

 **ZADAXIN™**
THYMOSIN ALFA 1, INJECTION
(THYMALFASIN)

DESCRIPTION

ZADAXIN™ thymosin alpha 1 (thymalfasin) for subcutaneous injection is a purified sterile lyophilized preparation of chemically synthesized thymosin alpha 1.

Each vial of ZADAXIN thymosin alpha 1 contains 1.6 mg thymosin alpha 1, 50 mg mannitol, and sodium phosphate buffer to adjust the pH to 6.8.

Product for Injection

ZADAXIN is an acetylated polypeptide with the following sequence: Ac-Ser-Asp-Ala-Ala-Val-Asp-Thr-Ser-Ser-Glu-Ile-Thr-Thr-Lys-Asp-Leu-Lys-Glu-Lys-Lys-Glu-Val-Val-Glu-Glu-Ala-Glu-Asn-OH. It has a molecular weight of 3,108 and a pI of 3.8.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Preclinical Pharmacology

The mechanism of action of ZADAXIN is not completely understood but is thought to be related to its immunomodulating activities, centered primarily around augmentation of T-cell function. In various *in vitro* assays, thymosin alpha 1 has been shown to promote T-cell differentiation and maturation; for example, CD4+, CD8+, and CD3+ cells have all been shown to be increased. Thymosin alpha 1 has also been shown to increase production of IFN- γ , IL-2, IL-3, and expression of IL-2 receptor following activation by mitogens or antigens, increase NK cell activity, increase production of migratory inhibitory factor (MIF), and increase antibody response to T-cell dependent antigens. Thymosin alpha 1 has also been shown to antagonize dexamethasone-induced apoptosis of thymocytes *in vitro*. *In vivo* administration of thymosin alpha 1 to animals immunosuppressed by chemotherapy, tumor burden, or irradiation showed that thymosin alpha 1 protects against cytotoxic damage to bone marrow, tumor progression and opportunistic infections, thereby increasing survival time and number of survivors. Many of the *in vitro* and *in vivo* effects of thymosin alpha 1 have been interpreted as influences on either differentiation of pluripotent stem cells to thymocytes or activation of thymocytes into activated T-cells.

Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of thymosin alpha 1 were studied in adult volunteers at single subcutaneous doses ranging from 0.8 to 6.4 mg and in multiple dose studies of 5 to 7 days duration at subcutaneous doses ranging from 1.6 to 16 mg. Thymosin alpha 1 was rapidly absorbed with peak serum levels achieved at approximately 2 hours. A dose proportional increase was seen in serum levels for C_{max} and AUC, and serum levels returned to basal levels by 24 hours after administration. The serum half-life was approximately 2 hours and there was no evidence of accumulation following multiple subcutaneous doses. Urine excretion ranged from 31% to 60% of the administered dose following single and multiple doses.

INDICATIONS AND USAGE

ZADAXIN is indicated for the treatment of chronic hepatitis B in patients 18 years of age or older with compensated liver disease and hepatitis B virus (HBV) replication (serum HBV DNA positive).

Efficacy of Thymosin Alpha 1 Monotherapy for Chronic Hepatitis B

Study Reference	Number of Patients Treatment Groups	Response Rate at 12-months follow up*
US Phase 2 [1,5]	12 Thymosin alpha 1 (1.6 mg SQ BIW 6 mos.) 8 Placebo	(83%) Thymosin alpha 1 (25%) Placebo
US Phase 3	50 Thymosin alpha 1	(24%) Thymosin alpha 1

[2,5]	(1.6 mg SQ BIW 6 mos.) 49 Placebo	(12%) Placebo
Taiwan Phase 3 [3,4,5]	51 Thymosin alpha 1 (1.6 mg SQ BIW 6 mos.) 53 Placebo	(37%) Thymosin alpha 1 (25%) No Treatment
Pooled Data [5]	113 Thymosin alpha 1 (1.6 mg SQ BIW 6 mos.) 110 Placebo	(36%) Thymosin alpha 1 (19%) Placebo or No Treatment

***Response rate is defined as the percentage of subject who were HBV DNA and HBeAg negative at 12-months follow up.**

Pooled analysis of 3 randomized controlled trials comprising 223 patients was performed. Thymosin alpha 1 was administered twice weekly for 6 months. Follow-up assessments were performed at 12 months after completion of treatment (see table). In multiple studies, ZADAXIN was shown to have a delayed therapeutic response 12 months or longer after completion of therapy. A transient increase in ALT to more than twice baseline value (flare) can occur during ZADAXIN therapy. When ALT flare occurs, ZADAXIN should generally be continued unless signs and symptoms of liver failure are observed.

CONTRAINDICATIONS

ZADAXIN is contraindicated in patients with a history of hypersensitivity to thymosin alpha 1 or any component of the injection. Because ZADAXIN therapy appears to work by enhancing the immune system, it should be considered contraindicated in patients who are being deliberately immunosuppressed, for instance organ transplant patients, unless the potential benefits of the therapy clearly outweigh the potential risks.

Pregnancy

Sufficient data are not available on the use of thymosin alpha-1 in pregnant women. Use of the product is contraindicated during pregnancy, although fertility studies in rats and rabbits have not shown any damage to the reproduction system or any teratogenic effect.

Breastfeeding

It is not known whether thymosin alpha-1 is excreted in human milk. Studies on breastfeeding women have not been conducted. As a result, ZADAXIN should not be used during breastfeeding.

WARNINGS

None.

PRECAUTIONS

Information for Patients

Patients receiving ZADAXIN treatment should be directed in its appropriate use and informed of the benefits and risks associated with treatment. If home use is prescribed, a puncture-resistant container for the disposal of used syringes and needles should be supplied to the patient. Patients should be thoroughly instructed in the importance of proper disposal and cautioned against any reuse of syringes or needles.

Laboratory Test: Liver function test, including serum ALT, albumin and bilirubin, should be evaluated periodically during treatment. HBeAg (Hepatitis B envelope antigen), HBsAg, HBV DNA and ALT should be evaluated at the end of treatment as well as 2, 4, and 6 months after treatment, since patients may become virologic responders during the 6 months following treatment.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long term studies with ZADAXIN have not been done to determine carcinogenicity.

Mutagenicity studies with ZADAXIN showed no adverse findings.

Pediatric Use

Safety and effectiveness have not been established in patients below the age of 18 years.

Drug Interactions and Incompatibilities

Interactions between ZADAXIN and other drugs have not been fully evaluated. Caution should be exercised when administering ZADAXIN therapy in combination with other immune modulating drugs. ZADAXIN should not be mixed with any other drug.

Interaction with food, drink and alcohol

No interactions with food, drinks and alcohol are known to date for the product.

Effects on ability to drive and use machines

ZADAXIN does not affect the ability to drive and use machines.

ADVERSE REACTIONS

ZADAXIN is well tolerated. During clinical experience involving over 2000 individuals with various diseases distributed over all age groups, no clinically significant adverse reactions attributable to thymosin alpha 1 administration were reported (< 1% drug related adverse events).

Adverse experiences have been infrequent and mild, consisting primarily of local discomfort at the injection site, and rare instances of erythema, transient muscle atrophy, polyarthralgia combined with hand edema, and rash.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via PT. Tempo Scan Pacific Tbk, Hotline Tempo Peduli Konsumen (Phone: 0-800-1-508888).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dose of ZADAXIN for the treatment of chronic hepatitis B is 1.6 mg administered subcutaneously twice a week with doses separated by 3 or 4 days. Therapy should be continued for six months (52 doses) without interruption. ZADAXIN should not be given intramuscularly or intravenously. It should be reconstituted with 1.0 ml of the diluent provided, which consists of 1.0 ml Sterile Water for Injection, immediately prior to use. At the discretion of the physician, the patient may be taught to self-administer the medication.

OVERDOSAGE

There are no reported instances of deliberate or accidental overdose in humans. Animal toxicology studies have shown no adverse reactions in single doses up to 20 mg/kg and in repeated doses up to 6 mg/kg/day for 13 weeks, which were the highest doses studied.

HOW SUPPLIED

ZADAXIN is supplied in single use vials containing 1.6 mg of lyophilized thymosin alpha 1 per vial. It is available in cartons contains two vials of ZADAXIN. Each carton also contains two ampoules of diluent for ZADAXIN, each containing 1.0 ml of Sterile Water for Injection, which are to be used for reconstituting the ZADAXIN for Injection.

Store ZADAXIN between 2° and 8°C (36° to 46°F). It should be used immediately after reconstitution. Shelf life is 3 years.

ZADAXIN, thymosin alpha 1 Injection is manufactured for SciClone Pharmaceuticals International Ltd., Hong Kong, by PATHEON Italia S.p.A., Monza, Italy. For further information, contact SciClone Pharmaceuticals International Ltd. in Hong Kong at +852-2-510-0118, or in Foster City, California, USA at +650-358-3456.

References:

1. Mutchnick, M.G., Cummings, G.D., Hoofnagle, J.H., and D.A. Shafritz (1992) *Thymosin: An*

- innovative approach to the treatment of chronic hepatitis B*, in Combination therapies. Biological Response Modifiers in the Treatment of Cancer and Infectious Diseases, A.L. Goldstein and E. Garaci, Editors. Plenum Publishing Corp: New York. p. 149-156.
2. Mutchnick, M.G., Lindsay, K.L., Schiff, E.R., Cummings, G.D., and H.D. Appelman (1995) *Thymosin alpha 1 treatment of chronic hepatitis B: a multi-center, randomized, placebo-controlled double blind study*. Gastroenterology 108(4): p. A1127.
 3. Lee, S.-D., D.-S. Chen, and Y.-F. Liaw (1997) *Multicenter Study of Thymosin Alpha 1 in the Treatment of Chronic Hepatitis B*. Data on file.
 4. Chien, R.-N., Liaw Y.-F., Chen, T.-c., Yeh, c.-T., and 1.-S. Sheen (1998) *Efficacy of Thymosin α 1 at in Patients with Chronic Hepatitis B: A Randomized, Controlled Trial*. Hepatology 27 (5) May 1998: p.1383-1387.
 5. Niedzwiecki, D., Luo, D., Finn, D.S., Whiting, G.W., Connelly, J.E., Kumashiro, M., Allen, I.E., and S.D. Ross (1997) *The efficacy of thymosin alpha 1 in chronic hepatitis B: a meta-analysis*, Data on file.

Reg. No. DK10258200144A1

Harus dengan resep dokter.

Imported by:

PT. Tempo Scan Pacific Tbk., Bekasi - Indonesia from SciClone Pharmaceutical International Ltd., Hongkong.

Manufactured by: Patheon Italia, S.p.A., Italy for Sciclone Pharmaceuticals Italy S.r.l.



©1999, SciClone Pharmaceuticals, Inc., Foster City, California, USA

ZADAXIN, SCICLONE, the SciClone Logo, and the Swirl Logo are trademarks of SciClone Pharmaceuticals, Inc., Foster City, California USA.

INFORMASI UNTUK PASIEN ZADAXIN® Serbuk Injeksi

Thymosin alpha 1 (Thymalfasin)

Bacalah leaflet ini baik-baik sebelum Anda mulai menggunakan obat ini karena berisi informasi penting untuk Anda.

Simpanlah leaflet ini. Anda mungkin perlu untuk membacanya lagi.

Jika Anda memiliki pertanyaan lebih lanjut, silahkan menghubungi dokter atau apoteker Anda.

Obat ini diresepkan hanya untuk Anda. Jangan memberikan kepada orang lain. Hal tersebut mungkin dapat membahayakan mereka, bahkan jika gejala dan penyakit mereka sama dengan Anda.

Jika Anda mengalami efek samping segera hubungi dokter atau apoteker Anda. Termasuk jika Anda mengalami efek samping yang tidak tercantum dalam leaflet ini.

Lihat nomor 4

Apa saja yang terdapat dalam leaflet ini:

1. Apa itu ZADAXIN dan digunakan untuk apa.
2. Apa yang perlu Anda ketahui sebelum menggunakan ZADAXIN.
3. Bagaimana cara menggunakan ZADAXIN.
4. Kemungkinan efek samping yang dapat terjadi.
5. Bagaimana cara menyimpan ZADAXIN.
6. Isi kemasan dan informasi lainnya.

1. Apa itu ZADAXIN dan digunakan untuk apa

ZADAXIN diindikasikan untuk pengobatan Hepatitis B Kronis pada pasien usia 18 tahun ke atas dengan penyakit liver (sirosis) terkompensasi dan replikasi virus hepatitis B (HBV) (positif serum HBV DNA).

2. Apa yang perlu Anda ketahui sebelum menggunakan ZADAXIN

Jangan gunakan ZADAXIN

- Jika Anda alergi terhadap zat aktif atau bahan lainnya yang terkandung dalam obat ini (Lihat bagian 6).
- Jika Anda sedang menggunakan obat penekan system imun, misalnya pasien cangkok organ, kecuali jika dipertimbangkan bahwa potensi manfaat terapi jelas lebih besar daripada potensi risikonya.
- Jika Anda sedang hamil atau menyusui (Lihat bagian “Kehamilan, menyusui dan kesuburan”).

Peringatan dan perhatian

Lakukan konsultasi dengan dokter atau apoteker sebelum menggunakan ZADAXIN.

Anak-anak dan remaja

Jangan gunakan ZADAXIN pada anak-anak dan remaja.

Obat lain dan ZADAXIN

Beritahu dokter atau apoteker Anda jika Anda sedang, baru saja, atau mungkin akan menggunakan obat lain. Karena obat ini mempengaruhi fungsi sel darah putih (limfosit), berhati-hatilah ketika

menggunakan ZADAXIN bersamaan dengan obat imunomodulator lainnya. Jangan campur ZADAXIN dengan obat lain.

ZADAXIN dengan makanan, minuman, dan alkohol

Tidak diketahui informasi interaksi produk dengan makanan, minuman, dan alkohol.

Kehamilan, menyusui, dan kesuburan

Jangan gunakan ZADAXIN jika Anda sedang hamil atau menyusui, atau jika menduga bahwa Anda sedang hamil, atau berencana untuk memiliki anak.

Mengemudi dan menggunakan mesin

ZADAXIN tidak mempengaruhi kemampuan mengemudi dan menggunakan mesin.

3. Bagaimana cara menggunakan ZADAXIN

Selalu gunakan obat ini persis seperti yang disampaikan oleh dokter atau apoteker Anda. Tanyakan pada dokter atau apoteker Anda jika Anda tidak yakin.

ZADAXIN adalah obat untuk injeksi di bawah kulit. ZADAXIN sebaiknya diberikan di rumah sakit di mana terdapat tenaga Kesehatan yang terqualifikasi yang dapat memonitor kondisi Anda.

Isi setiap vial (1,6 mg) harus dilarutkan dengan 1 mL pelarut yang disediakan (air steril untuk injeksi). Larutan yang dihasilkan harus jernih tanpa ada partikel yang kasat mata. Larutan tersebut harus digunakan dalam 24 jam setelah dilarutkan.

ZADAXIN tidak boleh dicampurkan dengan obat lain.

Dewasa

Dosis yang dianjurkan untuk ZADAXIN untuk pengobatan hepatitis B kronis adalah 1,6 mg diberikan secara bawah kulit dua kali seminggu dengan jarak 3 atau 4 hari.

Kecuali ada petunjuk lain dari dokter, gunakan obat ini selama 6 bulan (52 dosis) tanpa jeda. ZADAXIN tidak boleh digunakan secara injeksi di bawah otot atau ke dalam pembuluh darah vena.

Jika Anda menggunakan ZADAXIN berlebihan, maka Anda harus

Menghubungi dokter atau rumah sakit terdekat. Jika terjadi overdosis, pasien harus dirawat di rumah sakit untuk diobservasi dan diberikan perawatan penunjang yang sesuai.

Jika dosis ZADAXIN Anda terlewat

Karena Anda akan menerima obat ini di bawah pengawasan medis yang ketat, kecil kemungkinannya dosis Anda akan terlewat. Akan tetapi, beri tahu dokter atau apoteker Anda jika Anda merasa ada dosis yang terlewat. Jika Anda memiliki pertanyaan lebih lanjut mengenai penggunaan obat ini, tanyakan kepada dokter, apoteker, atau perawat.

Jika Anda berhenti menggunakan ZADAXIN

Jika Anda memiliki pertanyaan lainnya terkait penggunaan obat ini, tanyakanlah kepada dokter atau apoteker Anda.

4. Kemungkinan efek samping yang dapat terjadi

Seperti obat-obat lainnya, obat ini dapat menyebabkan efek samping, meskipun tidak semua orang mengalaminya.

Penggunaan ZADAXIN kadang-kadang dapat menyebabkan nyeri sesaat pada lokasi injeksi, dan reaksi yang jarang terjadi seperti bercak kemerahan, penyusutan otot sementara, nyeri sendi yang disertai dengan pembekakan tangan, dan ruam; tidak diketahui reaksi klinis yang relevan lainnya.

Pelaporan efek samping

Jika Anda mengalami efek samping seperti apapun, bicarakan dengan dokter atau apoteker Anda. Hal ini termasuk dengan kemungkinan efek samping lainnya yang tidak tercantum pada leaflet ini. Anda dapat juga menyampaikan keluhan secara langsung ke Industri Farmasi melalui kontak Hotline Tempo Peduli Konsumen (Telepon: 0-800-1-508888)

Dengan melaporkan efek samping, Anda dapat membantu memberikan informasi lainnya terkait keamanan obat ini.

5. Bagaimana cara menyimpan ZADAXIN

Jauhkan obat ini dari pandangan dan jangkauan anak-anak.

Simpan dalam lemari es pada suhu 2°C hingga 8°C.

Jangan gunakan obat ini melewati tanggal kedaluarsa yang tercantum pada dus. Tanggal kedaluarsa mengacu pada hari terakhir dari bulan yang tercantum.

Setelah dilarutkan pada kondisi aseptis dengan pelarut yang disediakan (air untuk injeksi), ZADAXIN harus digunakan satu kali saja dan digunakan segera. Larutan yang tidak digunakan harus dibuang.

Jangan membuang obat apapun melalui pembuangan air rumah tangga. Tanyakan pada apoteker Anda bagaimana cara untuk membuang obat yang tidak Anda gunakan lagi. Tindakan ini akan membantu menjaga lingkungan.

6. Isi kemasan dan informasi lainnya

Apa yang terkandung dalam ZADAXIN

Zat aktif yang terkandung adalah thymosin alpha 1, juga sebut thymalfasin.

Bahan tambahan lainnya adalah: mannitol, sodium phosphate monobasic monohydrate, dibasic sodium phosphate heptahydrate.

Seperti apa ZADAXIN terlihat dan isi dari kemasan

ZADAXIN berupa padatan melekat berwarna putih hingga putih pucat yang bebas dari cemaran kasat mata.

Wadah

Baik wadah vial berisi serbuk terliofilisasi maupun ampul berisi pelarut, keduanya terbuat dari gelas bening yang netral, ketahanan hidrolitik tipe I.

Kemasan

ZADAXIN tersedia dalam kemasan vial sekali pakai yang berisi 1,6 mg thymosin alpha 1 terliofilisasi. Setiap dus berisi 2 vial ZADAXIN dan 2 ampul pelarut untuk ZADAXIN, tiap ampul berisi 1,0 mL air steril untuk injeksi, yang digunakan untuk melarutkan ZADAXIN.

No. Reg. DKI0258200144A1

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Diimpor oleh:

PT. Tempo Scan Pacific Tbk., Bekasi – Indonesia dari Sciclone Pharmaceutical International Ltd,
Hongkong

Diproduksi oleh

Patheon Italia S.p.A., Monza – Italia untuk SciClone Pharmaceutical Italy S.r.l., Italia.

Leaflet ini dibuat pada 05/2024