

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thymoglobuline 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 25 mg Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin vom Kaninchen.

Nach der Rekonstitution mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 5 mg Kaninchen ATG/ml.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 0,171 mmol Natrium, dies entspricht 4 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Thymoglobuline ist ein cremefarbenes, lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Prophylaxe von Abstoßungsepisoden, üblicherweise in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, nach Transplantation von:
 - Niere
 - Herz
 - Leber
 - Bauchspeicheldrüse.
- Behandlung von Abstoßungsepisoden nach Transplantation von:
 - Niere
 - Herz
 - Leber.
- Behandlung von aplastischer Anämie, wenn andere Behandlungen versagen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung hängt von der Indikation, dem Anwendungsschema und einer möglichen Kombination mit anderen Immunsuppressiva ab. Die folgenden Dosisempfehlungen dienen als Leitfaden.

Die Behandlung kann ohne ausschleichende Dosierung abgebrochen werden.

– Immunsuppression bei Transplantationen:

- **Prophylaxe einer Transplantatabstoßung:**
 - 1–1,5 mg/kg KG/Tag an 2 bis 9 Tagen nach der Transplantation einer Niere, Bauchspeicheldrüse oder Leber, entsprechend einer Gesamtdosis von 2–13,5 mg/kg KG.
 - 1–1,5 mg/kg KG/Tag an 2 bis 5 Tagen nach einer Herztransplantation, entsprechend einer Gesamtdosis von 2–7,5 mg/kg KG.

- **Behandlung einer Transplantatabstoßung:**

1,5 mg/kg KG/Tag an 3 bis 14 Tagen, entsprechend einer kumulativen Dosis von 4,5–21 mg/kg KG.

- Behandlung von aplastischer Anämie: 2,5–3,5 mg/kg KG/Tag an 5 aufeinanderfolgenden Tagen, entsprechend einer kumulativen Dosis von 12,5–17,5 mg/kg KG.

Dosisanpassungen

Thrombozytopenie und/oder Leukopenie (einschließlich Lymphopenie und Neutropenie) wurden beobachtet und sind nach einer Dosisanpassung reversibel. Sofern die Thrombozytopenie und/oder Leukopenie nicht Bestandteil der Grunderkrankung ist, oder mit dem Zustand in Zusammenhang steht, für den Thymoglobuline angewendet wird, gelten die folgenden Empfehlungen zur Dosisverringerrung:

- Eine Dosisverringerrung muss in Erwägung gezogen werden, wenn die Thrombozytenzahl zwischen 50.000 und 75.000 Zellen/mm³ liegt oder wenn die Leukozytenzahl zwischen 2.000 und 3.000 Zellen/mm³ liegt.
- Ein Abbruch der Thymoglobuline-Behandlung muss in Erwägung gezogen werden, wenn eine anhaltende und schwere Thrombozytopenie (< 50.000 Zellen/mm³) auftritt oder eine Leukopenie (< 2.000 Zellen/mm³) entsteht.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Vorliegenden Informationen zufolge benötigen Kinder und Jugendliche keine andere Dosierung als erwachsene Patienten.

Art der Anwendung

Thymoglobuline wird üblicherweise im Rahmen eines Therapieprogramms in einer Kombination von mehreren Immunsuppressiva angewendet.

Die notwendige Dosis intravenöser Kortikosteroide und Antihistaminika muss vor der Infusion von Thymoglobuline angewendet werden.

Die Infusion muss langsam in eine große Vene erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Die Infusionsrate muss so eingestellt werden, dass die Infusionsdauer insgesamt mindestens 4 Stunden beträgt.

Die rekonstituierte Thymoglobuline-Lösung ist klar bis leicht opaleszent. Trübe Lösungen oder solche mit Ausfällungen dürfen nicht angewendet werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Aktive akute oder chronische Infekte, die einer zusätzlichen Immunsuppression entgegenstehen würden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Thymoglobuline darf nur unter strenger medizinischer Überwachung stationär angewendet werden.

Warnhinweise

Immunvermittelte Reaktionen

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Thymoglobuline wurden schwerwiegende immunvermittelte Reaktionen berichtet, die eine Anaphylaxie oder ein schweres Zytokinfreisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome*, CRS) umfassen (siehe Abschnitt 4.8).

In sehr seltenen Fällen wurde eine tödlich verlaufende Anaphylaxie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion muss die Infusion sofort beendet und entsprechende Notfallmaßnahmen zur Behandlung ergriffen werden. Eine weitere Anwendung von Thymoglobuline bei einem Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen gegen Thymoglobuline in der Vorgeschichte darf nur nach sorgfältigster Abwägung erfolgen.

Schwere akute infusionsbedingte Reaktionen (*infusion associated reaction*, IAR) korrelieren mit CRS und sind auf die Freisetzung von Zytokinen durch aktivierte Monozyten und Lymphozyten zurückzuführen. In seltenen Fällen gehen diese berichteten Reaktionen mit schwerwiegenden kardiorespiratorischen Ereignissen und/oder Tod einher (siehe unter „Vorsichtsmaßnahmen“ und Abschnitt 4.8).

Infektionen

Thymoglobuline wird routinemäßig in Kombination mit anderen Immunsuppressiva angewendet. Infektionen (bakterielle, mykotische, virale und protozoale), Reaktivierung von Infektionen (insbesondere Cytomegalievirus-[CMV-]Infektionen) und Sepsis wurden nach Anwendung von Thymoglobuline in Kombination mit mehreren Immunsuppressiva berichtet. In seltenen Fällen verliefen diese Infektionen tödlich.

Lebererkrankungen

Thymoglobuline muss mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit Lebererkrankungen angewendet werden, da sich bereits vorbestehende Gerinnungsstörungen verschlimmern können. Eine sorgfältige Überwachung der Thrombozyten und Gerinnungsparameter wird empfohlen.

Vorsichtsmaßnahmen

Allgemein

Die richtige Dosierung von Thymoglobuline unterscheidet sich von der Dosierung anderer Anti-Thymozyten-Globulin-(ATG-)Produkte, weil Zusammensetzung und Konzentration der Proteine je nach verwendeter ATG-Quelle schwanken. Der Arzt muss daher sorgfältig sicherstellen, dass die verordnete Dosis für das angewendete ATG-Produkt richtig ist.

Thymoglobuline sollte unter strenger ärztlicher Aufsicht im Krankenhaus angewendet werden. Die Patienten sollten während der Infusion und über einen gewissen Zeitraum nach Beendigung der Infusion sorgfältig überwacht werden, bis der Patient stabil ist. Konsequentes Einhalten der vorgeschlage-

nen Dosierung und Infusionszeit kann die Häufigkeit und Schwere von IAR verringern. Zusätzlich kann die Reduktion der Infusionsrate viele dieser Nebenwirkungen vermindern. Eine Prämedikation mit Antipyretika, Kortikosteroiden und/oder Antihistaminika kann sowohl die Häufigkeit als auch die Schwere dieser Nebenwirkungen verringern.

Schnelle Infusionsraten wurden mit Fallberichten über CRS in Verbindung gebracht. In seltenen Fällen kann ein schweres CRS tödlich verlaufen.

Hämatologische Wirkungen

Thrombozytopenie und/oder Leukopenie (einschließlich Lymphopenie und Neutropenie) wurden beobachtet und sind nach einer Dosisanpassung reversibel. Sofern die Thrombozytopenie und/oder Leukopenie nicht Bestandteil der Grunderkrankung ist oder mit dem Zustand in Zusammenhang steht, für den Thymoglobuline angewendet wird, wird eine Dosisverringerung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Leukozyten- und Thrombozytenzahlen müssen während und nach der Behandlung mit Thymoglobuline überwacht werden.

Infektionen

Infektionen, Reaktivierung von Infektionen und Sepsis wurden nach Anwendung von Thymoglobuline in Kombination mit mehreren Immunsuppressiva berichtet. Es wird empfohlen, den Patienten sorgfältig zu überwachen und eine entsprechende Infektionsprophylaxe anzuwenden.

Malignome

Die Anwendung von Immunsuppressiva, einschließlich Thymoglobuline, kann die Inzidenz von Malignomen, einschließlich Lymphomen oder lymphoproliferativer Erkrankungen (die möglicherweise viral bedingt sind), erhöhen. Solche Erkrankungen hatten zum Teil einen tödlichen Ausgang (siehe Abschnitt 4.8).

Risiko der Übertragung von Infektionserregern

Bei der Anwendung von Arzneimitteln, die aus biologischem Material wie Sera hergestellt werden, kann die Übertragung von Infektionserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Um das Risiko einer Übertragung von Infektionserregern zu verringern, werden die biologischen Ausgangsmaterialien überwacht, um das Vorhandensein viraler Erreger auszuschließen. Zusätzlich enthält das Herstellungsverfahren Schritte zur Entfernung und/oder Inaktivierung von Erregern, von denen die Pasteurisierung des Wirkstoffes die wirkungsvollste ist.

Spezielle Überlegungen bei der Infusion von Thymoglobuline

Wie bei jeder Infusion können Reaktionen an der Infusionsstelle auftreten. Dazu zählen Schmerzen, Schwellungen und Erythem.

Der empfohlene Applikationsweg für Thymoglobuline ist die intravenöse Infusion in eine Vene mit hohem Durchfluss; das Arzneimittel kann aber auch über eine periphere Vene infundiert werden. Wenn Thymoglobuline über eine periphere Vene angewendet wird, kann die gleichzeitige Gabe von Heparin und Hydrocortison in einer

0,9%igen Natriumchlorid-Infusionslösung das Risiko einer oberflächlichen Thrombophlebitis und tiefen Beinvenenthrombose minimieren. Die Kombination aus Thymoglobuline, Heparin und Hydrocortison in einer Glucose-Infusionslösung führt zur Ausfällung und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 6.2).

Impfungen

Die Sicherheit von Impfungen mit abgeschwächten Lebendvakzinen nach einer Behandlung mit Thymoglobuline wurde noch nicht untersucht. Deshalb wird bei Patienten, die kürzlich mit Thymoglobuline behandelt wurden, eine Impfung mit abgeschwächten Lebendvakzinen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Thymoglobuline enthält Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält 4 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,2% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargebezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombinationen, die berücksichtigt werden müssen:

- Andere Immunsuppressiva (z.B. Azathioprin, Ciclosporin, Kortikosteroide, Mycophenolatmofetil, Tacrolimus): Risiko einer zu starken Immunsuppression mit möglicher Lymphoproliferation.
- Blut oder Blutderivate dürfen nicht gleichzeitig mit Thymoglobuline angewendet werden.

Die Sicherheit von Impfungen mit abgeschwächten Lebendvakzinen nach einer Behandlung mit Thymoglobuline wurde noch nicht untersucht. Deshalb wird bei Patienten, die kürzlich mit Thymoglobuline behandelt wurden, eine Impfung mit abgeschwächten Lebendvakzinen nicht empfohlen.

Bei Anwendung von inaktivierten Impfstoffen kann es sein, dass aufgrund der Immunsuppression die immunologische Antwort ausbleibt. Der Antikörperspiegel sollte deshalb 3–4 Wochen nach der Impfung bestimmt werden.

Thymoglobuline kann die Bildung von Antikörpern auslösen, die mit anderen Kaninchen-Immunglobulinen reagieren.

Es wurden keine Hinweise erhalten, dass Thymoglobuline andere klinische Routine-labortests beeinträchtigt, bei denen Immunglobuline angewendet werden. Thymoglobuline kann aber Immunoassays auf Basis von Kaninchen-Antikörpern und Cross-match- oder Panel-Reaktiver-Antikörper-Zytotoxizitätsassays beeinflussen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Die tierexperimentellen Untersuchungen sind in Bezug auf Auswirkungen auf eine Schwangerschaft unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Thymoglobuline die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen kann.

Schwangerschaft

Die tierexperimentellen Untersuchungen sind in Bezug auf Auswirkungen auf eine Schwangerschaft unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Thymoglobuline den Fötus schädigen kann. Thymoglobuline darf während der Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden.

Thymoglobuline wurde während der Wehentätigkeit oder während der Entbindung nicht untersucht.

Stillzeit

Thymoglobuline wurde bei stillenden Frauen nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob Thymoglobuline in die Muttermilch übergeht. Da jedoch andere Immunglobuline in die Muttermilch übergehen, darf während der Behandlung mit Thymoglobuline nicht gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Angesichts der unerwünschten Ereignisse, die während der Infusion von Thymoglobuline auftreten können, insbesondere CRS, wird empfohlen, dass Patienten während der Behandlung mit Thymoglobuline kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Darstellung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach der Markteinführung auftraten, werden in der nachfolgenden Tabelle auf Seite 3 aufgelistet.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nebenwirkungen aus einer französischen, multizentrischen Anwendungsbeobachtung sind ebenfalls in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

Von Juni 1997 bis März 1998 nahmen 18 französische Transplantationszentren an der französischen Anwendungsbeobachtung OOPTFO teil.

Insgesamt 240 Patienten nahmen an dieser prospektiven, einarmigen Beobachtungskohortenstudie teil. Alle Patienten erhielten Thymoglobuline zur Prophylaxe akuter Abstoßung bei einer Nierentransplantation.

Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit der Anwendung von Thymoglobuline gebracht werden, aus klinischen Studien und nach der Markteinführung	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig: Infektion (einschließlich Reaktivierung der Infektion) Häufig: Sepsis
Gutartige, bösartige und nicht spezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig: Malignom, Lymphome (möglicherweise viral vermittelt), bösartige Neubildungen (solide Tumore) Gelegentlich: lymphoproliferative Erkrankung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig: Lymphopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie Häufig: febrile Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich: Serumkrankheit*, Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)*, anaphylaktische Reaktion
Gefäßerkrankungen	Häufig: Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig: Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Diarrhoe, Dysphagie, Übelkeit, Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig: erhöhte Transaminasen* Gelegentlich: hepatozelluläre Schädigung, Lebertoxizität, Leberversagen* Nicht bekannt: Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig: Pruritus, Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig: Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: Fieber Häufig: Schüttelfrost Gelegentlich: Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (infusionsbedingte Reaktionen [IARs])*

* = siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen (IAR) und Störungen des Immunsystems

Infusionsbedingte Reaktionen (IAR) können bei der Anwendung von Thymoglobuline bereits nach der ersten oder zweiten Infusion auftreten. Zu den klinischen Manifestationen von IAR gehören einige der folgenden Anzeichen und Symptome: Fieber, Schüttelfrost/Rigor, Dyspnoe, Übelkeit/Erbrechen, Diarrhö, Hypotonie oder Hypertonie, Unwohlsein, Ausschlag, Urtikaria und/oder Kopfschmerzen. IAR unter Thymoglobuline sind in der Regel leicht und vorübergehend und lassen sich durch Verringerung der Infusionsrate und/oder durch die Gabe zusätzlicher Arzneimittel unter Kontrolle bringen (siehe unter Abschnitt 4.4). Schwere und in sehr seltenen Fällen tödlich verlaufende anaphylaktische Reaktionen wurden berichtet (siehe unter Abschnitt 4.4). Die Todesfälle traten bei Patienten auf, die während des Ereignisses kein Adrenalin erhielten.

Weitere IAR, wie z. B. das CRS, wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Ein schweres und potenziell lebensbedrohliches CRS wird nur selten mitgeteilt. Berichte über das Auftreten schwerer CRS in Anwendungsbeobachtungen betrafen kardiorespiratorische Dysfunktion (einschließlich Hypotonie, akuten Atemnotsyndroms [ARDS], Lungenödem, Myokardinfarkt, Tachykardie und/oder Tod).

Bei Anwendung von Thymoglobuline wurden Reaktionen wie z. B. Fieber, Ausschlag, Urtikaria, Arthralgie und/oder Myalgie, möglicherweise als Hinweis auf Serumkrankheit, berichtet. Die Serumkrankheit tritt in der Regel 5 bis 15 Tage nach Beginn der Thera-

pie mit Thymoglobuline auf. Die Symptome sind üblicherweise selbstbegrenzend oder bilden sich unter Behandlung mit Kortikosteroiden schnell zurück.

Lokale unerwünschte Reaktionen, wie z. B. Schmerzen an der Infusionsstelle und periphere Thrombophlebitis, wurden ebenfalls berichtet.

Unerwünschte Ereignisse aufgrund von Immunsuppression

Infektionen, Reaktivierung einer Infektion, febrile Neutropenie und Sepsis wurden nach Anwendung von Thymoglobuline in Kombination mit mehreren Immunsuppressiva berichtet. In seltenen Fällen verliefen diese Infektionen tödlich (siehe unter Abschnitt 4.4). Es wurden auch Malignome, einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen (LPD) und anderer Lymphome (die möglicherweise auch viral bedingt sein können), sowie solide Tumore berichtet. Diese Ereignisse hatten zum Teil einen tödlichen Ausgang (siehe unter Abschnitt 4.4). Diese unerwünschten Ereignisse standen stets mit einer Kombinationsgabe von mehreren Immunsuppressiva in Zusammenhang.

Hinweise zur Sicherheit bezüglich übertragbarer Erreger, siehe unter Abschnitt 4.4.

Leber- und Gallenerkrankungen

Transiente reversible Erhöhungen der Transaminasen ohne klinische Anzeichen und Symptome wurden ebenfalls während der Anwendung von Thymoglobuline berichtet.

Fälle von Leberversagen wurden sekundär zu allergischer Hepatitis und Reaktivierung von Hepatitis bei Patienten mit hämatologischer Erkrankung und/oder Stammzelltransplantation als Begleitfaktoren berichtet.

Kinder und Jugendliche

Zurzeit vorliegende Daten sind begrenzt. Die verfügbaren Informationen zeigen, dass das Sicherheitsprofil von Thymoglobuline bei Kindern und Jugendlichen nicht grundlegend anders als bei Erwachsenen ist.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel.: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine unbeabsichtigte Überdosierung kann eine Leukopenie (einschließlich Lymphopenie und Neutropenie) und eine Thrombozytopenie auslösen. Diese Wirkungen sind nach Dosisanpassungen oder Absetzen der Behandlung reversibel (siehe Abschnitt 4.2). Es gibt keinen Antagonisten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA04.

Thymoglobuline ist ein selektives Immunsuppressivum (mit Wirkung auf T-Lymphozyten), dessen Hauptwirkung wahrscheinlich die Lymphozyten-Depletion darstellt.

Thymoglobuline bindet die meisten Moleküle, die an der T-Zell-Aktivierungskaskade bei einer Transplantatabstoßung beteiligt sind, wie z.B.: CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, HLA-DR und HLA Klasse I.

Die T-Zellen werden durch die komplementabhängige Lyse und einen Fc-abhängigen Opsonierungsmechanismus, der vom Monozyten- und Phagozytensystem vermittelt wird, aus dem Blutkreislauf entfernt.

Neben der Verringerung der Anzahl von T-Zellen gibt es noch andere Wirkungen auf die Lymphozytenfunktion, die mit der immunsuppressiven Aktivität in Zusammenhang stehen.

In vitro aktiviert Thymoglobuline in einer Konzentration von ca. 0,1 mg/ml die T-Zellen und stimuliert ihre Proliferation (auf die gleiche Weise wie für die CD4⁺- und CD8⁺-Untergruppen) über die Synthese von IL-2 und IFN- γ und der Expression von CD25. Diese mitogene Aktivität involviert hauptsächlich den CD2-Pfad. Bei höheren Konzentrationen hemmt Thymoglobuline die proliferativen Antworten der Lymphozyten auf andere Mitogene mit posttranskriptionaler Blockade der INF- γ - und CD25-Synthese, aber ohne Verringerung der IL2-Sekretion.

In vitro aktiviert Thymoglobuline keine B-Zellen.

Das geringe Risiko der Entstehung eines B-Zell-Lymphoms, das bei Patienten unter Behandlung mit Thymoglobuline beobachtet wurde, kann durch folgende Mechanismen erklärt werden:

- Keine Aktivierung von B-Zellen und somit auch keine Differenzierung von Plasmazellen;
- Antiproliferative Aktivität gegen B-Zellen und bestimmte lymphoblastoide Zelllinien.

Im Verlauf der Immunsuppression im Rahmen einer Organtransplantation tritt bei Patienten, die mit Thymoglobuline behandelt werden, schon einen Tag nach Einleitung der Behandlung eine ausgeprägte Lymphopenie auf (definiert als eine Verringerung um mehr als 50 % gegenüber dem Ausgangswert). Die Lymphopenie bleibt während der gesamten Behandlung und auch danach bestehen. Durchschnittlich erholt sich bei ungefähr 40 % der Patienten die Lymphozytenzahl um über 50 % nach 3 Monaten.

Eine Überwachung der Lymphozyten-Untergruppen (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14 und CD19) bestätigte das breite Spektrum von T-Zell-spezifischen Wirkungen von Thymoglobuline. In den ersten 2 Behandlungswochen zeigt die absolute Zahl aller Untergruppen, außer B-Lymphozyten und Monozyten, eine ausgeprägte Abnahme (über 85 % für CD2, CD3, CD4, CD8, CD56 und CD57).

Zu Behandlungsbeginn verringert sich die Anzahl der Monozyten weniger auffällig. B-Lymphozyten bleiben nahezu unbeeinflusst. Die meisten Untergruppen haben sich noch vor Ende des zweiten Monats zu

mehr als 50 % wieder dem Anfangswert angenähert. Die CD4-Zell-Depletion hält jedoch sehr lange an und besteht auch noch nach 6 Monaten, wodurch es zu einer Umkehrung des CD4/CD8-Verhältnisses kommt.

Kinder und Jugendliche

Mehrere Berichte über die Anwendung von Thymoglobuline bei Kindern und Jugendlichen wurden veröffentlicht. Diese Berichte spiegeln die breite klinische Erfahrung mit diesem Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen wider und lassen darauf schließen, dass das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil bei Kindern und Jugendlichen nicht grundlegend anders als bei Erwachsenen ist.

Jedoch gibt es keinen klaren Konsens in Bezug auf die Dosierung in der Pädiatrie. Wie auch bei Erwachsenen, ist die Dosierung in der Pädiatrie von der Indikation, dem Anwendungsschema und der Kombination mit anderen Immunsuppressiva abhängig. Dies sollte von Ärzten vor der Entscheidung über die geeignete Dosierung in der Pädiatrie in Betracht gezogen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der ersten Infusion von 1,25 mg/kg KG Thymoglobuline (bei Empfängern von Nierentransplantaten) werden Serum-Kaninchen-IgG-Spiegel zwischen 10 und 40 μ g/ml erzielt. Die Serumspiegel nehmen bis zur nächsten Infusion mit einer geschätzten Eliminationshalbwertszeit von 2–3 Tagen stetig ab.

Die tiefsten Kaninchen-IgG-Spiegel nehmen progressiv zu und erreichen 20 bis 170 μ g/ml am Ende eines 11-tägigen Behandlungszyklus. Nach Absetzen der Behandlung mit Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin vom Kaninchen zeigt sich anschließend eine allmähliche Abnahme. Die Kaninchen-IgG-Spiegel bleiben aber auch nach 2 Monaten noch bei 80 % der Patienten nachweisbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nichtklinische Daten zeigen kein besonderes Risiko für den Menschen auf Grundlage von konventionellen Studien zur Untersuchung der Toxizität bei einmaliger und wiederholter Anwendung.

Mit Thymoglobuline wurden keine Mutagenitäts-, Reproduktions- oder Genotoxizitätsstudien durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Glycin
- Natriumchlorid
- Mannitol (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Auf Grundlage einer Kompatibilitätsstudie wurde festgestellt, dass die Kombination von Thymoglobuline, Heparin und Hydrocortison in einer Glucose-Infusionslösung zu Ausfällung führt und daher nicht zu empfehlen ist (siehe Abschnitt 4.4). Da keine weiteren Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln, insbeson-

dere Lipidlösungen, in der gleichen Infusion gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach der Verdünnung soll das Arzneimittel sofort angewendet werden, um mikrobielle Kontamination zu vermeiden.

Wenn das Arzneimittel nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern Rekonstitution und Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgen, ist das Arzneimittel nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.

Beim Transport führt eine Temperaturschwankung von bis zu 25 °C über 3 Tage nicht zu einer Veränderung der Produkteigenschaften.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Lagerbedingungen für das rekonstituierte Arzneimittel, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Stopfen (Chlorbutyl). Packung mit einer Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung

Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Je nach Tagesdosis kann es sein, dass mehrere Durchstechflaschen mit Thymoglobuline-Pulver rekonstituiert werden müssen. Die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen muss festgestellt und auf die nächste Durchstechflasche aufgerundet werden.

Herstellung des Konzentrats durch Rekonstitution des Pulvers

Das Pulver wird mit 5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert, um eine Lösung mit einer Konzentration von 5 mg Thymoglobuline/ml zu erhalten. Die Lösung ist klar bis leicht opaleszent. Das rekonstituierte Produkt ist visuell auf Schwebeteilchen und Verfärbungen zu begutachten. Wenn einige Schwebeteilchen vorhanden sein sollten, soll die Durchstechflasche so lange vorsichtig weiter geschwenkt werden, bis sich diese komplett aufgelöst haben. Wenn die Schwebeteilchen weiterhin sichtbar sind, muss diese Durchstechflasche verworfen werden. Es wird empfohlen, das rekonstituierte Produkt sofort weiterzuverwenden.

Herstellung der Infusionslösung durch Verdünnung des Konzentrats

Die Tagesdosis wird mit einer Infusionslösung (Natriumchlorid-Infusionslösung [0,9%] oder Glucose-Infusionslösung [5%]) ver-

dünnt, um ein Gesamtifusionsvolumen von 50 bis 500 ml (in der Regel 50 ml/Durchstechflasche) zu erhalten.

Applikation

Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Anwendung von Schwebeteilchen nach Rekonstitution und Verdünnung wird empfohlen, Thymoglobuline über einen 0,2-µm-Inline-Filter zu applizieren.

Das Produkt sollte am gleichen Tag angewendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

191a/92

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
04. August 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
09. September 2009

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 52 52 010
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

