



Datum: 28.09.2015
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: REGA
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258
E-Mail: pv-implementation@ages.at
Unser Zeichen: 16c-150925-00124-A-PHV
Ihr Zeichen:

PHV-issue: Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin vom Kaninchen

Sehr geehrte Damen und Herren,

Aufgrund eines PSUR Single Assessments (PSUSA) durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz (PRAC), dessen Ergebnis durch das CMDh bestätigt wurde, kommt es zu der Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel mit dem Wirkstoff Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin vom Kaninchen (Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) (siehe: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000620.jsp&mid=WC0b01ac0580902b8d)



Änderungen, die in den jeweiligen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorzunehmen sind

- Abschnitt 3. Darreichungsform

Der folgende Text sollte gegebenenfalls korrigiert werden:

Pulver ~~für ein Konzentrat~~ zur Herstellung einer Infusionslösung.

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte aufgenommen werden:

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.

[...]

Thymoglobuline sollte unter strenger ärztlicher Aufsicht im Krankenhaus angewendet werden. Die Patienten sollten während der Infusion und über einen gewissen Zeitraum nach Beendigung der Infusion sorgfältig überwacht werden, bis der Patient stabil ist. Konsequentes Einhalten der vorgeschlagenen Dosierung und Infusionszeit kann die Häufigkeit und Schwere von IAR verringern. Zusätzlich kann die Reduktion der Infusionsrate viele dieser Nebenwirkungen vermindern. Eine Prämedikation mit Antipyretika, Kortikosteroiden und/oder Antihistaminika kann sowohl die Häufigkeit als auch die Schwere dieser Nebenwirkungen verringern.

[...]

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sollten unter der Systemorganklasse der Leber- und Gallenerkrankungen mit den Häufigkeiten, wie unten angegeben, ergänzt werden:

-erhöhte Transaminasen*: häufig

- hepatozelluläre Schädigung, Lebertoxizität, Leberversagen*: gelegentlich

Darüber hinaus sollten die folgenden Änderungen aufgenommen werden:

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 OOPTFO teil.

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

Die Sicherheitsdaten in der Tabelle stellen alle unerwünschten Ereignisse dar, die während der Studie gemeldet wurden, unabhängig einer möglichen Kausalität.

<u>Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit der Anwendung von Thymoglobuline gebracht werden aus klinischen Studien und nach der Markteinführung</u>	
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>	<u>Sehr häufig: Lymphopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie</u> <u>Häufig: febrile Neutropenie</u>
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>	<u>Häufig: Diarrhoe, Dysphagie, Übelkeit, Erbrechen</u>
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>	<u>Sehr häufig: Fieber</u> <u>Häufig: Schüttelfrost</u> <u>Gelegentlich: Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (infusionsbedingte Reaktionen [IARs])*</u>
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>	<u>Häufig: erhöhte Transaminasen*</u> <u>Gelegentlich: hepatozelluläre Schädigung, Lebertoxizität, Leberversagen*</u>
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>	<u>Gelegentlich: Serumkrankheit*, Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)*, anaphylaktische Reaktion</u>
<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>	<u>Sehr häufig: Infektion (einschließlich Reaktivierung der Infektion)</u> <u>Häufig: Sepsis</u>

<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</u>	Häufig: <u>Myalgie</u>
<u>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</u>	Häufig: <u>Malignom, Lymphome (möglicherweise viral vermittelt), bösartige Neubildungen (solide Tumore)</u> gelegentlich: <u>lymphoproliferative Erkrankung</u>
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>	Häufig: <u>Dyspnoe</u>
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>	Häufig: <u>Pruritus, Ausschlag</u>
<u>Gefäßerkrankungen</u>	Häufig: <u>Hypotonie</u>

* = siehe unten

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig*: Lymphopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums

Häufig***: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig: Diarrhö, Dysphagie, Übelkeit, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus, Exanthem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Myalgie

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig: Infektion

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Häufig: Malignome

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie

Allgemeine Erkrankungen während der Verabreichung

Sehr häufig: Fieber

Häufig: Schüttelfrost

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Serumkrankheit

~~* Sehr häufig ($\geq 1/10$)~~

~~** Häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)~~

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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. ~~Weiterhin wurde von einer vorübergehenden Erhöhung der Transaminasenwerte ohne klinische Anzeichen oder Symptome berichtet, die während der Thymoglobuline-Gabe auftraten.~~ 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.

[...]

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.

Änderungen, die in den jeweiligen Abschnitten der Gebrauchsinformation vorzunehmen sind

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Während der Behandlung mit Thymoglobuline wird Ihr Arzt regelmäßig Blutuntersuchungen und andere Tests zur Überwachung Ihres Gesundheitszustands durchführen. Aufgrund der Wirkungsweise dieses Arzneimittels kann es Ihr Blut oder andere Organe beeinflussen.

- Abschnitt 4

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

[...]

- **Erhöhung einiger Leberenzyme in Ihrem Blut**

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- **Leberschädigung (Leberversagen)**