

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

THYMOGLOBULINE 5 mg/ml, poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén flacon bevat 25 mg anti-humaan thymocytenimmunoglobuline, konijn.

Na reconstitutie met 5 ml water voor injecties bevat de oplossing 5 mg konijnen-ATG per ml (concentraat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke 10 ml flacon bevat 0,171 mmol natrium overeenkomend met 4 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Thymoglobuline is een crèmeachtig-wit gelyofiliseerd poeder.

De pH van de oplossing na reconstitutie ligt tussen 6.5-7.2.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van afstotingsreacties bij niertransplantatie, wanneer corticosteroiden geen of onvoldoende effect hebben.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering is afhankelijk van het toedieningsschema en de mogelijke combinatie met andere immunosuppressiva. Onderstaande aanbevolen doseringen kunnen als referentie worden gebruikt. De behandeling kan worden gestaakt zonder de dosis geleidelijk af te bouwen.

Immuunsuppressie bij transplantatie:

Behandeling van niertransplantaatafstotingsreacties:

1,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 3 tot 14 dagen, overeenkomend met een cumulatieve dosis van 4,5 tot 21 mg/kg lichaamsgewicht.

Aanpassingen van de dosis

Trombocytopenie en/of leukopenie (inclusief lymfopenie en neutropenie) zijn gemeld en zijn omkeerbaar na aanpassingen van de dosis. Wanneer trombocytopenie en/of leukopenie geen deel uitmaken van de onderliggende ziekte of geassocieerd worden met de aandoening waarvoor Thymoglobuline wordt toegediend, worden de volgende dosisverlagingen voorgesteld:

- Een verlaging van de dosis moet overwogen worden als de trombocytentelling tussen 50.000 en 75.000 cellen/mm³ ligt of als de leukocytentelling tussen 2.000 en 3.000 cellen/mm³ ligt;
- Een behandeling met Thymoglobuline staken moet overwogen worden als persistente of ernstige trombocytopenie (< 50.000 cellen/mm³) optreedt of als zich leukopenie (< 2.000 cellen/mm³)

ontwikkelt.

Speciale populatie

Pediatrische patiënten

De op dit moment beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar geen aanbeveling met betrekking tot de dosering kan worden gemaakt. De beschikbare informatie wijst erop dat voor pediatrische patiënten dezelfde dosering gebruikt kan worden als voor volwassene patiënten.

Wijze van toediening

Anti-humaan thymocytenimmunoglobuline, wordt gewoonlijk toegediend in de context van een therapeutisch schema in combinatie met verscheidene immunosuppressiva.

De dosis intraveneuze corticosteroïden en antihistaminica moet voorafgaand aan het infuus van anti-humaan thymocytenimmunoglobuline, , toegediend worden.

De gereconstitueerde oplossing is helder of enigszins opaalachtig.

Langzaam via een infuus in een grote ader toedienen. Pas de infuussnelheid aan zodat het infuus in totaal ten minste 4 uur duurt.

Voor reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- acute of chronische actieve infecties
- Overgevoeligheid voor konijneneiwitten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leveraandoeningen

Bij de toediening van thymoglobuline moet bijzonder voorzichtig worden opgetreden bij patiënten met leveraandoeningen, aangezien hierdoor bestaande stollingsproblemen kunnen verergeren. Zorgvuldig toezicht op trombocytewaarden en stollingsparameters wordt aanbevolen.

Thymoglobuline moet worden gebruikt in een ziekenhuis, onder streng medisch toezicht. Patiënten moeten onder streng toezicht staan tijdens de infusie en enige tijd na afloop van de infusie, totdat de patiënt stabiel is. Het zorgvuldig naleven van de aanbevolen dosering en infusietijd kan de aanwezigheid en ernst van infusiegerelateerde reacties verminderen. Daarnaast kan het verlagen van de infusiesnelheid veel van deze bijwerkingen tot een minimum beperken. Premedicatie met antipyretica, corticosteroïden en/of antihistaminen kan zowel het ontstaan als de ernst van deze bijwerkingen verminderen.

De eiwitsamenstelling en -concentratie van verschillende producten 'antithymocyten-globulinen (ATG) kan verschillen en dientengevolge ook het doseringsvoorschrift. Nadrukkelijk wordt geadviseerd bij toediening de voorgeschreven dosis behorend bij het betreffende ATG-product aan te houden.

Speciale overwegingen voor een infuus met Thymoglobuline

De aanbevolen toedieningsweg voor Thymoglobuline is een intraveneus infuus in een ader met een hoge doorstroming; het kan echter via een perifere ader worden toegediend. Wanneer Thymoglobuline via een perifere ader wordt toegediend, kan het gelijktijdige gebruik van heparine en hydrocortison in een infuusoplossing van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie de kans op oppervlakkig tromboflebitis en diepveneuze trombose tot een minimum beperken. De combinatie van Thymoglobuline, heparine en hydrocortison in een glucose-infuusoplossing blijkt te precipiteren en wordt niet aanbevolen (zie rubriek 6.2).

Plaatselijke reacties

Zoals met elk infuus kunnen reacties op de plaats van infusie optreden die kunnen bestaan uit pijn, zwelling en erytheem.

Immuungemedieerde reacties: In zeldzame gevallen zijn bij het gebruik van Thymoglobuline ernstige immuungemedieerde reacties gerapporteerd; deze bestaan uit anafylaxie of een ernstig cytokinerelease Syndroom (CRS):

Anafylaxie

Zeer zelden is fatale anafylaxie gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Als een anafylactische reactie optreedt, dan dient het infuus meteen te worden stopgezet en moet een geschikte noodbehandeling worden ingesteld. Een verdere toediening van Thymoglobuline bij een patiënt met een voorgeschiedenis van anafylaxie voor Thymoglobuline mag alleen na zorgvuldige overweging plaatsvinden.

Cytokinerelease Syndroom

Tijdens en kort na het toedienen van het infuus, met name bij snelle infuussnelheden, kunnen ernstige, acute reacties optreden als gevolg van cytokinerelease syndroom (CRS). Dit wordt toegeschreven aan het vrijkomen van cytokines door activatie van lymfocyten of monocyten. In zeldzame gevallen houden deze gerapporteerde reacties verband met ernstige cardiorespiratoire voorvallen en/of overlijden (zie rubriek 4.8).

Hematologische effecten

Trombocytopenie en/of leukopenie (inclusief lymfopenie en neutropenie) zijn gemeld en zijn omkeerbaar na aanpassing van de dosis. Wanneer trombocytopenie en/of leukopenie geen deel uitmaken van de onderliggende ziekte of geassocieerd worden met de aandoening waarvoor Thymoglobuline wordt toegediend, worden dosisverlagingen aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Leukocyten- en trombocytentellingen moeten tijdens en na een behandeling met Thymoglobuline worden gecontroleerd.

Infectie

Infecties (bacteriën, schimmels, virussen en protozoën), reactivatie van infectie (met name cytomegalovirus (CMV)) en sepsis zijn gerapporteerd na toediening van Thymoglobuline in combinatie met meerdere immunosuppressiva. In zeldzame gevallen waren deze infecties fataal. Een zorgvuldige monitoring van de patiënt en een geschikte anti-infectieuze profylaxe worden aanbevolen.

Maligniteit

Het gebruik van immunosuppressiva, waaronder Thymoglobuline, kan de incidentie van maligniteiten verhogen, waaronder lymfoom of posttransplantatie lymfoproliferatieve ziekte (PTLD) (zie rubriek 4.8).

Risico van overdracht van infectieuze agentia

Humane bloedcomponenten (erythrocyten behandeld met formaldehyde) en thymuscellen worden bij het productieproces van Thymoglobuline gebruikt. Standaardmaatregelen om infecties te voorkomen als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen, bereid van humane bloedcomponenten, bestaan uit de keuze van donoren, het screenen van afzonderlijke donaties en plasmapools op specifieke markers voor een infectie, en het opnemen van effectieve productiestappen voor het inactiveren/verwijderen van virussen. Ondanks deze maatregelen kan de mogelijke overdracht van infectieuze agentia niet volledig worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen, bereid van humane bloedcomponenten, toegediend worden. Dit risico is ook van toepassing op onbekende of nieuwe virussen en andere pathogenen.

De genomen maatregelen worden als effectief beschouwd voor virussen met envelop, zoals HIV, HBV en HCV, en voor het virus zonder envelop HAV.

De genomen maatregelen kunnen van beperkte waarde zijn tegen virussen zonder envelop, zoals het Parvovirus B19.

Immunisaties

De veiligheid van immunisatie met verzwakte levende vaccins na een behandeling met Thymoglobuline is niet onderzocht; daarom wordt immunisatie met verzwakte levende vaccins niet aanbevolen voor patiënten die recentelijk Thymoglobuline hebben gekregen (zie rubriek 4.5).

Thymoglobuline bevat natrium.

Dit geneesmiddel bevat 4 mg natrium per flacon, overeenkomend met 0,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Herleidbaarheid

Om de herleidbaarheid van biologische geneesmiddelen te vergroten, moet de naam en het batchnummer van het toegediende product duidelijk bewaard worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Cyclosporine, tacrolimus, mycofenolaatmofetil: risico van over-immuunsuppressie met een risico van lymfoproliferatie.
- Levende verzwakte vaccins: De veiligheid van immunisatie met verzwakte levende vaccins na een behandeling met Thymoglobuline is niet onderzocht; daarom wordt immunisatie met verzwakte levende vaccins niet aanbevolen voor patiënten die recentelijk Thymoglobuline hebben gekregen.
- Bloed of bloedderivaten mogen niet gelijktijdig met Thymoglobuline worden toegediend.

Anti-humaan thymocytenimmunoglobuline, kan de vorming van antilichamen induceren die met andere konijnenimmunoglobulinen reageren.

Thymoglobuline blijkt niet te interfereren met routinematige klinische laboratoriumtests die gebruikmaken van immunoglobulinen. Thymoglobuline kan echter wel interfereren met immunoassays op basis van konijnenantilichamen en met kruisproef- of panel-reactieve antilichaamcytotoxiciteitsassays.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Fertiliteit

Er zijn geen reproductiestudies bij dieren uitgevoerd met Thymoglobuline. Het is niet bekend of Thymoglobuline invloed heeft op de reproductiecapaciteit.

Zwangerschap

Er zijn geen reproductiestudies bij dieren uitgevoerd met Thymoglobuline. Het is niet bekend of Thymoglobuline schade bij de foetus kan veroorzaken. Thymoglobuline dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Thymoglobuline is niet getest tijdens de bevalling.

Borstvoeding

Thymoglobuline is niet getest bij vrouwen die borstvoeding geven. Het is niet bekend of anti-humaan thymocytenimmunoglobuline, bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Omdat andere immunoglobulinen bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden, moet tijdens een behandeling met Thymoglobuline de borstvoeding worden stopgezet.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Wegens de mogelijke bijwerkingen die tijdens de periode van het infuus van Thymoglobuline kunnen optreden, met name CRS, wordt aanbevolen dat patiënten tijdens de behandelingsduur met Thymoglobuline geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die zeer vaak voorkomen bij het gebruik van Thymoglobuline zijn: koorts, infecties, lymfopenie, neutropenie en trombocytopenie. Fatale reacties kunnen optreden, als geval van ernstige Cytokine releasesyndroom (CRS), infecties en anafylactische reacties.

De bijwerkingen die zijn waargenomen in klinische onderzoeken en zijn gerapporteerd in post-marketing ervaringen, staan hieronder in detail omschreven.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen vanuit een Frans multi-centra post-marketing onderzoek **zijn ook opgenomen in de onderstaande tabel.**

Van juni 1997 tot maart 1998 namen 18 Franse transplantatiecentra deel aan het Franse onderzoek 'Multicentre Post-marketing Surveillance Study-00PTF0'.

In totaal namen 240 patiënten deel aan dit prospectieve, enkelvoudige observationele cohortonderzoek. Alle patiënten ontvingen thymoglobuline als profylactisch middel ter bestrijding van de acute afstoting van een niertransplantaat.

<u>Bijwerkingen die worden beschouwd als gerelateerd aan thymoglobuline, zoals gerapporteerd in klinische onderzoeken en post-marketing</u>	
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Zeer vaak: <i>lymfopenie, neutropenie, trombocytopenie, anemie</i> Vaak: <i>febriële neutropenie</i>
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Vaak: <i>diarree, dysfagie, misselijkheid, braken</i>
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Zeer vaak: <i>koorts</i> Vaak: <i>rillingen</i> Zelden: <i>reacties als gevolg van het infuus (infusiegerelateerde reacties, IARs)*</i>
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Vaak: <i>verhoogde transaminasegehaltenes*</i> Zelden: <i>hepatocellulair letsel, hepatotoxiciteit, leverfalen*</i> Niet bekend: <i>hyperbilirubinemie</i>
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Soms: <i>serumziekte*, cytokinerelease syndroom (CRS)*, anafylactische reactie</i>
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Zeer vaak: <i>infectie (inclusief opvlammen van infectie)</i> Vaak: <i>sepsis</i>
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	Vaak: <i>myalgie</i>
<i>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>	Vaak: <i>maligne aandoeningen, lymfomen (mogelijk virale verspreiding), maligne neoplasmata (vaste tumoren)</i> Zelden: <i>lymfoproliferatieve aandoening</i>
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Vaak: <i>dyspneu</i>
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Vaak: <i>jeuk, uitslag</i>
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Vaak: <i>hypotensie</i>

***= zie hieronder**

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde reacties (IAR) kunnen voorkomen na het toedienen van thymoglobuline. Dit kan

voorkomen vanaf het moment dat de eerste of tweede dosis wordt toegediend. Klinische verschijnselen van IAR's zijn onder andere de volgende tekenen en symptomen: koorts, rillingen, dyspnoe, misselijkheid/braken, malaise, uitslag, netelroos en/of hoofdpijn. IAR's als gevolg van thymoglobuline zijn meestal mild en van voorbijgaande aard, en worden meestal bestreden door een lagere infusiesnelheid en/of medicatie. Ernstige en, in zeer zeldzame gevallen, fatale anafylactische reacties zijn gerapporteerd (Zie rubriek 4.4). Deze fatale reacties hebben plaatsgevonden bij patiënten die tijdens de behandeling geen adrenaline toegediend kregen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen (Lymfopenie, neutropenie, trombocytopenie)

Deze bijwerkingen kunnen optreden gedurende de eerste dagen van de behandeling of na het beëindigen van de behandeling. Het mechanisme van deze effecten betreft ook de aanwezigheid van antilichamen, die een kruisreactie veroorzaken met neutrofilen of met bloedplaatjes. Monitoring van bloedplaatjes dragen bij tot het verminderen van de frequentie en de ernst van het probleem

Lever- en galaandoeningen

Tijdens het toedienen van thymoglobuline zijn ook voorbijgaande, omkeerbare stijgingen in het transaminasewaarden zonder klinische tekenen of symptomen waargenomen.

Ook zijn er gevallen van leverfalen gerapporteerd, secundair als gevolg van allergische hepatitis en het opvlammen van hepatitis bij patiënten met hematologische aandoeningen en/of stamceltransplantatie als medeveroorzakende factoren.

Reacties als gevolg van een infuus die overeenstemmen met CRS zijn gemeld (zie rubriek 4.4). Een ernstig en mogelijk levensbedreigend CRS is zelden gerapporteerd. Postmarketing meldingen van een ernstig CRS hielden verband met een cardiorespiratoire stoornis (met inbegrip van hypotensie, 'acute respiratory distress syndrome' [ARDS], longoedeem, myocardinfarct, tachycardie en/of overlijden).

Tijdens postmarketing bewaking zijn reacties gemeld, zoals koorts, uitslag, arthralgie en/of myalgie, wat mogelijk op serumziekte wijst. Serumziekte treedt doorgaans 5 tot 15 dagen na aanvang van de behandeling met Thymoglobuline op. Gewoonlijk zijn de symptomen zelfbeperkend of verdwijnen ze snel bij een behandeling met corticosteroiden.

Ongewenste voorvallen als gevolg van immuunsuppressie

Infecties, reactivatie (met name cytomegalovirus (CMV)) van infectie en sepsis zijn gerapporteerd na toediening van Thymoglobuline in combinatie met meerdere immunosuppressiva (zie rubriek 4.4). In zeldzame gevallen zijn maligniteiten gemeld, met inbegrip van maar niet beperkt tot PTLD en andere lymfomen evenals vaste tumoren (zie rubriek 4.4). Deze ongewenste voorvallen hielden altijd verband met een combinatie van meerdere immunosuppressiva.

Voor de veiligheid met betrekking tot de overdracht van infectieuze agentia, zie rubriek 4.4.

Pediatrische patiënten

De op dit moment beschikbare gegevens zijn beperkt. De beschikbare informatie wijst erop dat het veiligheidsprofiel van Thymoglobuline bij pediatrische patiënten niet fundamenteel anders is dan die bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb via de website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Een onbedoelde overdosering kan leukopenie (inclusief lymfopenie en neutropenie) en trombocytopenie induceren. Deze effecten zijn omkeerbaar als de dosis wordt aangepast of de behandeling wordt stopgezet (zie rubriek 4.2). Er is geen antagonist.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA04.

Anti-humaan thymocytenimmunoglobuline, is een selectief immunosuppressivum (met een effect op T-lymfocyten).

Lymfocytendepletie is waarschijnlijk het belangrijkste mechanisme van de immuunsuppressie, geïnduceerd door anti-humaan thymocytenimmunoglobuline, konijn.

Thymoglobuline herkent de meeste moleculen die betrokken zijn bij de T-celactivatiecascade tijdens afstotingsreacties op een transplantaat, zoals CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR en HLA klasse I.

T-cellen worden uit de circulatie verwijderd door complement-afhankelijke lysis en ook Fc-afhankelijke opsonisatie, gemedieerd door het monocyt- en fagocytensysteem.

Naast de reductie van het aantal T-cellen zijn er andere effecten op de lymfocytenfunctie die verband houden met de immunosuppressieve activiteit.

In vitro, bij een concentratie van ongeveer 0,1 mg/ml, activeert Thymoglobuline T-cellen en stimuleert hun proliferatie (op dezelfde manier voor de CD4⁺ en CD8⁺ subsets) via synthese van IL-2 en IFN- γ en expressie van CD25. Bij deze mitogene activiteit is voornamelijk de CD2-weg betrokken. Bij hogere concentraties remt anti-humaan thymocytenimmunoglobuline, konijn, de proliferatieve reacties van lymfocyten op andere mitogenen met posttranscriptionele blokkade van INF- γ en CD25 synthese, maar zonder een vermindering van IL-2 secretie.

In vitro, activeert Thymoglobuline geen B-cellen.

Het geringe risico op B-cel lymfoom bij patiënten die met Thymoglobuline zijn behandeld kan worden verklaard door de volgende mechanismen.

- geen activatie van B-cellen, en daardoor geen differentiatie van plasmocyten
- antiproliferatieve activiteit tegen B-cellen en bepaalde lymfoblastoïde cellijnen

Bij patiënten die behandeld worden met anti-humaan thymocytenimmunoglobuline, in de context van orgaantransplantatie treedt tijdens immuunsuppressie reeds vanaf de 1^{ste} dag na het instellen van de behandeling diepgaande lymfopenie op (gedefinieerd als een reductie met meer dan 50% ten opzichte van de aanvangswaarde). Deze lymfopenie blijft ook tijdens en na de behandeling bestaan. Gemiddeld herstelt zich bij ongeveer 40% van de patiënten meer dan 50% van het aanvankelijke aantal lymfocyten op een termijn van 3 maanden.

Het volgen van de lymfocyten-subsets (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD19 en CD25) heeft de brede T-cel specificiteit van Thymoglobuline bevestigd. Gedurende de eerste twee weken van de behandeling treedt een sterke depletie op bij alle subsets behalve B-lymfocyten en monocyt (meer dan 85% voor CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD25⁺, CD56⁺ en CD57⁺). Bij het instellen van de behandeling ondergaan monocyt een minder uitgesproken depletie. B-lymfocyten worden bijna niet beïnvloed. De meeste subsets herstelden zich tot meer dan 50% van hun oorspronkelijke waarde vóór het einde van de 2^{de} maand. De depletie van CD4-cellen is zeer langdurig en wordt nog waargenomen na 6 maanden, hetgeen resulteert in een inversie van de CD4-/CD8-verhouding.

Een significante immunisatiegraad tegen konijnen-IgG wordt waargenomen oplopend tot 40% van de patiënten. In de meeste gevallen treedt deze immunisatie op binnen 15 dagen.

Patiënten, bij wie immunisatie optreedt, laten een snellere daling zien van de dalspiegels van konijnen-IgG. Toch sluit deze immunisatie niet automatisch een nieuwe behandeling met Thymoglobuline uit. Bij ongeveer 70% van de met Thymoglobuline behandelde patiënten, die voorheen anti-thymocytenglobulines hebben gekregen als inductietherapie, wordt een volledige remissie (volledig verdwijnen van IgG) gezien. Dit is ook het geval bij 80% van diegenen, die Thymoglobuline voor de eerste maal toegediend kregen.

Pediatrische patiënten

Er zijn meerdere rapporten over het gebruik van Thymoglobuline bij kinderen gepubliceerd. Deze verslagen weerspiegelen de brede klinische ervaring met dit product bij pediatrische patiënten en suggereren dat de veiligheid en werkzaamheid profielen bij pediatriche patiënten niet fundamenteel anders is dan die gezien bij volwassenen.

Echter, is er geen duidelijke consensus met betrekking tot de dosering in de pediatrie. Net als bij volwassenen is de dosering bij kinderen afhankelijk van de indicatie, Het toedieningsregime en de combinatie met andere immunosuppressieve agentia. Artsen zouden dit in overweging moeten nemen voor ze een beslissing nemen over de geschikte dosering bij kinderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na het eerste infuus van 1,25 mg Thymoglobuline per kg lichaamsgewicht (bij patiënten met een niertransplantatie) liggen de serumspiegels van konijnen-IgG tussen 10 en 40 µg/ml. De serumspiegels dalen geleidelijk totdat het volgende infuus wordt gegeven met een geschatte eliminatiehalfwaardetijd van 2-3 dagen.

Dalspiegels van konijnen-IgG stijgen progressief en bereiken waarden van 20-170 µg/ml aan het einde van een 11-daagse behandeling. Een progressieve daling wordt dan waargenomen na het stopzetten van de behandeling met anti-humaan thymocytenimmunoglobuline. Echter, na 2 maanden is er nog steeds konijnen-IgG aantoonbaar bij 80% van de patiënten.

Een significante immunisatiegraad tegen konijnen-IgG wordt waargenomen bij ongeveer 40% van de patiënten. In de meeste gevallen treedt deze immunisatie op binnen de 15 dagen na aanvang van de behandeling. Patiënten, bij wie immunisatie optreedt, laten een snellere daling zien van de dalspiegels van konijnen-IgG.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering. Er zijn geen mutageniciteits-, reproductie- of genotoxiciteitsonderzoeken met Thymoglobuline uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Glycine
- Natriumchloride
- Mannitol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Op basis van onderzoek naar onverenigbaarheden blijkt de combinatie van Thymoglobuline, heparine en hydrocortison in een glucose-infuusoplossing te precipiteren en wordt deze niet aanbevolen. In verband met het ontbreken van ander onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen in hetzelfde infuus, met name lipidenoplossingen, gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Onmiddellijk gebruik na verdunning wordt aanbevolen om microbiële contaminatie te voorkomen.

Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de gebruiksbewaarperiodes en -condities voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen die normaal niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C bedragen, tenzij er reconstitutie en verdunning heeft plaatsgevonden bij gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Voor bewaarcondities voor het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder in een flacon (type I glas) met een stop (chlorbutyl) – 1 doos bevat 1 flacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en ander gebruik

Reconstitueer het poeder met 5 ml steriel water voor injecties om een oplossing te krijgen die 5 mg eiwit per ml bevat. De oplossing is helder of enigszins opaalachtig. Het gereconstitueerde geneesmiddel moet visueel op deeltjes en verkleuring worden gecontroleerd. Als er enige deeltjes achterblijven, blijf dan de flacon zachtjes draaien tot er geen deeltjes meer zichtbaar zijn. Als er toch deeltjes achterblijven, gebruik de flacon dan niet. Onmiddellijk gebruik van het gereconstitueerde geneesmiddel wordt aanbevolen. Elke flacon dient uitsluitend voor eenmalig gebruik. Afhankelijk van de dagelijkse dosis moeten er misschien meerdere flacons met het Thymoglobuline-poeder worden gereconstitueerd. Bepaal het aantal flacons dat moet gebruikt worden en rond naar boven af tot op een flacon. Om onbedoelde toediening van deeltjes als gevolg van de reconstitutie te vermijden wordt aanbevolen dat Thymoglobuline via een in-line filter van 0,22 µm toegediend wordt. De dagelijkse dosis wordt verdund in een infuusoplossing (natriumchloride 9 mg/ml [0,9%] oplossing voor infusie of 5% glucose) om een totaal infuusvolume van 50 tot 500 ml (gewoonlijk 50 ml/flacon) te verkrijgen.

Alle ongebruikte geneesmiddelen of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 19204

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 november 1997.

Datum van laatste verlenging: 6 november 2012.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 7: 1 september 2023.