

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Thymoglobuline 25 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 25 mg kunićjeg imunoglobulina protiv ljudskih timocita.
1 ml rekonstituirane otopine sadrži 5 mg kunićjeg imunoglobulina protiv ljudskih timocita.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna bočica od 10 ml sadrži 0,171 mmol natrija, odnosno 4 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.
Prašak je bijele do krem boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Imunosupresija pri transplantaciji solidnih organa:

- prevencija odbacivanja presatka nakon transplantacije bubrega
- terapija pri odbacivanju presatka nakon transplantacije bubrega, u slučaju rezistencije na steroide
- prevencija odbacivanja presatka nakon transplantacije srca.

Thymoglobuline se uglavnom primjenjuje u kombinaciji s drugim imunosupresivima.

4.2. Doziranje i način primjene

Thymoglobuline se uvijek mora primjenjivati pod strogim medicinskim nadzorom, a njegovu primjenu mora indicirati liječnik s iskustvom u primjeni imunosupresiva.

Doziranje

Doziranje ovisi o indikaciji, režimu primjene i kombinaciji s drugim imunosupresivima.

Sljedeće doze mogu se upotrijebiti kao referentne vrijednosti. Liječenje se može obustaviti bez postupnog smanjivanja doze.

Imunosupresija pri transplantaciji solidnih organa

Odrasli

Prevenција odbacivanja presatka

1 do 1,5 mg/kg/dan tijekom 3 do 9 dana nakon transplantacije bubrega, što odgovara kumulativnoj dozi od 3 do 13,5 mg/kg.

1 do 2,5 mg/kg/dan tijekom 3 do 5 dana nakon transplantacije srca, što odgovara kumulativnoj dozi od 3 do 12,5 mg/kg.

Terapija odbacivanja presatka pri rezistenciji na steroide

1,5 mg/kg/dan tijekom 7 do 14 dana nakon transplantacije bubrega, što odgovara kumulativnoj dozi od 10,5 do 21 mg/kg.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8. i 5.1., ali ne mogu biti preporuka za doziranje. Dostupne informacije ukazuju na to da pedijatrijski bolesnici ne zahtijevaju dozu različitu od one za odrasle bolesnike.

Stariji bolesnici

Preporuke za doziranje u starijih bolesnika iste su kao i u odraslih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

S obzirom na farmakokinetiku i metabolizam nije potrebna prilagodba doze bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre i/ili bubrega.

Pretili bolesnici

Pretilim bolesnicima doziranje je potrebno odrediti prema idealnoj, a ne stvarnoj tjelesnoj masi.

Način primjene

S obzirom na terapijski režim, Thymoglobuline se obično primjenjuje kombiniran s više imunosupresiva.

Prije infuzije kunićjeg imunoglobulina protiv ljudskih timocita preporučuje se primijeniti premedikaciju intravenskim kortikosteroidima i antihistaminicima. Antipiretici (npr. paracetamol) također mogu povećati podnošljivost početne infuzije.

Kunićji imunoglobulin protiv ljudskih timocita injicira se nakon razrjeđivanja u izotoničnoj otopini 0,9%-tnog natrijevog klorida ili 5%-tne glukoze. Nakon rekonstituiranja pregledajte otopinu i provjerite sadrži li krute čestice. Kako biste izbjegli nenamjernu primjenu krutih čestica nakon rekonstitucije, preporučuje se primjena lijeka Thymoglobuline s pomoću 0.22 µm *in-line* filtra.

Polako ubrizgati u visokoprotočnu venu. Prilagoditi brzinu infuzije tako da ukupno trajanje infuzije ne bude kraće od 6 sati. Vidjeti dijelove 4.4. i 4.8. koji sadrže savjete o postupanju u slučaju bilo kakvih nuspojava vezanih uz infuziju.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- aktivne akutne ili kronične infekcije koje bi kontraindicirale bilo kakvu dodatnu imunosupresiju.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Thymoglobuline se mora primjenjivati pod strogim medicinskim nadzorom u bolnici i isključivo prema uputama liječnika s iskustvom u liječenju imunosupresivima u transplantiranih bolesnika. Bolesnici se moraju pažljivo motriti tijekom infuzije. Naročita se pažnja mora obratiti praćenju bolesnika zbog moguće pojave simptoma anafilaktičkog šoka. Pomno praćenje bolesnika mora se nastaviti tijekom infuzije i nakon završetka infuzije, sve do stabilizacije bolesnika.

Preporučuje se, prije primjene Thymoglobulina, utvrditi je li je bolesnik alergičan na kuničje proteine. Tijekom prvih dana liječenja mora biti na raspolaganju pripravno medicinsko osoblje, oprema i slično da bi se, ukoliko je potrebno, pružilo hitno liječenje.

Upozorenja

Imunološki posredovane reakcije

U rijetkim su slučajevima pri primjeni ovog lijeka prijavljene ozbiljne imunološki posredovane reakcije, anafilaksija ili teški sindrom oslobađanja citokina (engl. CRS - *cytokine release syndrome*).

Vrlo je rijetko prijavljena fatalna anafilaktična reakcija (vidjeti dio 4.8.). Ako nastupi anafilaktička reakcija, infuzija se mora odmah prekinuti i započeti odgovarajuće hitno liječenje. Oprema za hitnu terapiju anafilaktičkog šoka mora biti pripravna. Svaka daljnja primjena lijeka Thymoglobulina bolesniku s anamnezom anafilaksije na Thymoglobuline smije se provesti samo nakon ozbiljnog razmatranja.

Teške, akutne reakcije povezane s infuzijom (engl. IARs - *infusion - associated reactions*) sukladne su sindromu oslobađanja citokina koji se pripisuje oslobađanju citokina od strane aktiviranih monocita i limfocita. U rijetkim slučajevima te prijavljene reakcije povezane su s ozbiljnim kardiorespiratornim događajima i/ili smrću (vidjeti niže pod 'Mjere opreza' i dio 4.8.).

Infekcija

Thymoglobuline se rutinski primjenjuje u kombinaciji s drugim imunosupresivima. Nakon primjene Thymoglobulina u kombinaciji s više imunosupresiva prijavljene su infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne), reaktivacija infekcije (posebno CMV) i sepsa. U rijetkim slučajevima te su infekcije bile fatalne.

Jetrene bolesti

Thymoglobuline se mora primjenjivati uz poseban oprez u bolesnika s jetrenim bolestima jer može doći do pogoršanja postojećih poremećaja koagulacije. Preporučuje se pažljivo praćenje razine trombocita i koagulacijskih parametara.

Mjere opreza

Općenito

Prikladno doziranje lijeka Thymoglobulina razlikuje se od doziranja drugih antitimocitnih globulinskih (ATG) lijekova jer se sastav i koncentracije proteina razlikuju prema izvoru primijenjenog ATG lijeka. Liječnici stoga moraju biti pažljivi i provjeriti je li propisana doza primjerena ATG lijeku koji se primjenjuje.

Thymoglobuline se mora primjenjivati pod strogim medicinskim nadzorom u bolnici. Bolesnici se moraju pažljivo motriti tijekom infuzije i određeno vrijeme nakon završetka infuzije, sve do stabilizacije bolesnika. Strogo pridržavanje preporučene doze i vremena infuzije može smanjiti incidenciju i težinu reakcija povezanih s infuzijom. Osim toga, smanjenjem brzine infuzije mnoge takve nuspojave mogu se svesti na najmanju moguću mjeru. Premedikacija antipireticima, kortikosteroidima i/ili antihistaminicima može smanjiti i incidenciju i težinu tih nuspojava.

Veća brzina infuzije povezana je sa slučajevima razvoja sindroma oslobađanja citokina. U rijetkim slučajevima teški sindrom oslobađanja citokina može biti fatalan.

Hematološki učinci

Utvrđene su trombocitopenija i/ili leukopenija (uključujući limfopeniju i neutropeniju), koje su reverzibilne nakon prilagodbe doze. Kad trombocitopenija i/ili leukopenija nisu dio podležće bolesti ili povezane sa stanjem za koje se primjenjuje Thymoglobuline, predlažu se sljedeća smanjenja doze:

- smanjenje doze mora se razmotriti ako je broj trombocita između 50 000 i 75 000 stanica/mm³ ili ako je broj leukocita između 2 000 i 3 000 stanica/mm³

- potrebno je razmotriti prekid terapije Thymoglobulineom ako nastupi perzistentna i teška trombocitopenija ($<50\ 000$ stanica/ mm^3) ili ako se razvije leukopenija ($<2\ 000$ stanica/ mm^3).

Broj leukocita i trombocita potrebno je pratiti tijekom terapije lijekom Thymoglobuline i nakon nje. Bolesnici s teškom neutropeničnom aplastičnom anemijom zahtijevaju vrlo pažljivo praćenje, odgovarajuću profilaksu i liječenje vrućice i infekcija te odgovarajuću transfuzijsku potporu trombocita.

Infekcije

Infekcije, reaktivacija infekcije (posebno CMV) i sepsa prijavljene su nakon primjene Thymoglobuline u kombinaciji s više imunosupresiva. Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika i odgovarajuća antiinfekcijska profilaksa.

Maligna oboljenja

Primjena imunosupresiva, uključujući i Thymoglobuline, može povećati incidenciju malignih oboljenja, limfoma ili limfoproliferativnih poremećaja (koji mogu biti virusno posredovani). Ti događaji mogu ponekad imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.8.).

Rizik prijenosa infektivnih tvari

Pri proizvodnji lijeka Thymoglobuline koriste se stanice ljudske krvi (formaldehidom tretirani eritrociti) i stanice timusa. Uobičajene mjere prevencije infekcija koje pri primjeni lijekova proizvedenih korištenjem ljudskih stanica uključuju probir davatelja, probir pojedinačnih donacija i *pool*-ova plazme na specifične markere zaraznih bolesti te učinkovite proizvodne postupke inaktivacije/uklanjanja virusa. Unatoč tome, mogućnost prijenosa infektivnih tvari pri primjeni lijekova pripremljenih korištenjem ljudskih stanica ne može se potpuno isključiti. To se također odnosi i na nepoznate viruse ili novootkrivene viruse i druge patogene.

Mjere koje se primjenjuju za Thymoglobuline smatraju se učinkovitim za viruse s ovojnicom kao što su HIV, HBV i HCV, te za viruse bez ovojnice kao što su HAV i parvovirus B19.

Posebno se preporučuje kod svake primjene lijeka Thymoglobuline bolesniku zapisati serijski broj primijenjenog lijeka kako bi se održala veza između bolesnika i serije lijeka.

Posebne mjere opreza pri infuziji Thymoglobuline

Kao i pri svakoj infuziji, mogu nastupiti reakcije na mjestu primjene injekcije koje mogu uključivati bol, oticanje i eritem.

Preporučuje se primjenjivati Thymoglobuline intravenskom infuzijom u visokoprotlačnu venu; međutim, može se primjenjivati i kroz perifernu venu. Kad se Thymoglobuline primjenjuje kroz perifernu venu, istodobna primjena heparina i hidrokortizona u infuzijskoj otopini 0,9%-tnog natrijevog klorida može svesti na najmanju mjeru mogućnost površinskog tromboflebitisa i duboke venske tromboze.

Primijećeno je da kombinacija lijeka Thymoglobuline, heparina i hidrokortizona u infuzijskoj otopini dekstroze dovodi do nastanka taloga, te se ne preporučuje (vidjeti dio 6.2.).

Imunizacija

Sigurnost imunizacije oslabljenim živim cjepivima nakon terapije lijekom Thymoglobuline nije ispitivana. Stoga se imunizacija oslabljenim živim cjepivima ne preporučuje u bolesnika koji su nedavno primili Thymoglobuline.

Thymoglobulin sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 4 mg natrija po bočici što odgovara 0,2% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog proizvoda trebaju biti jasno zabilježeni.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Nisu vjerojatne interakcije s hranom i pićem.

Nije se pokazalo da Thymoglobuline utječe na rutinske kliničke laboratorijske pretrage u kojima se upotrebljavaju imunoglobulini. Ipak, Thymoglobuline može izazvati stvaranje ljudskih protutijela na kuniće, koja mogu interferirati u imunološkim ispitivanjima/određivanjima s kunićjim protutijelima, u križnoj podudarnosti ili ispitivanju/određivanju citotoksičnosti protutijela ispitivanog seruma, reaktivnih na specifične antigene panela testnih stanica davatelja (panel-reactive antibody cytotoxicity assays - PRA). Thymoglobuline može interferirati u ELISA ispitivanjima.

Vidjeti također dio 6.2.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Reprodukcijiska ispitivanja na životinjama nisu provedena s lijekom Thymoglobuline. Nije poznato može li Thymoglobuline utjecati na sposobnost razmnožavanja.

Trudnoća

Reprodukcijiska ispitivanja na životinjama nisu provedena s lijekom Thymoglobuline. Nije poznato može li Thymoglobuline naškoditi fetusu. Thymoglobuline se smije davati trudnicama samo ako je to nedvojbeno nužno. Utjecaj lijeka Thymoglobuline na trudove ili porod nije ispitivan.

Dojenje

Primjena lijeka Thymoglobuline nije ispitivana u dojilja. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. No budući da se drugi imunoglobulini izlučuju u majčino mlijeko, dojenje se mora prekinuti tijekom terapije lijekom Thymoglobuline.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Uzimajući u obzir moguće nuspojave tijekom razdoblja primjene lijeka Thymoglobuline, a posebno sindroma oslobađanja citokina, preporučuje se da bolesnici ne voze i ne upravljaju strojevima.

4.8. Nuspojave

Tablični popis nuspojava

U nastavku se navode nuspojave primijećene u kliničkim ispitivanjima i prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalost nuspojava definira se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

U sljedeću tablicu uključene su i nuspojave iz francuskog multicentričnog ispitivanja praćenja nakon stavljanja lijeka u promet. Od lipnja 1997. do ožujka 1998., 18 francuskih centara za transplantaciju sudjelovalo je u multicentričnom ispitivanju praćenja nakon stavljanja lijeka u promet (00PTF0). U tom prospektivnom, opservacijskom, kohortnom ispitivanju s jednom skupinom, sudjelovalo je ukupno 240

bolesnika. Svi su bolesnici primali Thymoglobuline kao profilaksu akutnog odbacivanja presatka nakon transplantacije bubrega.

Nuspojave za koje se smatra da su povezane s Thymoglobulineom prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<i>Vrlo često:</i> limfopenija, neutropenija, trombocitopenija, anemija <i>Često:</i> febrilna neutropenija
Poremećaji probavnog sustava	<i>Često:</i> dijareja, disfagija, mučnina, povraćanje
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>Vrlo često:</i> vrućica <i>Često:</i> drhtanje <i>Manje često:</i> reakcije povezane s infuzijom*
Poremećaji jetre i žuči	<i>Često:</i> povišene razine transaminaza* <i>Manje često:</i> oštećenje jetrenih stanica, hepatotoksičnost, zatajenje jetre* <i>Nepoznato:</i> hiperbilirubinemija
Poremećaji imunološkog sustava	<i>Manje često:</i> serumska bolest*, sindrom oslobađanja citokina*, anafilaktička reakcija
Infekcije i infestacije	<i>Vrlo često:</i> infekcija (uključujući reaktivaciju infekcije) <i>Često:</i> sepsa
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<i>Često:</i> mialgija
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	<i>Često:</i> zloćudne bolesti, limfomi (koji mogu biti virusno posredovani), zloćudne novotvorine (solidni tumori) <i>Manje često:</i> limfoproliferativni poremećaj
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<i>Često:</i> dispneja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Često:</i> pruritus, egzantem

Krvožilni poremećaji	Često: hipotenzija
-----------------------------	--------------------

* vidjeti u nastavku

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom i poremećaji imunološkog sustava

Reakcije povezane s infuzijom mogu nastupiti nakon primjene Thymoglobulina, a moguće su već nakon prve ili druge doze. Kliničke manifestacije reakcija povezanih s infuzijom obuhvaćaju neke od sljedećih znakova i simptoma: vrućica, zimica/tresavica, dispneja, mučnina/povraćanje, dijareja, hipotenzija ili hipertenzija, malaksalost, osip, urtikarija i/ili glavobolja. Reakcije povezane s infuzijom Thymoglobulina obično su blage i prolazne i zbrinjavaju se smanjenjem brzine infuzije i/ili s lijekovima. Prijavljene su ozbiljne, a u vrlo rijetkim slučajevima i fatalne anafilaktičke reakcije (vidjeti dio 4.4.). Te fatalne reakcije nastupile su u bolesnika koji nisu dobili adrenalin tijekom događaja.

Prijavljene su reakcije povezane s infuzijom sukladne **sindromu oslobađanja citokina** (CRS). Rijetko je prijavljen teški i potencijalno po život opasan sindrom oslobađanja citokina. Prijave teškog sindroma oslobađanja citokina nakon stavljanja lijeka u promet bile su povezane s kardiorespiratornom disfunkcijom (uključujući hipotenziju, ARDS, plućni edem, infarkt miokarda, tahikardiju i/ili smrt).

Poremećaji jetre i žuči

Tijekom primjene lijeka Thymoglobulina prijavljena su i prolazna povišenja razine transaminaza bez ikakvih kliničkih znakova ili simptoma.

U bolesnika s hematološkom bolešću i/ili presatkom matičnih stanica kao zbunjujućim (engl. *confounding*) faktorima prijavljeni su slučajevi zatajenja jetre kao posljedice alergijskog hepatitisa i reaktivacije hepatitisa.

Serumska bolest

Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su reakcije poput vrućice, osipa, urtikarije, artralgijske i/ili mijalgije, što je ukazivalo na moguću serumsku bolest. Serumska bolest obično nastupa 5 do 15 dana nakon početka terapije Thymoglobulinom. Simptomi su obično ograničeni ili se brzo rješavaju terapijom kortikosteroidima.

Nuspojave zbog imunosupresije

Nakon primjene Thymoglobulina u kombinaciji s više imunosupresiva prijavljene su infekcije, reaktivacija infekcije, febrilna neutropenija i sepsa. U rijetkim su slučajevima te infekcije imale smrtni ishod. Prijavljena su maligna oboljenja koja su uključivala, ali nisu bila ograničena na limfoproliferativne poremećaje (engl. LPD - *lymphoproliferative disorders*) i druge limfome (koji mogu biti virusno posredovani) kao i solidne tumore. Ti događaji mogu ponekad imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.4.). Navedene nuspojave su uvijek bile povezane s kombiniranom primjenom više imunosupresiva.

Za sigurnosne informacije vezane za prijenosne uzročnike infekcija, vidjeti dio 4.4.

Pedijatrijska populacija

Trenutno dostupni podaci su ograničeni. Dostupne informacije ukazuju da se sigurnosni profil lijeka Thymoglobulina u pedijatrijskih bolesnika ne razlikuje značajno od onog u odraslim bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Nenamjerno predoziranje može inducirati leukopeniju (uključujući limfopeniju i neutropeniju) i trombocitopeniju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA04

Mehanizam djelovanja

Kunićji globulin protiv ljudskih timocita selektivna je imunosupresivna tvar (koja uglavnom djeluje na T-limfocite). Smanjenje broja limfocita vjerojatno predstavlja primarni mehanizam imunosupresije inducirane kunićjim globulinom protiv ljudskih timocita. To smanjenje je i periferno i centralno; smanjenje broja perifernih limfocita može se otkriti već 24 sata nakon prve infuzije. Broj limfocita počinje se povećavati odmah nakon prestanka primjene lijeka Thymoglobuline.

Pokazalo se da to smanjenje broja limfocita nastupa *in vitro* s pomoću niza različitih mehanizama (npr. apoptoza, komplement-ovisna liza i citotoksičnost ovisna o antitijelima). Točni mehanizmi koji se događaju *in vivo* još uvijek nisu utvrđeni.

Osim smanjivanja broja T-stanica, Thymoglobuline utječe i na dendritične stanice (uzrokujući apoptozu) i na B-stanice. *In vitro*, Thymoglobuline ne aktivira B-stanice. Antiproliferativna aktivnost protiv B-stanica i nekih limfoblastoidnih staničnih linija pokazana je i *in vitro*. Taj učinak mogao bi djelomično štititi i od razvoja PTLD.

Thymoglobuline djeluje i protiv niza epitopa stanične površine (npr. CD3, CD7, CD8, CD19, CD20, CD32, CD28), vežući se za njih i uzrokujući negativnu modulaciju. Ciljani epitopi obuhvaćaju one uključene u imunološki odgovor, u apoptozu, te u provođenje signala, a obuhvaćaju epitope B-stanica i T-stanica. Thymoglobuline, posebno, djeluje protiv molekula stanične adhezije leukocita i endotelnih stanica (npr. CD11a, CD18, CD11b, CD44, CD54, LPAM 1), što se u ispitivanjima na životinjama pokazalo kao smanjenje opsega kretanja leukocita prema endotelu. Efektorske stanice tako ne mogu migrirati kroz endotel do presatka. Taj učinak, teorijski, može smanjiti ozljedu ishemijske reperfuzije omogućavanjem boljeg protoka kroz mikrocirkulaciju.

Kombinacija smanjenja broja T-stanica i negativne modulacije molekula adhezije dovodi do utjecaja na više putova kojima nastupa odbacivanje.

Pedijatrijska populacija

Objavljeno je više izvješća vezanih uz upotrebu lijeka Thymoglobuline u djece. Ta izvješća odražavaju široko kliničko iskustvo s ovim lijekom u pedijatrijskih bolesnika i ukazuju na to da se profil sigurnosti i djelotvornosti primjene u pedijatrijskih bolesnika ne razlikuju značajno od odraslih. Međutim, ne postoji jasan konsenzus vezan za doziranje u pedijatriji. Kao i u odraslih, doziranje u pedijatriji ovisi o indikaciji, režimu davanja te kombinaciji s drugim imunosupresivima. To liječnik treba uzeti u obzir prije donošenja odluke o odgovarajućem doziranju u pedijatrijskoj populaciji.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nakon prve infuzije 1,25 mg/kg lijeka Thymoglobuline (primateljima transplantiranog bubrega) dobivena je ukupna serumska razina IgG kunića između 10 i 40 µg/ml. Serumska razina postupno se smanjuje do sljedeće infuzije s procijenjenim poluvijekom eliminacije od 2–3 dana. Pokazalo se da postoji odnos između primijenjene doze i ukupne razine lijeka Thymoglobuline.

Najniže vrijednosti IgG kunića postupno se povećavaju i dostižu 20 do 170 µg/ml na kraju 11-dnevne terapije. Postupno smanjivanje primjećuje se nakon prekida terapije kunićjim globulinom protiv ljudskih

timocita. Ukupni IgG kunića i dalje se, međutim, može otkriti kod 81% bolesnika nakon 2 mjeseca. Aktivni Thymoglobuline (tj. IgG koji se može vezati s ljudskim limfocitima i koji uzrokuje željene imunološke učinke) ima manje primjetan odnos s primijenjenom dozom, te brže nestaje iz cirkulacije, pri čemu samo 12% bolesnika ima aktivne razine lijeka Thymoglobuline koje se mogu otkriti 90-og dana.

U približno 40 % bolesnika uočena je značajna imunizacija protiv IgG kunića. U većini slučajeva, imunizacija se razvija unutar prvih 15 dana nakon početka terapije. Bolesnici u kojih postoji imunizacija pokazuju brže opadanje ukupnih, ali ne i aktivnih, razina IgG kunića.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Zbog prirode i namjene lijeka nisu provedena neklinička ispitivanja mutagenosti, genotoksičnosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

glicin
natrijev klorid
manitol (E421)
može sadržavati ostatke polisorbata iz proizvodnog procesa

6.2. Inkompatibilnosti

Temeljem jednog ispitivanja kompatibilnosti (Trissel LA., 2003; Am J Health Syst Pharm), kombinacija Thymoglobulina, heparina i hidrokortizona u infuzijskoj otopini dekstroze ne preporučuje se jer je primijećen talog.

Zbog nedostatka dodatnih ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima u istoj infuziji.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

Rok valjanosti nakon rekonstitucije:

Kemijska i fizička stabilnost rekonstituiranog lijeka dokazana je do 72 sata na $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

S mikrobiološkog stanovišta, rekonstituirani lijek treba odmah upotrijebiti, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/otapanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije.

Ako se rekonstituirani lijek ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Ne zamrzavati.

Tijekom transporta porast temperature do 25°C kroz 3 dana neće promijeniti karakteristike lijeka.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.6. Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak u bočici (staklo tipa I) zatvorenoj čepom (klorobutil). Svako pakiranje sadrži jednu bočicu od 10 ml.

6.7. Posebne mjere za zbrinjavanja i druga rukovanja lijekom

Rekonstituirati prašak s 5 ml sterilne vode za injekcije da bi se dobila otopina koja sadrži 5 mg proteina po ml. Otopina je bistra ili blago opalescentna i bezbojna ili blijedo žuta. Rekonstituirani lijek treba vizualno pregledati i potvrditi da ne sadrži krute čestice i da nije promijenio boju. Nastaviti blago okretati bočicu dokle god su krute čestice vidljive. Ako su krute čestice i dalje prisutne u otopini, uklonite bočicu. Preporučuje se upotrijebiti rekonstituirani lijek odmah. Jedna bočica namijenjena je isključivo za jednokratnu primjenu. Ovisno o dnevnoj dozi može biti potrebno rekonstituirati nekoliko bočica Thymoglobuline praška. Odredite broj bočica potreban za uporabu i zaokružite njihov broj. Kako biste izbjegli nenamjernu primjenu krutih čestica nakon rekonstitucije, preporučuje se primjena Thymoglobulina s pomoću 0,22 µm *in-line* filtra.

Dnevna doza razrjeđuje se infuzijskom otopinom (otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) ili 5%-tne glukoze) do ukupnog infuzijskog volumena od 50 do 500 ml (obično 50 ml/bočica).

Razrijeđeni lijek treba primijeniti odmah.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-671425021

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

26.09.2008./13.03.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01. rujna 2023.