

兔抗胸腺細胞免疫球蛋白

Thymoglobuline 5 mg/mL

本藥限由醫師使用
衛署菌疫輸字第 000308 號

含量組成

加入 5 mL 注射用水 (WFI) 溶解後，濃縮液濃度為 5 mg rabbit-ATG /mL。

相當於每瓶含 25 mg/5ml 兔抗人類胸腺細胞免疫球蛋白 (rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin, rabbit-ATG)

劑型

凍晶注射劑。

說明：調配濃縮輸注溶液之粉末注射劑。

Thymoglobuline 為乳白色之凍晶粉末。

臨床性質

適應症

預防及治療移植之排斥 (如腎臟移植、心臟移植及骨髓移植)，嚴重再生不良性貧血。

說明：

器官移植：預防或治療腎臟、心臟、胰臟及肝臟移植手術後之排斥。

血液科：治療再生不良性貧血，治療移植反宿主反應。

劑量與使用方法

劑量

本品用量依各適應症、治療程以及和其他可能配合的免疫抑制藥物合併使用而定。下列為參考建議劑量，使用本品治療可立即停藥，無須逐漸降低劑量。

■ 移植免疫抑制：

預防急性排斥：

1~1.5mg/kg/day，預防腎臟、胰臟或肝臟移植手術後之排斥持續 2~9 天，預防心臟移植手術後之排斥持續 2~5 天。心臟移植累積劑量為 2~7.5mg/kg，其他器官移植累積劑量為 2~13.5mg/kg。

治療急性排斥：

1.5mg/kg/day 持續 3~14 天，累積劑量為 4.5~21mg/kg。

■ 預防急性和慢性移植反宿主疾病：

由不吻合親屬或吻合非親屬捐贈而來之移植 (骨髓或末梢血液的造血幹細胞)，成人的建議初始劑量，從移植前四天為 2.5mg/kg/day，至移植前二或一天，累積劑量為 7.5~10mg/kg。

■ 治療類固醇抗性，急性移植反宿主疾病：

劑量依個體而定，建議 2~5mg/kg/day 持續 5 天。

■ 再生不良性貧血：

2.5~3.5mg/kg/day 持續 5 天，或給累積劑量 12.5~17.5mg/kg。

本建議劑量尚未建立比較性的臨床試驗資料。

劑量調整

曾發生血小板減少症及/或白血球減少症 (包含淋巴球減少症及嗜中性白血球減少症) 的副作用，經由劑量調後情況可恢復。當血小板減少及/或白血球減少並非潛在疾病造成，或是與給予 Thymoglobuline 的病況無關時，建議依下述情形調降劑量：

● 如果血小板數介於 50,000~75,000 cells/mm³，或白血球數介於 2,000~3,000 cells/mm³，需考慮降低劑量。

如果發生持續且嚴重的血小板減少症 (< 50,000 cells/mm³) 及/或白血球減少症 (< 2,000 cells/mm³)，需考慮停止 Thymoglobuline 的治療。

投予方法

本藥限由醫師使用。

本品通常與其他免疫抑制藥物合併用於治療程。

在輸注本品之前應先投予靜脈注射的類固醇及抗組織胺藥物。

溶解後的濃縮液為澄清或帶有輕微的乳光色。

經由高流量的大靜脈輸注，調整輸注速率使總輸注時間至少大於 4 小時。

使用禁忌

- 活動性、急性或慢性感染者應避免進行任何免疫抑制治療。

- 已知對兔子蛋白或是本品賦形劑成分過敏者。

使用警語及注意事項

Thymoglobuline 應在醫院設備的嚴密醫療監督下使用，同時在輸注期間需小心監測病人。

警語

免疫介導反應 (Immune-mediated reactions)

使用 Thymoglobuline 曾發生嚴重免疫介導反應的罕見報告，包括過敏性反應 (anaphylaxis) 或嚴重的細胞激素釋放症候群 (cytokine release syndrome, CRS)。當中曾發生更為罕見的致死性過敏性反應。如果發生過敏性反應，必須立即停止輸注，並採取適當緊急處置。對於曾有 Thymoglobuline 過敏史的患者，需經過審慎嚴謹考慮後才能再次給藥。

嚴重急性的輸注相關反應 (infusion-associated reactions, IARs) 症

狀與細胞激素釋放症候群一致，乃因單核球及淋巴球活化，導致細胞激素釋放而引起。罕見案例中，曾發生與嚴重的心臟呼吸系統事件及/或死亡有關的報告。

感染

Thymoglobuline 常規性地與其他免疫抑制劑併用。Thymoglobuline 併用多種免疫抑制劑，曾發生感染 (細菌性、黴菌性、病毒性和寄生蟲性感染)、感染再活化 (reactivation) (特別是巨細胞病毒 (cytomegalovirus)) 及敗血病的報告。當中有罕見的致死性感染報告。

注意事項

一般注意事項

Thymoglobuline 適當的給藥劑量和其他的抗胸腺球蛋白 (ATG) 產品不同，因為不同的 ATG 來源，所含的蛋白質組成及濃度也不同。因此，醫師處方 ATG 產品時須小心，需確保使用的劑量是恰當的。在 Thymoglobuline 單一療程的第一次或第二次給藥時很可能快速發生與輸注有關的不良反應 (IARs)。

密切配合建議劑量及輸注時間，可減少輸注相關反應的發生率及嚴重度。此外，減少輸注速率可以使許多的輸注相關反應減至最少。輸注前給予退燒藥、皮質類固醇、及/或抗組織胺可降低這些不良反應的發生率及嚴重度。

因快速輸注速率而發生的不良事件報告症狀與 CRS 一致。當中罕見案例，發生致死性的嚴重 CRS。

血液學影響 (Haematological effects)

曾發生血小板減少症及/或白血球減少症 (包含淋巴球減少症及嗜中性白血球減少症) 的副作用，經由劑量調後情況可恢復。當血小板減少及/或白血球減少並非潛在疾病造成，或是與給予 Thymoglobuline 的病況無關時，建議調降劑量。

Thymoglobuline 治療期間及治療完成後，必須監測白血球及血小板數目。

感染

Thymoglobuline 與多種免疫抑制劑併用，曾發生感染、感染再活化 (reactivation) 及敗血病的報告。建議小心監測病人，並給予適當的抗感染預防。

腫瘤 (Malignancy)

使用免疫抑制劑 (包括 Thymoglobuline) 可能增加產生腫瘤的機率，包括淋巴瘤或移植後淋巴增生性疾病 (post-transplant lymphoproliferative disease, PTLD)。

傳播感染性介質的危險性

使用人體成份來製造兔子免疫球蛋白的過程中。許多標準方法用來預防因使用人體成份製成的藥品而導致的感染，包括篩選原料、有效將病毒去活化/移除的製程。儘管有這些方法，仍無法完全排除傳遞感染性介質的可能性。這些危險也包括未知或新產生的病毒及其他感染原。

所採用的方法被認為對下述病毒有效，包含套膜型病毒 (enveloped viruses)，例如 HIV、HBV 及 HCV。及無套膜病毒 (non-enveloped virus) 中的 HAV。

但採用的方法對無套膜病毒中 Parvovirus B19 只有有限的效果。Parvovirus B19 對孕婦 (胎兒感染) 及某些類型的貧血患者或免疫系統不全的患者，可能造成嚴重的感染。

為了方便產品背景追蹤，強烈建議每次給予 Thymoglobuline 時要記錄使用病患的姓名與所用產品的批號。

Thymoglobuline 輸注之特殊考慮

就如其他任何藥品的輸注，會有輸注部位的局部反應，包括疼痛、腫脹及發紅。

免疫接種 (Immunisations)

Thymoglobuline 治療後接種活性減毒疫苗 (attenuated live vaccines) 的安全性尚未確定，因此，對於最近剛接受 Thymoglobuline 治療的患者，不建議接種活性減毒疫苗。

藥物交互作用

和以下藥物併用時需注意：

- cyclosporine, tacrolimus, mycophenolate mofetil：產生過度免疫抑制的危險，使淋巴增生的危險性提高。
- 活性減毒疫苗：可能產生全身性感染而致死。對於因潛在疾病而免疫功能不全的患者 (如再生不良性貧血)，此危險性可能增加。

兔抗人類胸腺細胞免疫球蛋白會誘導抗體形成，而與其他免疫球蛋白產生反應。

Thymoglobuline 未曾顯示會干擾一般臨床上使用免疫球蛋白的實驗檢測方法。然而，Thymoglobuline 會干擾以抗體為基礎的免疫檢測法 (rabbit antibody-based immunoassays)、交叉配合檢測法 (cross-match assays) 或群體反應性抗體細胞毒性檢測法 (panel-reactive antibody cytotoxicity assays)。

懷孕與哺乳

尚未進行有關 Thymoglobuline 對懷孕生殖影響的研究。因此，對人類潛在的危險性未知。除非絕對必要，否則不可於懷孕期間使用。兔抗人類胸腺細胞免疫球蛋白是否分泌至人類乳汁中仍未知。但因為其他免疫球蛋白會分泌至人類乳汁，Thymoglobuline 治療期間必須停止授乳。

對開車及使用機械能力之影響

因為已知 Thymoglobuline 輸注期間可能發生的不良事件，特別是細胞激素釋放症候群，建議病人於 Thymoglobuline 治療期間不可開車或操作機械。

不良反應

法國多甲中心上市後監視研究所列出的不良反應報告。

自 1997 年 6 月至 1998 年 3 月止有 18 所法國移植中心加入此法國多甲中心上市後監視研究計劃 OOPTF01。

共有 240 位患者加入此一前瞻性、單臂、觀察群組研究。所有患者皆因腎臟移植接受 Thymoglobuline 作為預防急性排斥的治療。

下面列出研究中發現的所有不良反應，並未探討此反應是否與 Thymoglobuline 有關。

以下以 CIOMS 定義發生頻率：極常見 ($\geq 1/10$)；常見 ($\geq 1/100, <1/10$)；不常見 ($\geq 1/1,000, <1/100$)；罕見 ($\geq 1/10,000, <1/1,000$)；非常罕見 ($<1/10,000$)；未知（無法由目前資料預測）。

血液及淋巴系統功能障礙

極常見：淋巴球減少症、嗜中性白血球減少症和血小板減少症

- 嗜中性球低下發燒：常見
- 彌散性血管內凝血：未知
- 凝血障礙：不常見

呼吸道、胸部和縱膈功能障礙

常見：呼吸困難

胃腸道功能障礙

常見：腹瀉、吞嚥困難、噁心、嘔吐

皮膚及皮下組織功能障礙

常見：瘙癢、紅疹

肌肉骨頭及結締組織功能障礙

常見：肌肉疼痛

感染及寄生蟲感染

- 感染(含感染再復發)：極常見
- 敗血症：常見

良性腫瘤、惡性及未明者(包括囊腫和息肉)

- 淋巴增殖性疾病：不常見
- 淋巴瘤(可能由病毒造成)：常見
- 腫瘤惡性(實體瘤)：常見

血管功能障礙

常見：低血壓

全身不適及施打部位狀況

極常見：發燒

常見：冷顫

- 輸液相關反應 (Infusion associated Reactions, IARs)：不常見
臨床表徵包括下列症狀：發燒、冷顫、呼吸困難、噁心/嘔吐、腹瀉、低血壓或高血壓、全身不適、紅疹、蕁麻疹、血氧飽和度降低及/或頭痛。

免疫系統功能障礙

- 細胞激素釋放症候群 (cytokine release syndrome, CRS)：不常見
針對嚴重 CRS 的上市後報告發現都與心肺功能障礙有關(包括低血壓、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、肺水腫、心肌梗塞、心律過快、及/或死亡)。
- 全身性過敏反應：不常見
- 血清病(包括反應如發熱，皮疹，蕁麻疹，關節痛，和/或肌痛)：不常見

肝臟疾病

- 轉氨酶增高：常見
- 肝細胞損傷：不常見
- 肝毒性：不常見
- 肝衰竭：不常見
在有血液疾病及/或接受幹細胞移植的病人，有過敏性肝炎及肝炎復發發展為肝衰竭之案例報告。

劑量過量

不小心過量使用可能導致白血球減少症和血小板減少症。這些反應在劑量調整或停止治療後即可回復。本品沒有拮抗劑。

藥理學性質

藥理治療學分類：選擇性免疫抑制劑，ATC 碼：L04AA04。

藥效學特性

本品是選擇性免疫抑制劑(作用於 T 淋巴細胞)，作用機轉如下：

- 本品主要免疫抑制機轉是造成體內淋巴球清除。本品可辨識大部分在移植時 T 細胞活化系統的分，如 CD2、CD3、CD4、CD8、CD11a、CD18、CD25、HLA-DR 和 HLA class I。T 細胞經單核球和吞噬細胞系統調控的補體-依賴性溶解和 Fc-依賴性調和作用在循環系統中被清除。
- 本品除造成 T 細胞清除以外，也能引發其他淋巴球的免疫抑制反應。體外試驗中，低濃度的 Thymoglobuline 0.1 mg/mL 可活化 T 細胞和促進 CD4⁺、CD8⁺ 系列細胞增生，刺激 IL-2、IFN- γ 的合成和 CD25

的表現。此細胞分裂活性主要經由 CD2 途徑。在高濃度時，本品藉阻斷 IFN- γ 和 CD25 合成的後轉錄期(但非減少 IL-2 分泌)進而抑制淋巴球對其他細胞分裂原的增生反應。

- 在體外試驗中，Thymoglobuline 並不活化 B 細胞。

使用 Thymoglobuline 治療的患者發生 B 細胞淋巴瘤的危險性低，可以下列機轉解釋：

- 本品不活化 B 細胞，因此漿細胞並不分化。
- 抗 B 細胞和類淋巴球母細胞株增生。

在器官移植的免疫療程中，患者接受本品產生淋巴球減少症(淋巴球較輸注前減少 50% 以上)可在首次輸注一天後發生。淋巴球低下情形可持續整個療程以及療程完畢之後。平均 40% 患者於 3 個月後淋巴球數目回復到輸注前的 50% 以上。

監測淋巴球系列 (CD2、CD3、CD4、CD8、CD14、CD19 和 CD25) 可確立 Thymoglobuline 對各種 T 細胞的廣泛影響。治療的前兩週，免疫細胞的絕對計數(除 B 淋巴球和單核球外)呈現對 CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD56 和 CD57 有超過 85% 的清除。治療初期單核球較少被清除，B 淋巴球幾乎不被影響。大部分細胞在第二個月底以前可回復至輸注前的 50% 以上。CD4 細胞清除則長期持續，可達 6 個月之久，因此有 CD4/CD8 值反轉的現象。

藥動學性質

對於腎臟移植患者首次輸注 Thymoglobuline 1.25mg/kg 後，血清中免 IgG 濃度在 10~40 μ g/ml。後續輸注時濃度持續降低，清除半衰期約 2~3 天。

在一項 11 天的療程中，免 IgG 濃度由最低持續上升，結束時達 20~170 μ g/ml。在停藥後，濃度持續下降。然而 2 個月後，仍有 80% 患者可偵測到血清中免 IgG 濃度。

約 40% 患者有顯著的對於免 IgG 的反應，大部分在接受治療的前 15 天產生。這些產生免疫反應的患者通常較快降低至最低血清免 IgG 濃度。

臨床前安全性資料

單一及多次給藥的非臨床毒性試驗並未顯現出 Thymoglobuline 有特定的毒性。Thymoglobuline 未進行致突變性、生殖或基因毒性的研究。

藥劑學性質

賦形劑：甘氨酸、氯化鈉及甘露醇。

不相容性：

根據一個相容性的研究，將 Thymoglobuline 及 heparin 及 hydrocortisone 一起加入葡萄糖輸注溶液中，發現會產生沉澱，因此不建議如此使用。此外，因為缺乏其他相容性研究，本產品不可在輸注液中與其他藥品混合。

架貯期：

參見包裝上標示。

建議稀釋後立即使用，以避免微生物污染。然而本品在使用時顯示其化學性及物理性在 2~8 $^{\circ}$ C 下可穩定 24 小時。

儲存注意事項：

冷藏儲存在 2~8 $^{\circ}$ C。本品重新調製後請立即使用。

藥品運輸期間建議溫度保持在 2~8 $^{\circ}$ C，但期間若短暫的超溫達到 25 $^{\circ}$ C 仍不會影響本品品質。

容器包裝：

單盒包裝：含有粉末的橡膠塞玻璃小瓶(type I)及注射用水。

藥品調配及處置特別注意事項：

將粉末以 5 mL 的無菌注射用水溶解，所得的溶液濃度為 5 mg 蛋白質/mL，其為澄清或輕微乳光色。

調配過程應符合優良操作準則規定，特別需要注意無菌操作手續。

溶解後的藥品必須目測是否含有微粒及變色。如果仍有微粒，持續輕輕旋轉瓶身直至微粒消失。如果微粒持續存在，則丟棄此瓶藥。溶解後的藥品建議立即使用。每瓶藥僅供單次使用。視每日的劑量而定，也許需要溶解許多瓶 Thymoglobuline 粉末。決定需用的瓶數後，取最接近的瓶數。為避免不小心給予含有微粒的溶解液，建議以內置 0.22 μ m 濾器的注射管線給藥。每日的劑量以輸注溶液(生理食鹽水或 5% 葡萄糖液)稀釋成總體積 50~500 mL (通常 50 mL/vial)。

稀釋後的藥品須在同一天給藥。

任何未使用藥品必須根據當地的規定處理。

製造廠：

- Bulk：Genzyme Polyclonals S.A.S. / 23 boulevard Chambaud de la Bruyere, 69007 Lyon, France

- Fill and finish：Genzyme Ireland Limited / IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ireland

- Packaging：Genzyme Limited / 37 Hollands Road Haverhill, Suffolk CB9 8PU, United Kingdom

藥商：賽諾菲股份有限公司

台北市信義區松仁路 3 號 7 樓

Ref. CCDS v1+CCSI v2, 16-Jul-2015