

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

THYMOGLOBULİNE 5 mg/mL IV infüzyonluk çözelti için toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Rekonstitüsyon sonrası:

(Her flakonda 25 mg/5 ml tavşan kaynaklı anti-insan timosit immünglobülinine eşdeğer)
Tavşan kaynaklı anti-insan timosit immünglobülini 5 mg/ml.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi için liyofilize toz.
Krem rengi-beyaz toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Organ naklinde immün yanıtın süpresyonu: graft rejeksiyonunun önlenmesi ve tedavisi;
- Hematopoetik kök hücre nakli sonrası akut ve kronik Graft Versus Host Hastalığının önlenmesi;
- Steroide dirençli akut Graft Versus Host Hastalığının tedavisi;
- Hematoloji: aplastik anemi tedavisi.

İmmune yetmezlik durumlarında replasman tedavisi için;

- Antikor üretiminin bozulduğu primer (konjenital) yetmezliklerde,
- Kanıtlanmış spesifik antikor yetmezliği (SAE)* ya da serum IgG düzeyi <4 g/L olup antimikrobiyal tedavinin yetersiz kaldığı şiddetli veya tekrarlayan enfeksiyonlar gelişen sekonder immün yetmezliklerde (SİY) kullanılır.
- * Kanıtlanmış SAE: IgG antikor titresinde pnömokokal polisakkarit ve polipeptit antijen aşılara en az 2 kat artış sağlanamaması.

İmmünomodülatuar etki için;

- Kanama riski yüksek olan veya cerrahi müdahale öncesi trombosit sayısının hızla yükseltilmesi gereken immün trombositopeni (İTP) olgularında,
- Guillain-Barre sendromunda,
- Kawasaki hastalığında,
- Multifokal motor nöropati hastalığında,
- Kronik Enflamatuar Demiyenilizan Poliradikulonöröpatinin tedavisinde (KIDP),
- Miyastenik kriz tedavisinde

4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli

Replasman tedavisi immün yetmezlikler konusunda deneyimli bir uzman hekimin denetiminde başlatılmalı ve izlenmelidir.

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji endikasyona, uygulama rejimine ve diğer immünsüpresif ajanlarla olası kombinasyonlara göre değişir. Replasman tedavisinde hastanın farmakokinetik ve klinik yanıtına bağlı olarak dozun bireysel şekilde ayarlanması gerekebilir. Aşağıdaki öneriler referans olarak alınabilir. Tedavi, dozun kademeli olarak azaltılmasına gerek olmadan kesilebilir.

Primer immün yetmezliklerde replasman tedavisi:

Doz, bir sonraki infüzyondan önce ölçülen serum IgG düzeyinin en az 600 mg/dL düzeyinde kararlı olarak sürdürülmesini sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. Bu düzeyin sağlanabilmesi için tedavinin başlangıcından itibaren 3-6 ay süre geçmesi gereklidir. Önerilen başlangıç dozu olarak ilk seferde verilen 0,4-0,8 g/kg infüzyonu takiben her 3-4 haftada bir en az 0,2 g/kg olacak şekilde uygulanmalıdır.

Serum immünoglobulin düzeyinin 600 mg/dL olacak şekilde sabit tutulabilmesi için gereken doz ortalama 0,2-0,8 g/kg düzeyindedir.

Kararlı serum düzeyi sağlandıktan sonra doz aralığı 3 ile 4 hafta arasında değişir.

Hastanın klinik yanıtı ile birlikte kararlı serum düzeyleri ölçülmeli ve değerlendirilmelidir.

Klinik yanıtla bağlı olarak (ör. enfeksiyon sıklığı) daha yüksek kararlı serum düzeylerinin sağlanması amacıyla doz ve/veya doz aralığının ayarlanması düşünülebilir.

Sekonder immün yetmezlikte replasman tedavisi:

Önerilen doz, 3-4 haftada bir uygulanan 0,2-0,4 g/kg'dır.

Primer immün trombositopenide:

İki alternatif doz şeması vardır:

- Birinci gün 0,8-1 g/kg dozunda uygulanır, 3 gün içerisinde aynı doz bir kez daha tekrarlanabilir veya
 - 2-5 gün süreyle 0,4 g/kg/gün dozunda uygulanır.
- Relaps olduğunda tedavi tekrarlanabilir.

Guillain Barré Sendromu:

5 gün süreyle 0,4 g/kg/gün dozunda uygulanır.

Kawasaki Hastalığı:

8-12 saat süreyle tek doz olarak uygulanan 2 g/kg'dır ve asetil salisilik asit ile kombine olarak verilir.

Multifokal Motor Nöropati (MMN) hastalığında:

Başlangıç dozu: 2-5 gün süreyle bölünmüş dozlarda toplam 2 g/kg

İdame dozu: 2-6 haftada bir 1-2 g/kg

Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KIDP):

Başlangıç dozu: 2-5 ardışık günde bölünmüş dozlarda toplam 2 g/kg'dır. Yanıt alınamaması durumunda 3 haftada bir 1 g/kg total doz 1-2 günde verilir ve 2 ay sonunda yanıt alınamazsa tedavi kesilir.

İdame dozu: başlangıç tedavisine yanıt alınmışsa 3 haftada bir 0,4-1 g/kg total doz 1-2 günde uygulanır. Maksimum yarar elde edilen doz önerilir ve doz doktor tarafından belirlenir. En düşük etkin idame dozu belirlenene kadar doz azaltılır ve uygulama sıklığı ayarlanır.

Myastenia Gravis:

Miyastenik kriz tablosunda 5 gün süreyle 0,4 g/kg/gün dozunda uygulanır.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklar ve adolesanlardaki (0-18 yaş) pozoloji her bir endikasyon için erişkinlerden farklı değildir ve vücut ağırlığına göre ayarlanır.

Organ naklinde immün yanıtın süpresyonu

- Akut graft rejeksiyonunun önlenmesi:

Kümülatif doz kalp naklinde 2 – 7,5 mg/kg’a, diğer organ nakillerinde 2 - 13,5 mg/kg’a karşılık gelecek şekilde böbrek, pankreas veya karaciğer naklini takiben 2-9 gün süreyle, kalp naklini takiben 2-5 gün süreyle 1- 1,5 mg/kg/gün

- Akut graft rejeksiyonunun tedavisi:

Kümülatif doz 4,5 - 21 mg/kg’a karşılık gelecek şekilde, 3-14 gün süreyle 1,5 mg/kg/gün.

Graft Versus Host hastalığının önlenmesi amacı ile kök hücre nakli hazırlık tedavisi:

HLA uyumu olmayan akraba vericilerden veya HLA uyumlu akraba dışı vericilerden alınan graftların (kemik iliği veya periferik kandan alınan hematopoetik kök hücreler) erişkin hastalara naklinde, TYMOGLOBULINE’in nakilden önceki - 4. gün 2.5 mg/kg/gün dozda başlanıp, nakilden önceki - 1. veya - 2. güne kadar kümülatif doz 7,5 - 10 mg/kg’a karşılık gelecek şekilde ön tedavi olarak uygulanması önerilir.

Steroide dirençli akut Host Versus Graft reaksiyonunun tedavisi

Dozaj hasta bazında belirlenmelidir. Mutad doz genellikle 5 gün süreyle 2-5 mg/kg/gün arasındadır.

Aplastik anemi tedavisi

Kümülatif doz 12,5 – 17,5 mg/kg’a karşılık gelecek şekilde, ardı ardına 5 gün süreyle 2,5 - 3,5 mg/kg/gün dozunda uygulanır. Aplastik anemi endikasyonu, bu tıbbi ürünle yapılan kontrollü klinik çalışmalarla belirlenmemiştir.

Doz ayarlamaları:

İlaç uygulaması sırasında trombositopeni ve/veya lökopeni (özellikle de lenfositopeni ve nötropeni) bildirilmiştir; bu durumlar doz ayarlamaları yapıldıktan sonra geri dönüşümlüdür. Trombositopeni ve/veya lökopeni, altta yatan hastalıkla bağlantılı veya THYMOGLOBULINE uygulanmasını gerektiren durumla ilişkili değilse, ilacın dozunun aşağıdaki şekilde azaltılması önerilir:

- Trombosit sayısı 50.000 – 75.000/mm³ arasındaysa veya beyaz küre sayısı 2.000-3.000 hücre/mm³ arasındaysa, dozun azaltılması düşünülmelidir;
- Persistan ve ağır trombositopeninin (< 50.000 hücre/mm³) ortaya çıkması veya lökopeni (< 2.000 hücre/mm³) gelişmesi halinde THYMOGLOBULINE tedavisinin sonlandırılması düşünülmelidir.

Uygulama şekli:

Tavşan kaynaklı anti-insan timosit immünglobülini genellikle birkaç immünsüpresif ajanın bir arada kullanıldığı bir tedavi protokolü çerçevesinde uygulanır. İntravenöz kortikosteroid ve antihistaminik dozları, tavşan kaynaklı anti-insan timosit immünglobülini infüzyonundan önce uygulanmalıdır.

Rekonstitüe çözelti saydam veya hafifçe opaktır.

İntravenöz yoldan uygulanır. Geniş bir vene uygulayınız. İnfüzyon hızını, infüzyonun toplam süresi en az 4 saat olacak şekilde ayarlayınız.

Rekonstitüsyon ve seyreltme için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Obez hastalarda dozaj, mevcut kiloya değil ideal kiloya göre belirlenmelidir.

Böbrek/ karaciğer yetmezliği:

IVIG tedavisi uygulanan hastalarda akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Böbrek yetmezliği riski bulunan hastalarda, IVIG preparatları uygulanabilir en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır (Bkz. bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilişkin ek bir bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Bebeklerde, çocuklarda ve ergenlerde, erişkinlerle aynı dozun uygulanması önerilir.

Pediyatrik popülasyonda böbrek naklinde graft rejeksiyonunun tedavisi ile ilgili veri yoktur.

Yukarıda bildirilen endikasyonlarda pozoloji vücut ağırlığına ve klinikte alınan yanıtla göre verildiğinden, çocuklarda ve adölesanlarda (0-18 yaş) pozoloji erişkinlerden farklı değildir.

Geriatrik popülasyon:

. IVIG tedavisi uygulanan hastalarda akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların çoğunda kişinin 65 yaşın üzerinde olması dahil belirli risk faktörlerinin olduğu bildirilmiştir. Ayrıca IVIG uygulaması ile yüksek riskli hastalarda tromboembolik olaylar arasında bağlantıyı gösteren klinik kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle ileri yaş dahil trombotik olay açısından risk faktörlerini taşıyan hastalarda IVIG reçetelenip infüzyonu uygulanırken dikkatli hareket edilmeli, uygulanabilir en düşük infüzyon hızında ve dozda kullanılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Tavşan proteinlerine veya ilacın bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Ek bir immünosüpresyon için kontrendikasyon oluşturacak aktif akut veya kronik enfeksiyonlar;

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

THYMOGLOBULINE mutlaka hastane şartlarında sıkı tıbbi gözetim altında uygulanmalı ve hasta ilk infüzyonlar sırasında dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

İmmün aracılı reaksiyonlar

Nadir olgularda, THYMOGLOBULINE kullanımı sırasında ağır immün aracılı reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar anafilaksi veya ağır sitokin salınım sendromu şeklinde kendini gösterebilir.

Çok nadir olarak fatal anafilaksi bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Anafilaktik reaksiyon ortaya çıkması halinde infüzyona derhal son verilmeli ve gereken acil tedaviye başlanmalıdır. THYMOGLOBULINE'e karşı anafilaksi öyküsü olan bir hastaya tekrar THYMOGLOBULINE uygulanmadan önce, yarar ve riskler titizlikle tartılmalıdır.

Ağır, infüzyonla ilişkili akut reaksiyonlar, aktive monositlerden ve lenfositlerden sitokinlerin salınımına bağlı sitokin salınım sendromuyla uyumludur. Nadir durumlarda, bildirilen bu reaksiyonlara ciddi kardiyorespiratuar olaylar ve/veya ölüme eşlik edebilir (bkz. "Önlemler" ve bölüm 4.8).

Enfeksiyon

THYMOGLOBULINE rutin olarak diğer immünsüpresif ajanlarla birlikte kullanılır. THYMOGLOBULINE'in birkaç immünsüpresif ajanla birlikte kullanımını takiben, enfeksiyonlar (bakteriyel, fungal, viral ve protozoal), enfeksiyon reaktivasyonu (özellikle sitomegalovirüs [CMV]) ve sepsis bildirilmiştir. Nadir olgularda bu enfeksiyonlar ölümlle sonuçlanmıştır.

Önlemler

Genel

Protein kompozisyonu ve konsantrasyonları kullanılan kaynak anti-timosit globüline (ATG) göre değiştiğinden, uygun THYMOGLOBULINE dozajının ayarlanması diğer ATG ürünlerinden farklıdır. Bu nedenle doktor, reçetelenen dozun uygulanan ATG ürünü için uygun olduğunu doğrulamaya özen göstermelidir.

Önerilen dozaja ve infüzyon süresine sıkı uyum, infüzyonla ilişkili akut reaksiyonların insidansını ve şiddetini azaltabilir. Ayrıca infüzyon hızının azaltılması da, infüzyonla ilişkili bu akut reaksiyonları en aza indirgeyebilir. Antipiretikler, kortikosteroidler ve/veya antihistaminiklerle premedikasyon, bu advers reaksiyonların hem insidansını hem de şiddetini azaltabilir.

İnfüzyon hızının yüksek olması, sitokin salınım sendromuyla uyumlu olgularla ilişkilendirilmiştir. Ağır sitokin salınım sendromu nadiren ölümlle sonuçlanabilir.

Hematolojik etkiler

İlaç uygulaması sırasında trombositopeni ve/veya lökopeni (özellikle de lenfositopeni ve nötropeni) bildirilmiştir; bu gibi durumlar doz ayarlamaları yapıldıktan sonra geri dönüşümlüdür. Trombositopeni ve/veya lökopeni, altta yatan hastalıkla bağlantılı veya THYMOGLOBULINE uygulanmasını gerektiren durumla ilişkili değilse, ilacın dozunun azaltılması önerilir (bkz. bölüm 4.2).

THYMOGLOBULINE tedavisi sırasında ve sonrasında akyuvar ve trombosit sayıları izlenmelidir.

Enfeksiyon

THYMOGLOBULINE'in birkaç immünsüpresif ajanla birlikte kullanımını takiben, enfeksiyonlar, enfeksiyon reaktivasyonu ve sepsis bildirilmiştir. Hastaların dikkatli bir şekilde izlenmesi ve uygun antienfektif profilaksi yapılması önerilir.

Malignite

THYMOGLOBULINE de dahil olmak üzere immünsüpresif ajanların kullanımı, lenfoma veya viral aracılı olabilen post-transplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD) de dahil olmak üzere malignite insidansını artırabilir. Bu olayların bazen ölümlle sonuçlanabildiği bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Enfeksiyon Ajanlarının Bulaşma Riski

THYMOGLOBULINE'in üretim prosesinde insan kanı bileşenleri (formaldehidle işlem görmüş alyuvarlar ve timus hücreleri) kullanılmaktadır. İnsan kanından elde edilen bileşenlerle hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımına bağlı enfeksiyonların önlenmesi için alınan standart önlemler, spesifik enfeksiyon belirteçlerini ve virüslerin inaktive edilmesi/imhası için etkili üretim adımlarının prosese dahil edilmesini kapsar. Bu önlemlere rağmen, insan kanından elde edilen tıbbi ürünler uygulandığı zaman, enfeksiyon ajanlarının bulaşma olasılığı tamamen dışlanamaz. Bu durum henüz bilinmeyen veya yeni ortaya çıkan virüsler veya diğer patojenler için de geçerlidir.

Tavşan kaynaklı immünglobülinlerin üretim prosesinde insan kaynaklı ürünler kullanılmaktadır. İnsan kaynaklı ürünlerden enfektif ajanların bulaşması riskinin önüne geçmek için uygulanan standart önlemlere, ham maddenin dikkatle seçilmesi ve virüslerin inaktive edilmesi/imhası için etkili üretim adımları da dahildir. Ancak, enfeksiyon ajanlarının bulaşma riski tamamen dışlanamaz. Bu durum henüz bilinmeyen veya yeni ortaya çıkan virüsler veya diğer enfeksiyon ajanı türleri için de geçerlidir.

Alınan önlemlerin HIV, HBV ve HCV gibi zarflı ve HAV gibi zarfsız virüsler üzerinde etkili olduğu kabul edilmektedir.

Alınan bu önlemler, Parvovirüs B19 gibi diğer zarfsız virüslere karşı kısıtlı etkili olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, hamile kadınlar (fötal enfeksiyon) ve bazı anemi türleri veya immün yetersizliği olan hastalar için tehlikeli olabilir.

Ürün izlenebilirliği açısından, THYMOGLOBULINE her uygulandığında hastanın adının ve ürünün seri numarasının kaydedilmesi önemle tavsiye edilir.

THYMOGLOBULINE infüzyonu ile ilgili özel hususlar

Her infüzyonda olabileceği gibi, infüzyon yerinde ağrı, şişkinlik ve kızarıklık gibi reaksiyonlar görülebilir.

THYMOGLOBULINE'in intravenöz infüzyon yoluyla yüksek akımlı venlere uygulanması önerilir; ancak ürün periferik venler yoluyla da uygulanabilir. THYMOGLOBULINE'in periferik bir venden uygulanması halinde, %0,9'luk sodyum klorür infüzyon çözeltisi içinde heparin ve hidrokortizonla birlikte verilmesi, yüzeysel tromboflebit ve derin ven trombozu riskini en aza indirebilir. THYMOGLOBULINE, heparin ve hidrokortizonun dekstroze infüzyon çözeltisi içinde karıştırılmasının çökelti oluşumuna yol açtığı gözlenmiştir ve önerilmez (bkz. bölüm 6.2).

Aşılamalar

THYMOGLOBULINE tedavisi sonrasında zayıflatılmış canlı aşıların uygulanmasının güvenliliği araştırılmamıştır; bu nedenle, yakın zamanda THYMOGLOBULINE alan hastalara zayıflatılmış canlı aşıların uygulanması önerilmez (bkz. bölüm 4.5).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Dikkate alınması gereken kombinasyonlar:

- Siklosporin, takrolimus, mikofenolat mofetil: aşırı immünsüpresyon riski nedeniyle lenfoproliferasyon riski.
- Zayıflatılmış canlı aşılar: aşıya bağlı ölümcül olabilen sistemik enfeksiyon riski. Risk altta yatan hastalık nedeniyle (aplastik anemi) bağışıklığı zaten zayıflamış olan hastalarda daha yüksektir.

Tavşan kaynaklı anti-insan timosit immünglobülini, diğer tavşan kaynaklı immünglobülinlerle reaksiyon girebilen antikorların oluşmasına neden olabilir.

THYMOGLOBULINE'in immünglobülinlerin kullanıldığı rutin klinik laboratuvar testleriyle etkileştiği gösterilmemiştir. Bununla birlikte THYMOGLOBULINE, tavşan antikorlu kullanılan immünolojik testlerle ve cross-match veya panel reaktif antikor sitotoksikite testleriyle etkileşebilir.

Tek bir geçimlilik çalışmasında, THYMOGLOBULINE, heparin ve hidrokortizonun dekstrozu infüzyonu solüsyonu içinde karıştırılması çökeltilerin oluşmasına neden olmuştur ve önerilmez. Başka geçimlilik çalışması bulunmadığından, bu tıbbi ürün Bölüm 6.6'da belirtilenler hariç diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

Besin ve içeceklerle etkileşim beklenmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

İnsanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir. Doğumda THYMOGLOBULINE ile ilgili yapılmış çalışma yoktur. THYMOGLOBULINE mutlaka gerekmedikçe gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

THYMOGLOBULINE emziren kadınlarda araştırılmamıştır. Tavşan kaynaklı anti-insan timosit immünglobülininin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Diğer immünglobülinler insanlarda anne sütüne geçtiğinden, THYMOGLOBULINE ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

THYMOGLOBULINE ile üreme çalışmaları yapılmamıştır. THYMOGLOBULINE'in fetüs üzerinde olumsuz bir etkiye yol açıp açmadığı veya üreme yeteneğini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

THYMOGLOBULINE infüzyonu sırasında ortaya çıkabilen istenmeyen etkiler, özellikle de sitokin salınım sendromu göz önünde bulundurulduğunda, THYMOGLOBULINE ile tedavi sırasında hastaların araç ve makine kullanması önerilmez.

4.8 İstenmeyen etkiler

Fransa Çok Merkezli Pazarlama Sonrası Gözlem Çalışması'nda saptanan advers etkiler.

Fransa Çok Merkezli Pazarlama Sonrası Gözlem Çalışması-00PTF0, Haziran 1997-Mart 1998 tarihleri arasında Fransa organ nakil merkezlerinin katılımıyla gerçekleştirilmiştir.

Bu prospektif, tek kollu, gözlemsel kohort çalışmasına toplam 240 hasta katılmıştır. Bütün hastalara, nakledilen böbreğin akut rejeksiyonunu önlemek amacıyla THYMOGLOBULINE uygulanmıştır.

Aşağıda yer alan güvenlik verileri, THYMOGLOBULINE ile ilişkili olup olmadığına bakılmaksızın çalışmada bildirilen bütün advers etkileri kapsamaktadır.

Aşağıda sıralanan advers etkilerin sıklığına ilişkin bilgiler şöyle tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Enfeksiyon

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Yaygın: Habis tümörler

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Lenfositopeni, nötropeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Serum hastalığı

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Solunum güçlüğü

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: İshal, yutma güçlüğü, bulantı, kusma

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı, deri döküntüleri

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Ateş

Yaygın: Titreme

Pazarlama Sonrası Deneyiminde Bildirilen Advers Etkiler

İnfüzyonla İlişkili Reaksiyonlar ve Bağışıklık Sistemi Hastalıkları

THYMOGLOBULINE uygulaması sonrasında infüzyonla ilişkili reaksiyonlar görülebilir ve bu reaksiyonlar tek bir THYMOGLOBULINE tedavisi sırasında ilk veya ikinci infüzyonda bile ortaya

çıkabilir. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonların klinik tablosu, aşağıdaki belirti ve semptomların biri veya birkaçıyla kendini gösterebilir: ateş, ürperme/titrete, solunum güçlüğü, bulantı/kusma, ishal, hipotansiyon veya hipertansiyon, kırgınlık, döküntü ve/veya baş ağrısı. THYMOGLOBULINE tedavisi sırasında görülen infüzyonla ilişkili reaksiyonlar genellikle hafif ve geçici olup, infüzyon hızının azaltılması ve/veya ilaçlarla kontrol altına alınabilir (bkz. bölüm 4.4). THYMOGLOBULINE uygulaması sırasında, herhangi bir klinik belirti veya semptom olmaksızın transaminazlarda geri dönüşümlü yükselme bildirilmiştir. Ağır ve çok nadir olarak ölümle sonuçlanan anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4). Ölümler olay sırasında adrenalın uygulanmayan hastalarda görülmüştür.

Sitokin salınım sendromuyla uyumlu infüzyonla ilişkili reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4). Ağır ve yaşamı tehdit edebilen nitelikte sitokin salınım sendromu nadiren bildirilmiştir. Pazarlama sonrasında bildirilen ağır sitokin salınım sendromu olguları, kardiorespiratuar fonksiyon bozukluğu (hipotansiyon, akut solunum sıkıntısı sendromu [ARDS], akciğer ödemi, miyokard enfarktüsü, taşikardi ve/veya ölüm) ile ilişkilendirilmiştir.

Pazarlama sonrası gözlem sırasında, ateş, döküntü, ürtiker, eklem ağrısı ve/veya kas ağrısı gibi serum hastalığının belirtisi olabilecek reaksiyonlar bildirilmiştir. Serum hastalığı, THYMOGLOBULINE tedavisinin başlangıcından 5-15 gün sonra görülme eğilimindedir. Semptomlar genellikle kendi kendini sınırlayan veya kortikosteroid tedviyle hızla düzelen niteliktedir.

İnfüzyon yerinde ağrı ve periferik tromboflebit gibi lokal advers reaksiyonlar da bildirilmiştir.

İmmünsüpresyona Bağlı Advers Etkiler

THYMOGLOBULINE'in birkaç immünosüpresif ajanla birlikte kullanımını takiben, enfeksiyonlar, enfeksiyon reaktivasyonu, febril nötropeni ve sepsis bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4). Nadir olgularda bu enfeksiyonlar ölümle sonuçlanmıştır. Nadiren, PTLD ve diğer lenfomalar (viral aracılı olabilen) ve solid tümörleri de içeren, ancak bunlarla sınırlı olmayan maligniteler bildirilmiştir. Bu olayların bazen ölümle sonuçlanabildiği bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4). Bu advers etkiler her zaman birden fazla immünosüpresif ajanın birlikte kullanımıyla ilişkili bulunmuştur.

Bulaşıcı ajanlarla ilgili güvenlik için bkz. bölüm 4.4.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Kazara doz aşımı lökopeniye (özellikle lenfositopeni ve nötropeni) ve trombositopeniye neden olabilir. Bu etkiler doza ayarlaması veya tedavinin kesilmesiyle geri dönüşümlüdür (bkz. bölüm 4.2). Antidot yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif immünosüpresan
ATC kodu: L04AA04

Tavşan kaynaklı anti-insan timosit immünglobülin, T lenfositleri üzerine etkili selektif bir immünosüpresandır.

Tavşan kaynaklı anti-insan timosit immünglobülinin etki mekanizması:

Tavşan kaynaklı anti-insan timosit immünglobülinin oluşturduğu immünosüpresyonun temel mekanizmasını, büyük olasılıkla lenfositlerdeki azalma oluşturmaktadır.

THYMOGLOBULINE, graft rejeksiyonu sırasında T hücre aktivasyonu kaskadına dahil olan CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR ve HLA sınıf I gibi moleküllerin çoğunu tanır.

T-hücreleri, komplemana bağlı lizis ve daha çok da, monosit ve fagosit sisteminin aracılık ettiği Fc-bağımlı bir opsonizasyon mekanizmasıyla dolaşımdan uzaklaştırılır.

Tavşan kaynaklı anti-insan timosit immünglobülini, immünsüpresif aktivite ile ilişkili olarak T hücrelerini azaltma etkisinin yanı sıra, diğer lenfosit fonksiyonlarını da tetikler.

THYMOGLOBULINE *in vitro* ortamda yaklaşık 0,1 mg/ml konsantrasyonda, IL-2 ve IFN- γ sentezi ve CD25 ekspresyonu ile T hücrelerini aktive eder ve proliferasyonlarını uyarır (CD4+ ve CD8+ alt gruplarıyla aynı yolla). Bu mitogenetik aktivite öncelikle CD2 yolağını kapsar. Tavşan kaynaklı anti-insan timosit immünglobülin, daha yüksek konsantrasyonlarda, IL-2 salınımında azalmaya neden olmadan, IFN- γ ve CD25 sentezinin post-transkripsiyonel blokajı ile lenfositlerin diğer mitojenlere proliferatif yanıtlarını inhibe eder.

THYMOGLOBULINE *in vitro* ortamda B hücrelerini aktive etmez.

THYMOGLOBULINE ile tedavi edilen hastalarda B hücreli lenfoma gelişme riskinin düşük olması, aşağıdaki mekanizmalarla açıklanabilir:

- B lenfositlerinin aktive olmaması ve bunun sonucunda plazmositlerin diferansiye olmaması;
- B lenfositlerine ve bazı lenfoblastoid hücre serilerine karşı antiproliferatif aktivite.

Organ nakli sürecindeki immünosüpresyon sırasında tavşan kaynaklı anti-insan timosit immünglobülin ile tedavi edilen hastalarda, tedaviye başladıktan 1 gün sonra gibi erken dönemde başlayabilen derin lenfopeni (referans değere kıyasla %50'den fazla azalma) bildirilmiştir. Lenfopeni, tedavi süresince ve bu dönem sonrasında da devam eder. Hastaların yaklaşık %40'ında, 3. ayda başlangıç lenfosit sayısının %50'sinden fazlasını geri kazanılır.

Lenfosit alt gruplarının (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD19 ve CD25) izlenmesi, THYMOGLOBULINE'in T hücre spesifitesinin genişliğini doğrulamıştır. Tedavinin ilk iki haftasında, B lenfositleri ve monositler hariç bütün alt grupların mutlak sayısında belirgin (CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD56 ve CD57'de %85'in üzerinde) azalma gözlenmiştir.

Tedavi başlangıcında monositlerde daha az belirgin bir düşüş ortaya çıkar. B lenfositler neredeyse hiç etkilenmez. Alt grupların çoğu, ikinci ayın sonundan önce başlangıç değerlerinin %50'sinden fazlası geri kazanır. CD4 hücresindeki azalma çok uzun süreli olup 6. aya kadar devam eder ve CD4/CD8 oranının tersine dönmesine neden olur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Böbrek nakil hastalarında THYMOGLOBULINE'in ilk 1,25 mg/kg'lık infüzyonunun ardından serumdaki tavşan IgG düzeylerinin 10-40 µg/ml arasında olduğu saptanmıştır. Serum düzeyleri bir sonraki infüzyona kadar giderek azalır; tahmini eliminasyon yarı ömrü 2-3 gündür.

Vadi/çukur tavşan IgG'si değeri, 11 günlük tedavi süresinin sonunda 20-170 µg/ml'ye ulaşacak şekilde giderek yükselir. Tavşan kaynaklı anti-insan timosit immünglobülinle tedavinin kesilmesinin ardından kademeli bir azalma gözlenir. Bununla birlikte tavşan IgG'si 2. ayda hastaların %80'inde hala saptanabilir düzeyde kalır.

Hastaların %40'ında, tavşan IgG'sine karşı anlamlı immünizasyon gözlenir. Olguların çoğunda immünizasyon tedaviye başladıktan sonra 15 gün içinde gelişir. İmmünizasyon gözlenen hastalarda vadi/çukur tavşan IgG düzeylerine daha hızla erişilir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Tek-doz veya tekrarlanan doz uygulamalarıyla gerçekleştirilen toksisite çalışmalarından elde edilen klinik verilerde THYMOGLOBULINE için spesifik toksisite saptanmamıştır.

THYMOGLOBULINE ile mutajenisite, üreme veya genotoksisite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Glisin
Sodyum klorür
Mannitol

6.2 Geçimsizlikler

Tek bir geçimlilik çalışmasında, THYMOGLOBULINE, heparin ve hidrokortizonun dekstroz infüzyonu solüsyonu içinde karıştırılması çökeltilerin oluşmasına neden olmuştur ve önerilmez. Başka geçimlilik çalışması bulunmadığından, bu tıbbi ürün Bölüm 6.6'da belirtilenler hariç diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

3 yıl.

Mikrobiyolojik bakış açısından, rekonstitüsyon ve sulandırma sonrasında ürünün derhal kullanılması önerilir. Bununla birlikte, kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesinin 2-8°C'de 24 saat olduğu belirlenmiştir.

6.3 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C arası sıcaklıklarda buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Rekonstitüe ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.4 Ambalajın niteliği ve içeriği

Klorobütıl tıpalı tip 1 cam flakonda 25 mg toz içeren, 1 flakonluk ambalaj.

6.5 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tozu 5 ml enjeksiyonluk steril suyla rekonstitüe ederek, 5 mg/ml protein içeren bir çözelti elde ediniz.

Rekonstitüsyon, özellikle asepsi açısından, iyi uygulama kurallarına uygun olarak yapılmalıdır.

Çözelti saydam veya hafifçe opaktır. Rekonstitüe ürün, görsel olarak partikül ve renk değişikliği açısından kontrol edilmelidir. Çözeltinin partikül içermesi halinde flakon kullanılmayıp atılmalıdır. Rekonstitüe ürünün hemen kullanılması önerilir. Her flakon tek bir kullanım içindir. Günlük doza bağlı olarak, birkaç THYMOGLOBULINE flakonunun rekonstitüe edilerek kullanılması gerekebilir. Kullanılacak flakon sayısı belirlenmeli ve en yakın flakon sayısına yuvarlamalıdır.

Rekonstitüsyon sonrasında kalabilecek partiküllerin yanlışlıkla uygulanmasından kaçınmak için, THYMOGLOBULINE'in, 0,2 µm filtreden geçirilerek verilmesi önerilir. Günlük doz, toplam 50-500 ml'lik infüzyon hacmi (genellikle 50 ml/flakon) elde edilecek şekilde, infüzyon çözeltisi içinde (9 mg/ml sodyum klorür (%0,9) enjeksiyonluk çözelti veya %5 glukoz) seyreltilir.

Ürün aynı gün içinde uygulanmalıdır.

Kullanılmayan ürünler veya atık maddeler talimatlara uygun olarak atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. No:193 Levent
34394 Şişli-İstanbul
Tel: 0 212 339 10 00
Faks: 0 212 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2016/612

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.08.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ