FOGLIO ILLUSTRATIVO

THYMOGLOBULINE 5 mg/ml, polvere per soluzione per infusione
Immunoglobulina di coniglio anti-timociti umani

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a ricevere il medicinale.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Questo medicinale le sarà somministrato da un medico o da un infermiere in ospedale.
- Se ha qualsiasi altra domanda, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora o diventa fastidioso, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Thymoglobuline e a che cosa serve
2. Prima di ricevere Thymoglobuline
3. Come viene somministrata Thymoglobuline
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Thymoglobuline
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È THYMOGLOBULINE E A CHE COSA SERVE

Thymoglobuline è presentata sotto forma di una polvere liofilizzata per soluzione per infusione (25 mg – confezione monodose).
Thymoglobuline appartiene ad un gruppo di medicinali denominati immunosoppressivi (farmaci anti-rigetto). Questi medicinali possono aiutare a prevenire il rigetto di organi trapiantati. Possono inoltre essere utilizzati per trattare altre reazioni immunitarie indesiderate.
Thymoglobuline è un'immunoglobulina anti-timociti umani ottenuta dal sangue di conigli iniettati con cellule provenienti dalla ghiandola timica umana. Le immunoglobuline contenute nel farmaco attaccano e distruggono alcune delle cellule del suo sistema immunitario che hanno un ruolo nel rigetto degli organi trapiantati o che generano reazioni immunitarie indesiderate.

Trapianto di rene, fegato, pancreas o cuore:

- **Thymoglobuline è usata nei pazienti che hanno avuto un trapianto d'organo, per la prevenzione ed il trattamento del rigetto dell'organo trapiantato. È un tipo di farmaco noto come immunosoppressivo (farmaco anti-rigetto). Quando un paziente riceve un organo, il sistema di difesa naturale dell'organismo tenta di liberarsene (rigetto). Thymoglobuline modifica il meccanismo di difesa dell'organismo e aiuta ad accettare l'organo trapiantato.**

Profilassi nell'adulto della malattia acuta e cronica da trapianto verso ospite (Graft versus Host Disease, GvHD):

Thymoglobuline è usata nei pazienti che hanno avuto un trapianto di midollo osseo o di cellule staminali da sangue periferico (trapianto di cellule che possono formare cellule ematiche) allo scopo di evitare la malattia del trapianto contro l'ospite (una malattia nella quale le cellule immunitarie trapiantate con il midollo osseo o con le cellule staminali da sangue periferico riconoscono l'ospite come "estraneo" e predispongono un attacco immunologico).

Anemia Aplastica:

- Thymoglobuline può essere usata nel trattamento dell'anemia aplastica, se gli altri trattamenti non hanno avuto successo. L'anemia aplastica è un raro tipo di disturbo ematico a causa del quale l'organismo non produce un numero sufficiente di cellule ematiche. Per questo motivo potrebbe sentirsi stanco e apparire

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

pallido. Potrebbe inoltre contrarre facilmente infezioni, subire facilmente la formazione di lividi o perdere frequentemente sangue dal naso.

2. PRIMA DI RICEVERE THYMOGLOBULINE

Non usi Thymoglobuline

- Se è allergico alle proteine di coniglio o a uno qualsiasi degli eccipienti di Thymoglobuline (vedere paragrafo 6).
- Se ha un'infezione acuta o cronica attiva poiché Thymoglobuline riduce la capacità dell'organismo di combattere le infezioni.

Faccia particolare attenzione con Thymoglobuline

Informi immediatamente il medico:

- se ha mai avuto una reazione allergica ad animali o ad altri medicinali. Il medico la monitorerà attentamente e interromperà il trattamento in caso di segni di una reazione allergica a Thymoglobuline

- se ha malattie del sangue, quali trombocitopenia (numero di piastrine nel sangue inferiore al normale) o leucopenia (numero di globuli bianchi nel sangue inferiore al normale). La dose dipenderà dal numero di globuli bianchi o piastrine nel sangue, che sarà controllato prima, durante e dopo il trattamento.

Durante il trattamento con Thymoglobuline, il suo medico effettuerà regolarmente esami del sangue e altri esami per monitorare il suo stato di salute. Per il modo in cui agisce questo medicinale potrebbe influire sulle condizioni del sangue e di altri organi.

Dopo il trattamento con Thymoglobuline **è sconsigliata** l'immunizzazione con vaccini vivi attenuati nei pazienti che hanno recentemente ricevuto la terapia (vedere anche "Uso di Thymoglobuline con altri medicinali").

Sicurezza virale
Quando i medicinali sono prodotti da plasma o sangue umano, vengono prese misure precauzionali per prevenire infezioni che potrebbero essere trasmesse ai pazienti. Queste misure prevedono un'attenta selezione del plasma e del sangue dei donatori, per essere certi che i donatori a rischio d' infezione vengano scartati, mentre ciascuna donazione e ogni insieme di plasma sono analizzati per evidenziare virus o infezioni. I produttori di questo tipo di medicinali inoltre, includono procedure di inattivazione o rimozione virale nel processo di lavorazione del plasma o sangue umano. Malgrado queste misure, quando i medicinali prodotti da plasma o sangue umano sono somministrati, non si può totalmente escludere la possibilità di trasmissione di un'infezione. Questo vale per tutti i virus di provenienza ancora sconosciuta, virus emergenti o altri tipi d' infezioni.

Le misure adottate sono considerate efficaci per i virus che possiedono un rivestimento di lipidi (grassi), come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), l'epatite B e l'epatite C, nonché per i virus senza rivestimento di lipidi, come epatite A.
I provvedimenti adottati potrebbero essere limitatamente significativi per virus non incapsulati quali il Parvovirus B19.

È FORTEMENTE CONSIGLIATO CHE, OGNI QUALVOLTA SIA SOMMINISTRATO THYMOGLOBULINE AD UN PAZIENTE, IL NOME E IL NUMERO DI LOTTO DEL PRODOTTO VENGANO REGISTRATI PER MANTENERE UN LEGAME TRA IL PAZIENTE E IL LOTTO DEL PRODOTTO.

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).

Uso di Thymoglobuline con altri medicinali

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica. È particolarmente importante informare il medico se ha assunto di recente uno dei seguenti farmaci immunosoppressivi:

- ciclosporina
- tacrolimus
- mofetil micofenolato

Questo perché se il sistema di difesa del corpo è troppo depresso, si possono avere gravi infezioni, riattivazione di infezioni e sepsi (grave infezione presente nel sangue che si diffonde all'intero organismo) e neutropenia febbrile (febbre associata ad un numero inferiore al normale di alcuni globuli bianchi).
Nell'anemia aplastica, il trattamento immunosoppressivo contribuisce al rischio di infezioni associate all'anemia aplastica stessa.

L'uso di medicinali immunosoppressivi, compresa Thymoglobuline, può aumentare il rischio di sviluppare in futuro tumori, compresi linfoma o malattia linfoproliferativa post-trapianto.

Vaccinazioni

Non faccia alcuna vaccinazione durante o subito dopo il trattamento con Thymoglobuline senza prima discuterne con il medico. Il vaccino potrebbe causare effetti indesiderati o potrebbe non essere efficace perché il suo sistema immunitario non è in grado di rispondere alla vaccinazione.

Uso di Thymoglobuline con cibi e bevande
È improbabile che l'assunzione di cibi e bevande abbia effetti sul medicinale.

Gravidanza e allattamento

Dica al medico se è incinta o pensa di esserlo. Thymoglobuline non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità poiché i suoi effetti sul feto non sono noti. Thymoglobuline non è stata studiata durante il travaglio ed il parto.

Non allatti al seno se riceve Thymoglobuline, perché potrebbe passare nel latte materno e potrebbe avere effetti sul bambino.

Fertilità

Non è noto se Thymoglobuline possa influenzare la capacità riproduttiva.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi né usi strumenti o macchinari, perché Thymoglobuline può provocare malessere, stanchezza o capogiri.

Thymoglobuline contiene sodio
Questo medicinale contiene 4 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questo equivale a 0,2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. *COME USARE THYMOGLOBULINE*

Questo medicinale le sarà somministrato da un medico o un infermiere in ospedale. Thymoglobuline viene somministrata attraverso un tubo di plastica (catetere) direttamente nel flusso sanguigno (infusione endovenosa) in un periodo di almeno 4 ore. La prima dose può essere somministrata in un periodo più lungo.

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).

La dose ricevuta è variabile e dipende dal peso, dal disturbo medico trattato e dall'assunzione concomitante di altri medicinali.

Immunosoppressione nei trapianti

- *Per evitare il rigetto nel trapianto d'organo:*
  - Da 1 a 1,5 mg per chilogrammo di peso corporeo al giorno per 2 – 9 giorni nel caso di trapianto di rene, pancreas o fegato, pari a una dose totale di 2 – 13,5 mg/kg.
  - Da 1 a 1,5 mg per chilogrammo di peso corporeo al giorno per 2 – 5 giorni nel caso di trapianto di cuore, pari a una dose totale di 2 – 7,5 mg/kg.

- *Trattamento degli episodi di rigetto nel trapianto d'organo:*
  1,5 mg per chilogrammo di peso corporeo al giorno per 3 – 14 giorni, pari a una dose totale di 4,5 – 21 mg/kg.

Per evitare la malattia acuta e cronica da trapianto contro l'ospite (Graft versus Host Disease, GvHD):
Nel trapianto di cellule staminali (da midollo osseo o da sangue periferico), da familiari che possiedono cellule con proteine diverse dalle proprie (donatori non-HLA-identici) o da non familiari che possiedono cellule con proteine uguali alle proprie (donatori HLA-identici), a pazienti adulti, si raccomanda la somministrazione di Thymoglobuline, come terapia preliminare, alla dose di 2,5 mg per chilogrammo di peso corporeo ogni giorno a partire da 4 giorni prima del trapianto, da concludere 2 giorni o 1 giorno prima del trapianto, pari a una dose cumulativa di 7,5 - 10 mg/kg.

Anemia aplastica
Tra 2,5 mg e 3,5 mg per chilogrammo di peso corporeo ogni giorno per 5 giorni consecutivi, pari a una dose totale di 12,5 – 17,5 mg/kg.

Il medico o l'infermiere la controllerà regolarmente durante la somministrazione della prima dose in quanto è più probabile che si sviluppino effetti indesiderati. Si controllerà la presenza di eruzioni cutanee, il polso, la pressione e la respirazione. Talvolta il medico potrebbe inoltre richiedere un esame del sangue per monitorare le conte ematiche. Se il numero di globuli bianchi è basso, il medico potrebbe somministrare medicinali per prevenire o trattare infezioni; se il numero delle piastrine è basso, il medico potrebbe somministrare un'infusione di piastrine.
La dose di Thymoglobuline può essere modificata dal medico in caso di effetti indesiderati.

Bambini e adolescenti:
Le informazioni attualmente disponibili indicano che i pazienti pediatrici non richiedono dosaggi differenti rispetto ai pazienti adulti

Altri medicinali che il medico potrebbe somministrarle
Il medico potrebbe somministrarle altri medicinali prima o contemporaneamente a Thymoglobuline. Questi medicinali servono a prevenire o trattare possibili effetti indesiderati e possono includere:
- antipiretici (come paracetamolo) per ridurre la febbre
- corticosteroidi (es. idrocortisone) per prevenire il rigetto d'organo ed effetti indesiderati
- antistaminici (es. cetirizina) per prevenire una risposta allergica

Se prende più Thymoglobuline di quanto deve
È poco probabile che riceva più Thymoglobuline di quanto dovrebbe, perché sarà controllato attentamente dal medico o dall'infermiere durante il trattamento. Se ciò dovesse accadere, potrebbe sviluppare trombocitopenia (numero di piastrine inferiore al normale) o leucopenia (numero di globuli bianchi inferiore al normale) Ciò significa che potrebbe avere febbre, brividi, mal di gola, ulcere alla bocca e sanguinare o sviluppare lividi più facilmente del normale.

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

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Thymoglobuline può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Alcuni effetti indesiderati, quali febbre, eruzioni cutanee e cefalea, e altri che influenzano il battito cardiaco, la pressione e la respirazione, nonché alcune reazioni di tipo allergico, sono più probabili con la prima o la seconda dose di Thymoglobuline che con dosi successive.

Se nota:

- eruzione cutanea in rilievo pruriginosa
- difficoltà di respirazione
- dolori di stomaco
- gonfiore del volto, della lingua o della gola

informi immediatamente il medico poiché potrebbero essere segni di una reazione allergica potenzialmente pericolosa per la vita.

Reazioni associate all'infusione (IAR):

.
Deve informare il medico il prima possibile in caso avverta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- Febbre
- Brividi /irrigidimento
- Difficoltà di respirazione
- Sensazione di nausea/vomito o diarrea
- Ipotensione o ipertensione
- Orticaria
- Senso di malessere generalizzato
- Eruzione cutanea
- Mal di testa
- Battito cardiaco irregolare o accelerato

Durante il trattamento con Thymoglobuline, in alcuni pazienti è stato osservato un aumento temporaneo e reversibile delle transaminasi (test di laboratorio che indicano il funzionamento del fegato) senza altri segni o sintomi clinici.

Questi effetti indesiderati possono essere lievi e scomparire dopo il trattamento con altri medicinali. Possono inoltre essere ridotti modificando la dose di Thymoglobuline o aumentando il periodo di tempo in cui viene somministrata.

Dopo il trattamento con Thymoglobuline, sono stati riportati i seguenti eventi avversi. Poiché questi eventi derivano dalla sorveglianza post marketing, la loro reale frequenza non è nota:

- Reazioni anafilattiche gravi e, in casi molto rari, fatali. Le fatalità sono state osservate in pazienti che non hanno ricevuto adrenalina durante l'evento.
- Sindrome da Rilascio di Citochine associate a disfunzione cardiorespiratoria (ipotensione, sindrome da insufficienza respiratoria acuta (ARDS), edema polmonare, infarto miocardico, tachicardia e/o decesso).
- Malattia da siero
- Immunosoppressione a seguito di combinazione di vari agenti immunosoppressivi. (infezioni, riattivazioni di infezioni (in particolare CMV), neutropenia febbrile e sepsi, neoplasie maligne compresi, a titolo non esclusivo, disturbi linfoproliferativi (LPD) e altri linfomi (che possono essere mediati da virus), nonché tumori solidi.

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

Talvolta gli effetti indesiderati possono comparire dopo mesi dal trattamento. Nei pazienti che fanno uso di Thymoglobuline assieme ad altri immunosoppressori possono comparire effetti ritardati, compresi un maggior rischio di infezioni e di alcuni tipi di tumore.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico.

Reazioni avverse da studi clinici:

Gli effetti indesiderati elencati di seguito sono stati registrati durante uno studio osservazionale. Ciò non significa necessariamente che sono tutti causati da Thymoglobuline.

Gli effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10) includono:
- numero ridotto di globuli bianchi, numero ridotto di piastrine
- febbre
- infezione
- bassa conta di globuli rossi nel sangue (anemia)

Quelli comuni (possono interessare fino a 1 persona ogni 10) includono:
- diarrea, difficoltà a deglutire, nausea, vomito
- brividi
- malattia da siero, ossia una malattia provocata dagli anticorpi contro Thymoglobuline, causa di eruzioni cutanee, prurito, orticaria (prurito, segni rossi), dolori articolari, problemi renali e linfonodi gonfi, che si sviluppa entro 5 - 15 giorni. La malattia da siero è solitamente lieve e scompare senza trattamento o con un breve ciclo di steroidi
- dolore muscolare
- tumori maligni
- respiro affannoso
- prurito, eruzione cutanea
- bassa pressione
- aumento ematico di alcuni enzimi epatici

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare più di una persona su 1000)
- lesioni al fegato (insufficienza epatica).

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- bilirubina aumentata nel sangue (aumento dei parametri di laboratorio)

Bambini e adolescenti:
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 degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. COME CONSERVARE THYMOGLOBULINE

Il medicinale sarà conservato in ospedale da un medico o da un infermiere, fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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 flaconcini chiusi di Thymoglobuline saranno conservati in frigorifero (2 – 8 °C) e non devono essere congelati. Il flaconcino deve essere conservato nel cartone esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Il medico o l'infermiere controllerà che il prodotto non abbia superato la data di scadenza prima della preparazione.
Thymoglobuline non sarà utilizzata se sono presenti particelle nel flaconcino che non scompaiono quando il flaconcino viene ruotato.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Thymoglobuline
Thymoglobuline contiene 25 mg del principio attivo, immunoglobulina di coniglio anti-timociti umani.
Contiene inoltre mannitolo (E421), glicina, sodio cloruro (sale).

Descrizione dell'aspetto di Thymoglobuline e contenuto della confezione
Thymoglobuline è fornita in un flaconcino di vetro contenente una polvere bianca o leggermente gialla. Prima dell'uso viene miscelata a 5 millilitri (ml) di acqua sterile per preparazioni iniettabili, per formare un liquido. Ciascun millilitro (ml) contiene 5 mg di immunoglobulina di coniglio anti-timociti umani. La soluzione ricostituita è limpida o leggermente opalescente, incolore o giallo pallido.
Questo liquido viene quindi miscelato a una soluzione di sodio cloruro o glucosio che può essere somministrata lentamente (infusa) nel flusso ematico attraverso un tubo di plastica (catetere) in una vena di grosso calibro.
Ciascuna confezione contiene un flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore:
Genzyme Polyclonals S.A.S.
23 boulevard Chambaud de la Bruyère
69007 Lyon
France

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

Uso riservato agli ospedali. Vietata la vendita al pubblico.

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

---

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici o operatori sanitari:

I flaconcini di Thymoglobuline sono esclusivamente 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

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).

infusione endovenosa (per esempio una soluzione di sodio cloruro allo 0.9% o una soluzione glucosata al 5%).
A seconda della dose quotidiana, potrebbe essere necessario ricostituire vari flaconcini di Thymoglobuline polvere. determinare il numero di flaconcini da utilizzare e arrotondarlo al flaconcino più vicino.
Dopo ricostituzione, la soluzione appare come un liquido trasparente o lievemente opalescente, incolore o giallo pallido. Il prodotto ricostituito deve essere ispezionato visivamente per la presenza di materiale particellare e cambiamenti di colore. Non utilizzare flaconcini contenenti particelle o con variazioni di colore.

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, finché 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.

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 diluizione 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

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).

Avvertenze importanti

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.

L' associazione Thymoglobuline, eparina e idrocortisone in una soluzione per infusione a base di glucosio precipita ed è pertanto sconsigliata. Il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti, in particolare soluzioni lipidiche, nella stessa infusione.

Alcune reazioni avverse gravi possono essere correlate alla velocità di infusione. I pazienti devono essere monitorati con attenzione durante l'infusione. In caso di una reazione avversa, la velocità di infusione può essere ridotta o l'infusione può essere sospesa fino alla scomparsa dei sintomi.

Prima della somministrazione di Thymoglobuline è necessario stabilire se il paziente è allergico alle proteine di coniglio.
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.

<u>Aggiustamenti della dose</u>

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).

Precauzioni

<u>Generale</u>

- 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.

- 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.

- Si raccomandano un attento monitoraggio del paziente ed una appropriata profilassi anti-infettiva.

- 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.

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).