|  |
| --- |
| **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**  **(SPC)** |

**1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

THYMOGLOBULINE 5 mg/ml, κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά**

Ένα φιαλίδιο περιέχει 25 mg ανοσοσφαιρίνης κονίκλου έναντι ανθρώπινων θυμοκυττάρων.

Μετά την ανασύσταση με 5 ml νερού για ένεση (WFI), το διάλυμα περιέχει 5 mg ανοσοσφαιρίνης κονίκλου έναντι θυμοκυττάρων/ml (πυκνό διάλυμα).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚOTEXNIKH ΜΟΡΦΗ**

Κόνις για πυκνό διάλυμαγια παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το Thymoglobuline είναι μια υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις.

**4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

* Σε μεταμοσχεύσεις οργάνων: Πρόληψη και θεραπεία της απόρριψης μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, συνήθως σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.
* Θεραπεία ανθεκτικής σε στεροειδή νόσου μοσχεύματος έναντι του ξενιστή ("graft versus host" disease, GVHD)
* Θεραπεία απλαστικής αναιμίας

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

###### Δοσολογία

Η δοσολογία εξαρτάται από τις ενδείξεις, το σχήμα χορήγησης και τους πιθανούς συνδυασμούς με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Οι ακόλουθεςδοσολογικές συστάσειςμπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αναφορά. Η θεραπεία μπορείνα διακοπεί χωρίς σταδιακή μείωση της δόσης.

* Ανοσοκαταστολή σε μεταμόσχευση
* *Προφύλαξη έναντι της οξείας απόρριψης μοσχεύματος*:
  + 1 έως 1,5 mg/kg/ημέρα για 2 έως 9 ημέρες για μεταμόσχευση νεφρού, παγκρέατος ή ήπατος, που αντιστοιχεί σε μια συνολική δόση 2-13,5 mg/kg
  + 1 έως 1,5 mg/kg/ημέρα για 2 έως 5 ημέρες για μεταμόσχευση καρδιάς, που αντιστοιχεί σε μια συνολική δόση 2-7,5 mg/kg
* *Θεραπεία της οξείας απόρριψης μοσχεύματος*:
  + 1,5 mg/kg/ημέρα για 3 έως 14 ημέρες που αντιστοιχείσε μια συνολική δόση 4,5 έως 21 mg/kg.
  + Θεραπεία ανθεκτικής σε στεροειδή, οξείας νόσου μοσχεύματος έναντι του ξενιστή:

Η δοσολογία πρέπει να προσδιορίζεται σε εξατομικευμένη βάση. Συνήθως είναι μεταξύ 2 και 5mgΣυνήθως είναι μεταξύ 2 και 5 mg/kg/ημέρα για 5 ημέρες.

* + Θεραπεία απλαστικής αναιμίας:

2,5 έως 3,5 mg/kg/ημέρα για 5 διαδοχικές ημέρες, που αντιστοιχεί σε μια συνολική δόση 12,5 έως 17,5 mg/kg.

Τροποποιήσεις της δόσης

Έχουν βρεθεί θρομβοκυττοπενία ή/και λευκοπενία (συμπεριλαμβανομένης λεμφοπενίας και ουδετεροπενίας) και είναι αναστρέψιμες μετά από τροποποιήσεις της δόσης. Όταν η θρομβοκυττοπενία ή/και η λευκοπενία δεν αποτελούν μέρος της υποκείμενης νόσου ή δεν σχετίζονται με την πάθηση για την οποία χορηγείται Thymoglobuline, προτείνονται οι ακόλουθες μειώσεις δόσης:

* Μείωση της δόσης πρέπει να εξετάζεται η αν ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι μεταξύ 50.000 και 75.000 κυττάρων/mm3 ή αν ο αριθμός λευκοκυττάρων είναι μεταξύ 2.000 και 3.000 κυττάρων/mm3.
* Η διακοπή της θεραπείας με Thymoglobuline πρέπει να εξετάζεται αν προκύψει επίμονη ή σοβαρή θρομβοκυττοπενία (μείωση κάτω από 50.000 κύτταρα/mm3) ή λευκοπενία (μείωση κάτω από 2.000 κύτταρα/mm3).

Τρόπος χορήγησης

Η ανοσοσφαιρίνη κονίκλου έναντι ανθρώπινων θυμοκυττάρων συνήθως χορηγείται στα πλαίσια θεραπευτικού σχήματος που συνδυάζει διάφορους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Χορηγήστε τις ημερήσιες δόσεις ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών και αντιισταμινικών που απαιτούνται πριν την έγχυση ανοσοσφαιρίνης κονίκλου έναντι ανθρώπινων θυμοκυττάρων.

Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι διαυγές ή ελαφρά ιριδίζον.

Εγχύστε αργά σε μια μεγάλη φλέβα. Ρυθμίστε το ρυθμό έγχυσης έτσι ώστε η ολική διάρκεια της έγχυσης να είναι τουλάχιστον 4 ώρες.

Για την ανασύσταση και την αραίωση, βλ. παράγραφο 6.6.

**4.3 Αντενδείξεις**

* Ενεργές οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις, που θα αποτελούσαν αντένδειξη για οποιαδήποτε πρόσθετη ανοσοκαταστολή.
* Υπερευαισθησίασε πρωτεΐνες κονίκλου ή οποιοδήποτε από τα άλλα έκδοχα.

**4.4 Ιδιαίτερες πρoειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το Thymoglobuline πρέπει να χρησιμοποιείται υπό αυστηρή ιατρική επίβλεψη σε νοσοκομειακό περιβάλλον και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια των εγχύσεων.

Προειδοποιήσεις

*Ανοσολογικές αντιδράσεις*

Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχουν αναφερθεί σοβαρές ανοσολογικές αντιδράσεις με τη χρήση Thymoglobuline και συνίστανται σε αναφυλαξία ή βαρύ σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκίνης (CRS). Πολύ σπάνια, έχει αναφερθεί μοιραία αναφυλαξία (βλ. παράγραφο 4.8). Αν προκύψει αναφυλακτική αντίδραση, η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει κατάλληλη επείγουσα θεραπεία. Οποιαδήποτε περαιτέρω χορήγηση Thymoglobuline σε ασθενή με ιστορικό αναφυλαξίας στο Thymoglobuline πρέπει να γίνει μόνο μετά από σοβαρή ιατρική αξιολόγηση.

Βαριές, οξείες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (infusion-associated reactions, IAR) είναι συνεπείς με CRS αποδιδόμενο στην απελευθέρωση κυτοκινών από ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι αναφερόμενες αντιδράσεις σχετίζονται με σοβαρά καρδιοαναπνευστικά επεισόδια ή/και θάνατο (Βλ. “Προφυλάξεις” και παράγραφο 4.8).

*Λοίμωξη*

Το Thymoglobuline δίνεται ως ρουτίνα σε συνδυασμό με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Λοιμώξεις (βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς και πρωτοζωικές), επανενεργοποίηση λοίμωξης (ιδιαίτερα από κυτταρομεγαλοϊό [CMV]) και σήψη έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση Thymoglobuline σε συνδυασμό με πολλαπλούς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι λοιμώξεις έχουν αποβεί μοιραίες.

Προφυλάξεις

*Γενικά*

Η κατάλληλη δόση για τη Thymoglobuline είναι διαφορετική από τη δόση για άλλα προϊόντα σφαιρινών έναντι θυμοκυττάρων (ATG), καθώς η σύσταση και οι συγκεντρώσεις πρωτεΐνης ποικίλλουν ανάλογα με την πηγή ATG που χρησιμοποιείται. Οι ιατροί πρέπει επομένως να φροντίζουν να βεβαιωθούν ότι η συνταγογραφούμενη δόση είναι κατάλληλη για το προϊόν ATG που χορηγείται.

Η στενή συμμόρφωση με τη συνιστώμενη δοσολογία και το χρόνο έγχυσης μπορεί να ελαττώσει την επίπτωση και τη βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την έγχυση. Επιπρόσθετα, η μείωση του ρυθμού έγχυσης μπορεί να ελαχιστοποιήσει πολλές από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση. Η εκ των προτέρων αγωγή με αντιπυρετικά, κορτικοστεροειδή ή/και αντιισταμινικά μπορεί να ελαττώσει τόσο την επίπτωση όσο και τη βαρύτητα αυτών των ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

Ταχείς χρόνοι έγχυσης έχουν συσχετιστεί με αναφορές περιστατικών συνεπείς με CRS. Σε σπάνιες περιπτώσεις, το βαρύ CRS μπορεί να αποβεί μοιραίο.

*Αιματολογικές επιδράσεις*

Έχουν παρατηρηθεί θρομβοκυττοπενία ή/και λευκοπενία (συμπεριλαμβανομένης λεμφοπενίας και ουδετεροπενίας) οι οποίες είναι αναστρέψιμες μετά από τροποποιήσεις της δόσης. Όταν η θρομβοκυττοπενία ή/και η λευκοπενία δεν αποτελούν μέρος της υποκείμενης νόσου ή δεν σχετίζονται με την πάθηση για την οποία χορηγείται Thymoglobuline, προτείνονται μειώσεις της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2):

Ο αριθμός λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια και μετά την θεραπεία με Thymoglobuline.

*Λοίμωξη*

Λοιμώξεις, επανενεργοποίηση λοίμωξης και σήψη, έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση Thymoglobuline σε συνδυασμό με πολλαπλούς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών και κατάλληλη προφύλαξη κατά των λοιμώξεων.

*Κακοήθεια*

Η χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του Thymoglobuline, μπορεί να αυξήσει την επίπτωση κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένου λεμφώματος ή λεμφοϋπερπλαστικής διαταραχής (οι οποίες μπορεί να είναι επαγόμενες από ιό)). Αυτά τα συμβάματα έχουν μερικές φορές σχετιστεί με θανατηφόρα έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες»).

*Ειδικά θέματα που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την έγχυση του Thymoglobuline*

Όπως με οποιαδήποτε άλλη έγχυση, μπορεί να προκύψουν αντιδράσεις στη θέση έγχυσης και μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο, διόγκωση και ερύθημα.

Η συνιστώμενη οδός χορήγησης για το Thymoglobuline είναι η ενδοφλέβια έγχυση με τη χρήση μιας φλέβας υψηλής ροής. Ωστόσο, μπορεί να χορηγηθεί μέσω μιας περιφερικής φλέβας. Όταν το Thymoglobuline χορηγείται μέσω περιφερικής φλέβας, η ταυτόχρονη χρήση ηπαρίνης και υδροκορτιζόνης σε ένα διάλυμα έγχυσης χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) διάλυμα για ένεση, μπορεί να ελαχιστοποιήσει την πιθανότητα επιφανειακής θρομβοφλεβίτιδας και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Ο συνδυασμόςThymoglobuline, ηπαρίνης και υδροκορτιζόνης σε ένα διάλυμα έγχυσης γλυκόζης έχει παρατηρηθεί ότι δημιουργεί ίζημα και δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 6.2).

*Ανοσοποιήσεις*

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια εξασθενημένων ζώντων μικροοργανισμών μετά από θεραπεία με Thymoglobuline δεν έχει μελετηθεί. Για το λόγο αυτό, δεν συνιστάται η ανοσοποίηση με εμβόλια από εξασθενημένους ζώντες μικροοργανισμούς σε ασθενείς που έλαβαν πρόσφατα Thymoglobuline (βλ. παράγραφο 4.5).

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Κυκλοσπορίνη: Κίνδυνος σοβαρής ανοσοκαταστολής με κίνδυνο λεμφοϋπερπλαστικής διαταραχής.

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια εξασθενημένων ζώντων μικροοργανισμών μετά από θεραπεία με Thymoglobuline δεν έχει μελετηθεί. Για το λόγο αυτό, δεν συνιστάται η ανοσοποίηση με εμβόλια από εξασθενημένους ζώντες μικροοργανισμούς για ασθενείς που έλαβαν πρόσφατα Thymoglobuline.

Αίμα ή παράγωγα αίματος δεν πρέπει να χορηγούνται μαζί με Thymoglobuline.

Η ανοσοσφαιρίνη κονίκλου έναντι ανθρώπινων θυμοκυττάρων μπορεί να επάγει το σχηματισμό αντισωμάτων που αντιδρούν με άλλες ανοσοσφαιρίνες κονίκλου.

Το Thymoglobuline δεν φαίνεται να επηρεάζει άλλες κλινικοεργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας που χρησιμοποιούν ανοσοσφαιρίνες. Ωστόσο, το Thymoglobuline μπορεί ναεπηρεάζειανοσοπροσδιορισμούς με βάση αντισώματα κονίκλου και με διασταυρούμενους ή προσδιορισμούς κυτταροτοξικότητας αντισωμάτωναντιδρώντων έναντι του πάνελ (panel - reactive antibodies – PRA).

**4.6 Κύηση και γαλουχία**

Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς σχετικά με τις επιδράσεις στην κύηση (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Το Thymoglobuline δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους, παρά μόνο όταν κρίνεται απολύτως απαραίτητο.

Είναι άγνωστο αν η ανοσοσφαιρίνη κονίκλου έναντι ανθρώπινων θυμοκυττάρων απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεδομένου ότι άλλες ανοσοσφαιρίνες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη θεραπεία με Thymoglobuline.

**4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεδομένων των δυνητικά ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορεί να προκύψουν κατά την περίοδο έγχυσης Thymoglobuline και συγκεκριμένα του CRS, συνιστάται οι ασθενείς να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανές κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Thymoglobuline.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

*Ανεπιθύμητες ενέργειες από την Γαλλική πολυκεντρική μελέτη παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά (French Multi-Centre Post-marketing Surveillance Study)*

Από τον Ιούνιο του 1997 έως τον Μάρτιο του 1998, 18 Γαλλικά κέντρα μεταμόσχευσης συμμετείχαν στη Γαλλική πολυκεντρική μελέτη παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά (00PTF0).

Ένα σύνολο 240 ασθενών συμμετείχαν σε αυτήν την προοπτική μελέτη κοόρτης, παρατήρησης, μονού σκέλους. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν Thymoglobuline ως προφύλαξη για οξεία απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος.

Τα δεδομένα ασφαλείας στον πίνακα αντιπροσωπεύουν όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη μελέτη ανεξάρτητα από τη σχέση με το Thymoglobuline.

|  |  |
| --- | --- |
| *Αιματολογικές διαταραχές και διαταραχές λεμφικού συστήματος* | |
| Πολύ συχνές\*: | Λεμφοπενία  ουδετεροπενία,  θρομβοκυττοπενία |
| *Αναπνευστικές διαταραχές και διαταραχές θώρακα και μεσοθωρακίου* | |
| Συχνές\*\*: | Δύσπνοια |
| *Γαστρεντερικές διαταραχές* | |
| Συχνές: | Διάρροια,  δυσφαγία,  ναυτία, έμετος |
| *Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού* | |
| Συχνές: | Κνησμός, εξάνθημα |
| *Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού* | |
| Συχνές: | Μυαλγία |
| *Λοιμώξεις και παρασιτώσεις* | |
| Πολύ συχνές: | Λοίμωξη |
| *Καλοήθη, κακοήθη και απροσδιόριστα νεοπλάσματα (συμπεριλαμβανομένων κύστεων και πολυπόδων)* | |
| Συχνές: | Κακοήθεια |
| *Αγγειακές διαταραχές* | |
| Συχνές: | Υπόταση |
| *Γενικές διαταραχές και παθήσεις θέσης χορήγησης* | |
| Πολύ συχνές: | Πυρετός |
| Συχνές: | Ρίγη |
| *Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος* | |
| Συχνές: | Ορονοσία |

*\* Πολύ συχνές (≥1/10)*

*\*\* Συχνές: (≥1/100 έως <1/10)*

*Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IAR) και διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*

Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις μπορεί να προκύψουν μετά τη χορήγηση Thymoglobuline και μπορεί να συμβούν κατά την πρώτη ή τη δεύτερη έγχυση σε ένα μονό σχήμα θεραπείας με Thymoglobuline. Οι κλινικές εκδηλώσεις των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων περιλαμβάνουν μερικά από τα παρακάτω σημεία και συμπτώματα: πυρετό, ανατριχίλες/ρίγη, δύσπνοια, ναυτία/έμετο, διάρροια, υπόταση ή υπέρταση, αδιαθεσία, εξάνθημα, κνίδωση ή/και πονοκέφαλο. Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις με το Thymoglobuline συνήθως είναι ήπιες και παροδικές και αντιμετωπίζονται με μείωση των ρυθμών έγχυσης ή/και άλλα φάρμακα. Κατά τη χορήγηση του Thymoglobuline έχουν αναφερθεί επίσης παροδικές αναστρέψιμες αυξήσεις στα επίπεδα των τρανσαμινασών χωρίς κλινικά σημεία ή συμπτώματα. Έχουν αναφερθεί σοβαρές και σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μοιραίες αναφυλακτικές αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4 «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Οι θάνατοι προέκυψαν σε ασθενείς που δεν έλαβαν αδρεναλίνη κατά το συμβάν.

Έχουν αναφερθεί IAR συμβατές με CRS (βλ. παράγραφο 4.4). Βαρύ και δυνητικά απειλητικό για τη ζωή CRS έχει αναφερθεί σπάνια. Οι μετά την κυκλοφορία στην αγορά αναφορές σοβαρού CRS έχουν συσχετιστεί με καρδιοαναπνευστική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης υπότασης και συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας [ARDS], πνευμονικού οιδήματος, εμφράγματος του μυοκαρδίου, ταχυκαρδίας ή και θανάτου).

*Ορονοσία*

Κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, έχουν αναφερθεί αντιδράσεις όπως πυρετός, εξάνθημα, κνίδωση, αρθραλγία ή και μυαλγία, που υποδεικνύουν δυνητική ορονοσία. Η ορονοσία τείνει να συμβεί 5 έως 15 ημέρες μετά την έναρξη θεραπείας με Thymoglobuline. Τα συμπτώματα συνήθως αυτοπεριορίζονται ή επιλύονται γρήγορα με θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

Έχουν επίσης αναφερθεί τοπικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, όπως πόνος στη θέση έγχυσης και περιφερική θρομβοφλεβίτιδα.

*Ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω ανοσοκαταστολής*

Λοιμώξεις, επανενεργοποίηση λοίμωξης, εμπύρετη ουδετεροπενία και σήψη έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση Thymoglobuline σε συνδυασμό με πολλαπλούς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Σε σπάνιες περιπτώσεις, οι λοιμώξεις αυτές είναι θανατηφόρες. . Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχουν αναφερθεί κακοήθειες που περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές (lymphoproliferative disorders (LPD)) και άλλα λεμφώματα (που μπορεί να είναι επαγόμενα από ιό), καθώς και συμπαγείς όγκους. Αυτά τα συμβάματα έχουν μερικές φορές σχετιστεί με θανατηφόρα έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4 «Ιδιαίτερες πρoειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν συσχετιστεί πάντα με συνδυασμό πολλών ανοσοκατασταλτικών παραγόντων.

**4.9 Yπερδοσολογία**

Ακούσια υπερδοσολογία μπορεί να επάγει λευκοπενία (συμπεριλαμβανομένης λεμφοπενίας και ουδετεροπενίας) και θρομβοκυττοπενία. Αυτές οι επιδράσεις είναι αναστρέψιμες μετά από τροποποιήσεις της δόσης ή διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχει ανταγωνιστής.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: επιλεκτικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AA04.

Η ανοσοσφαιρίνη κονίκλου έναντι ανθρώπινων θυμοκυττάρων είναι ένας επιλεκτικός ανοσοκατασταλτικός παράγοντας (που δρα στα T λεμφοκύτταρα).

Η μείωση των λεμφοκυττάρων αποτελεί πιθανώς τον κύριο μηχανισμό ανοσοκαταστολής που επάγεται από την ανοσοσφαιρίνη κονίκλου έναντι ανθρώπινων θυμοκυττάρων.

Το Thymoglobuline αναγνωρίζει την πλειοψηφία των μορίων που ενέχονται στην αλληλουχία ενεργοποίησης των κυττάρων T κατά την απόρριψη μοσχεύματος, όπως CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR και HLA τάξης I.

Τα κύτταρα T απομακρύνονται από την κυκλοφορία με λύση εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα και επίσης εξαρτώμενο από Fc μηχανισμό οψωνίνωσης διαμεσολαβούμενο από το σύστημα μονοκυττάρων και φαγοκυττάρων.

Εκτός από τη μείωση του αριθμού κυττάρων Τ υπάρχουν άλλες επιδράσεις στη λειτουργία των λεμφοκυττάρων, που συνδέονται με την ανοσοκατασταλτική δράση.

*In vitro*, σε μια συγκέντρωση περίπου 0,1 mg/ml, το Thymoglobuline ενεργοποιεί τα κύτταρα T και διεγείρει τον πολλαπλασιασμό τους (με τον ίδιο τρόπο για τα υποσύνολα CD4+ και CD8+) μέσω σύνθεσης IL-2 και IFN-γ και έκφρασης CD25. Αυτή η μιτογόνος δράση αφορά κύρια την οδό CD2. Σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, η ανοσοσφαιρίνη κονίκλου έναντι ανθρώπινων θυμοκυττάρων αναστέλλει την υπερπλαστική απόκριση των λεμφοκυττάρων σε άλλα μιτογόνα με μετα-μεταγραφικό αποκλεισμό σύνθεσης INF-γ και CD25, αλλά χωρίς μείωση στην έκκριση IL-2.

*In vitro*, το Thymoglobuline δεν ενεργοποιεί τα κύτταρα B.

Ο χαμηλός κίνδυνος B κυτταρικού λεμφώματος που παρατηρείται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Thymoglobuline μπορεί να εξηγηθεί με τους ακόλουθους μηχανισμούς:

* Μη ενεργοποίηση B κυττάρων με, ως αποτέλεσμα, μη διαφοροποίηση πλασματοκυττάρων
* Αντιϋπερπλαστική δράση έναντι κυττάρων B και ορισμένων λεμφοβλαστικών κυτταρικών σειρών.

Στην πορεία της ανοσοκαταστολής στο πλαίσιο της μεταμόσχευσης οργάνων, ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ανοσοσφαιρίνη κονίκλου έναντι ανθρώπινων θυμοκυττάρων εμφανίζουν έντονη λεμφοπενία (που ορίζεται ως μείωση πάνω από 50% σε σύγκριση με την τιμήαναφοράς) μία ημέραμετά την έναρξη της θεραπείας. Η λεμφοπενία επιμένει καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας και μετά από αυτήν. Κατά μέσο όρο, περίπου το 40 % των ασθενών ανακτούν πάνω από το 50 % του αρχικού αριθμού λεμφοκυττάρων σε 3 μήνες.

Η παρακολούθηση υποσυνόλων λεμφοκυττάρων (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD19 και CD25) επιβεβαίωσε το ευρύ φάσμα T κυτταρικών ειδικοτήτων του Thymoglobuline. Κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες θεραπείας, ο απόλυτος αριθμός για όλα τα υποσύνολα εκτός από τα Β λεμφοκύτταρα και τα μονοκύτταρα έδειξε αξιοσημείωση μείωση (πάνω από 85% για CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD56 και CD57). Κατά την αρχή της θεραπείας, τα μονοκύτταρα εμφανίζουν λιγότερο αξιοσημείωτη μείωση.

Τα Β λεμφοκύτταρα παραμένουν κατά το πλείστον ανεπηρέαστα. Τα περισσότερα από τα υποσύνολα έχουν ανάκτηση πάνω από το 50% της αρχικής τους τιμής πριν από το τέλος του δεύτερου μήνα. Η μείωση των κυττάρων CD4 διαρκεί πολύ και επιμένει σε 6 μήνες με, ως αποτέλεσμα, μια αναστροφή του κλάσματος CD4/CD8.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Μετά την πρώτη έγχυση 1,25 mg/kg Thymoglobuline (σε δέκτες μοσχεύματος νεφρού), λαμβάνονται επίπεδα IgG ορού κονίκλου μεταξύ 10 και 40 µg/ml. Τα επίπεδα του ορού φθίνουν σταθερά έως την ακόλουθη έγχυση με εκτιμώμενο χρόνο ημιζωής απομάκρυνσης 2-3 ημέρες.

Τα ελάχιστα επίπεδα IgG κονίκλου αυξάνουν με στόχο να φτάσουν τα 20 έως 170 µg/ml στο τέλος ενός σχήματος θεραπείας 11 ημερών. Μια σταδιακή μείωση παρατηρείται μετά τη διακοπή της θεραπείας με ανοσοσφαιρίνη κονίκλου έναντι ανθρώπινων θυμοκυττάρων. Ωστόσο, η IgG κονίκλου παραμένει ανιχνεύσιμη σε 80% των ασθενών στους 2 μήνες.

Σημαντική ανοσοποίηση έναντι της IgG κονίκλου παρατηρείται σε περίπου 40% των ασθενών. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η ανοσοποίηση αναπτύσσεται εντός των πρώτων 15 ημερών από την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που παρουσιάζονται με ανοσοποίηση παρουσιάζουν ταχύτερη μείωση στα ελάχιστα επίπεδα IgG κονίκλου.

Ωστόσο, αυτή η ανοσοποίηση δεν αποκλείει αυτόματα ένα νέο σχήμα θεραπείας με Thymoglobuline. Για παράδειγμα, όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της οξείας απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος παρατηρείται μια πλήρης αναστροφή (πλήρης εξαφάνιση της IgG) σε περίπου 70% των ασθενών, στους οποίους είχαν προηγουμένως χορηγηθεί σφαιρίνες κατά των θυμοκυττάρων ως επαγωγή σε σύγκριση με 80% εκείνων που λαμβάνουν Thymoglobuline για πρώτη φορά.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφαλείας**

Μη κλινικά δεδομένα δεν δείχνουν κανέναν ειδικό κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση συμβατικές μελέτες τοξικότητας μετά από εφάπαξ ή μετά από επανειλημμένη δόση.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες μεταλλαξιογένεσης, αναπαραγωγής ή γονοτοξικότητας με το Thymoglobuline.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**6.1 Κατάλογος με έκδοχα**

* Γλυκίνη
* Χλωριούχο νάτριο
* Μαννιτόλη

**6.2 Ασυμβατότητες**

Με βάση μια μόνο μελέτη συμβατότητας, ο συνδυασμός Thymoglobuline, ηπαρίνης και υδροκορτιζόνης σε ένα διάλυμα έγχυσης γλυκόζης έχει παρατηρηθεί ότι δημιουργεί ίζημα και δεν συνιστάται. Λόγω της απουσίας άλλων μελετών συμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, ιδιαίτερα διαλύματα λιπιδίων, στην ίδια έγχυση.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 έτη.

Συνιστάται άμεση χρήση μετά την αραίωση για την αποφυγή μικροβιακής επιμόλυνσης.

Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να είναι μεγαλύτεροι από 24 ώρες σε 2 έως 8°C, εκτός αν η ανασύσταση και η αραίωση έλαβαν χώρα σε ελεγχόμενες και αξιολογημένες άσηπτες συνθήκες.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην το καταψύχετε.

Φυλάξτε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να το προστατέψετε από το φως.

Κατά τη μεταφορά μια απόκλιση θερμοκρασίας έως 25°C για 3 ημέρες δεν θα αλλοιώσει τα χαρακτηριστικά του προϊόντος.

Για τις συνθήκες φύλαξης του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κόνις σε ένα φιαλίδιο (ύαλος τύπου I) με ένα πώμα (από χλωροβουτύλιο) – συσκευασία του ενός.

**6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού**

Κάντε ανασύσταση της κόνης με 5 ml ενέσιμου ύδατος για να λάβετε ένα διάλυμα που περιέχει 5 mg πρωτεΐνης ανά ml. Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι διαυγές ή ελαφρά ιριδίζον. Το ανασυσταθέν προϊόν πρέπει να ελέγχεται οπτικά για σωματίδια και αποχρωματισμό. Αν παραμείνουν μερικά σωματίδια, συνεχίστε να περιστρέφετε ήπια το φιαλίδιο, έως ότου δεν είναι πλέον ορατά σωματίδια. Αν παραμένουν σωματίδια, απορρίψτε το φιαλίδιο. Συνιστάται η άμεση χρήση του ανασυσταθέντος προϊόντος. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Ανάλογα με την ημερήσια δόση ενδέχεται να απαιτείται ανασύσταση αρκετών φιαλιδίων κόνης Thymoglobuline. Προσδιορίστε τον αριθμό φιαλιδίων προς χρήση και στρογγυλέψτε την τιμή στο πλησιέστερο φιαλίδιο. Για την αποφυγή ακούσιας χορήγησης σωματιδίων από την ανασύσταση, συνιστάται το Thymoglobuline να χορηγείται μέσω ενός παρεμβαλλόμενου φίλτρου 0,2 μm. Η ημερήσια δόση αραιώνεται σε ένα διάλυμα έγχυσης (χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) διάλυμα για ένεση ή διάλυμα γλυκόζης 5%) έτσι ώστε να λάβετε ολικό όγκο έγχυσης 50 έως 500 ml (συνήθως 50 ml / φιαλίδιο).

Το προϊόν θα πρέπει να χορηγείται την ίδια ημέρα.

Τυχόν μη χρησιμοποιημένο προϊόν ή υπολείμματα θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

**7. KΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

GENZYME EUROPE B.V.

Gooimeer 10

1411 DD Naarden

Ολλανδία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 77235/4-11-2011

**9**. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ :** 11-10-1995

**ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 18-9-2009

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 4-11-2011