

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Thymoglobuline, 25 mg infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 25 mg küüliku anti-T-lümfotsüütset immunoglobuliini (ATG).
Pärast valmistamist 5 ml süsteveega sisaldab lahus 5 mg küüliku-ATG/ml (kontsentraati).
INN. Immunoglobulinum anti-thymocyticum ex cuniculi ad usum humanum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber.

Thymoglobuline on kreemikasvalge lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Transplantaadi äratõukereaktsioonide vältimine ja ravi.

Ägeda transplantaat-peremehe vastu haiguse (GvHD) ravi, mis ei allu steroididele.

Verelooma tüvirakkude siirdamisest tingitud ägeda ja kroonilise transplantaat-peremehe vastu haiguse profülaktika.

Aplastilise aneemia ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annustamine sõltub näidustusest, manustamisskeemist ning võimalikust kombinatsioonist muude immunosupressiivsete ainetega. Abivahendina võib kasutada järgnevalt toodud annustamisskeeme.

Ravi saab katkestada ilma ravi järk-järgulise lõpetamiseta.

Immunosupressioon transplantatsiooni korral

- *Transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimine:*

1 kuni 1,5 mg/kg/päevas 2 kuni 9 päeva neeru-, pankrease- või maksatransplantaadi korral;

kumulatiivne annus on 2...13,5 mg/kg

1 kuni 1,5 mg/kg/päevas 2 kuni 5 päeva südamentransplantaadi korral; kumulatiivne annus on 2...7,5 mg/kg

- *Transplantaadi äratõukereaktsiooni ravi:*

1,5 mg/kg/päevas 3 kuni 14 päeva; kumulatiivne annus on 4,5 kuni 21 mg/kg.

Ägeda transplantaat-peremehe vastu haiguse (GvHD) ravi, mis ei allu steroididele.

Annus tuleb määrata individuaalselt. Tavaline annus on 2...5 mg/kg/päevas 5 päeva.

Vereloome tüvirakkude siirdamisest tingitud ägeda ja kroonilise transplantaat-peremehe vastu haiguse profülaktika.

Mitte-HLA-identsetelt sugulasdoonoritelt või HLA-identsetelt mitte-sugulasdoonoritelt võetud kudede transplantatsiooni korral (luuüdi või perifeerse vere vereloome tüvirakud) on Thymoglobuline'i soovitatav esmane annus täiskasvanutele 2,5 mg/kg/päevas 4 päeva jooksul, mis lõppeb 2 päeva või 1 päev enne transplantatsiooni; kumulatiivne annus on 7,5...10 mg/kg.

Aplastiline aneemia

2,5...3,5 mg/kg/päevas 5 päeva, kumulatiivne annus on 12,5 kuni 17,5 mg/kg.

Thymoglobuline'i kasutamist aplastilise aneemia ravis pole kontrollitud kliiniliste uuringutega kindlaks tehtud.

Annuse kohandamine

Trombotsütopeenia ja/või leukopeenia (sh lümfopeenia ja neutropeenia) tekivad teadaolevalt ning on pärast annuse kohandamist pöörduvad. Kui trombotsütopeenia ja/või leukopeenia pole seotud kaasuva haiguse ega seisundiga, mille puhul Thymoglobuline'i manustatakse, on soovitatav annust reguleerida järgmiselt:

- annust tuleb vähendada, kui trombotsüütide arv on 50 000...75 000 rakku/mm³ või kui leukotsüütide arv on vahemikus 2000...3000 rakku/mm³;
- kaaluda tuleb Thymoglobuline'i ravi lõpetamist, kui tekib püsiv ja raske trombotsütopeenia (<50 000 rakku/mm³) või leukotsütopeenia (<2000 rakku/mm³).

Eripopulatsioonid

Lapsed

Praeguseks olemasolevaid andmeid on kirjeldatud lõikudes 4.8 ja 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda. Olemasolev teave viitab sellele, et lapsed ei vaja täiskasvanutest erinevat annustamist.

Manustamisviis

Küüliku anti-T-lümfotsüütset immunoglobuliini manustatakse tavaliselt raviskeemides kombinatsioonis mitme immunosupressandiga.

Enne küüliku anti-T-lümfotsüütse immunoglobuliini infusiooni tuleb manustada intravenoosselt kortikosteroide ning antihistamiine.

Valmislahus on läbipaistev või kergelt opalestseeruv.

Infundeerige aeglaselt suurde veeni. Reguleerige infusiooni kiirust nii, et infusiooni kogukestus oleks vähemalt 4 tundi.

Valmistamise ja lahjendamise kohta vt lõiku 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Aktiivsed või kroonilised infektsioonid, mis on vastunäidustuseks edasisele immunosupressioonile. Ülitundlikkus küülikuvalkude või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Thymoglobuline'i tuleb kasutada vaid range meditsiinilise järelevalve all haiglas ning infusiooni ajal tuleb patsiente hoolikalt jälgida.

Hoiatused

Immuunreaktsioonid

Harva on seoses Thymoglobuline'i kasutamisega teatatud rasketest immuunreaktsioonidest (nagu anafülaksia või raske tsütokiini vabastamise sündroom (*cytokine release syndrome*, CRS). Väga harva

on teatatud letaalse lõppega anafülaktilistest reaktsioonidest (vt lõiku 4.8). Anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb infusioon viivitamatult lõpetada ning rakendada vajalikku erakorralist ravi. Thymoglobuline'i edasist manustamist patsiendile, kellel on anamneesis anafülaksia Thymoglobuline'i suhtes, tohib kaaluda alles pärast hoolikat kaalumist.

Rasked, ägedate infusiooniga seotud reaktsioonid (acute infusion-associated reactions, IAR) on kooskõlas CRS-iga, mida omistatakse aktiveeritud mono- ja lümfotsüütidest vabanenud tsütokiinidele. Harva on need reaktsioonid olnud seotud raskete kardiorespiratoorsete sündmuste ja/või surmaga (vt allpool „Ettevaatusabinõud“ ja lõiku 4.8).

Infektsioon

Thymoglobuline'i kasutatakse tavaliselt kombineerituna teiste immunosupressantidega. Pärast Thymoglobuline'i manustamist koos mitmete immunosupressantidega on teatatud infektsioonidest (bakteriaalsed, seen-, viirus- ja protozoainfektsioonid), infektsiooni reaktiveerumisest (eriti tsütomegaloviiruse, CMV puhul) ning sepsisest. Harva on need infektsioonid olnud letaalsed.

Maksahaigused

Thymoglobuline'i manustamisel maksahaigusega patsientidele peab olema ettevaatlik, sest olemasolev hüübimishäire võib süveneda. Soovitav on hoolikalt jälgida trombotsüütide arvu ja hüübimisnäitajaid.

Thymoglobuline'i tuleb kasutada haiglas range arstliku järelevalve all. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida infusiooni ajal ja pärast infusiooni lõppemist kuni patsiendi seisund on stabiilne. Infusiooniga seotud kõrvaltoimete esinemissageduse ja raskusastme vähendamiseks tuleb järgida soovitatud annust ja infusiooniaega. Lisaks võib infusioonikiiruse aeglustamine vähendada mitmete kõrvaltoimete teket. Ka premedikatsioon antipüreetikumidega, kortikosteroididega ja/või antihistamiinikumidega võib vähendada kõrvaltoimete esinemissagedust ja raskusastet.

Ettevaatusabinõud

Üldiselt

Thymoglobuline'i annustamine erineb teiste antitümotsüütsete globuliinide (ATG) omast, kuna sõltuvalt kasutatud ATG-allikast võib preparaadil olla teistsugune koostis ja komponentide kontsentratsioonid. Arstid peavad seetõttu olema ettevaatlikud, et määratud annus oleks manustatava ATG-toote puhul õige.

Ägedate infusiooniga seotud reaktsioonide (IAR) esinemissagedust ja raskust võib vähendada annustamis- ja infundeerimissoovitustest range kinnipidamine. Lisaks võib infusioonikiiruse vähendamine IAR-e vähendada. Premedikatsioon antipüreetikumide, kortikosteroidide ja/või antihistamiinidega võib vähendada kõrvaltoimete esinemissagedust ja raskusastet.

Suurt infusioonikiirust on seostatud kõrvaltoimetega, mis vastavad tsütokiini vabastamise sündroomile (cytokine release syndrome, CRS). Harva võib raske CRS lõppeda surmaga.

Hematoloogilised toimed

Teatatud on trombotsütopeeniast ja/või leukopeeniast (sh lümfopeeniast ja neutropeeniast) ning need on pärast annuse korrigeerimist pöörduvad. Kui trombotsütopeenia ja/või leukopeenia pole seotud kaasuva haiguse ega seisundiga, mille puhul Thymoglobuline'i manustatakse, on soovitatav annust kohandada (vt lõiku 4.2).

Thymoglobuline'i ravi kestel ja pärast seda tuleb jälgida leukotsüütide ja trombotsüütide arvu.

Infektsioon

Pärast Thymoglobuline'i manustamist koos mitmete immunosupressantidega on teatatud infektsioonidest, infektsiooni reaktiveerumisest ning sepsisest. Soovitav on rakendada patsiendi hoolikat jälgimist ning sobivat infektsioonivastast ravi.

Pahaloomulised kasvaja

Immunosuppressantide, sh Thymoglobuline'i kasutamine võib suurendada pahaloomuliste kasvajate tekkesagedust, sh lümfoomi või lümfoproliferatiivsete haiguste (võivad olla viirustega ülekantud) juhte. Need haigused on mõnikord lõppenud surmaga (vt lõiku 4.8).

Infektsioonide edasikandmise risk

Thymoglobuline'i tootmisprotsessi käigus kasutatakse inimvere komponente (formaldehüüdiga töödeldud punaliblesid), samuti tüümuse rakke. Standardmeetmed inimverest toodetud meditsiinivahendite kasutamisest tingitud infektsioonide vältimiseks sisaldavad doonorite valikut, doonortoodete ja plasma skriinimist teatud infektsioonimarkerite suhtes ning viiruste inaktiveerimises/eemaldamises efektiivsete tootmisetappide lisamist. Vaatamata nendele meetmetele ei saa inimvere komponentidest toodetud ravimite manustamisel infektsioonide edasikandmisvõimalust täielikult välistada. See risk püsib ka tundmatute või äsjaavastatud viiruste ja patogeenide puhul.

Rakendatud meetmeid peetakse efektiivseks kestaga viiruste, nagu HIV, HBV ja HCV, puhul ning kestata HAVi puhul.

Rakendatud meetmetel võib kestata viiruste, nt parvoviirus B19 suhtes olla piiratud väärtus.

Erihoiatused Thymoglobuline'i infusiooni puhuks

Nagu iga infusiooni puhul, võivad tekkida infusioonikoha reaktsioonid, nagu valu, turse ja erüteem.

Thymoglobuline'i on soovitatav manustada suurde veeni, kuid seda võib manustada ka perifeerse veeni kaudu. Kui Thymoglobuline'i manustatakse perifeerse veeni kaudu, vähendab samaaegne hepariini ja hüdrokortisoon 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahuses pindmise tromboflebiidi ja süvaveeni tromboosi tekkeriski. Thymoglobuline'i, hepariini ja hüdrokortisooni kombinatsioon glükoosilahuses võib sadeneda ning seda pole soovitatav kasutada (vt lõiku 6.2).

Immuniseerimised

Nõrgestatud elusvaktsiinidega immuniseerimise ohutust pärast Thymoglobuline'i ravi pole uuritud; seetõttu pole äsja Thymoglobuline'i ravi saanud patsientidele immuniseerimine nõrgestatud elusvaktsiinidega soovitatav (vt lõiku 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kombinatsioonid, mille puhul tuleb arvestada tugeva immunosupressiooni ja lümfoproliferatsiooni riskiga: tsüklosporiin, takroliimus, mükofenolaatmofetiil.

Nõrgestatud elusvaktsiinidega immuniseerimise ohutust pärast Thymoglobuline-ravi pole uuritud; seetõttu pole äsja Thymoglobuline'i ravi saanud patsientidele immuniseerimine nõrgestatud elusvaktsiinidega soovitatav.

Küüliku anti-T-lümfotsüütset immunoglobuliinid võivad põhjustada antikehade teket, mis reageerivad küüliku muude immunoglobuliinidega.

Pole täheldatud, et Thymoglobuline segaks tavapäraste kliiniliste laboriuuringute tulemusi. Siiski võib Thymoglobuline segada küüliku antikehadel põhinevaid immuunanalüüse ning ristreaktiivsete või paneelreaktiivseid antikehade tsütotoksilisi analüüse.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomuuringute andmed on ebapiisavad, et hinnata toimet rasedusele (vt lõiku 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Thymoglobuline'i ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see pole hädavajalik.

Imetamine

Pole teada, kas küüliku anti-T-lümfotsüütne immunoglobuliin eritub inimese rinnapiima. Kuna muud immunoglobuliinid erituvad inimese rinnapiima, tuleb Thymoglobuline'i ravi ajaks rinnaga toitmine katkestada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Thymoglobuline'i infusiooni ajal tekkivate võimalike kõrvaltoimete, eriti CRS-i tõttu on soovitatav, et Thymoglobuline'i ravi saavad patsiendid ei juhiks autot ega töötaks masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgselt teatatud kõrvaltoimed on loetletud allpool. Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud vastavalt konventsioonile järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimed Prantsusmaa turustamisjärgselt mitmekeskuselises jälgimisuuringust on lisatud allolevasse tabelisse.

Ajavahemikus juuni 1997 kuni märts 1998 osalesid Prantsusmaa siirdekeskused turustamisjärgses mitmekeskuselises jälgimisuuringus 00PTF0.

Tegemist oli prospektiivse, ühe jälgimiserühmaga, kohort-uuringuga, milles osales kokku 240 patsienti. Kõikidele patsientidele manustati Thymoglobuline'i neerusiirdamise järgselt ägeda äratõukereaktsiooni ennetamiseks.

Thymoglobuline'iga seotud kõrvaltoimed, millest on teatatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt	
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Väga sage: <i>lümfopeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia</i> Sage: <i>febriilne neutropeenia</i>
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage: <i>diarröa, düsfaagia, iiveldus, oksendamine</i>
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Väga sage: <i>palavik</i> Sage: <i>külmavärinad</i> Aeg-ajalt: <i>infusiooniga seotud reaktsioonid*</i>
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Sage: <i>transaminaaside aktiivsuse tõus*</i> Aeg-ajalt: <i>maksarakkude kahjustus, maksatoksilisus, maksapuudulikkus*</i> Teadmata: <i>hüperbilirubineemia</i>
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Aeg-ajalt: <i>seerumtõbi*, tsütokiinimürgistus*, anafülaktiline reaktsioon</i>
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Väga sage: <i>infektsioon (sh infektsiooni taasteke)</i> Sage: <i>sepsis</i>

<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Sage: müalgia
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sh tsüstid ja polüübid)</i>	Sage: pahaloomulised lümfoomid (võivad olla viirusliku päritoluga), pahaloomulised kasvajad (solliidtuumorid) Sage: lümfoproliferatiivne häire
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Sage: düspnoe
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage: sügelus, lööve
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Sage: hüpotensioon

*=vt allpool

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid võivad tekkida pärast Thymoglobuline'i manustamist ning juba pärast esimese või teise annuse manustamist. Infusiooniga seotud reaktsioonide kliinilised sümptomid on muuhulgas järgmised: palavik, külmavärinad, düspnoe, iiveldus/oksendamine, kõhulahtisus, hüpotensioon või hüpertensioon, jõuetus, lööve, urtikaaria ja/või peavalu. Thymoglobuline'i kasutamise korral esinenud infusiooniga seotud reaktsioonid on enamasti kerged ning mööduvad ja selle puhul piisab infusiooniiruse ja/või ravimite vähendamisest (vt lõiku 4.4). Kuid on teatatud ka rasketest ning väga harva letaalse lõppega anafülaktilistest reaktsioonidest (vt lõiku 4.4). Surmaga lõppenud juhtudel ei manustatud patsientidele reaktsiooni esinemise korral adrenaliini.

On teatatud CRS-ga seotud IAR-dest (vt lõiku 4.4). Harva on teatatud rasketest ning potentsiaalselt eluohtlikest CRS-dest. Raske CRS-i turustamisjärgseid juhte on seostatud kardiorespiratoorse düsfunktsiooniga (sh hüpotensioon, äge respiratoorse distressi sündroom (ARDS), kopsuturse, müokardiinfarkt, tahhükardia ja/või surm).

Turustamisjärgse jälgimise ajal täheldati palavikku, löövet, urtikaariat, liigesvalu ja/või müalgiat, mis võisid viidata seerumtõvele. Seerumtõbi tekib tavaliselt 5...15 päeva pärast Thymoglobuline'i ravi. Sümptomid on enamasti iselimeeruvad või leevenevad kiiresti kortikosteroidraviga.

On teatatud ka lokaalsetest kõrvaltoimetest infusioonikohal ning perifeersest tromboflebiidist.

Maksa ja sapiteede häired

Thymoglobuline'i manustamise ajal teatati lühiajalisest pöörduvast transaminaaside aktiivsuse suurenemisest, millega ei kaasnenud kliinilisi nähte ega sümptomeid. Patsientidel, kellel esines kaasvalt hematoloogiline haigus ja/või kellele oli siirdatud tüvirakke, teatati maksapuudulikkuse juhtudest teiseselt allergilise hepatiidi ja hepatiidi ägenemise järgselt.

Immunosupressioonist tingitud kõrvaltoimed

Pärast Thymoglobuline'i manustamist koos mitmete immunosupressantidega on teatatud infektsioonidest, infektsiooni reaktiveerumisest, febrilsest neutropeeniast ning sepsisest. Harvadel juhtudel on need kõrvaltoimed lõppenud surmaga (vt lõiku 4.4). Harva on teatatud pahaloomulistest kasvajatest, kuid mitte ainult lümfoproliferatiivsetest haigustest ja muudest lümfoomidest (võivad olla viirustega üle kantud), aga ka solliidtuumoritest. Nimetatud haigusjuhud on mõnikord lõppenud surmaga (vt lõiku 4.4). Neid kõrvaltoimeid seostati alati mitmete immunosupressantide kombineerimisega.

Lapsed

Præguseks teadaolevad andmed on vähesed. Olemasolev teave viitab sellele, et Thymoglobuline'i ohutusprofiil lastel ei erine fundamentaalselt täiskasvanutel täheldatust.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tahtmatu üleannustamine võib põhjustada leukopeeniat (sh lümfopeeniat ja neutropeeniat) ning trombotsütopeeniat. Need kõrvaltoimed on pöörduvad, kui annust kohandatakse või ravi peatatakse (vt lõiku 4.2). Antagonisti pole.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivsed immunosupressiivsed ained, ATC-kood. L04AA04

Küüliku antitümotsüütne immunoglobuliin on selektiivne immunosupressiivne aine (toimib T-lümfotsüütidesse).

Küüliku anti-T-lümfotsüütse immunoglobuliini peamiseks immunosupressiooni mehhanismiks on lümfotsüütide arvu langetamine.

Thymoglobuline tunneb ära enamiku molekule, mis on seotud T-rakkude kaskaadi aktiveerimisega transplantaadi äratõukereaktsiooni korral: CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR ja HLA klass I.

T-rakud kõrvaldatakse ringest komplemendist sõltuva lüüsi teel, samuti Fc-sõltuva opsonisatsioonimehhanismi abil, mida vahendavad monotsüüdid ja fagotsüüdid.

Lisaks T-rakkude arvu vähendamisele on ravimil lümfotsüütide funktsioonile muid toimeid, mis annavad ravimile immunosupressiivse toime.

In vitro aktiveerib Thymoglobuline kontsentratsioonis umbes 0,1 mg/ml T-rakke ning stimuleerib nende proliferatsiooni (CD4⁺ ja CD8⁺ alamtüüpide puhul ühtemoodi) IL-2 ja IFN- γ sünteesi ning CD25 ekspressiooni kaudu. Mitogeenne aktiivsus hõlmab põhiliselt CD2 rada. Kõrgemas kontsentratsioonis inhibeerib küüliku antitümotsüütne immunoglobuliin lümfotsüütide proliferatiivset vastust teistele mitogeenidele INF- γ ja CD25 sünteesi transkriptsioonijärgse blokaadi kaudu, kuid ilma IL-2 sekretsiooni languseta.

In vitro Thymoglobuline B-rakke ei aktiveeri.

B-rakulise lümfoomi madalat riski Thymoglobuline'iga ravitud patsientidel võib selgitada järgmiste mehhanismidega:

- B-rakkude aktivatsiooni ei toimu, samuti plasmotsüütide mittediferentseerumist;
- B-rakkude ning teatud lümfoblastoidsete rakuliinide vastane antiproliferatiivne aktiivsus.

Organtransplantatsiooni-järgse immunosupressiooni ajal tekib küüliku antitümotsüütse immunoglobuliiniga ravitud patsiendil väljendunud lümfopeenia (vähenemine enam kui 50% lümfotsüütide alghulgast) juba 1. päeval pärast ravi algust. Lümfopeenia püsib kogu ravikuuri ajal

ning selle järel. Keskmiselt taastub 40% patsientidest enam kui 50% ulatuses lümfotsüütidest 3 kuu jooksul.

Lümfotsüütide alamgruppide monitoorimine (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD19 ja CD25) on kinnitanud Thymoglobuline'i laialdast toimet T-rakkudele. 2 esimese ravinädala jooksul tekib kõikide, v.a B-lümfotsüütide ja monotsüütide alamtüüpide arvu märkimisväärne vähenemine (CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD56 ja CD57 puhul üle 85%). Ravi algul on monotsüütide arvu vähenemine väiksem. B-lümfotsüütide ravim peaaegu ei mõjuta. Enamiku alamtüüpide rakkude arv on teise kuu lõpuks taastunud enam kui 50% ulatuses nende esmasest väärtusest. CD4-rakkude arvu madalseis on väga pikaajaline ning kestab 6 kuud ning lõpuks toimub CD4/CD8 suhte pöördumine.

Lapsed

Thymoglobuline'i kasutamise kohta lastel on avaldatud mitmeid publikatsioone. Need publikatsioonid peegeldavad laialdast kliinilist kogemust selle ravimi kasutamisest lastel ning viitavad, et efektiivsus- ja ohutusprofiil lastel ei erine olulisel määral täiskasvanutel täheldatust. Üksmeel annustamise kohta lastel siiski puudub. Sarnaselt annustamisega täiskasvanutel sõltub annustamine lastel näidustusest, manustamisskeemist ja kombinatsioonist teiste immunosuppressantidega. Arst peab sellega arvestama enne asjakohase annuse määramist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast Thymoglobuline'i esmast infusiooni kontsentratsioon on 1,25 mg/kg (neerutrantsplantaadi retsiptendil) saavutatakse küüliku IgG seerumikontsentratsioon vahemikus 10 kuni 40 µg/ml. Seerumikontsentratsioonid langevad ühtlaselt kuni järgmise infusioonini, umbkaudne eliminatsiooni poolväärtusaeg on 2...3 päeva.

Küüliku IgG kontsentratsioon tõuseb progresseeruvalt kuni väärtuseni 20 kuni 170 µg/ml 11-päevase ravikuuri lõpuks. Seejärel tekib küüliku antitümotsüütse immunoglobuliini ravi lõpetamise järgselt kontsentratsiooni järk-järguline langus. Siiski on 80% patsiendil veel 2 kuud küüliku IgG veres tuvastatav.

Umbes 40% patsientidest tekib märkimisväärne immunisatsioon küüliku IgG suhtes. Enamikel juhtudel tekib immuunsus esimese 15 päeva jooksul alates ravi algusest. Immuunsusega patsientidel tekib küüliku IgG taseme langus kiiremini.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühekordse ja kroonilise toksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Thymoglobuline'iga pole läbi viidud mutageensuse, reproduktiivsuse ega genotoksilisuse uuringuid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

- Glütsiin
- Naatriumkloriid
- Mannitool

6.2 Sobimatus

Ühe sobivusuuringu andmetele tuginedes sadeneb Thymoglobuline'i, hepariini ja hüdrokortisooni kombinatsioon glükoosilahuses ning seda pole soovitatav kasutada. Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati sama infusiooni jooksul teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

Mikroobse saastumise vältimiseks on soovitatav ravimit kasutada kohe pärast valmistamist. Kui seda kohe ei kasutata, on kasutuseelse hoiustamise kestus ning tingimused kasutaja vastutusel ning ei tohiks säilitada kauem kui 24 tundi temperatuuril 2 kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahuse valmistamine ja lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2...8 °C). Mitte hoida sügavkülmas.

Transportimise ajal ei muuda soojenemine kuni temperatuurini 25 °C 3 päeva jooksul toote omadusi. Valmisgeatud ravimi säilitustingimusi vt lõigust 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Infusioonilahuse pulber korgiga (klorobutüül) viaalis (I tüüpi klaas) – karbis 1 tk.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahustage pulber 5 ml steriilses süstevees, et saada lahus, mis sisaldab 5 mg proteiini ühes milliliitris. Lahus on läbipaistev või kergelt opalestseeruv. Valmislahust tuleb uurida tekkinud osakeste ning värvimuutuste suhtes. Kui lahuses on osakesi, loksutage viaali õrnalt kuni selles pole ühtegi nähtavat osakest. Kui osakesed ei kao, hävitage viaal. Valmislahust on soovitatav kasutada kohe. Viaalid on mõeldud vaid ühekordseks kasutamiseks. Sõltuvalt päevasest annusest võib vaja minna mitut Thymoglobuline'i pulbriga viaali. Leidke vajaminevate viaalide arv ning ümardage lähima viaalini. Lahusesse tekkinud osakeste tahtmatu manustamise vältimiseks on soovitatav Thymoglobuline'i manustada läbi 0,2 µm filtri. Päevane annus lahjendatakse infusioonilahuses (9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi- või 5% glükoosilahus), et saavutada infusioonimahuks 50...500 ml (enamasti 50 ml viaali kohta).

Lahus tuleb manustada samal päeval.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

223598

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.10.1998

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.01.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Veebruar 2019

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ravimiamet.ee/>