**sp.zn. sukls219807/2023**

**Příbalová informace: informace pro pacienta**

**Thymoglobuline 5 mg/ml prášek pro infuzní roztok**
immunoglobulinum antithymocytarum (cuniculum)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Thymoglobuline a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Thymoglobuline podán
3. Jak se přípravek Thymoglobuline používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Thymoglobuline uchovávat
6. Obsah balení a další informace


## 1. Co je přípravek Thymoglobuline a k čemu se používá

Přípravek Thymoglobuline je imunoglobulin (protilátka) působící proti buňkám lidského brzlíku (thymocytům). Vyrábí se z krve králíků, kterým byly injekčně podány buňky z lidského brzlíku. Patří do skupiny léků potlačujících funkci imunitního systému nazývaných imunosupresiva, která se používají k předcházení odmítnutí (prevenci rejekce) transplantovaných orgánů nebo transplantovaných buněk. Lze je také použít k léčbě jiných nežádoucích imunitních reakcí.

Přípravek se používá:
- K imunosupresi (potlačení imunitní reakce) při transplantaci: za účelem prevence a léčby rejekce (odmítnutí) transplantátu. Když je pacientovi implantován orgán, přirozený obranný systém organismu se jej pokusí zbavit (odmítnout jej). Přípravek Thymoglobuline upravuje obranný mechanismus těla a pomáhá tělu přijmout transplantovaný orgán.

- K léčbě akutní reakce štěpu proti hostiteli (stavu, při kterém funkční imunitní buňky v transplantované kostní dřeni rozpoznají příjemce jako „cizího“ a spustí imunologický útok), pokud nejsou účinné jiné léčivé přípravky, známé jako kortikosteroidy.

- K předcházení akutní a chronické reakce štěpu proti hostiteli po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (transplantace buněk, které mohou vytvářet krvinky).

- V hematologii: k léčbě aplastické anemie. Aplastická anemie (chudokrevnost) je vzácný typ poruchy krve, při které tělo nevytváří dostatečný počet krvinek. Příznaky onemocnění jsou únava, slabost, bledost kůže a sliznic. Může také snadno dojít k infekcím, tvorbě modřin nebo častému krvácení z nosu.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Thymoglobuline podán

**Nepoužívejte přípravek Thymoglobuline:**
- Jestliže jste alergický(á) na králičí imunoglobulin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže máte závažné infekce, které brání další imunosupresi (protože přípravek Thymoglobuline snižuje schopnost těla bojovat proti infekcím).

**Upozornění a opatření**
Před použitím přípravku se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.
Přípravek Thymoglobuline musí být vždy podáván za přísného lékařského dohledu v nemocničním zařízení.

Pokud jste někdy měl(a) alergickou reakci na zvířata nebo na jiné léky, informujte svého lékaře. Lékař Vás bude pozorně sledovat a v případě známek alergické reakce na přípravek Thymoglobuline ukončí léčbu.

Některé závažné nežádoucí účinky mohou souviset s rychlostí infuze. V průběhu infuze budete pod stálým lékařským dozorem.

V případě nežádoucí reakce lze rychlost infuze snížit, případně infuzi přerušit až do vymizení příznaků. Pokud dojde k celkové alergické reakci, podávání přípravku bude okamžitě přerušeno a trvale ukončeno. Pokud dojde k šoku (náhlá nevolnost a pokles krevního tlaku), bude zahájena odpovídající standardní protišoková léčba.

Pokud trpíte jakoukoliv krevní poruchou, například trombocytopenií (nižší než běžný počet krevních destiček v krvi) nebo leukopenií (nižší než běžný počet bílých krvinek v krvi), informujte svého lékaře. Vaše dávka bude záviset na počtu bílých krvinek nebo krevních destiček v krvi, který bude kontrolován před léčbou, v průběhu léčby a po ní.

Přípravek Thymoglobuline se často používá v kombinaci s jinými imunosupresivními léčivými přípravky. Po použití těchto kombinací byly hlášeny infekce, znovuvzplanutí infekcí, sepse (závažná infekce, která je přítomna v krvi a rozšiřuje se do těla) a febrilní neutropenie (horečka spojená se snížením počtu některých bílých krvinek).
Při aplastické anemii přispívá imunosupresivní léčba k riziku infekce (zejména plísňové infekce) spojené se samotnou aplastickou anemií.

Použití imunosupresivních léčivých přípravků, včetně přípravku Thymoglobuline, může zvýšit riziko vzniku nádorových onemocnění krve (včetně lymfomu nebo lymfoproliferativních onemocnění, zahrnujících abnormální zvýšení počtu bílých krvinek).

Bezpečnost imunizace oslabenými (atenuovanými) živými vakcínami po léčbě přípravkem Thymoglobuline nebyla studována. Proto se imunizace oslabenými živými vakcínami nedoporučuje pro pacienty, kterým byl nedávno podán přípravek Thymoglobuline (viz „Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky“).

Během léčby přípravkem Thymoglobuline bude lékař pravidelně provádět krevní testy a další vyšetření za účelem sledování Vašeho zdravotního stavu. Způsob, kterým přípravek působí, by mohl mít vliv na krev a jiné orgány.

**Další léčivé přípravky a přípravek Thymoglobuline**
Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.
Při používání imunosupresiv (jako cyklosporin, takrolimus nebo mofetil-mykofenolát) existuje riziko nadměrné imunosuprese (potlačení obranyschopnosti), což může vést k abnormálnímu zvýšení počtu

bílých krvinek). Informujte svého lékaře, že užíváte tyto léky.

V průběhu léčby přípravkem Thymoglobuline a brzy po ní se nenechávejte očkovat bez předchozí porady se svým lékařem, protože by mohlo dojít k nežádoucím účinkům (v případě živé oslabené vakcíny) nebo očkování nemusí být účinné, protože na ně imunitní systém nemůže reagovat.

**Přípravek Thymoglobuline s jídlem a pitím**
Je nepravděpodobné, že by jídlo a pití mělo vliv na působení léku.

**Těhotenství, kojení a plodnost**
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.
Vzhledem k nedostatku informací se nemá přípravek Thymoglobuline podávat těhotným ženám, pokud to není absolutně nezbytné.
Jestliže používáte přípravek Thymoglobuline, nekojte, protože přípravek Thymoglobuline může přecházet do mateřského mléka a působit na dítě.

**Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**
V průběhu léčby přípravkem Thymoglobuline neřiďte dopravní prostředky, ani nepoužívejte žádné nástroje nebo neobsluhujte stroje, protože je možné, že se nebudete cítit dobře, budete unaven(a) nebo budete mít závratě.

Pomocné látky
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## 3. Jak se přípravek Thymoglobuline používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek Thymoglobuline Vám bude podávat lékař. Podává se přímo do krevního řečiště (intravenózní infuze) plastovou trubičkou (katétrem) po dobu nejméně 4 hodin. První dávka může být podávána delší dobu.

Lékař stanoví vhodnou dávku, která Vám bude podána, dávka je proměnná a závisí na Vaší tělesné hmotnosti, na léčeném zdravotním problému a na tom, zda zároveň užíváte jiné léky.

*Imunosuprese při transplantaci*
- *Pro předcházení odmítnutí **při transplantaci orgánu:***
  - Každý den 1 až 1,5 mg na kilogram tělesné hmotnosti po dobu 2 až 9 dní při transplantaci ledviny, slinivky břišní nebo jater, což odpovídá celkové dávce 2 až 13,5 mg/kg tělesné hmotnosti.
  - Každý den 1 až 1,5 mg na kilogram tělesné hmotnosti po dobu 2 až 5 dní při transplantaci srdce, což odpovídá celkové dávce 2 až 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti.

- *Léčba akutního odmítnutí při **transplantaci orgánů:***
  - Každý den 1,5 mg na kilogram tělesné hmotnosti po dobu 3 až 14 dní, což odpovídá celkové dávce 4,5 až 21 mg/kg tělesné hmotnosti.

*Léčba akutní, vůči steroidům rezistentní, reakce štěpu proti hostiteli (Gv HD)*
Dávkování je třeba stanovit individuálně. Obvyklá dávka je každý den 2 až 5 mg na kilogram tělesné hmotnosti po dobu 5 dní.

*Profylaxe akutní a chronické reakce štěpu proti hostiteli (GvHD)*
Při transplantaci štěpů (kostní dřeně nebo hematopoetických kmenových buněk z periferní krve) od příbuzných dárců, kteří mají v buňkách rozdílné proteiny (HLA neshodní dárci) nebo od nepříbuzných dárců, kteří mají v buňkách stejné proteiny (HLA shodní dárci), se doporučuje podávat přípravek Thymoglobuline dospělým pacientům jako přípravnou léčbu v dávce 2,5 mg každý den na kilogram tělesné hmotnosti, přičemž podávání se zahájí 4 dny před transplantací a ukončí se 2 až 1 den před transplantací, což odpovídá celkové dávce 7,5 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

*Léčba aplastické anemie*
Každý den 2,5 až 3,5 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti po dobu 5 po sobě jdoucích dní, což odpovídá celkové dávce 12,5 až 17,5 mg/kg tělesné hmotnosti.

Lékař Vás bude při podávání první dávky pravidelně kontrolovat, protože v tuto dobu se mohou nejpravděpodobněji projevit nežádoucí účinky. Bude kontrolovat, zda nedošlo ke vzniku vyrážky, měřit tep, krevní tlak a kontrolovat dýchání. Rovněž bude zapotřebí občas provést vyšetření krve za účelem zjištění počtu krvinek. Pokud máte nízký počet bílých krvinek, je možné, že Vám bude lékař také podávat léky k prevenci nebo léčbě infekcí. Pokud máte nízký počet krevních destiček, je možné, že Vám lékař podá transfuzi krevních destiček.
Pokud se u Vás projeví nežádoucí účinky, lékař může dávku přípravku Thymoglobuline upravit.

**Další léky, které Vám může lékař podávat**
Lékař Vám může před podáním nebo současně s podáním přípravku Thymoglobuline podávat i další léky. Tyto léky se používají k prevenci nebo léčbě možných nežádoucích účinků a mohou zahrnovat:
- Antipyretika (jako paracetamol) ke snížení horečky.
- Kortikosteroidy (např. hydrokortison) k prevenci odmítnutí orgánu a nežádoucích účinků.
- Antihistaminika (např. cetirizin) k prevenci alergické reakce.
- Heparin ke snížení rizika krevních sraženin.

**Jestliže jste použil(a) více přípravku Thymoglobuline, než jste měl(a)**
Je nepravděpodobné, že by Vám bylo podáno více přípravku Thymoglobuline, než bylo určeno, protože jste v průběhu léčby pečlivě sledován(a) lékařem nebo sestrou.

**Co má lékař dělat, jestliže jste nepoužil(a) dávku přípravku Thymoglobuline?**
Lékař Vám v obvyklou dobu podá další dávku, ale nepodá Vám dvojitou dávku, aby nahradil vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

## 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Pravděpodobnost vzniku některých nežádoucích účinků, jako je horečka, vyrážka, bolest hlavy a ovlivnění tepové frekvence, krevního tlaku a dýchání, stejně jako alergické reakce, je větší při první nebo druhé dávce přípravku Thymoglobuline než při pozdějších dávkách.

Ihned informujte svého lékaře, pokud u Vás dojde:
- ke vzniku svědící vyrážky,
- k dýchacím obtížím,
- k bolesti žaludku,
- k otoku obličeje, jazyka nebo krku.

Může se jednat o život ohrožující příznaky alergické reakce.

Někdy může podání infuze přípravku Thymoglobuline způsobit další dále uvedené nežádoucí účinky. Pokud nastane některý z následujících stavů, je třeba co nejdříve informovat lékaře:
- Potíže při dýchání, dušnost nebo kašel.
- Pocit na zvracení nebo zvracení.
- Závrať nebo slabost.
- Bolest kloubů.
- Bolest hlavy.
- Krvácení nebo modřiny, objevující se snáze, než je obvyklé.
- Nepravidelný nebo rychlý tep.
- Příznaky infekce jako je horečka, zimnice, bolest v krku, vředy v ústech.

V průběhu léčby s přípravkem Thymoglobuline dochází u některých pacientů k přechodnému zvýšení některých hodnot jaterních testů (laboratorní testy, které sledují činnost jater). Obecně lze konstatovat, že se neobjevují žádné příznaky a jaterní funkce se bez léčby vracejí k normálním hodnotám.

Nežádoucí účinky, které jsou uvedeny níže, byly zaznamenány při klinickém hodnocení. Nutně to však neznamená, že byly všechny způsobeny přípravkem Thymoglobuline.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):
- Nízký počet bílých krvinek, nízký počet krevních destiček.
- Horečka.
- Infekce.
- Nízký počet červených krvinek (anemie).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):
- Průjem, obtíže při polykání, pocit na zvracení, zvracení.
- Třes.
- Těžká infekce s celkovými projevy zánětu.
- Bolest svalů.
- Zhoubné nádory.
- Dušnost.
- Svědění, vyrážka.
- Nízký krevní tlak.
- Zvýšené hladiny některých jaterních enzymů v krvi.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):
- Poškození jater (selhání jater).
- Sérová nemoc (nemoc způsobená protilátkami proti přípravku Thymoglobuline), která způsobuje vyrážku, svědění, kopřivku (svědící, s červeným lemem), bolest kloubů, ledvinové poruchy a zduření lymfatických uzlin se vyvíjí za 5 až 15 dní. Sérová nemoc je obvykle mírná a odezní bez léčby nebo po krátké léčbě steroidy.
- Syndrom uvolňování cytokinů (chřipkové příznaky jako horečka, bolest svalů, zimnice, pokles nebo vzestup krevního tlaku a voda na plicích, které mohou být závažné)
- Anafylaktická reakce (nadměrná reakce imunitního systému)
- Reakce spojené s infuzí

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):
- Zvýšená hladina bilirubinu v krvi (zvýšení laboratorních hodnot).

Tyto nežádoucí účinky mohou být mírné a po léčbě jinými léky odezní. Nežádoucí účinky lze rovněž omezit úpravou dávky přípravku Thymoglobuline nebo prodloužením doby jeho podávání.

Někdy mohou nežádoucí účinky vzniknout o několik měsíců později. Při současném používání

přípravku Thymoglobuline s jinými imunosupresivy můžete pozorovat výskyt opožděných reakcí, včetně zvýšeného rizika infekcí a určitých typů nádorového onemocnění.

Současné podání s jinými imunosupresivními přípravky vzhledem k možnému vzniku závažných nežádoucích účinků musí posoudit lékař.

Pokud používáte přípravek Thymoglobuline s jinými léky, které potlačují imunitní systém, můžete být náchylný(á) ke krevním nebo jiným infekcím.

**Hlášení nežádoucích účinků**
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Thymoglobuline uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřené injekční lahvičky: Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C), chraňte před mrazem.

Rekonstituovaný a infuzní roztok:
Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

## 6. Obsah balení a další informace

**Co přípravek Thymoglobuline obsahuje**
- Léčivou látkou je immunoglobulinum antithymocytarum (cuniculum) 25 mg v jedné injekční lahvičce.
  Po rekonstituci v 5 ml vody pro injekci obsahuje 1 ml roztoku immunoglobulinum antithymocytarum (cuniculum) 5 mg.
- Pomocnými látkami jsou mannitol, glycin a chlorid sodný.

**Jak přípravek Thymoglobuline vypadá a co obsahuje toto balení**
Přípravek Thymoglobuline se dodává ve skleněných injekčních lahvičkách obsahujících smetanově bílý prášek. Před použitím se smísí s 5 mililitry (ml) sterilní vody, aby došlo k vytvoření kapaliny. Jeden mililitr (ml) obsahuje 5 mg králičího imunoglobulinu proti lidským thymocytům. Naředěný roztok je čirý nebo mírně opalescentní.
Tato kapalina se poté smísí s roztokem chloridu sodného nebo glukózy, aby ji bylo možné podat ve formě pomalé infuze do Vašeho krevního řečiště, a to přes plastovou trubičku (katétr) ve velké žíle.

Balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

**Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**
Držitel rozhodnutí o registraci
Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

Výrobce
Sanofi Winthrop Industrie
23 boulevard Chambaud de la Bruyère
69007 Lyon
Francie

Genzyme Ireland Ltd.
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována: 1. 9. 2023.
---

**Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:**

Injekční lahvička přípravku Thymoglobuline je určena pouze k jednorázovému použití.

V závislosti na denní dávce může být potřebné naředění několika injekčních lahviček prášku přípravku Thymoglobuline. Určete počet injekčních lahviček, které mají být použity, a zaokrouhlete na nejbližší injekční lahvičku.
S použitím aseptické techniky rozřeďte prášek 5 ml sterilní vody pro injekci, čímž získáte roztok obsahující 5 mg proteinu na ml. Roztok má být čirý nebo mírně opalescentní. Je třeba vizuálně zkontrolovat, zda naředěný roztok neobsahuje pevné částice a nezměnil barvu. Nepoužívejte injekční lahvičky, ve kterých se nacházejí částice nebo které vykazují změnu barvy.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 – 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Infuze přípravku Thymoglobuline podávejte pomocí aseptické techniky
Odeberte požadovaný objem naředěného roztoku z injekčních lahviček s přípravkem Thymoglobuline. Přidejte denní dávku k infuznímu roztoku (roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) pro injekce nebo 5% roztok glukózy (upozornění – v infuzním roztoku glukózy je přípravek inkompatibilní s heparinem a hydrokortisonem), čímž získáte celkový objem infuze 50 až 500 ml (obvykle 50 ml/injekční lahvička).
Přípravek je třeba podat ve stejný den. Doporučuje se použít filtr o velikosti okolo 0,2 μm, který je zabudovaný v infuzním setu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.