

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

THYMOGLOBULINE 5 mg/ml poeder voor oplossing voor infusie.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon bevat 25 mg anti-humaan thymocyten immunoglobuline van konijnen. Na reconstitutie met 5 ml water voor injectie bevat de oplossing 5 mg konijnen-ATG per ml (concentraat).

#### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke 10 ml injectieflacon bevat 0,171 mmol natrium, wat overeenkomt 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.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1. Therapeutische indicaties

De therapeutische indicaties zijn de volgende:

##### *- Immunosuppressie bij transplantatie:*

Preventie en behandeling van afstotingsreacties van het transplantaat tijdens een solide orgaantransplantatie.

##### *- Behandeling van acute reacties van het transplantaat tegen de gastheer (graft-versus-host).*

##### *- Hematologie:*

Behandeling van ernstige beenmergplasie met auto-immune componenten.

Anti-humaan thymocyten immunoglobuline van konijnen kan eveneens gebruikt worden in geval van contra-indicatie voor anti-lymfocyten serum van paarden: pre-immunisatie of verschijning, tijdens de behandeling, van duidelijke overgevoeligheid voor paardenproteïnen (trombocytopenie, serumziekte).

Met anti-humaan thymocyten immunoglobuline van konijnen kan dus immunosuppressie bij patiënten, bij wie besloten werd om het gebruik van serum van paarden te staken, voortgezet worden.

#### 4.2. Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De dosering hangt af van de indicatie, het toedieningsschema en de eventuele combinatie met andere immunosuppressiva.

Onderstaande dosering kan als referentie gebruikt worden. De behandeling mag onderbroken worden zonder dat de dosis geleidelijk aan verminderd moet worden.

#### Immunosuppressie bij transplantatie:

##### □ **Profylaxe van de afstoting van het transplantaat:**

- 1 tot 1,5 mg/kg/dag gedurende 2 tot 9 dagen na een nier-, pancreas- of levertransplantatie; met andere woorden een cumulatieve dosis van 2 tot 13,5 mg/kg
- 1 tot 1,5 mg/kg/dag gedurende 2 tot 5 dagen na een harttransplantatie; met andere woorden een cumulatieve dosis van 2 tot 7,5 mg/kg

##### □ **Behandeling van de afstoting van het transplantaat:**

- 1,5 mg/kg/dag gedurende 3 tot 14 dagen; met andere woorden een cumulatieve dosis van 4,5 tot 21 mg/kg.

#### Behandeling van acute reacties van het transplantaat tegen de gastheer:

2,5 tot 5 mg/kg/dag totdat de klinische en biologische tekens verdwenen zijn.

#### Behandeling van ernstige beenmergplasie met auto-immune componenten:

2,5 tot 3,5 mg/kg/dag tijdens 5 opeenvolgende dagen; met andere woorden een cumulatieve dosis van 12,5 tot 17,5 mg/kg.

#### 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/mm<sup>3</sup> ligt of als de leukocyten telling tussen 2.000 en 3.000 cellen/mm<sup>3</sup> ligt;
- Het staken van een behandeling met Thymoglobuline moet overwogen worden als persistente of ernstige trombocytopenie (< 50.000 cellen/mm<sup>3</sup>) optreedt of als zich leukopenie (< 2.000 cellen/mm<sup>3</sup>) ontwikkelt.

#### Pediatrie patiënten

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven. De beschikbare informatie geeft aan dat bij pediatrie patiënten geen andere dosering vereist is dan bij volwassen patiënten.

#### Wijze van toediening

Anti-humaan thymocytenimmunoglobuline van konijnen, wordt gewoonlijk toegediend in de context van een therapeutisch schema waarin verscheidene immunosuppressiva gecombineerd worden.

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

De gereconstitueerde oplossing is helder of licht 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

- Actieve, acute of chronische infecties waarbij elke bijkomende immunosuppressie gecontra-indiceerd is.
- Overgevoeligheid voor konijnenproteïnen of voor een van de in rubriek 6.1. vermelde hulpstoffen.
- Actieve virale infecties of ernstige infecties veroorzaakt door facultatief intracellulaire parasieten.

#### 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Thymoglobuline moet altijd onder strikt medisch toezicht en in een ziekenhuisomgeving toegediend worden. Thymoglobuline mag alleen worden toegediend volgens de instructies van een arts die ervaring heeft met immunosuppressieve therapie in een transplantatiecentrum. Patiënten moeten tijdens het toedienen van infusen zorgvuldig gecontroleerd worden. Speciale aandacht moet worden besteed aan controle van de patiënt op symptomen van anafylactische shock. De patiënt moet nauwlettend worden gevolgd tijdens de infusie en gedurende een bepaalde periode na het beëindigen van de infusie, totdat de patiënt stabiel is.

Het wordt aanbevolen om voordat Thymoglobuline wordt toegediend te bepalen of de patiënt allergisch is voor konijnenproteïnen. Medisch personeel, medische apparatuur, enzovoort, moet direct beschikbaar zijn tijdens de eerste dagen van de therapie zodat in noodgevallen direct met een spoedbehandeling kan worden gestart.

#### Waarschuwingen

##### ***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.**

##### ***Immuungerelateerde reacties***

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

Apparatuur voor de spoedbehandeling van een anafylactische shock moet direct beschikbaar zijn.

Ernstige, acute reacties geassocieerd aan het infuus stemmen overeen met CRS, wat het gevolg is van het vrijkomen van cytokinen door geactiveerde monocytten en lymfocyten. In zeldzame gevallen houden deze gerapporteerde reacties verband met ernstige cardiorespiratoire voorvallen en/of overlijden (zie "Voorzorgen" en rubriek 4.8).

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.

### *Infectie*

Thymoglobuline wordt routinematig gebruikt in combinatie met andere immunosuppressiva. 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.

In geval van aplastische anemie, veroorzaakt de immunosuppressieve behandeling een bijkomend risico op infecties (vooral schimmelinfecties) naast het reeds bestaande risico ten gevolge van de aplasie.

### Voorzorgen

#### *Algemeen*

Geschikt doseren van Thymoglobuline is verschillend van doseren van andere antithymocytenoglobulinen (ATG) aangezien de eiwitsamenstelling en -concentratie varieert naargelang de bron van het gebruikte ATG. Daarom moeten artsen zorgvuldig tewerk gaan om te garanderen dat de voorgeschreven dosis geschikt is voor het ATG-product dat wordt toegediend.

Een nauwgezette naleving van de aanbevolen dosering en infuusduur kan de incidentie en ernst van reacties geassocieerd aan het infuus verlagen. Ook het verlagen van de infuussnelheid kan vele van deze reacties geassocieerd aan het infuus tot een minimum beperken. Premedicatie met antipyretica, corticosteroïden en/of antihistaminica kunnen zowel de incidentie als de ernst van deze bijwerkingen verminderen.

Snelle infuussnelheden zijn geassocieerd met gevallen die overeenstemmen met CRS. In zeldzame gevallen kan een ernstig CRS fataal zijn.

#### *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, reactivatie van infectie en sepsis zijn gerapporteerd na toediening van Thymoglobuline in combinatie met meerdere immunosuppressiva. 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 lymfoproliferatieve ziekte (die viraal gemedieerd kan worden). Soms kunnen deze reacties fatale gevolgen hebben (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 omhulde virussen, zoals HIV, HBV en HCV, en voor het niet-omhulde virus HAV.

De genomen maatregelen kunnen van beperkte waarde zijn tegen niet-omhulde virussen, zoals het Parvovirus B19.

Het is sterk aangeraden om telkens wanneer Thymoglobuline wordt toegediend aan een patiënt de naam en lotnummer van het product te noteren om het verband te bewaren tussen de patiënt en het lotnummer van het product.

#### *Speciale overwegingen voor een infuus met Thymoglobuline*

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

De aanbevolen toedieningsweg voor Thymoglobuline is een intraveneus infuus in een ader met een hoge doorstroming; het kan echter ook via een perifere ader worden toegediend. Wanneer Thymoglobuline via een perifere ader wordt toegediend, kan het gelijktijdig gebruik van heparine en hydrocortison in een infuusoplossing van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie de kans op oppervlakkige 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).

#### *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.

#### **Traceerbaarheid**

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er moet rekening gehouden worden met de volgende combinaties:

- Cyclosporine, tacrolimus, mycofenolaat mofetil: risico op overmatige immunosuppressie met risico op lymfoproliferatie.
  
- Levende verzwakte vaccins: risico op veralgemeende infectieziekte met mogelijk een dodelijke afloop. Dit risico is hoger bij patiënten die al een verlaagde immuniteit hebben ten gevolge van een verborgen ziekte (beenmergplasie).

Interacties met voedsel en drank zijn niet waarschijnlijk.

Anti-humaan thymocyten immunoglobuline van konijnen kan de vorming van antilichamen induceren die met andere konijnenimmunoglobulinen reageren.

Thymoglobuline blijkt niet te interfereren met routinematige klinische laboratoriumtests die gebruik maken van immunoglobulinen. Thymoglobuline kan echter wel interfereren met immunoassays op basis van antilichamen van konijnen (zoals ELISA) en met kruisproef- of panel-reactieve antilichaamcytotoxiciteitsassays.

#### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vruchtbaarheid

Er werden geen reproductiestudies in dieren uitgevoerd met Thymoglobuline. Het is niet bekend of Thymoglobuline een invloed heeft op de vruchtbaarheid.

##### Zwangerschap

Er werden geen reproductiestudies in dieren uitgevoerd met Thymoglobuline. Het is niet bekend of Thymoglobuline het ongeboren kind kan schaden.

Enkel indien strict noodzakelijk, mag Thymoglobuline aan zwangere vrouwen worden gegeven.

Er is geen onderzoek verricht naar het effect van Thymoglobuline bij de bevalling.

##### Borstvoeding

Het effect van Thymoglobuline in vrouwen die borstvoeding geven werd niet onderzocht. Het is niet bekend of dit geneesmiddel bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. 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 van 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**

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

**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.

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

### **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 (Cytokine Release Syndrome) 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).

### **Serumziekte**

Tijdens posmarketing bewaking zijn reacties gemeld, zoals koorts, uitslag, urticaria, 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.

Plaatselijke bijwerkingen, zoals pijn op de infuusplaats en perifeer tromboflebitis, zijn ook gerapporteerd.

### **Bijwerkingen als gevolg van immuunsuppressie**

Infecties, reactivatie van infectie, febrile neutropenie en sepsis zijn gerapporteerd na toediening van Thymoglobuline in combinatie met meerdere immunosuppressiva (zie rubriek 4.4). In zeldzame gevallen zijn deze infecties fataal. In zeldzame gevallen zijn maligniteiten gemeld, met inbegrip van maar niet beperkt tot lymfoproliferatieve ziekten en andere lymfomen (die viraal kunnen worden gemedieerd) evenals vaste tumoren. Soms kunnen deze reacties fatale gevolgen hebben (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 momenteel beschikbare gegevens zijn beperkt. De beschikbare informatie geeft aan dat het veiligheidsprofiel van Thymoglobuline bij pediatrische patiënten niet fundamenteel verschillend is van dat 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 via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: [www.fagg.be](http://www.fagg.be) – Afdeling Vigilantie: Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) – E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### 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 antidotum.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5. 1. Farmacodynamische eigenschappen

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

Anti-humaan thymocyten immunoglobuline van konijnen is een selectief immunosuppressivum (gericht tegen T-cellen).

Lymfocytendepletie is waarschijnlijk het belangrijkste mechanisme van de immunosuppressie veroorzaakt door anti-humaan thymocyten immunoglobuline van konijnen.

THYMOGLOBULINE herkent de meeste moleculen die betrokken zijn bij de activatiecascade van T-cellen tijdens de afstoting van het transplantaat, zoals CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR, en HLA klasse I.

T-lymfocyten worden uit de circulatie verwijderd door complement-afhankelijke lysis en meer nog door een mechanisme van Fc-afhankelijke opsonisatie door het macrofagen-monocytensysteem.

Anti-humaan thymocyten immunoglobuline van konijnen lokt naast de depletie van T-lymfocyten ook andere functionele responsen van de lymfocyten uit die verband houden met zijn immunosuppressieve werking.

Een concentratie van 0,1 mg/ml THYMOGLOBULINE activeert *in vitro* de T-lymfocyten en stimuleert hun proliferatie (op dezelfde wijze voor de twee subpopulaties CD4<sup>+</sup> en CD8<sup>+</sup>) met synthese van IL-2 en IFN- $\gamma$  en expressie van CD25. Deze mitogene werking loopt hoofdzakelijk via de CD2-weg. Bij hogere concentraties remt anti-humaan thymocyten immunoglobuline van konijnen de proliferatie van de lymfocyten als respons op andere mitogenen, met post-transcriptie blokkering van de synthese van IFN- $\gamma$  en CD25, maar zonder vermindering van de secretie van IL-2.

*In vitro* activeert THYMOGLOBULINE de B-lymfocyten niet.

Het geringe risico op de ontwikkeling van een B-cellymfoom bij patiënten die THYMOGLOBULINE kregen, kan door onderstaande mechanismen verklaard worden:

- geen activering van de B-cellen waardoor er geen differentiatie van plasmacellen plaatsvindt;
- anti-proliferatief effect op de B-cellen en sommige lymfoblastcellijnen.

In het geval van immunosuppressie bij een transplantatie treedt bij patiënten die behandeld worden met anti-humaan thymocyten immunoglobuline van konijnen reeds vanaf dag 1 na het begin van de behandeling een diepgaande lymfopenie op (gedefinieerd als meer dan 50% depletie in vergelijking met de aanvankelijke waarde). Deze lymfopenie blijft tijdens en na de

behandeling bestaan (gemiddeld herstelt zich bij ongeveer 40% van de patiënten meer dan 50% van het aanvankelijke aantal lymfocyten in een periode van 3 maanden).

De controle van de subpopulaties van lymfocyten (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD19, CD25) bewijst het brede gamma van specificiteiten van THYMOGLOBULINE voor T-lymfocyten. Gedurende de eerste twee weken van de behandeling treedt een zeer sterke depletie op van het absolute aantal van alle subpopulaties, met uitzondering van B-cellen en monocyten (namelijk meer dan 85% voor CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD56 en CD57).

Bij het begin van de behandeling ondergaan de monocyten een depletie van kleinere omvang. De B-cellen worden bijna niet beïnvloed. De meeste subpopulaties herstellen zich tot meer dan 50% van hun aanvankelijke waarde voor het einde van de tweede maand. De depletie van CD4-lymfocyten is langdurig en wordt na zes maanden nog waargenomen, hetgeen resulteert in een inversie van de CD4+/CD8+ ratio.

### Pediatrische patiënten

Meerdere rapporten over het gebruik van Thymoglobuline bij kinderen werden gepubliceerd. Deze rapporten weerspiegelen de brede klinische ervaring met dit product bij pediatrie patiënten en suggereren dat de veiligheid- en werkzaamheidsprofielen bij pediatrie patiënten niet fundamenteel verschillend zijn van die bij volwassenen.

Er is echter geen duidelijke consensus over de dosering in de pediatrie. Zoals bij volwassenen is de dosering in de pediatrie afhankelijk van de indicatie, het toedienings-schema en de combinatie met andere immunosuppressiva. Dit moet door de arts in overweging worden genomen alvorens te beslissen over de juiste dosering bij pediatrie patiënten.

## **5.2. Farmacokinetische eigenschappen**

Na een eerste infusie van 1,25 mg/kg van THYMOGLOBUMINE (bij patiënten met een niertransplantatie) schommelen de serumspiegels van konijnen-IgG tussen 10 en 40 µg/ml. Deze serumspiegels dalen geleidelijk totdat het volgende infuus wordt gegeven met een geschatte halfwaardetijd van 2-3 dagen.

Dalspiegels van konijnen-IgG stijgen geleidelijk en bereiken waarden van 20 tot 170 µg/ml op het einde van een 11-daagse behandeling. Een geleidelijke daling wordt vervolgens waargenomen bij het stoppen van de toediening van anti-humaan thymocyten immunoglobuline van konijnen. Na 2 maanden is er echter bij 80% van de patiënten nog steeds konijnen-IgG aantoonbaar.

Een significante immunisatiegraad tegen konijnen-IgG wordt bij ongeveer 40% van de patiënten waargenomen. In de meeste gevallen treedt deze immunisatie op binnen de eerste 15 dagen na het starten van de behandeling. Patiënten bij wie immunisatie optreedt, vertonen een snellere daling 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 gebaseerd op conventionele studies op het gebied van toxiciteit met eenmalige en herhaaldelijke toediening

Er werden geen studies uitgevoerd over de mutageniciteit, genotoxiciteit of de effecten van THYMOGLOBULINE op de voortplanting.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## 6. 1. Lijst van hulpstoffen

Glycine, natriumchloride, mannitol

## 6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Op basis van één 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.

Tijdens transport zal een temperatuur tot 25°C gedurende 3 dagen de productkenmerken niet wijzigen.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

## 6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Poeder in injectieflacon (type I glas) met stop (chlorbutyl)– doosje van 1.

## 6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitueer het poeder met 5 ml steriel water voor injectie om een oplossing te krijgen die 5 mg eiwit per ml bevat. De oplossing is helder of enigszins opaalachtig. Het gereconstitueerde product moet visueel op deeltjes en verkleuring worden gecontroleerd. Als er enige deeltjes achterblijven, blijf dan de injectieflacon zachtjes draaien tot er geen deeltjes meer zichtbaar zijn. Als er toch deeltjes achterblijven, gooi dan de injectieflacon weg. Onmiddellijk gebruik van het gereconstitueerde product wordt aanbevolen. Elke injectieflacon dient uitsluitend voor eenmalig gebruik. Afhankelijk van de dagelijkse dosis moeten er misschien meerdere injectieflacons met het Thymoglobuline-poeder worden gereconstitueerd. Bepaal het aantal injectieflacons dat moet gebruikt worden en rond naar boven af tot op een injectieflacon. Om onbedoelde toediening van deeltjes als gevolg van de reconstitutie te vermijden wordt aanbevolen dat Thymoglobuline via een 0,2 µm in-line filter toegediend wordt. De dagelijkse dosis wordt verdund in een infuusoplossing (natriumchloride 9 mg/ml [0,9%] oplossing voor injectie of 5% glucose) om een totaal infuusvolume van 50 tot 500 ml (gewoonlijk 50 ml/injectieflacon) te verkrijgen.

Het product moet op dezelfde dag worden toegediend.

Alle ongebruikte producten 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 VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

België: BE137611

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

- A. 25.03.1987
- B. 26.04.2004

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Goedkeuringsdatum: 02/2025