RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

THYMOGLOBULINE 5mg/ml, polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 25 mg di immunoglobulina di coniglio antitimociti umani.
La soluzione ricostituita con 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili contiene 5 mg di immunoglobulina di coniglio antitimociti umani per ml (25 mg/5 ml).

La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita (vedere paragrafo 6.6).
Dopo ricostituzione la soluzione contiene 10 mg (0,4 mmoli) di sodio cloruro equivalenti a 3,93 mg di sodio (0,17 mmoli).

Eccipiente con effetti noti:
Ogni flaconcino da 10 ml contiene 0,171 mmol di sodio, equivalenti a 4 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.
La preparazione liofilizzata si presenta come una polvere igroscopica bianca o leggermente gialla o come una massa solida friabile.

Dopo la ricostituzione, la soluzione è trasparente o lievemente opalescente, incolore o giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

- Profilassi e trattamento degli episodi di rigetto dopo trapianto di rene, cuore, fegato, pancreas.
- Profilassi nell'adulto della malattia acuta e cronica da trapianto verso ospite (Graft versus Host Disease, GvHD).
- Trattamento dell'anemia aplastica quando le altre terapie sono inefficaci.

4.2. POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

La posologia dipende dall'indicazione, dal regime di somministrazione e dall'eventuale associazione con altri agenti immunosoppressivi.
Le seguenti raccomandazioni per il dosaggio possono essere utilizzate come riferimento.
Il trattamento può essere sospeso anche senza riduzione graduale della dose.

Immunosoppressione nel trapianto d'organo

Profilassi degli episodi di rigetto:

- da 1 a 1,5 mg/Kg/die per 2-9 giorni nel trapianto di rene, pancreas o fegato, pari a una dose cumulativa di 2-13,5 mg/Kg;
- da 1 a 1,5 mg/Kg/die per 2-5 giorni nel trapianto di cuore, pari ad una dose cumulativa di 2-7,5 mg/kg.

Trattamento degli episodi di rigetto:

- 1,5 mg/Kg/die per 3-14 giorni, pari ad una dose cumulativa di 4,5-21 mg/Kg.

Profilassi nell'adulto della malattia acuta e cronica da trapianto contro l'ospite o Graft-Versus-Host Disease (GvHD)

Documento reso disponibile da AIFA il 18/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nel trapianto (di midollo osseo o di cellule staminali da sangue periferico) da donatori immunocompatibili non familiari o donatori non immunocompatibili familiari, nei pazienti adulti Thymoglobuline deve essere somministrata, nell'ambito del regime di aggiustamento della dose, alla dose di 2,5 mg/kg/die a partire da 4 giorni prima del trapianto e fino a 2 giorni o 1 giorno prima del trapianto, per una dose cumulativa di 7,5 - 10 mg/kg.

Trattamento dell'anemia aplastica quando le altre terapie sono inefficaci:

- da 2,5 a 3,5 mg/Kg/die per 5 giorni consecutivi, pari ad una dose cumulativa di 12,5-17,5 mg/Kg.

Aggiustamenti della dose

In corso di trattamento con Thymoglobuline sono state riportate trombocitopenia e/o leucopenia (comprese linfopenia e neutropenia), reversibili dopo aggiustamenti della dose. Qualora la trombocitopenia e/o la leucopenia non siano riconducibili alla patologia sottostante o associate alla condizione a causa della quale viene somministrata Thymoglobuline, si suggeriscono le seguenti riduzioni della dose:

- valutare una riduzione del dosaggio se la conta piastrinica è compresa tra 50.000 e 75.000 cellule/mm^3 o se la conta leucocitaria è compresa tra 2.000 e 3.000 cellule/mm^3;
- valutare l'interruzione del trattamento con Thymoglobuline in caso di sviluppo di grave e persistente trombocitopenia (< 50.000 cellule/mm^3) o leucopenia (< 2.000 cellule/mm^3).

Popolazione pediatrica

I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8 e 5.1 ma non può essere fornita una raccomandazione sulla posologia. Le informazioni attualmente disponibili indicano che i pazienti pediatrici non richiedono dosaggi differenti rispetto ai pazienti adulti.

Modo di somministrazione

Thymoglobuline viene solitamente somministrata nell'ambito di un regime terapeutico che prevede l'associazione di vari agenti immunosoppressivi.
Somministrare la dose necessaria di corticosteroidi e antistaminici per via endovenosa prima dell'infusione di Thymoglobuline.
La soluzione ricostituita è limpida o leggermente opalescente.
Infondere lentamente in una vena di grosso calibro. Regolare la velocità di infusione in modo tale che la durata totale dell'infusione sia di almeno 4 ore.
Per la ricostituzione e la diluizione vedere paragrafo 6.6.

4.3. CONTROINDICAZIONI

Thymoglobuline è controindicata nei pazienti con:

- ipersensibilità alle proteine di coniglio o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- infezioni acute o croniche attive, che rendono controindicata qualsiasi immunosoppressione aggiuntiva.

4.4. AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'IMPIEGO

Thymoglobuline deve essere utilizzata esclusivamente sotto stretta supervisione medica in ambito ospedaliero; Thymoglobuline deve essere somministrata solo in accordo alle indicazioni di un medico con esperienza nella terapia immunosoppressiva. I pazienti devono essere monitorati attentamente durante l'infusione. Particolare attenzione deve essere posta nel monitorare il paziente per qualsiasi sintomo di shock anafilattico. Uno stretto monitoraggio del paziente deve continuare sia durante l'infusione che per un periodo di tempo adeguato, dopo la fine dell'infusione, finchè il paziente non sia stabile.
Prima della somministrazione di Thymoglobuline è necessario stabilire se il paziente è allergico alle proteine di coniglio.
Il personale medico e l'attrezzatura, etc. deve essere prontamente disponibile durante i primi giorni di terapia per fornire il trattamento di emergenza in caso di necessità.

Avvertenze

Reazioni immuno-mediate

In rari casi, in seguito all'uso di Thymoglobuline sono state segnalate gravi reazioni immuno-mediate, quali anafilassi o grave sindrome da rilascio di citochine (CSR).

Documento reso disponibile da AIFA il 18/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Molto raramente, è stata riportata anafilassi fatale (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati"). In caso di reazione anafilattica, si deve interrompere immediatamente l'infusione e avviare l'opportuno trattamento di emergenza. L'attrezzatura per la terapia di emergenza di uno shock anafilattico deve essere prontamente disponibile.
Ogni ulteriore somministrazione di Thymoglobuline in pazienti con storia di anafilassi alla Thymoglobuline deve essere iniziata solo dopo attenta valutazione.

Gravi, acute reazioni associate all'infusione (IARs) sono compatibili con CRS attribuita al rilascio di citochine da monociti e linfociti attivati. Raramente, queste reazioni riportate sono associate a seri eventi cardiorespiratori e/o morte (vedere paragrafo **Precauzioni** e il paragrafo 4.8).

Infezioni
Thymoglobuline è normalmente impiegata in associazione ad altri agenti immunosoppressivi. In seguito alla somministrazione di Thymoglobuline in associazione a vari agenti immunosoppressivi sono state riportate infezioni (batteriche, fungine, virali e protozoarie), riattivazione di infezioni (in particolare da citomegalovirus [CMV]) e sepsi. In casi rari, queste infezioni sono risultate fatali.

Patologie epatiche

Thymoglobuline deve essere somministrata con particolare cautela in pazienti con patologie epatiche poichè malattie pre-esistenti della coagulazione possono aggravarsi. Si raccomanda di monitorare attentamente le piastrine e parametri di coagulazione.

Precauzioni
Generale
Il corretto dosaggio di Thymoglobuline differisce da quello di altri prodotti a base di immunoglobuline anti-timociti (ATG), perché la composizione e la concentrazione proteica varia a seconda della fonte di ATG utilizzata. I medici devono pertanto prestare cautela, per garantire che la dose prescritta sia corretta per la tipologia di ATG da somministrare.

Thymoglobuline deve essere utilizzata esclusivamente sotto stretta supervisione medica in ambito ospedaliero. I pazienti devono essere monitorati attentamente durante l'infusione e per un periodo di tempo dopo la fine dell'infusione, finché il paziente non sia stabile. La stretta osservanza delle raccomandazioni relative al dosaggio e alla durata dell'infusione può ridurre l'incidenza e la gravità delle reazioni correlate all'infusione (IARs) (vedi oltre). Inoltre, la diminuzione della velocità di infusione può minimizzare molte delle reazioni correlate all'infusione. La premedicazione con antipiretici, corticosteroidi e/o antistaminici può ridurre sia l'incidenza, sia la gravità di tali reazioni avverse.

Effetti ematologici
Sono state riportate trombocitopenia e/o leucopenia (comprese linfopenia e neutropenia), reversibili dopo aggiustamenti della dose. Qualora la trombocitopenia e/o la leucopenia non siano riconducibili alla patologia di base o associate alla condizione a causa della quale viene somministrata Thymoglobuline, si suggeriscono le seguenti riduzioni della dose:

- una riduzione del dosaggio deve essere considerata se la conta piastrinica è compresa tra 50.000 e 75.000 cellule/mm^3 o se la conta leucocitaria è compresa tra 2.000 e 3.000 cellule/mm^3;
- l'interruzione del trattamento con Thymoglobuline deve essere considerata in caso di sviluppo di grave e persistente trombocitopenia (< 50.000 cellule/mm^3) o leucopenia (< 2.000 cellule/mm^3).

È necessario monitorare la conta leucocitaria e piastrinica durante e dopo la terapia con Thymoglobuline. I pazienti con grave anemia aplastica neutropenica richiedono un monitoraggio molto attento, una profilassi appropriata e il trattamento della febbre e delle infezioni così come un adeguato supporto trasfusionale piastrinico.

Infezioni
In seguito alla somministrazione di Thymoglobuline in associazione a vari agenti immunosoppressivi sono state riportate infezioni, riattivazione di infezioni (in particolare CMV) e sepsi. Si raccomandano un attento monitoraggio del paziente ed una appropriata profilassi anti-infettiva.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Neoplasie maligne
L'uso di agenti immunosoppressivi, compresa Thymoglobuline, può aumentare l'incidenza di neoplasie maligne, compresi linfoma o malattia linfoproliferativa (che può essere mediata da virus). Talvolta questi eventi sono stati associati ad esito fatale (vedere paragrafo 4.8).

Rischio di trasmissione di agenti infettivi
Nel processo produttivo di Thymoglobuline sono utilizzati componenti del sangue umano (eritrociti trattati con formaldeide) e cellule del timo. Le misure standard per la prevenzione di infezioni derivate dall'uso di medicinali preparati a partire da componenti di origine umana includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per la presenza di specifici marcatori di infezione e l'inclusione di fasi di produzione efficaci ai fini dell'inattivazione/rimozione di virus. Nonostante tali misure, nella somministrazione di medicinali preparati a partire da componenti di origine umana non si può escludere completamente la trasmissione di agenti infettivi. Questo rischio riguarda anche virus sconosciuti o emergenti e altri patogeni.
Le misure adottate per Thymoglobuline sono ritenute efficaci per virus incapsulati quali HIV, HBV e HCV e il virus non capsulato HAV.
I provvedimenti adottati potrebbero essere limitatamente efficaci per virus non capsulati quali il Parvovirus B19.

Si raccomanda vivamente di registrare il nome ed il lotto del prodotto ogni volta che Thymoglobuline è somministrata ad un paziente, al fine di mantenere la tracciabilità tra il paziente ed il lotto di prodotto usato.

Considerazioni particolari sull'infusione di Thymoglobuline
Sono state anche riportate reazioni avverse locali quali dolore, gonfiore ed eritema in corrispondenza del punto di infusione.

Immunizzazioni
L'immunizzazione con vaccini vivi attenuati dopo la terapia con Thymoglobuline non è stata studiata; pertanto, l'immunizzazione con virus vivi attenuati non è raccomandata per i pazienti che siano stati trattati di recente con Thymoglobuline.

Thymoglobuline contiene sodio
Questo medicinale contiene 4 mg di sodio per flaconcino equivalente a 0,2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5. INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI ED ALTRE FORME DI INTERAZIONE

In caso di somministrazione concomitante nell'ambito di protocolli terapeutici immunosoppressivi combinati, deve essere valutato il rischio di sovra-immunosoppressione. In particolare, l'associazione con ciclosporine comporta il rischio di attività immunosoppressiva eccessivamente intensificata.

Evitare la somministrazione concomitante di sangue o derivati del sangue con Thymoglobuline.

Non sono stati eseguiti studi su interazioni con altri farmaci.

Interazioni con cibi o bevande sono improbabili.

Thymoglobuline ha dimostrato di non interferire con i normali test clinici di laboratorio che utilizzano immunoglobuline. Tuttavia, Thymoglobuline può indurre la produzione di anticorpi umani anti-coniglio che possono interferire con saggi immunologici basati su anticorpi di coniglio e con saggi di citotossicità anticorpo-mediata di tipo cross-match o pannello reattivo anticorpale. Thymoglobuline può interferire con i test ELISA.

4.6. FERTILITA', GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Documento reso disponibile da AIFA il 18/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Fertilità
Non sono stati condotti studi di riproduzione su animali con Thymoglobuline. Non è noto se Thymoglobuline possa influenzare la capacità riproduttiva.

Gravidanza
Non sono stati condotti studi di riproduzione su animali con Thymoglobuline. Non è noto se Thymoglobuline possa causare danni fetali. Thymoglobuline deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se chiaramente necessario.
Thymoglobuline non è stata studiata durante il travaglio e il parto.

Allattamento
Thymoglobuline non è stata studiata in donne durante l'allattamento. Non è noto se questo farmaco sia escreto nel latte materno umano. Poiché altre immunoglobuline sono escrete nel latte materno umano, l'allattamento deve essere interrotto durante la terapia con Thymoglobuline.

4.7. EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI

Dati i potenziali eventi avversi che possono verificarsi durante l'infusione di Thymoglobuline, in particolare la sindrome da rilascio di citochine, si raccomanda ai pazienti di non guidare veicoli o usare macchinari.

4.8. EFFETTI INDESIDERATI

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici e riportate nelle esperienze di post marketing sono dettagliate qui sotto.
La frequenza delle reazioni avverse è stata definita usando la seguente convenzione: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100 - <1/10); non comune (≥1/1.000 - <1/100); raro (≥1/10.000 - <1/1.000); molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nella tabella qui sotto sono inclusi anche gli eventi avversi dello Studio di Sorveglianza Post-marketing Multicentrico Francese.

Dal giugno 1997 al marzo 1998, 18 centri trapianto francesi hanno partecipato allo studio di sorveglianza post-marketing multicentrico francese 00PTF0.

Un totale di 240 pazienti ha partecipato a questo studio di coorte prospettico, a braccio singolo, osservazionale. Tutti i pazienti hanno ricevuto Thymoglobuline come profilassi per il rigetto acuto del trapianto renale.

Reazioni avverse considerate correlate a Thymoglobuline riportate in studi clinici e di post-marketing	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune: linfopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia Comune: neutropenia febbrile
Patologie gastrointestinali	Comune: diarrea, disfagia, nausea, vomito
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione	Molto comune: febbre Comune: brividi Non comune: reazioni correlate all'infusione (infusion associated reaction (IARs))*
Patologie epatobiliari	Comune: aumento delle transaminasi* Non comune: lesione epatocellulare epatotossicità, insufficienza epatica*

Documento reso disponibile da AIFA il 18/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Frequenza non nota: iperbilirubinemia
Disturbi del sistema immunitario	Comune: malattia da siero*, sindrome da rilascio di citochine (CRS)*, reazione anafilattica
Infezioni ed infestazioni	Molto comune: infezione (inclusa la riattivazione di infezione) Comune: sepsi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune: mialgia
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Comune: evoluzione di malignità, linfomi (che potrebbero essere mediati da virus), tumori maligni (tumori solidi) Non comune: disordini linfoproliferativi
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune: dispnea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: prurito, rash
Patologie vascolari	Comune: ipotensione

*= Vedere sotto

Reazioni associate all'infusione e disturbi del sistema immunitario
Dopo la somministrazione di Thymoglobuline possono insorgere reazioni associate all'infusione (IAR), che possono manifestarsi già dopo la prima o la seconda infusione. Le manifestazioni cliniche di IAR includono alcuni dei seguenti segni e sintomi: febbre, brividi/irrigidimento, dispnea, nausea/vomito, diarrea, ipotensione o ipertensione, malessere, rash, orticaria e/o cefalea. Le reazioni associate all'infusione di Thymoglobuline sono generalmente lievi e transitorie e sono gestite riducendo la velocità di infusione e/o con trattamento farmacologico.
Sono stati riportati casi di reazioni anafilattiche gravi e, in casi molto rari, fatali (vedere paragrafo 4.4). Le fatalità sono state osservate in pazienti che non hanno ricevuto adrenalina durante l'evento.

Sono state segnalate IAR compatibili con la sindrome da rilascio di citochine (CRS). Una CRS grave e potenzialmente pericolosa per la vita è stata riportata raramente. Segnalazioni post-marketing di grave Sindrome da Rilascio di Citochine sono state associate a disfunzione cardiorespiratoria (compresi ipotensione, ARDS, edema polmonare, infarto miocardico, tachicardia e/o decesso).

Malattia da siero
Durante la sorveglianza post-marketing sono state segnalate reazioni quali febbre, rash, orticaria, artralgia e/o mialgia, che suggerivano una possibile malattia da siero. La malattia da siero tende a manifestarsi da 5 a 15 giorni dopo l'avvio della terapia con Thymoglobuline. I sintomi sono generalmente autolimitanti o si risolvono rapidamente con il trattamento con corticosteroidi.

Eventi avversi dovuti ad immunosoppressione
Sono state segnalate infezioni, riattivazioni di infezioni, neutropenia febbrile e sepsi in seguito alla somministrazione di Thymoglobuline in associazione a vari agenti immunosoppressivi. In rari casi, queste infezioni sono state fatali (vedere paragrafo 4.4). Sono state riportate neoplasie maligne compresi, a titolo non esclusivo, disturbi linfoproliferativi (LPD) e altri linfomi (che possono essere mediati da virus), nonché tumori solidi. Questi eventi sono stati associati talvolta ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4).
Questi eventi avversi sono sempre stati associati ad una combinazione di vari agenti immunosoppressivi.

Patologie epatobiliari

Durante il trattamento con Thymoglobuline sono stati segnalati aumenti reversibili transitori delle transaminasi senza segni clinici o sintomi.

Sono stati riportati casi di insufficienza epatica secondari ad epatite allergica e riattivazione di epatite in pazienti con patologie ematologiche e/o trapianto di cellule staminali come fattori confondenti.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Per la sicurezza in relazione agli agenti trasmissibili vedere paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica
I dati attualmente disponibili sono limitati. Le informazioni disponibili indicano che il profilo di sicurezza di Thymoglobuline nei pazienti pediatrici non è fondamentalmente diverso rispetto a quella osservato negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9. SOVRADOSAGGIO
Il sovradosaggio involontario può indurre leucopenia (compresa linfopenia e neutropenia) e trombocitopenia. Tali effetti sono reversibili dopo aggiustamenti della dose o interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2). Non esiste un antagonista.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. PROPRIETA' FARMACODINAMICHE
Categoria farmacoterapeutica: agenti immunosoppressivi selettivi, codice ATC: L04AA04.

L'immunoglobulina di coniglio anti-timociti umani è un agente immunosoppressivo selettivo (che agisce sui linfociti T).
La deplezione dei linfociti rappresenta probabilmente il principale meccanismo dell'immunosoppressione indotta dall'immunoglobulina di coniglio anti-timociti umani.
Thymoglobuline riconosce la maggioranza delle molecole coinvolte nella cascata di attivazione delle cellule T durante il rigetto del trapianto, quali CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR e HLA classe I.
Le cellule T sono eliminate dalla circolazione mediante lisi complemento-dipendente e meccanismo di opsonizzazione dipendente dal frammento Fc mediata dal sistema monocitico-macrofagico.
Oltre alla riduzione del numero di cellule T, vi sono altri effetti sulla funzione dei linfociti, associati all'attività immunosoppressiva.

In vitro, alla concentrazione di circa 0,1 mg/ml, Thymoglobuline attiva le cellule T stimolandone la proliferazione (in maniera analoga per i sottogruppi CD4+ e CD8+) attraverso la sintesi di IL-2 e IFN-γ e l'espressione di CD25. Questa attività mitogenica coinvolge principalmente la via dei CD2. A concentrazioni più elevate, l'immunoglobulina di coniglio anti-timociti umani inibisce le risposte proliferative dei linfociti ad altri mitogeni con blocco post-trascrizionale della sintesi di INF-γ e CD25, ma senza diminuzione della secrezione di IL-2.

In vitro, Thymoglobuline non attiva le cellule B.
Il basso rischio di linfoma a cellule B osservato in pazienti trattati con Thymoglobuline può essere spiegato dai seguenti meccanismi:
- nessuna attivazione delle cellule B, con conseguente mancata differenziazione dei plasmociti;
- attività antiproliferativa contro le cellule B e certe linee cellulari linfoblastoidi.

Nel corso dell'immunosoppressione nell'ambito del trapianto d'organo, nei pazienti trattati con immunoglobulina di coniglio anti-timociti umani si evidenzia una marcata linfopenia (definita come riduzione di oltre il 50% rispetto al valore basale) già dopo un solo giorno dall'inizio della terapia. La linfopenia persiste durante tutto il trattamento e dopo il ciclo di terapia. In media, dopo 3 mesi circa il 40% dei pazienti recupera oltre il 50% del numero iniziale di linfociti.

Il monitoraggio dei sottogruppi di linfociti (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD19 e CD25) ha confermato l'ampio spettro di specificità per le cellule T di Thymoglobuline. Durante le prime 2 settimane di trattamento, la conta assoluta di tutti i sottogruppi, ad eccezione dei linfociti B e dei monociti, evidenzia una deplezione marcata (oltre l'85% per CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD56 e CD57). All'inizio del trattamento anche i monociti subiscono una deplezione ma meno marcata.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I linfociti B praticamente non sono influenzati. La maggior parte dei sottogruppi recupera oltre il 50% del valore iniziale prima della fine del secondo mese. La deplezione delle cellule CD4 si protrae per lungo tempo, e persiste dopo 6 mesi, con conseguente inversione del rapporto CD4/CD8.

Popolazione pediatrica
Sono stati pubblicati diversi studi che riguardano l'uso di Thymoglobuline nei bambini. Questi studi riflettono la vasta esperienza clinica con questo prodotto in pazienti pediatrici e suggeriscono che i profili di sicurezza ed efficacia nei pazienti pediatrici non sono fondamentalmente differenti rispetto a quelli osservati negli adulti. Tuttavia, non c'è un chiaro consenso riguardo la dose pediatrica. Così come negli adulti la posologia pediatrica dipende dall'indicazione, dal regime di somministrazione, e dalla combinazione con altri agenti immunosoppressori. Questo deve essere preso in considerazione dal medico prima di decidere il dosaggio pediatrico appropriato.

5.2. PROPRIETA' FARMACOCINETICHE
Dopo la prima infusione di 1.25 mg/kg (in pazienti sottoposti a trapianto renale), si ottengono livelli sierici di IgG di coniglio sono compresi tra 10 e 40 µg/ml. I livelli sierici diminuiscono continuamente fino all'infusione successiva, con un'emivita di eliminazione stimata di 2-3 giorni.

I livelli minimi di IgG di coniglio aumentano progressivamente raggiungendo 20 e 170 µg/ml al termine di un ciclo di 11 giorni. Una progressiva caduta è quanto si osserva alla sospensione di Thymoglobuline. Tuttavia, IgG di coniglio sono ancora evidenziabili nell'80% dei pazienti dopo due mesi.

Si osserva un'immunizzazione significativa contro le IgG di coniglio in circa il 40% dei pazienti. Nella maggioranza dei casi l'immunizzazione si sviluppa entro i primi 15 giorni dall'inizio del trattamento. I pazienti che presentano immunizzazione evidenziano una diminuzione più rapida dei livelli minimi di IgG di coniglio. Tuttavia, tale immunizzazione non preclude automaticamente un nuovo ciclo di trattamento con Thymoglobuline. Per esempio, quando impiegata nel trattamento del rigetto acuto renale, si è osservato un completo recupero (scomparsa completa delle IgG di coniglio) in circa il 70% dei pazienti a cui erano state somministrate in precedenza immunoglobuline anti-timociti come induzione, rispetto all'80% dei pazienti che hanno ricevuto Thymoglobuline come induzione per la prima volta.

5.3. DATI PRECLINICI DI SICUREZZA

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi singole e ripetute.
Non sono stati condotti studi di mutagenicità, tossicità riproduttiva o genotossicità con Thymoglobuline.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI
Glicina
Sodio cloruro
Mannitolo (E421)

Ciascun flaconcino contiene 10 mg (0,4 mmoli) di sodio cloruro equivalenti a 3,93 mg di sodio (0,17 mmoli).

6.2. INCOMPATIBILITA'
In base a un singolo studio di incompatibilità è stato notato che l'associazione Thymoglobuline, eparina e idrocortisone in una soluzione per infusione a base di glucosio precipita ed è pertanto sconsigliata.
In assenza di altri studi di incompatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti, in particolare soluzioni lipidiche, nella stessa infusione.

6.3. VALIDITA'
3 anni, se correttamente conservato nel confezionamento integro.

Dal punto di vista della sicurezza microbiologica, dopo solubilizzazione, il prodotto deve essere usato immediatamente.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Se l'uso non è immediato, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono normalmente superare le 24 ore a 2 - 8 °C, salvo la ricostituzione e la diluizione abbiano avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Conservare nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere il paragrafo 6.3.

6.5. NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE
Flaconcino di vetro chiaro (tipo I) da 10 ml. munito di tappo in gomma (clorobutile) e capsula di tenuta con aletta in alluminio.

1 flaconcino di polvere liofilizzata da 25 mg per confezione.

6.6. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO E LA MANIPOLAZIONE
Flaconcino monouso.

Thymoglobuline deve essere somministrata esclusivamente per via endovenosa dopo ricostituzione con l'appropriato volume di acqua per preparazioni iniettabili (5 ml) e ulteriore diluizione con una soluzione per infusione endovenosa (per esempio una soluzione di sodio cloruro allo 0.9% o una soluzione glucosata al 5%)
Dopo ricostituzione, la soluzione appare come un liquido trasparente o lievemente opalescente, incolore o giallo pallido.
La soluzione dopo ricostituzione contiene 5 mg/ml di immunoglobulina di coniglio antitimociti umani.

Ricostituzione

- Ricostituire ciascun flaconcino con 5 ml di acqua p.p.i., è necessario evitare un getto di acqua diretto sulla polvere,
- Miscelare delicatamente mediante gentile rotazione del flaconcino, finchè la polvere non sia completamente disciolta evitando la formazione di schiuma nella soluzione.
- Il prodotto ricostituito deve essere ispezionato visivamente per la presenza di materiale particellare e cambiamento di colore. Nel caso rimanesse del materiale particellare, continuare a ruotare delicatamente il flaconcino fino a quando non sia visibile alcun materiale particellare. Scartare il flaconcino se il materiale particellare persiste.
- Si raccomanda l'uso immediato del prodotto ricostituito.

La soluzione ricostituita deve essere diluita ulteriormente.

Diluizione

- A seconda della dose giornaliera, può essere necessaria la ricostituzione di più flaconcini di Thymoglobuline polvere. Determinare il numero di flaconcini da utilizzare e arrotondare per eccesso.
- Prima di una ulteriore diluizione, la soluzione ricostituita di ciascun flaconcino deve essere controllata visivamente in modo da escludere l'eventuale presenza di particelle estranee e cambiamento di colore. Non usare i flaconcini che presentino particelle estranee o cambiamento di colore.
- Prelevare la soluzione ricostituita da ciascun flaconcino e combinare i volumi estratti.
- A questo punto diluire i volumi combinati, corrispondenti alla dose giornaliera calcolata, con una soluzione per somministrazione endovenosa (per esempio una soluzione di sodio cloruro 0,9% o di glucosio 5%) e ottenere un volume totale di infusione compreso tra 50 e 500 ml (solitamente 50 ml/flaconcino).
- Miscelare gentilmente la soluzione dell'infusione mediante inversione del contenitore.
- Si raccomanda di somministrare la soluzione diluita attraverso un filtro in linea a basso legame proteico da 0.2 µm per asportare qualunque particella proteica.

Thymoglobuline non contiene conservanti.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Si raccomanda l'uso immediatamente dopo la diluizione, al fine di prevenire la contaminazione microbica.

Qualora il prodotto non fosse utilizzato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero, normalmente, superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la ricostituzione e la diluzione non siano state effettuate in condizioni controllate e convalidate. La sicurezza a livello microbiologico dipenderà dal fatto che la ricostituzione e la diluizione siano state effettuate in modo asettico.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
GENZYME EUROPE B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
THYMOGLOBULINE "5mg/ml polvere per soluzione per infusione" 1 flaconcino da 10 ml 033177027

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
29 MAG 2000/APRILE 2005

10. DATA DELLA REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).