

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Thymoglobuline 5 mg/ml, pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 25 mg kanin anti-human thymocyt immunglobulin.
1 ml rekonstituert oppløsning inneholder 5 mg kanin anti-human thymocyt immunglobulin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hvert 10 ml hetteglass inneholder 0,171 mmol natrium, tilsvarende 4 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

Thymoglobuline er et kremhvitt, lyofilisert pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av steroidresistente rejeksjonsreaksjoner etter nyretransplantasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doseringen avhenger av administrasjonsregime og mulig kombinasjon med andre immunsuppressiver. Følgende doseanbefalinger kan brukes som referanse. Behandlingen kan seponeres uten gradvis nedtrapping av dosen.

Immunsuppresjon ved organtransplantasjon:

Behandling av renal transplantatrejeksjon:

1,5 mg/kg/dag til kliniske og biologiske tegn og symptomer forbedres, vanligvis i løpet av 3-14 dager.

Dosejustering

Trombocytopeni og/eller leukopeni (inkludert lymfopeni og nøytropeni) er identifisert og er reversibel etter dosejustering. Når trombocytopeni og/eller leukopeni ikke er en del av den underliggende sykdommen, eller assosiert med tilstanden Thymoglobuline administreres for, anbefales følgende dosereduksjon:

- En reduksjon i doseringen må vurderes dersom blodplatetallet er mellom 50 000 og 75 000 celler per mm³, eller dersom antall hvite blodlegemer er mellom 2 000 og 3 000 celler per mm³.
- Man må vurdere å seponere Thymoglobuline dersom vedvarende og alvorlig trombocytopeni (< 50 000 celler/mm³) oppstår, eller leukopeni (< 2000 celler/mm³) utvikler seg.

Pediatrisk populasjon

For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis. Tilgjengelig informasjon tyder på at pediatriske pasienter ikke skal ha andre doser enn voksne pasienter.

Administrasjonsmåte

Kanin anti-human thymocyt immunglobulin inngår vanligvis i et terapeutisk regime som kombinerer flere immunsuppressiver.

Det anbefales å gi intravenøse kortikosteroider og antihistaminer som premedikasjon før infusjon av kanin anti-human thymocyt immunglobulin. Antipyretika (f.eks. paracetamol) kan gi økt toleranse for den første infusjonen.

Kanin anti-human thymocyt immunglobulin infunderes etter rekonstituering med sterilt vann og fortynning i isoton 0,9 % natriumkloridoppløsning eller 5 % glukoseoppløsning. For å unngå utilsiktet administrasjon av partikler fra rekonstitueringen, anbefales det å administrere Thymoglobuline gjennom et 0,22 mikrometer in-line filter.

Infunder sakte inn i en stor vene. Juster infusjonshastigheten slik at total infusjonstid er minst fire timer.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor kaninproteiner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Aktive akutte eller kroniske infeksjoner, som kan kontraindisere ytterligere immunsuppresjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Thymoglobuline må brukes under nøye medisinsk overvåkning på sykehus. Thymoglobuline må bare administreres i henhold til instruksjoner fra lege med erfaring med immunsuppressiv behandling ved transplantasjon. Pasientene må overvåkes nøye under infusjonen. Spesiell oppmerksomhet må rettes mot å undersøke pasienten for symptomer på anafylaktisk sjokk. Nøye overvåkning av pasienten må fortsette under hele infusjonen og en stund etter avslutning av infusjonen, inntil pasienten er stabil.

Før administrering av Thymoglobuline er det anbefalt å bestemme om pasienten er allergisk mot kaninprotein. Medisinsk personell og utstyr etc. må være lett tilgjengelig i løpet av de første dagene med behandling for å gi øyeblikkelig hjelp hvis nødvendig.

Advarsler

Immunmedierte reaksjoner

I sjeldne tilfeller er det rapportert om alvorlige immunmedierte reaksjoner ved bruk av Thymoglobuline, som består av anafylaksi eller alvorlig cytokine release syndrome (CRS).

Svært sjelden er det rapportert om fatal anafylaksi (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår en anafylaktisk reaksjon må infusjonen avbrytes umiddelbart, og nødvendig behandling igangsettes øyeblikkelig. Ytterligere administrasjon av Thymoglobuline til en pasient som har tidligere hatt anafylaksi fra Thymoglobuline må kun skje etter grundige overveielser.

Alvorlige, akutte infusjonsrelaterte reaksjoner (IAR) er i samsvar med CRS som er knyttet til frigjøring av cytokiner fra aktiverte monocytter og lymfocytter. I sjeldne tilfeller er disse rapporterte reaksjonene assosiert med alvorlige kardiorespiratoriske hendelser og/eller dødsfall (se "Forsiktighetsregler" under og pkt. 4.8).

Infeksjoner

Thymoglobuline brukes rutinemessig i kombinasjon med andre immunsuppressiver. Infeksjoner (bakterie-, sopp-, virus- og protozo-), reaktivering av infeksjon (spesielt cytomegalovirus (CMV)) og sepsis har blitt rapportert etter administrasjon av Thymoglobuline i kombinasjon med flere immunsuppressiver. I sjeldne tilfeller har disse infeksjonene vært dødelige.

Leversykdommer

Thymoglobulin må gis med særlig forsiktighet hos pasienter med leversykdommer fordi allerede eksisterende koagulasjonsforstyrrelser kan forverres. Nøye oppfølging av trombocytter og koagulasjonsparametere anbefales.

Forsiktighetsregler

Generelt

Korrekt dosering av Thymoglobuline er forskjellig fra dosering av andre anti-thymocytglobulin (ATG)-produkter, siden proteinsammensetning og -konsentrasjoner varierer avhengig av hvilken ATG-kilde som brukes. Leger må derfor utvise forsiktighet for å sikre at dosen som forskrives er korrekt for det ATG-produktet som skal administreres.

Thymoglobuline må brukes under nøye medisinsk overvåkning på sykehus. Pasienten må overvåkes nøye under hele infusjonen og en stund etter avslutning av infusjonen, inntil pasienten er stabil. Nøyaktig overholdelse av den anbefalte doseringen og infusjonstiden kan redusere forekomst og alvorlighetsgrad av IAR. I tillegg kan reduksjon av infusjonshastigheten begrense mange av disse reaksjonene. Premedikasjon med antipyretiske midler, kortikosteroider og/eller antihistaminer kan redusere både forekomst og alvorlighetsgrad av disse bivirkningene.

Høy infusjonshastighet har vært knyttet til rapporter om tilfeller som samsvarer med CRS. I sjeldne tilfeller kan alvorlig CRS være dødelig.

Hematologiske påvirkninger

Trombocytopeni og/eller leukopeni (inkludert lymfopeni og nøytropeni) har vært observert, og er reversibel etter dosejustering. Når trombocytopeni og/eller leukopeni ikke er en del av den underliggende sykdommen, eller ikke er assosiert med tilstanden som Thymoglobuline administreres mot, anbefales følgende dosereduksjon:

- Dosereduksjon må vurderes hvis blodplatetallet er mellom 50000 og 75000 celler/mm³ eller hvis antallet hvite blodlegemer er mellom 2000 og 3000 celler/mm³

- Avslutning av behandling med Thymoglobuline skal vurderes hvis det oppstår vedvarende og alvorlig trombocytopeni (< 50000 celler/ mm^3) eller utvikles leukopeni (< 2000 celler/ mm^3).

Antall hvite blodlegemer og blodplater må overvåkes under og etter behandling med Thymoglobuline. Pasienter med alvorlig aplastisk anemi krever svært nøye overvåkning, egnet profylakse og behandling av feber og infeksjoner, i tillegg til egnet støttebehandling med transfusjon av blodplater.

Infeksjoner

Infeksjoner, reaktivering av infeksjon (spesielt CMV) og sepsis har blitt rapportert etter administrasjon av Thymoglobuline i kombinasjon med andre immunsuppressiver. Nøye pasientovervåkning og egnet infeksjonsprofylakse anbefales.

Maligne lidelser

Bruk av immunsuppressiver, inkludert Thymoglobuline, kan øke forekomsten av malignitet, lymfom eller lymfoproliferative lidelser (som kan være virusmediert). Disse hendelsene har noen ganger hatt dødelig utfall (se pkt. 4.8).

Risiko for overføring av smittestoffer

Bestanddeler i menneskeblod (formaldehydbehandlede røde blodlegemer) og thymusceller brukes i tilvirkingen av Thymoglobuline. Standardtiltak som gjennomføres for å hindre smitte fra bruk av legemidler som er fremstilt av bestanddeler i menneskeblod, er bl.a. valg av donorer, screening av individuelle donasjoner og plasma-pool for spesifikke smittemarkører og inklusjon av trinn i produksjonen som effektivt inaktiverer/fjerner virus.

Til tross for disse tiltakene kan muligheten for at det overføres smittestoffer fra legemidler som er fremstilt av komponenter fra menneskeblod ikke utelukkes helt. Denne risikoen gjelder for ukjente eller fremvoksende virus og andre patogener.

Tiltakene som settes i verk anses som effektive for innkapslede virustyper som HIV, HBV og HCV, samt for de ikke-innkapslede virusene slik som HAV og parvovirus B19.

Det anbefales sterkt at navn og batchnummer på legemidlet registreres hver gang Thymoglobuline administreres til en pasient, for å beholde en link mellom pasienten og batchen av legemidlet.

Spesielle hensyn ved infusjon av Thymoglobuline

Som ved andre typer infusjon kan det oppstå reaksjoner på infusjonsstedet, for eksempel smerter, hevelser og erytem.

Anbefalt administrasjonsvei for Thymoglobuline er intravenøs infusjon i en vene med stor gjennomstrømning. Legemidlet kan imidlertid også administreres gjennom en perifer vene. Når Thymoglobuline administreres gjennom en perifer vene, kan samtidig administrasjon av heparin og hydrokortison i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsoppløsning redusere risikoen for overflattisk tromboflebitt og dyp venetrombose (DVT).

Kombinasjonen av Thymoglobuline, heparin og hydrokortison i glukoseinfusjonsoppløsning kan felle ut og anbefales ikke (se pkt. 6.2).

Immunisering

Sikkerheten ved immunisering med svekkede, levende vaksiner etter behandling med Thymoglobuline er ikke undersøkt. Derfor anbefales ikke immunisering med svekkede, levende vaksiner for pasienter som nylig har fått Thymoglobuline (se pkt. 4.5).

Thymoglobuline inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 4 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 0,2% av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er utført.

Interaksjon med mat og drikke er ikke sannsynlig.

- Risiko for over-immunsuppresjon når Thymoglobuline inngår som en del av kombinert behandling.
- Sikkerheten ved immunisering med svekkede, levende vaksiner etter behandling med Thymoglobuline er ikke undersøkt. Derfor anbefales ikke immunisering med svekkede, levende vaksiner for pasienter som nylig har fått Thymoglobuline.
- Blod eller blodderivater må ikke administreres sammen med Thymoglobuline.

Kanin anti-human thymocyt immunglobulin kan fremkalle dannelse av antistoffer som reagerer med andre kanin immunglobuliner.

Det er ikke vist at Thymoglobuline forstyrrer andre rutinemessige, kliniske laboratorietester som bruker immunglobuliner. Thymoglobuline kan imidlertid indusere dannelse av humane antistoff mot kanin som kan interferere med immunoassay basert på kanin antistoff, og med cytotoksiske assay med kryss-match eller panel-reaktive antistoff. Thymoglobuline kan interferere med ELISA-test.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Reproduksjonsstudier hos dyr er ikke utført med Thymoglobuline. Det er ikke kjent om Thymoglobuline kan påvirke reproduksjonsevnen.

Graviditet

Reproduksjonsstudier hos dyr er ikke utført med Thymoglobuline. Det er ikke kjent om Thymoglobuline kan forårsake fosterskade. Thymoglobuline må ikke brukes under graviditet med mindre det er absolutt nødvendig.

Thymoglobuline er ikke undersøkt ved rier eller fødsel.

Amming

Thymoglobuline er ikke undersøkt hos ammende kvinner. Det er ikke kjent om Thymoglobuline skilles ut i morsmelk. Siden andre immunglobuliner skilles ut i morsmelk, må man avbryte ammingen under behandling med Thymoglobuline.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pga. bivirkningene som kan oppstå under infusjon av Thymoglobuline, spesielt CRS, anbefales pasienten å avstå fra å kjøre bil og betjene maskiner under behandling med Thymoglobuline.

4.8 Bivirkninger

Tabell med liste over bivirkninger

Bivirkningene som er sett i kliniske studier og bivirkninger rapportert etter markedsføring er listet opp nedenfor.

Bivirkningsfrekvens er definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\geq 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Bivirkninger fra en fransk multisenter observasjonsstudie som ble gjennomført etter markedsføring er også inkludert i tabellen nedenfor.

Fra juni 1997 til mars 1998 deltok 18 franske transplantasjonssentre i en observasjonsstudie som ble gjennomført etter markedsføring – 00PTF0.

Til sammen 240 pasienter deltok i denne prospektive, enarmede, observasjonskohortstudien. Alle pasientene fikk Thymoglobuline som forebyggende behandling mot akutt reaksjon etter nyretransplantasjon.

Bivirkninger rapportert i kliniske studier og etter markedsføring som er vurdert som relatert til Thymoglobuline	
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Svært vanlige: <i>Lymfopeni, nøytropeni, trombocytopeni, anemi</i> Vanlige: <i>Febril nøytropeni</i>
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Vanlige: <i>Diaré, dysfagi, kvalme, oppkast</i>
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Svært vanlige: <i>Feber</i> Vanlige: <i>Skjelving</i> Mindre vanlige: <i>Infusjonsrelaterte reaksjoner (IAR)*</i>
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	Vanlige: <i>Transaminaseøkning*</i> Mindre vanlige: <i>Hepatocellulær skade, levertoksisitet, leversvikt*</i> Ikke kjent: <i>Hyperbilirubinemi</i>
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Vanlige: <i>Serumsyke*, cytokine release syndrome (CRS) anafylaktisk reaksjon</i>
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	Svært vanlige: <i>Infeksjon (inkludert reaktivering av infeksjon)</i> Vanlige: <i>Sepsis</i>
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Vanlige: <i>Myalgi</i>

<i>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</i>	Vanlige: <i>Malignitet, lymfomer (kan være virusmediert), maligne neoplasmer (solide tumorer)</i> Mindre vanlige: <i>lymfoproliferativ sykdom</i>
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Vanlige: <i>Dyspné</i>
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Vanlige: <i>Kløe, utslett</i>
<i>Karsykdommer</i>	Vanlige: <i>Hypotensjon</i>

*= se under.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner og forstyrrelser i immunsystemet

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IAR) kan oppstå etter administrasjon av Thymoglobuline, og kan oppstå allerede ved første eller andre dose. Kliniske manifestasjoner av IAR har inkludert noen av følgende tegn og symptomer: feber, frysninger/frostrier, dyspné, kvalme/oppkast, diaré, hypotensjon eller hypertensjon, sykdomsfølelse, utslett, urticaria og/eller hodepine. IAR ved Thymoglobulinebehandling er vanligvis milde og forbigående, og håndteres ved å redusere infusjonshastigheten og/eller med legemidler. Alvorlige, og i sjeldne tilfeller fatale, anafylaktiske reaksjoner har blitt rapportert (se pkt. 4.4). Dødsfallene inntraff hos pasienter som ikke fikk adrenalin under reaksjonen.

IAR som samsvarer med CRS har blitt rapportert (se pkt. 4.4). Alvorlig og potensielt livstruende CRS er sjelden rapportert. Etter markedsføring har tilfeller av alvorlig CRS med kardio/respiratorisk dysfunksjon (inkludert hypotensjon, lungesviktsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome; ARDS), lungeødem, hjerteinfarkt, takykardi og/eller dødsfall) blitt rapportert.

Sykdommer i lever og galleveier

Forbigående, reversible transaminaseøkninger uten kliniske tegn eller symptomer har også blitt rapportert under administrasjon av Thymoglobuline.

Tilfeller av leversvikt har blitt rapportert sekundært til allergisk hepatitt og reaktivering av hepatitt hos pasienter med hematologisk sykdom og/eller stamcelletransplantasjon som kompliserende faktorer.

Serumsyke

Etter markedsføring har reaksjoner som feber, utslett, artralgi og/eller myalgi som indikerer mulig serumsyke blitt rapportert. Serumsyke inntreffer vanligvis 5-15 dager etter at behandling med Thymoglobuline er påbegynt. Symptomene er vanligvis selvbegrensende eller forsvinner raskt med kortikosteroidbehandling.

Det er også rapportert om lokale bivirkninger som smerte på infusjonsstedet og perifer tromboflebitt.

Bivirkninger på grunn av immunsuppresjon

Infeksjoner, reaktivering av infeksjoner, febril nøytropeni og sepsis er rapportert etter administrasjon av Thymoglobuline i kombinasjon med flere andre immunsuppressive midler (se pkt. 4.4). I sjeldne tilfeller har disse infeksjonene vært fatale. Maligniteter inkludert, men ikke begrenset til, lymfoproliferative

lidelser (LPD) og andre lymfomer (som kan være viralt medierte) og solide tumorer har blitt rapportert. Disse hendelsene har noen ganger hatt dødelig utfall (se pkt. 4.4). Disse bivirkningene var alltid i forbindelse med kombinasjon av flere immunsuppressive medikamenter.

Se pkt. 4.4 for sikkerhet med hensyn til smittestoffer.

Pediatrisk populasjon

For tiden tilgjengelige data er begrenset. Tilgjengelig informasjon tyder på at sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter ikke skiller seg vesentlig fra sikkerhetsprofilen hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Utsiktet overdosering kan fremkalle leukopeni (inkludert lymfopeni og nøytropeni) og trombocytopeni. Disse bivirkningene er reversible etter dosejustering eller seponert behandling (se pkt. 4.2). Det finnes ingen motgift.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: selektive immunsuppressiver, ATC-kode: L04AA04.

Kanin anti-human thymocyt immunglobulin er et selektivt immunsuppressiv som virker på T-lymfocytter. Lymfocyttdplesjon utgjør sannsynligvis hovedmekanismen i immunsuppresjonen som indueres av kanin anti-human thymocyt immunglobulin.

Thymoglobuline gjenkjenner majoriteten av molekylerne som er involvert i aktiveringsstrømmen i T-cellene ved transplantasjonsreaksjon, f.eks. CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR og HLA klasse I.

T-cellene elimineres fra sirkulasjonen ved komplementavhengig lyse og også Fc-avhengig opsoniseringsmekanisme som formidles via monocyt- og fagocyttsystemet.

I tillegg til reduksjonen i antall T-celler er det også andre virkninger på lymfocytffunksjonen som er forbundet med den immunsuppressive aktiviteten.

In vitro, med en konsentrasjon på ca. 0,1 mg/ml aktiverer Thymoglobuline T-cellene og stimulerer formeringen (på samme måte som for CD4⁺ og CD8⁺ subpopulasjoner) via syntese av IL-2 og IFN- γ og ekspresjon av CD25. Denne mitogene aktiviteten involverer primært CD2-banen. Ved høyere konsentrasjoner hemmer kanin anti-human thymocyt immunglobulin proliferativreaksjonen av lymfocytter til andre mitogener med posttranskripsjonell blokkering av IFN- γ og CD25-syntese, men uten nedgang i IL-2-sekresjon.

Thymoglobuline aktiverer ikke B-celler *in vitro*.

Den lave risikoen for B-cellelymfom hos pasienter som blir behandlet med Thymoglobuline kan forklares av følgende mekanismer:

- ingen aktivering av B-celler med uteblitt differensiering som resultat;
- antiproliferativ aktivitet mot B-celler og visse lymfoblastoide cellelinjer.

Ved immunsuppresjon i forbindelse med organtransplantasjon får pasienter som blir behandlet med kanin anti-human thymocyt immunglobulin en uttalt lymfopeni (definert som reduksjon av mer enn 50 % sammenlignet med basisverdien) så tidlig som én dag etter at behandlingen har startet. Lymfopenien varer gjennom hele behandlingen og etter kuren. I gjennomsnitt gjenvinner rundt 40 % av pasientene mer enn 50 % av det opprinnelige lymfocytallet etter 3 måneder.

Overvåkning av lymfocyt undergruppene (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD19 og CD25) har bekreftet bredden av T-celle-spesifikke effekter av Thymoglobuline. I løpet av de første to ukene med behandling synker det absolutte celletallet for alle undergruppene markant, bortsett fra B-lymfocytter og monocytter (over 85 % for CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD56 og CD57).

Ved begynnelsen av behandlingen synker antallet monocytter mindre markant. Antallet B-lymfocytter er nesten uberørt. De fleste undergruppene har gjenvunnet mer enn 50 % av sitt opprinnelige antall innen utgangen av den andre måneden etter avsluttet behandling. Utarming av CD4-celler er langvarig, og vedvarer etter 6 måneder med inversjon av CD4/CD8-forholdet som resultat.

Pediatrik populasjon

Flere rapporter angående bruk av Thymoglobuline hos barn er publisert. Disse rapportene gjenspeiler den brede kliniske erfaringen med legemidlet hos pediatrike pasienter, og antyder at sikkerhetsprofilen og effekten hos pediatrike pasienter ikke er vesentlig forskjellig fra det som observeres hos voksne. Imidlertid er det ingen konsensus angående dosering hos pediatrike pasienter. Som hos voksne er doseringen hos pediatrike pasienter avhengig av indikasjon, administrasjonsregime og kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. Dette bør tas i betraktning av legene før den hensiktsmessige dosen til pediatrike pasienter blir bestemt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter den første infusjonen av 1,25 mg/kg av Thymoglobuline (hos nyretransplantasjonspasienter), oppnås serum kanin IgG-nivåer på mellom 10 og 40 mikrog/ml. Serumnivåene faller jevnt inntil påfølgende infusjon, med estimert halveringstid på 2-3 dager.

Lavpunktinnivåene for kanin IgG øker progressivt til 20-170 mikrog/ml mot slutten av en 11-dagers behandlingskur. En gradvis nedgang observeres etter avsluttet behandling med kanin anti-human thymocyt immunglobulin. Man kan likevel spore kanin IgG i 80 % av pasientene etter to måneder.

Man kan observere betydelig immunisering mot kanin IgG hos ca. 40 % av pasientene. I de fleste tilfeller utvikler immuniseringen seg i løpet av de første 15 dagene etter behandlingsstart. Pasienter med immunisering viser en raskere nedgang i lavpunktinnivåer for kanin IgG.

Denne immuniseringen ekskluderer ikke automatisk en ny behandlingskur med Thymoglobuline. Når den for eksempel brukes i behandlingen av akutt nyretransplantasjonsreaksjon vil man se en komplett reversering (IgG forsvinner helt) hos ca. 70 % av pasientene som tidligere fikk antithymocyte globuliner som induksjon, sammenlignet med 80 % av de som fikk Thymoglobuline for første gang.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle toksisitetsstudier med enkelt og gjentatt dosering indikerer ingen spesielle farer for mennesker.

Det er ikke gjennomført mutagenisitets-, reproduksjons- eller gentoksisitetsstudier med Thymoglobuline.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Glysin
Natriumklorid
Mannitol

Thymoglobuline kan også inneholde rester av polysorbat etter tilvirkningen.

6.2 Uforlikeligheter

Basert på en enkel forlikelighetsstudie er kombinasjonen av Thymoglobuline, heparin og hydrokortison i glukoseinfusjonsoppløsning ikke anbefalt pga. fare for utfelling.

Da det ikke foreligger andre undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler i samme infusjon.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Umiddelbar bruk etter fortynning er anbefalt for å unngå mikrobiell kontaminasjon.

Dersom oppløsningen ikke brukes umiddelbart, er lagringstiden under bruk og lagringsbetingelsene før bruk, brukerens ansvar og bør normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre rekonstituering og fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap ved 2 til 8 °C. Må ikke fryses.

Under transport kan en temperaturvariasjon på inntil 25 °C i tre dager godtas uten at produktets egenskaper endres.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver i type I hetteglass med propp (klorbutyl). Leveres i pakning med ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituer pulveret med 5 ml sterilt vann for injeksjoner for å oppnå en oppløsning som inneholder 5 mg protein per ml. Oppløsningen er klar eller svakt opaliserende. Rekonstituert legemiddel bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging. Hvis det er igjen noen partikler bør ampullen roteres forsiktig til det ikke ses synlige partikler. Dersom partiklene vedvarer må man kaste hetteglasset. Det anbefales å bruke det rekonstituerte produktet umiddelbart. Hvert hetteglass er kun til engangsbruk. Avhengig av daglig dose, kan det være nødvendig å rekonstituere flere hetteglass med Thymoglobuline. Bestem antall hetteglass som skal brukes og rund opp til nærmeste hele hetteglass. For å unngå utilsiktet administrasjon av partikler fra rekonstitueringen anbefales det å administrere Thymoglobuline gjennom et 0,22 mikrometer in-line filter.

Den daglige dosen fortynnes i en infusjonsvæske (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for injeksjon eller 5 % glukoseoppløsning) for å oppnå et samlet infusjonsvolum på 50-500 ml (vanligvis 50 ml/hetteglass).

Legemidlet bør administreres samme dag.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

96-1728

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08.10.2003

Dato for siste fornyelse: 08.10.2008

10. OPPDATERINGSDATO

01.09.2023