

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

### **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-Thymozyten-Immunglobulin vom Kaninchen.

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

Hilfsstoff(e) mit bekannter Wirkung:

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

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**

1. Prävention und Therapie der akuten Abstoßungskrise oder steroidresistenten Abstoßung nach Transplantation von Niere, Herz, Leber und Pankreas.
2. Behandlung der (schweren) aplastischen Anämie, wenn keine oder noch keine Knochenmarkstransplantation möglich ist.
3. Prävention von akuten und chronischen Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktionen (Graft versus Host Disease, GvHD) bei Transplantationen von Knochenmark oder peripheren Blutstammzellen

Thymoglobuline als Kaninchen-Immunglobulin kann auch dann angewendet werden, wenn schon eine Behandlung mit einem Antithymozytenglobulin vorausgegangen ist, auch, wenn Unverträglichkeitserscheinungen (Thrombozytopenie, Serumkrankheit) oder eine Sensibilisierung gegen Pferdeeiweiß aufgetreten sind.

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

##### Dosierung

Die Dosierung hängt von der Indikation, dem Verabreichungsschema und einer möglichen Kombination

mit anderen Immunsuppressiva ab. Die folgenden Dosisempfehlungen dienen als Leitfaden.

### ***Immunsuppression bei Transplantationen***

#### Prophylaxe einer Transplantatabstoßung:

1-1,5 mg/kg/Tag an 2 bis 9 Tagen nach der Transplantation einer Niere, Bauchspeicheldrüse oder Leber, entsprechend einer Gesamtdosis von 2-13,5 mg/kg.

1-1,5 mg/kg/Tag an 2 bis 5 Tagen nach einer Herztransplantation, entsprechend einer Gesamtdosis von 2-7,5 mg/kg

#### Behandlung einer Transplantatabstoßung:

1,5 mg/kg/Tag für 3 bis 14 Tage, entsprechend einer Gesamtdosis von 4,5 bis 21 mg/kg.

#### Prävention von akuten und chronischen Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktionen (Graft versus Host Disease, GvHD):

Bei Transplantationen (Knochenmark oder periphere Blutstammzellen) von nicht zusammenpassenden Verwandten oder zusammenpassenden nicht verwandten Spendern wird empfohlen, Thymoglobuline bei erwachsenen Patienten im Rahmen der Konditionierungsverordnung in einer Dosierung von 2,5 mg/kg/Tag vom vierten bis zum zweiten Tag vor der Transplantation oder bis zu einem Tag vor der Transplantation, zu verabreichen, entsprechend einer Gesamtdosis von 7,5 - 10 mg/kg.

#### Aplastische Anämie:

2,5 bis 3,5 mg/kg/Tag für 5 aufeinanderfolgende Tage, entsprechend einer Gesamtdosis von 12,5 bis 17,5 mg/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 Dosisverringering:

- Eine Dosisverringering muss in Erwägung gezogen werden, wenn die Thrombozytenzahl zwischen 50.000 und 75.000 Zellen/mm<sup>3</sup> liegt oder wenn die Leukozytenzahl zwischen 2.000 und 3.000 Zellen/mm<sup>3</sup> liegt.
- Ein Abbruch der Thymoglobulin-Behandlung muss in Erwägung gezogen werden, wenn eine anhaltende und schwere Thrombozytopenie (< 50.000 Zellen/mm<sup>3</sup>) auftritt oder Leukopenie (< 2.000 Zellen/mm<sup>3</sup>) entsteht.

### **Bestimmte Patientengruppen**

#### *Kinder und Jugendliche*

Die derzeit verfügbaren Daten werden in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben, jedoch kann keine Dosierungsempfehlung für Kinder und Jugendliche ausgesprochen werden kann. Den verfügbaren Daten zufolge benötigen Kinder und Jugendliche keine andere Dosierung als Erwachsene.

#### Art der Anwendung

Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin vom Kaninchen wird üblicherweise im Rahmen eines Therapieprogramms mit einer Kombination von mehreren Immunsuppressiva angewendet.

Die notwendige Dosis intravenöser Kortikosteroide und Antihistaminika muss vor der Anwendung von Thymoglobuline verabreicht werden.

Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin vom Kaninchen wird nach Verdünnung in isotonischer Natriumchloridlösung 0,9% oder Glucoselösung 5% infundiert (siehe auch Abschnitt 6.6). Die rekonstituierte Lösung ist klar oder leicht opaleszierend.

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

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegenüber Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin vom Kaninchen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Aktive akute oder chronische Infekte, bei denen eine zusätzliche Immunsuppression kontraindiziert ist.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Warnhinweise

##### *Immunvermittelte Reaktionen*

In seltenen Fällen wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Thymoglobuline schwerwiegende immunvermittelte Reaktionen berichtet, die Anaphylaxie oder schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) umfassen.

In sehr seltenen Fällen wurde eine tödlich verlaufende Anaphylaxie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion muss die Infusion sofort beendet werden und es müssen entsprechende Notmaßnahmen 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 (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 „Vorsichtsmaßnahmen“ und Abschnitt 4.8).

##### *Infektion*

Thymoglobuline wird routinemäßig in Kombination mit anderen Immunsuppressiva angewendet. Infektionen (bakterielle, mykotische, virale und protozoale), Reaktivierung von Infektionen (insbesondere Cytomegalovirus [CMV]) und Sepsis wurde 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 die Zusammensetzung und Konzentrationen 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. Der Patient sollte während der Infusion und über einen gewissen Zeitraum nach Beendigung der Infusion sorgfältig überwacht werden, bis der Patient stabil ist.

Konsequentes Einhalten der vorgeschlagenen Dosierung und Infusionszeit kann die Häufigkeit und Schwere von infusionsbedingten Reaktionen (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 das Zytokinfreisetzungssyndrom (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 verabreicht wird, wird eine Dosisverringerung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Die Leukozyten- und Thrombozytenzahlen müssen während und nach der Behandlung mit Thymoglobuline überwacht werden.

### *Infektion*

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 von Lymphomen oder lymphoproliferativen Erkrankungen (die möglicherweise viral bedingt sind), erhöhen. Solche Erkrankungen hatten zum Teil einen tödlichen Ausgang (siehe Abschnitt 4.8.).

### *Spezielle Überlegungen bei der Infusion von Thymoglobulin*

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 Verabreichung von Heparin und Hydrocortison in einer Infusionslösung aus Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%) das Risiko für oberflächliche Thrombophlebitis und tiefe Beinvenenthrombose minimieren.

Die Kombination aus Thymoglobuline, Heparin und Hydrocortison in einer Glucose-Infusionslösung führt zur Ausfällung und wird 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).

#### *Thymoglobulin enthält Natrium.*

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

#### *Rückverfolgbarkeit*

Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, sollten der Name und die Chargennummer des verabreichten Produktes eindeutig festgehalten werden.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die Kombination verschiedener immunsuppressiver Substanzen zur Verstärkung der Immunsuppression bei Transplantationen ist häufig und erwünscht. Dadurch kann die Wirksamkeit verbessert und das Risiko von Nebenwirkungen verringert werden. Es kann jedoch das Risiko von Infektionen erhöht werden.

Blut oder Blutderivate dürfen nicht zusammen mit Thymoglobuline verabreicht werden.

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

Bei Verabreichung 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.

Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin vom Kaninchen kann die Bildung von Antikörpern auslösen, die mit anderen Kaninchen-Immunglobulinen reagieren.

Es wurde noch nicht nachgewiesen, dass Thymoglobuline andere klinische Routinelabortests beeinträchtigt, bei denen Immunglobuline verwendet werden. Thymoglobuline kann aber Immunassays auf Basis von Kaninchen-Antikörpern und Crossmatch- oder Panel-Reactive-Antikörper-Zytotoxizitätsassays beeinflussen.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien zur Reproduktion mit Thymoglobuline vor. Es ist nicht bekannt, ob Thymoglobuline fötale Schäden verursachen kann oder Auswirkungen auf die Schwangerschaft hat. (siehe Abschnitt 5.3).

Thymoglobuline darf daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist

eindeutig erforderlich.

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

#### Stillzeit

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

#### Fertilität

Es liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien zur Reproduktion mit Thymoglobulin vor. Es ist nicht bekannt, ob Thymoglobulin die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen kann.

### **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 lenken 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 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 00PTF0 teil.

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

<b>Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit der Anwendung von Thymoglobuline gebracht werden aus klinischen Studien und nach der Markteinführung</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> Sehr häufig: Lymphopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie Häufig: febrile Neutropenie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> Häufig: Diarrhoe, Dysphagie, Übelkeit, Erbrechen

<p><b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>  Sehr häufig: Fieber  Häufig: Schüttelfrost  Gelegentlich: Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (infusionsbedingte Reaktion [IAR])*</p>
<p><b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>  Häufig: erhöhte Transaminasen*  Gelegentlich: hepatozelluläre Schädigung, Lebertoxizität, Leberversagen*  Nicht bekannt: Hyperbilirubinämie</p>
<p><b>Erkrankungen des Immunsystems</b>  Gelegentlich: Serumkrankheit* (einschließlich Reaktionen wie Fieber, Exanthem, Urtikaria, Arthralgie und/oder Myalgie), Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)*, anaphylaktische Reaktion</p>
<p><b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>  Sehr häufig: Infektion (einschließlich Reaktivierung der Infektion)  Häufig: Sepsis</p>
<p><b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>  Häufig: Myalgie</p>
<p><b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>  Häufig: Malignome, Lymphome (möglicherweise viral vermittelt), bösartige Neubildungen (solide Tumore)  Gelegentlich: lymphoproliferative Erkrankung</p>
<p><b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>  Häufig: Dyspnoea</p>
<p><b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>  Häufig: Pruritus, Exanthem</p>
<p><b>Gefäßerkrankungen</b>  Häufig: Hypotonie</p>

**\*Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

Serumkrankheit

Serumkrankheit tritt in der Regel 5 bis 15 Tage nach Beginn der Thymoglobuline-Therapie auf. Die Symptome sind üblicherweise selbstbegrenzend oder gehen unter Behandlung mit Kortikosteroiden schnell zurück.

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. Schwerwiegende und in sehr seltenen Fällen tödlich verlaufende anaphylaktische Reaktionen wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Todesfälle traten bei Patienten auf, die während des Ereignisses kein Adrenalin erhielten.

### Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)

Nach der Markteinführung wurden Berichte über das Auftreten schwerer CRS mit kardiorespiratorischer Dysfunktion (einschließlich Hypotonie, akuten Atemnotsyndroms [ARDS], Lungenödem, Myokardinfarkt, Tachykardie und/oder Tod) assoziiert.

### 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*

Die derzeit verfügbaren Daten sind begrenzt. Den verfügbaren Daten zufolge ist das Sicherheitsprofil von Thymoglobuline bei Kindern und Jugendlichen nicht grundlegend anders als bei Erwachsenen.

### **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 über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Ein unbeabsichtigte Überdosierung kann Leukopenie (einschließlich Lymphopenie und Neutropenie) und 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.

#### Wirkmechanismus

Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin vom Kaninchen ist ein selektives Immunsuppressivum (mit Wirkung auf T-Lymphozyten).

Lymphozyten-Depletion stellt wahrscheinlich den Hauptmechanismus der Immunsuppression dar, die durch Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin vom Kaninchenausgelöst wird.

Thymoglobuline erkennt die meisten Moleküle, die an der T-Zell-Aktivierungskaskade bei einer Transplantatabstoßung beteiligt sind, wie z.B: CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR und HLA Klasse I.

T-Zellen werden durch komplement-abhängige Lyse und einen Fc-abhängigen opsonierungsmechanismus, der vom Monozyten- und Phagozytensystem vermittelt wird, aus dem Blutkreislauf ausgeschleust. Neben der Verringerung der Anzahl T-Zellen gibt es noch andere Wirkungen auf die Lymphozytenfunktion, die mit der immunsuppressorischen 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 Synthese von IL-2 und IFN- $\gamma$  und Expression von CD25. Diese mitogene Aktivität involviert hauptsächlich den CD2-Pfad. Bei höheren Konzentrationen hemmt Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin vom Kaninchen die proliferativen Antworten der Lymphozyten auf andere Mitogene mit posttranskriptionaler Blockade der INF- $\gamma$  und CD25 Synthese, aber ohne Verringerung der IL2-Sekretion.

*In vitro* aktiviert Thymoglobuline keine B-Zellen.

Das geringe Risiko für ein B-Zell-Lymphom, 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 Plasmazyten;
- Antiproliferative Aktivität gegen B-Zellen und bestimmte lymphoblastoide Zelllinien.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Im Verlauf der Immunsuppression im Rahmen einer Organtransplantation tritt bei Patienten, die mit Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin vom Kaninchen behandelt werden, schon 1 Tag nach Einleitung der Behandlung ausgeprägte Lymphopenie auf (definiert als eine Verringerung um mehr als 50% gegenüber dem Ausgangswert). Die Lymphopenie bleibt während der gesamten Behandlung und 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, CD19 und CD25) bestätigte das breite Spektrum von T-Zell-spezifischen Wirkungen von Thymoglobulin. 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, CD25, CD56 und CD57).

Zu Behandlungsbeginn verringern sich die 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. CD4-Zell-Depletion hält sehr lange an und besteht auch noch nach 6 Monaten, wodurch es zu einer Umkehrung des CD4/CD8-Verhältnisses kommt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach der ersten Infusion von 1,25 mg/kg Thymoglobuline (bei Empfängern von Nierentransplantaten) werden Serum-Kaninchen-IgG-Spiegel zwischen 10 und 40  $\mu\text{g/ml}$  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  $\mu\text{g/ml}$  am Ende eines 11-tägigen Behandlungszyklus. Nach Absetzen der Behandlung mit Anti-Human-Thymozyten-

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.

Bei ungefähr 40 % der Patienten kommt es zu einer signifikanten Immunantwort (Antikörperbildung) auf Kaninchen-IgG; sie tritt in den meisten Fällen innerhalb von 15 Tagen ein. Diese Patienten zeigen einen schnelleren Abfall der Mindestspiegel. Die Immunantwort auf Kaninchen-IgG schließt aber in der Folge eine weitere Behandlung mit Thymoglobuline nicht generell aus.

Beispielsweise wurde bei der Behandlung der akuten Abstoßungskrise der Niere eine vollständige Reversion bei ungefähr 70 % der Patienten, die schon früher mit Kaninchen-IgG behandelt worden waren, festgestellt; im Vergleich dazu bei 80 % der Patienten, die Thymoglobuline zum ersten Mal erhielten.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Anwendung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. 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 einzelnen Kompatibilitätsstudie wurde festgestellt, dass die Kombination von Thymoglobuline, Heparin und Hydrocortison in einer Glucose-Infusionslösung zu Ausfällung führt und daher nicht empfohlen werden kann. Da keine anderen Kompatibilitätsstudien verfügbar sind, darf Thymoglobuline nicht mit anderen Arzneimitteln 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.

Nur zur einmaligen Anwendung.

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 bis

8°C aufzubewahren.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank aufbewahren (2°C-8°C). Nicht einfrieren.

Beim Transport führt ein Temperaturschlag von bis zu 25°C für 3 Tage nicht zu einer Veränderung der Produkteigenschaften. Durchstechflasche im Umkarton vor Licht geschützt aufbewahren.

Lagerungsbedingungen für das rekonstituierte bzw. verdünnte Arzneimittel siehe Abschnitt 6.3.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Pulver in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit Stopfen (Chlorbutyl) – Schachtel mit einer Durchstechflasche.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Das Pulver wird mit 5 ml sterilen Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert, um eine Lösung mit 5 mg Protein pro ml zu erhalten. Die Lösung ist klar oder leicht opalisierend. 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 weiter sichtbar sind, muss diese Durchstechflasche verworfen werden. Es wird empfohlen, das rekonstituierte Produkt sofort anzuwenden. 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. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Verabreichung von Schwebeteilchen nach der Rekonstitution wird empfohlen, Thymoglobuline durch einen 0,2 µm Inline-Filter zu verabreichen.

Die Tagesdosis wird mit einer Infusionslösung (Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0.9%) oder 5 % Glucose) verdünnt, um ein Gesamtinfusionsvolumen von 50 bis 500 ml (in der Regel 50 ml/Durchstechflasche) zu erhalten.

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**

2-00167

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Dezember 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. April 2014

**10. STAND DER INFORMATION**

September 2023

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig. Wiederholte Abgabe verboten.