.

Administrerings sätt

Kanin-anti-humant tymocyt-immunglobulin brukar administreras som del av en behandlingsregim där man kombinerar flera immunsuppressiva medel.

Ge en erforderlig dos av intravenösa kortikosteroider och antihistaminer före infusionen av kanin-anti-humant tymocyt-immunglobulin.

Den rekonstituerade lösningen av Thymoglobuline är klar eller lätt opalskimrande.

Infundera långsamt i en stor ven. Ställ in infusionshastigheten så att infusionen kommer att pågå i minst 4 timmar totalt.

För rekonstitution och spädning, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Aktiva akuta eller kroniska infektioner, vilka skulle kontraindicera all ytterligare immunsuppression.
- Överkänslighet mot kaninproteiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Thymoglobuline får endast användas under strikt medicinsk övervakning på sjukhus. Patienter ska övervakas noggrant under infusionen och en tid efter att infusionen avslutats, tills patienten är stabil. God följsamhet med den rekommenderade dosen och infusionstiden kan minska förekomsten och svårighetsgraden av infusionsrelaterade reaktioner. Dessutom kan en minskad infusionshastighet minimera många av dessa biverkningar. Premedicinering med antipyretika, kortikosteroider och/eller antihistaminer kan minska både förekomsten och svårighetsgraden av dessa biverkningar.

Varningar

Leversjukdomar

Thymoglobuline ska ges med särskild försiktighet till patienter med leversjukdomar, eftersom redan förekommande koagulationsrubbningar kan försämrats. Noggrann kontroll av trombocyter och koagulationsparametrar rekommenderas.

Immunmedierade reaktioner

I sällsynta fall har allvarliga immunmedierade reaktioner rapporterats i samband med användning av Thymoglobuline. Dessa utgörs framförallt av anafylaxi eller allvarligt cytokinfrisättningsyndrom (CRS). I mycket sällsynta fall har dödlig anafylaxi rapporterats (se avsnitt 4.8). Om en anafylaktisk reaktion uppkommer måste infusionen avslutas omedelbart och lämplig akutbehandling sättas in. Ytterligare administrering av Thymoglobuline till en patient som tidigare haft anafylaxi på grund av Thymoglobuline får endast företas efter allvarligt övervägande.

Allvarliga, akuta infusionsrelaterade reaktioner är förenligt med CRS, som beror på frisättning av cytokiner via aktiverade monocyter och lymfocyter. I sällsynta fall har allvarliga kardiorespiratoriska händelser och/eller dödsfall förekommit i samband med sådana reaktioner (se "Försiktighet" och avsnitt 4.8).

Infektion

Thymoglobuline används vanligtvis i kombination med andra immunsuppressiva medel. Infektioner (orsakade av bakterier, svamp, virus och protozoer), reaktivering av infektion (särskilt cytomegalovirus [CMV]) och sepsis har rapporterats efter administration av Thymoglobuline i kombination med flera andra immunsuppressiva medel. I sällsynta fall har dessa infektioner varit dödliga.

Försiktighet

Allmänt

Doseringen av Thymoglobuline skiljer sig från doseringen av andra anti-tymocytglobuliner (ATG), eftersom proteinsammansättningen och koncentrationerna varierar beroende på vilken ATG-källa som använts. Läkare måste därför vara noga med att försäkra sig om att den förskrivna dosen är lämplig för den ATG-produkt som administreras.

God följsamhet med den rekommenderade dosen och infusionstiden kan minska förekomsten och svårighetsgraden av infusionsrelaterade reaktioner. Dessutom kan en minskad infusionshastighet minimera många av dessa biverkningar. Premedicinering med antipyretika, kortikosteroider och/eller antihistaminer kan minska både förekomsten och svårighetsgraden av dessa biverkningar.

Hög infusionshastighet har associerats med fallrapporter förenliga med CRS. I sällsynta fall kan allvarligt CRS vara dödligt.

Hematologiska effekter

Trombocytopeni och/eller leukopeni (inklusive lymfopeni och neutropeni) kan förekomma och är reversibla efter dosjustering. Om trombocytopeni och/eller leukopeni inte ingår i den underliggande sjukdomen eller inte är associerade med tillståndet för vilket Thymoglobuline administreras, föreslås dosreduktioner (se avsnitt 4.2).

Antalet vita blodceller och trombocyter måste kontrolleras under och efter Thymoglobuline-behandling.

Infektion

Infektioner, reaktivering av infektioner och sepsis har rapporterats efter administration av Thymoglobuline i kombination med flera andra immunsuppressiva medel. Noggrann patientövervakning och lämplig infektionsprofylax rekommenderas.

Maligniteter

Användning av immunsuppressiva medel, däribland Thymoglobuline, kan öka incidensen av maligniteter, inklusive lymfom och lymfoproliferativa tillstånd (som kan orsakas av virus). Dessa tillstånd har ibland associerats med dödlig utgång (se avsnitt 4.8.).

Risk för överföring av infektioner

Både beståndsdelar i humant blod (formaldehydbehandlade röda blodkroppar) och tymusceller används i tillverkningsprocessen för Thymoglobuline. Standardåtgärder för att förhindra infektioner som beror på användning av läkemedel som är tillverkade av beståndsdelar i humant blod omfattar noggrant val av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt användning av effektiva tillverkningsmetoder för inaktivering/eliminering av virus. Trots dessa åtgärder kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkats av beståndsdelar i humant blod används. Denna risk gäller även nya, hittills okända virus samt andra patogener.

Åtgärderna som har vidtagits för Thymoglobuline anses vara effektiva mot höljeförsedda virus såsom HIV, hepatit B-virus, hepatit C-virus och mot icke-höljeförsett HAV-virus.

De kan också vara någorlunda effektiva mot icke-höljeförsedda virus såsom parvovirus B19.

Särskilda överväganden för Thymoglobuline-infusion

Precis som vid alla infusioner kan det uppstå reaktioner vid infusionsstället, t.ex. smärta, svullnad och erytem.

Det rekommenderade administreringssättet för Thymoglobuline är intravenös infusion via en ven med högt flöde; produkten kan dock administreras via en perifer ven. När Thymoglobuline administreras via en perifer ven kan samtidig administration av heparin och hydrokortison i en infusionslösning av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska minimera risken för ytlig tromboflebit och djup ventrombos. Eftersom en kombination av Thymoglobuline, heparin och hydrokortison har observerats fällas ut i en glukosinfusionslösning, rekommenderas den inte (se avsnitt 6.2).

Vaccinationer

Säkerheten vid vaccination med levande försvagade vacciner efter behandling med Thymoglobuline har inte studerats. Vaccination med levande försvagade vacciner bör därför undvikas hos patienter som får eller nyligen fått Thymoglobuline (se avsnitt 4.5).

Thymoglobuline innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 4 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 0,2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

- Risk för överimmunsuppression vid användning som del av kombinationsterapi.
- Säkerheten vid vaccination med levande försvagade vacciner efter behandling med Thymoglobuline har inte studerats. Vaccination med levande försvagade vacciner bör därför undvikas hos patienter som får eller nyligen fått Thymoglobuline.
- Blod eller blodprodukter får inte administreras tillsammans med Thymoglobuline.

Kanin-anti-humant tymocyt-immunglobulin kan inducera bildning av antikroppar vilka reagerar med andra kanin-immunglobuliner.

Thymoglobuline har inte påvisats interferera med rutinmässiga kliniska laborietester där immunglobuliner används. Thymoglobuline kan dock störa immunanalyser baserade på kaninantikroppar samt korstest eller analyser av panel-reaktiv antikroppscytotoxicitet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Djurstudier med avseende på reproduktionstoxikologiska effekter har ej genomförts för Thymoglobuline. Det är inte känt om Thymoglobuline påverkar reproduktionskapaciteten.

Graviditet

Djurstudier med avseende på reproduktionstoxikologiska effekter har ej genomförts för Thymoglobuline. Det är inte känt om Thymoglobuline kan påverka fostret. Thymoglobuline ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. Thymoglobuline är ej undersökt i samband med födsel eller förlossning.

Amning

Thymoglobuline har inte undersökts på ammande kvinnor. Det är okänt om kanin-anti-humant tymocyt-immunglobulin utsöndras i human bröstmjölk. Eftersom andra immunglobuliner utsöndras i bröstmjölk bör amning avbrytas under Thymoglobuline-terapi.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Med tanke på de eventuella biverkningar som kan uppkomma under perioden för Thymoglobuline-infusion, i synnerhet CRS, rekommenderas att patienter inte kör bil eller använder maskiner under Thymoglobuline-terapiens förlopp.

4.8 Biverkningar

Lista med biverkningar i tabellform

Biverkningar observerade i kliniska studier och efter marknadsföring presenteras nedan.

Biverkningsfrekvensen definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar från en fransk observationell multicenterstudie efter marknadsföring inkluderas också i nedanstående tabell.

Från juni 1997 till mars 1998 deltog 18 franska transplantationscentra i en multicenterobservationsstudie efter marknadsföring (French Multicenter Post-marketing Surveillance Study) – 00PTF0.

Totalt deltog 240 patienter i denna prospektiva, enarmade, observationskohortstudie. Alla patienter fick Thymoglobuline som profylax mot akut avstötning efter njurtransplantation.

Biverkningar som bedömts förknippas med Thymoglobuline och som observerats i kliniska studier och efter marknadsföring presenteras nedan.	
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Mycket vanliga: <i>lymfopeni, neutropeni, trombocytopeni, anemi</i> Vanliga: <i>febril neutropeni</i>
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga: <i>Diarré, dysfagi, illamående, kräkning</i>
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Mycket vanliga: <i>feber</i> Vanliga: <i>frossa</i> Mindre vanliga: <i>infusionsrelaterade reaktioner*</i>
<i>Lever och gallvägar</i>	Vanliga: <i>förhöjda transaminasvärden*</i> Mindre vanliga: <i>hepatocellulär skada, levertoxicitet, leversvikt*</i> Ingen känd frekvens: <i>hyperbilirubinemi</i>
<i>Immunsystemet</i>	Mindre vanliga: <i>serumsjuka*, cytokinfrisättningsyndrom (CRS)*, anafylaktisk reaktion</i>
<i>Infektioner och infestationer</i>	Mycket vanliga: <i>infektion (inklusive reaktivering av infektion)</i> Vanliga: <i>sepsis</i>
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Vanliga: <i>myalgi</i>
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</i>	Vanliga: <i>malignitet, lymfom (vilka kan vara viralt medierade), maligna neoplasier (solida tumörer)</i> Mindre vanliga: <i>lymfoproliferativa sjukdomar</i>
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Vanliga: <i>dyspné</i>
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga: <i>klåda, hudutslag</i>
<i>Blodkärl</i>	Vanliga: <i>hypotoni</i>

*=se nedan

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner kan inträffa vid administrering av Thymoglobuline efter den första eller andra dosen under en Thymoglobuline-behandlingskur. Kliniska manifestationer av infusionsrelaterade reaktioner har inkluderat några av följande tecken och symtom: feber, frossa, dyspné, illamående/kräkning, diarré, hypotoni eller hypertoni, allmän sjukdomskänsla, hudutslag, urtikaria och/eller huvudvärk.

Infusionsrelaterade reaktioner i samband med Thymoglobuline är vanligen milda och övergående och hanteras genom minskade infusionshastigheter och/eller läkemedel (se avsnitt 4.4). Allvarliga, och i mycket sällsynta fall dödliga anafylaktiska reaktioner har rapporterats (se avsnitt 4.4). Dessa reaktioner med dödlig utgång inträffade hos patienter som inte fick adrenalin i samband med reaktionen.

Infusionsrelaterade reaktioner förenliga med CRS har rapporterats (se avsnitt 4.4). Allvarligt och potentiellt livshotande CRS har rapporterats i sällsynta fall. Efter godkännandet har allvarligt CRS med samtidig kardiorespiratorisk dysfunktion (inklusive hypotoni, chocklunga [acute respiratory distress syndrome, ARDS], lungödem, hjärtinfarkt, takykardi och/eller dödsfall) rapporterats.

Under uppföljning efter godkännandet har reaktioner, såsom feber, hudutslag, nässelutslag, artralgi och/eller myalgi, vilka tyder på eventuell serumsjuka, rapporterats. Serumsjuka tenderar att uppkomma 5 till 15 dagar

efter det att Thymoglobuline-terapin inletts. Symtomen är vanligtvis självbegränsande eller går snabbt över med kortikosteroidbehandling.

Lokala biverkningar såsom smärta vid infusionsstället och perifer tromboflebit har också rapporterats.

Lever och gallvägar

Kortvariga, övergående förhöjningar av transaminasnivåerna utan några kliniska tecken eller symtom har även rapporterats under administrering av Thymoglobuline. Fall av leversvikt har rapporterats sekundärt till allergisk hepatit och reaktivering av hepatit hos patienter med blodsjukdom och/eller stamcellstransplantat som förväxlingsfaktorer.

Biverkningar på grund av immunsuppression

Infektioner, reaktivering av infektion, febril neuropeni och sepsis har rapporterats efter administration av Thymoglobuline i kombination med flera andra immunsuppressiva medel. I sällsynta fall har dessa infektioner haft dödlig utgång (se avsnitt 4.4). I sällsynta fall har maligniteter, såsom lymfoproliferativa tillstånd och andra lymfom (som kan orsakas av virus) såväl som solida tumörer rapporterats. Dessa tillstånd har ibland associerats med dödlig utgång (se avsnitt 4.4). Dessa biverkningar sågs alltid i samband med att flera immunsuppressiva medel kombinerats.

För säkerhet avseende infektiösa agens, se avsnitt 4.4.

Pediatrik population

Tillgängliga data är i dagsläget begränsade. Tillgänglig information tyder på att säkerhetsprofilen för Thymoglobuline hos pediatrika patienter väsentligen inte skiljer sig från den hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet, Biverkningsregistret PB 55, 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Oavsiktlig överdosering kan orsaka leukopeni (inklusive lymfopeni och neutropeni) och trombocytopeni. Dessa effekter är reversibla efter dosjustering eller utsättande av behandling (se avsnitt 4.2). Det finns ingen antagonist.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA04.

Kanin-anti-humant tymocyt-immunglobulin är ett selektivt immunsuppressivt medel (verkar på T-lymfocyter).

Minskning av lymfocytantalet utgör troligen den primära mekanismen för immunsuppressionen som induceras av kanin-anti-humant tymocyt-immunglobulin.

Thymoglobuline känner igen de flesta molekyler som ingår i T-cellsaktiveringskaskaden under transplantatavstötning såsom CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR och HLA klass I.

T-celler elimineras från cirkulationen genom komplementberoende lys och även Fc-beroende opsoniseringsmekanism medierad av monocyt- och fagocytsystemet.

Förutom reduktionen av antalet T-celler har Thymoglobuline även andra effekter på lymfocytfunktionen, associerade med den immunsuppressiva aktiviteten.

In vitro, vid en koncentration av cirka 0,1 mg/ml, aktiverar Thymoglobuline T-celler och stimulerar deras proliferation (på samma sätt för subgrupperna CD⁴⁺ och CD⁸⁺) via syntes av IL-2 och IFN- γ och uttryck av CD25. Denna mitogena aktivitet involverar främst CD2-banan. Vid högre koncentrationer hämmar kanin-anti-humant tymocyt-immunoglobulin de proliferativa svaren från lymfocyter till andra mitogener med post-transkriptionell blockad av INF- γ - och CD25-syntes, men utan en sänkt IL-2-sekretion.

In vitro aktiverar inte Thymoglobuline B-celler.

Den låga risken för B-cellslymfom som observerats hos patienter som behandlats med Thymoglobuline kan förklaras genom följande mekanismer:

- ingen aktivering av B-celler med, som resultat, utebliven differentiering av plasmocyter
- antiproliferativ aktivitet mot B-celler och vissa lymfoblastoidea cellinjer.

Under immunsuppressiv behandling i samband med organtransplantation får patienter som behandlas med kanin-anti-humant tymocyt-immunoglobulin en uttalad lymfopeni (definierad som reduktion med mer än 50 % jämfört med baslinjevärdet) så tidigt som 1 dag efter behandlingens start. Lymfopenin kvarstår under hela behandlingen och efter kuren. I genomsnitt återfår ungefär 40 % av patienterna mer än 50 % av det initiala lymfocytantalet efter 3 månader.

Övervakning av lymfocytsubgrupperna (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD19 och CD25) har bekräftat den breda av T-cellsspecificiteten för Thymoglobuline. Det absoluta cellantalet i alla subgrupper utom B-lymfocyter och monocyter sjunker markant (med över 85 % för CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD56 och CD57). Vid behandlingens start sjunker monocytantalet mindre markant.

B-lymfocytantalet är nästan opåverkat. De flesta subgrupper har återgått till mer än 50 % av sitt initiala antal inom två månader. CD4-cellförlusten är mycket långvarig och kvarstår i 6 månader, resulterande i en inversion av kvoten CD4/CD8.

Pediatrik population

Flera rapporter rörande användning av Thymoglobuline hos barn har publicerats. Dessa rapporter avspeglar den breda kliniska erfarenheten av detta läkemedel hos pediatrika patienter och tyder på att säkerhets- och effektprofilen hos pediatrika patienter inte väsentligen skiljer sig från den som ses hos vuxna.

Det råder emellertid ingen klar konsensus avseende dosering till barn. Som hos vuxna är doseringen beroende av indikationen, administrerings sättet samt kombinationen med andra immunsuppressiva medel. Detta ska beaktas av läkare innan beslut om lämplig dosering till barn fattas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter den första infusionen av 1,25 mg/kg av Thymoglobuline (till mottagare av en transplanterad njure), erhålls serumnivåer av kanin-IgG på mellan 10 och 40 μ g/ml. Serumnivåerna sjunker stadigt fram till följande infusion med en beräknad elimineringshalveringstid på 2–3 dagar.

Dalnivåerna av kanin-IgG stiger progressivt för att nå 20 till 170 μ g/ml i slutet av en 11-dagars behandlingskur. En gradvis nedgång observeras efter avslutad behandling med kanin-anti-humant tymocyt-immunoglobulin. Kanin-IgG kan dock fortfarande detekteras hos 80 % av patienterna efter 2 månader

Signifikant immunisering mot kanin-IgG observeras hos cirka 40 % av patienterna. I de flesta fall utvecklas immunisering inom de första 15 dagarna efter behandlingens inledning. Patienter som uppvisar immunisering har en snabbare nedgång av dalnivåerna för kanin-IgG.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende toxicitet vid enstaka eller upprepad dos visade inte några särskilda risker för människa.

Inga studier av mutagenicitet, reproduktion eller gentoxicitet har utförts med Thymoglobuline.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycin
Natriumklorid
Mannitol

6.2 Inkompatibiliteter

En interaktionsstudie har visat att en kombination av Thymoglobuline, heparin och hydrokortison fälls ut i en glukosinfusionslösning, och därför rekommenderas den inte. Eftersom inga andra interaktionsstudier har gjorts, får läkemedlet inte blandas i samma infusion med andra läkemedel, särskilt lipidlösningar.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Omedelbar användning efter spädning rekommenderas för att förhindra mikrobiell kontamination. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstiderna och -förhållandena för brukslösningen användarens ansvar och bör normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte rekonstitution och spädning har ägt rum i kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

En temperaturförhöjning till högst 25 °C under transport under tre dagar förändrar inte läkemedlets egenskaper.

För förvaringsanvisningar för rekonstituerad produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver i en injektionsflaska (typ I-glas) med en propp (klorbutyl) - kartong med en flaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekonstituera pulvret med 5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor för att få fram en lösning innehållande 5 mg protein per ml. Lösningen är klar eller lätt opalskimrande. Rekonstituerad produkt ska besiktigas avseende partiklar och missfärgning. Om några partiklar skulle vara kvar, fortsätt att försiktigt rotera injektionsflaskan tills inga partiklar syns. Om det finns partiklar kvar ska injektionsflaskan kasseras. Omedelbar användning av rekonstituerad produkt rekommenderas. Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk. Beroende på den dagliga dosen kan man behöva rekonstituera flera injektionsflaskor med Thymoglobuline-pulver. Fastställ hur många injektionsflaskor som behövs och avrunda upp till närmaste injektionsflaska. För att undvika oavsiktlig administrering av partiklar från rekonstitution rekommenderas att Thymoglobuline administreras genom ett 0,2 µm inline-filter. Den dagliga dosen späds i en infusionslösning (natriumklorid 9 mg/ml [0,9 %] injektionsvätska, lösning eller 5 % glukos) så att en total infusionsvolym erhålls på 50 till 500 ml (vanligtvis 50 ml/injektionsflaska).

Produkten bör administreras samma dag.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Genzyme Europe B.V.
Paasheuwelweg 25

1105 BP Amsterdam
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12474

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.1.1998

Datum för den senaste förnyelsen: 31.3.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.11.2020