



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 July 2015
EMA/592371/2015
Procedure Management and Committees Support

CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: rabbit anti-human thymocyte (powder for solution for
infusion)

Procedure no.: PSUSA/00010184/201412



Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешенията за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за заешки имуноглобулин срещу човешки тимоцити (прах за инфузионен разтвор), научните заключения са, както следва:

Въз основа на кумулативни данни от постмаркетингови източници е установена причинно-следствена връзка между употребата на заешки имуноглобулин срещу човешки тимоцити (прах за инфузионен разтвор) и повишен риск от чернодробни нарушения, включително повишени трансаминази и хепатоцелуларно увреждане, хепатотоксичност и чернодробна недостатъчност. Следователно, тези нежелани лекарствени реакции трябва да се включат в продуктовата информация. В допълнение, съществуващото в момента общо предупреждение относно необходимостта от проследяване на броя на тромбоцитите и коагулационните параметри, не се счита за достатъчно да насочи вниманието към повишения риск от нарушения в кръвосъсирването при съпътстващо чернодробно заболяване, поради което е необходимо добавяне на по-силно предупреждение в продуктовата информация.

Допълнително, с цел да се осигури ясна и лесно достъпна информация съгласно Ръководството за кратка характеристика на продукта (КХП), всички нежелани реакции със съответната им категория и честота трябва да бъдат изброени в обща таблица (или структурирани като списък).

Освен това, в продуктовата информация трябва да се посочи правилната лекарствена форма „прах за инфузионен разтвор“ при тези държави-членки, където тя е представена като „прах за концентрат за инфузионен разтвор“, за да се избегне объркване със съществуващата алтернативна лекарствена форма „концентрат за инфузионен разтвор“.

Следователно, с оглед на наличните данни PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствени продукти, съдържащи заешки имуноглобулин срещу човешки тимоцити (прах за инфузионен разтвор) са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за препоръчване на промяната в условията на разрешението за употреба

Въз основа на научните заключения за заешки имуноглобулин срещу човешки тимоцити (прах за инфузионен разтвор) CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи активното вещество заешки имуноглобулин срещу човешки тимоцити (прах за инфузионен разтвор), е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh стига до становище, че разрешенията за употреба на продуктите, намиращи се в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ трябва да бъдат променени. В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи заешки имуноглобулин срещу човешки тимоцити (прах за инфузионен разтвор), са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да се направи съответна промяна в условията на разрешенията за употреба.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствените продукти,
разрешени по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта

- Точка 3. Лекарствена форма

Следният текст трябва се коригира, ако е необходимо:

“Прах за концентрат за инфузионен разтвор”.

- Точка 4.4

Трябва да се добави следното предупреждение:

Чернодробни заболявания

Thymoglobuline трябва да се прилага със специално внимание при пациенти с чернодробни заболявания, тъй като съществуващите нарушения на кръвосъсирването могат да се влошат. Препоръчва се внимателно проследяване на броя на тромбоцитите и коагулационните параметри.

[...]

Thymoglobuline трябва да се прилага под строг лекарски контрол в болнични условия. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно по време на инфузията и за известен период от време след края на инфузията, докато пациентът се стабилизира. Стриктното спазване на препоръчителната дозировка и време на инфузията може да намали честотата и тежестта на нежеланите реакции, свързани с инфузията (IARs). Освен това, намаляването на скоростта на инфузията може да сведе до минимум много от тези нежелани реакции. Премедикацията с антипиретици, кортикостероиди и/или антихистамини може да доведе до намаляване на честотата и тежестта на тези нежелани реакции.

[...]

- Точка 4.8

Следните нежелани лекарствени реакции трябва да се добавят под SOC Хепатобилиарни нарушения и съответната им честота, както е посочено по-долу:

- Повишени трансаминази*: чести

- Хепатоцелуларно увреждане, хепатотоксичност, чернодробна недостатъчност*: нечести

В допълнение, следва да бъдат включени следните промени:

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при клиничните проучвания и съобщени от постмаркетинговия опит, са описани по-долу.

Честотата на нежеланите реакции е определена с помощта на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежеланите събития от френско многоцентрово, постмаркетингово, наблюдателно проучване **също са включени в таблицата по-долу.**

От юни 1997 до март 1998, 18 центъра за трансплантация във Франция са приели участие във Френското многоцентрово, постмаркетингово, проследяващо проучване-00PTF0.

Общо 240 пациенти са включени в това проспективно, обсервационно, кохортно проучване с едно рамо. Всички пациенти са получавали Thymoglobuline като профилактика на остра реакция на отхвърляне на бъбречен трансплантат.

Данните за безопасност, посочени в таблицата представляват всички нежелани реакции, съобщени в проучването, независимо от връзката с Thymoglobuline.

<u>Нежелани лекарствени реакции, които се считат за свързани с Thymoglobulin, съобщени при клинични изпитвания и постмаркетингова употреба</u>	
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>	<u>Много чести: Лимфопения, неутропения, тромбоцитопения</u> <u>Чести: Фебрилна неутропения</u>
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>	<u>Чести: Диария, дисфагия, гадене, повръщане</u>
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>	<u>Много чести: Повишена температура</u> <u>Чести: Втрисане</u> <u>Нечести: Реакции, свързани с инфузията (IARs)*</u>
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>	<u>Чести: Повишени трансаминази*</u> <u>Нечести: Хепатоцелуларно увреждане, хепатотоксичност, чернодробна недостатъчност*</u>
<u>Нарушения на имунната система</u>	<u>Нечести: Серумна болест*, синдром на освобождаване на цитокини (CRS)*, анафилактична реакция</u>

<u>Инфекции и инфестации</u>	<u>Много чести: Инфекция (включително реактивиране на инфекция)</u> <u>Чести: Сепсис</u>
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>	<u>Чести: Миалгия</u>
<u>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</u>	<u>Чести: Злокачествени заболявания, лимфоми (които може да са вирусно медиирани), злокачествени неоплазми (солидни тумори)</u> <u>Нечести: Лимфопролиферативни заболявания</u>
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u>	<u>Чести: Дипсnea</u>
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>	<u>Чести: Пруритус, обрив</u>
<u>Съдови нарушения</u>	<u>Чести: Хипотония</u>

***= вижте по-долу**

<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>
Много чести ^{**} : лимфопения, неутропения, тромбоцитопения
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>
Чести [*] : Диария, дисфагия, гадене, повръщане
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>
Много чести: Повишена температура
Чести: Втрисане
<u>Нарушения на имунната система</u>
Чести: Серумна болест
<u>Инфекции и инфестации</u>
Много чести: Инфекция
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>
Чести: Миалгия
<u>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</u>
Чести: Злокачествени заболявания
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u>
Чести: Диспнея
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>
Чести: Пруритус, обрив
<u>Съдови нарушения</u>
Чести: Хипотония

^{*} Чести: ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

^{**} Много чести ($\geq 1/10$)

Нежеланите реакции, които са обсъждани в други раздели на кратката характеристика на продукта са изброени по-долу по клинични нарушения. Тъй като тези нежелани реакции са от постмаркетинговата употреба, тяхната действителна честота не е известна.

Описание на избрани нежелани реакции

След приложение на Thymoglobuline може да се появят реакции, свързани с инфузията (IAR), които могат да настъпят скоро след първата или втората доза. Клиничните прояви на IAR включват някои от следните признаци и симптоми: повишена температура, втрисане/тръпки, диспнея, гадене/повръщане, диария, хипотония или хипертония, общо неразположение, обрив, уртикария и/или главоболие. IAR, свързани с инфузията при Thymoglobuline обикновено са леки и преходни, и се овладяват с намаляване на скоростта на инфузията и/или с лекарства. По време на приложение на Thymoglobuline се съобщава и за преходни обратими повишения на трансаминазите без клинични признаци или симптоми. Съобщени са сериозни и в много редки случаи анафилактични реакции с летален изход (вж. точка 4.4). Тези реакции с летален изход са настъпили при пациенти, при които не е приложен адреналин по време на събитието.

[...]

Хепатобилиарни нарушения

По време на приложение на Thymoglobuline се съобщава за преходни обратими повишения на трансаминазите, без клинични признаци или симптоми.

Съобщени са и случаи на чернодробна недостатъчност, като вторична проява на алергичен хепатит и реактивиране на хепатит при пациенти с хематологични заболявания и/или трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката

- Точка 2

Предупреждения и предпазни мерки

По време на лечението с Thymoglobulin, Вашият лекар ще извършва редовни изследвания на кръвта и други тестове, за да проследява здравословното Ви състояние. Поради начина, по който действа това лекарство, то може да окаже влияние на кръвта и други органи.

- Точка 4

Чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 100 души):

[...]

- **Повишаване на някои чернодробни ензими в кръвта**

Нечести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 1 000 души):

- **Чернодробно увреждане (чернодробна недостатъчност)**

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението на CMDh:	Среща на CMDh през юли
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	5 септември 2015
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	4 ноември 2015

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) králíčího imunoglobulinu proti lidským thymocytům (prášek pro infuzní roztok) byly přijaty tyto vědecké závěry:

Na základě kumulativních výsledků z post-marketingového sledování byla nalezena přímá souvislost mezi užitím králíčího imunoglobulinu proti lidským thymocytům (prášek pro infuzní roztok) a zvýšeným rizikem jaterních onemocnění, včetně zvýšení hladiny transamináz a hepatocelulárního poškození, hepatotoxicity a selhání jater. Tyto nežádoucí účinky by proto měly být zahrnuty v textech doprovázejících léčivé přípravky. Současné všeobecné prohlášení o nutnosti sledování hladiny trombocytů a koagulačních parametrů není považováno za dostatečné pro stanovení zvýšeného rizika poruchy srážlivosti při užití u jaterního onemocnění, a proto by mělo být do textů doprovázejících léčivé přípravky přidáno důraznější varování.

Pro poskytnutí jasných a snadno dostupných informací by měla být (v souladu s guideline pro SmPC) uvedena jedna tabulka (nebo strukturovaný seznam) se všemi nežádoucími účinky spolu s jejich odpovídajícími frekvencemi výskytu.

Kromě toho by měla být správná léková forma „prášek pro infuzní roztok“ uvedena v informaci o léku v těch členských státech, kde je prezentována jako „prášek pro koncentrát pro infuzní roztok“, aby nedošlo k záměně se stávající alternativní lékovou formou „koncentrát pro infuzní roztok“.

S ohledem na dostupnost údajů o hepatitidě a jaterního selhání se proto výbor PRAC domnívá, že změny v textech doprovázejících léčivé přípravky jsou oprávněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění pro doporučení změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se králíčího imunoglobulinu proti lidským thymocytům (prášek pro infuzní roztok) zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivou látku králíčí imunoglobulin proti lidským thymocytům (prášek pro infuzní roztok) je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna registrace přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další přípravky s obsahem králíčího imunoglobulinu proti lidským thymocytům (prášek pro infuzní roztok) nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající

Příloha II

Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky

<Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku>

- bod 3. Léková forma

Následující text by měl být opraven podle potřeby:

„Prášek pro infuzní roztok“.

- bod 4.4

Varování by mělo být přidáno takto:

Jaterní onemocnění

Přípravek Thymoglobuline se musí u pacientů s onemocněním jater podávat se zvláštní opatrností, protože se mohou zhoršit již dříve existující poruchy srážlivosti. Doporučuje se pečlivé sledování trombocytů a parametrů koagulace.

[...]

Přípravek Thymoglobuline by měl být podáván pod přísným lékařským dohledem v nemocničních zařízeních. Pacienti by měli být během infuze a po ukončení infuze pečlivě sledováni až do doby, kdy jsou ve stabilním stavu. Přísné dodržování doporučeného dávkování a délky podání infuze může snížit riziko a závažnost IAR (závažné akutní reakce spojované s infuzí). Navíc, snížení rychlosti infuze může minimalizovat mnohé z těchto nežádoucích účinků. Premedikace antipyretiky, kortikosteroidy a/nebo antihistaminiky může snížit výskyt a závažnost těchto nežádoucích účinků.

[...]

- bod 4.8

Následující nežádoucí účinky by měly být přidány do třídy Poruchy jater a žlučových cest s frekvencemi, jak je uvedeno níže:

- Časté: **zvýšená hladina transamináz**
- Méně časté: **hepatocelulární poškození , hepatotoxicita, jaterní selhání**

Kromě toho by měly být zahrnuty následující změny:

Seznam nežádoucích účinků uvedený v tabulce

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a hlášené z post-marketingového sledování jsou podrobně uvedeny níže.

Následující nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence výskytu dle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky hlášené ve francouzské multicentrické post-marketingové studii **jsou uvedeny v tabulce níže.**

Od června 1997 do března 1998 se francouzské multicentrické post-marketingové studie-00PTF0 zúčastnilo 18 francouzských transplantačních center.

Celkem 240 pacientů se účastnilo této prospektivní, jednoramenné observační kohortové studie. Všem pacientům byl podáván přípravek Thymoglobuline jako profylaxe akutní rejekce po transplantaci ledvin.

Bezpečnostní údaje v tabulce představují veškeré nežádoucí příhody hlášené ve studii, bez ohledu na vztah k přípravku Thymoglobuline.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a po uvedení na trh v souvislosti s užíváním přípravku Thymoglobuline	
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté: lymfopenie, neutropenie, trombocytopenie

	Časté: febrilní neutropenie
Gastrointestinální poruchy	Časté: průjem, porucha polykání, nevolnost, zvracení
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté: horečka Časté: třesení Méně časté: reakce spojené s infuzí (IAR)*
Poruchy jater a žlučových cest	Časté: zvýšená hladina transamináz* Méně časté: hepatocelulární poškození hepatotoxicita, jaterní selhání*
Poruchy imunitního systému	Méně časté: sérová nemoc*, syndrom uvolňování cytokinů (CRS)*, anafylaktická reakce
Infekce a infestace	Velmi časté: infekce (včetně reaktivace infekce) Časté: sepse
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté: myalgie
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Časté: malignity, lymfomy (mohou být virem zprostředkované), maligní novotvary (solidní nádory) Méně časté: lymfoproliferativní porucha
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: dušnost
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté: svědění, vyrážka
Cévní poruchy	Časté hypotenze

* viz níže

<i>Infekce a infestace</i>
Velmi časté: Infekce.
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené</i>
Časté: Zhoubné nádory.
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>
Velmi časté: lymfopenie, neutropenie, trombocytopenie.
<i>Poruchy imunitního systému</i>
Časté: Sérová nemoc.
<i>Cévní poruchy</i>
Časté: Hypotenze.
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>
Časté: Dušnost.
<i>Gastrointestinální poruchy</i>
Časté: Průjem, dysfagie, nauzea, zvracení.
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>
Časté: Svědění, vyrážka.
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>

Časté: Myalgie:
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>
Velmi časté: Horečka. Časté:

Reakce spojované s infuzí (IAR) a poruchy imunitního systému

Reakce spojované s infuzí (IAR) mohou vzniknout po podání přípravku Thymoglobuline a mohou vzniknout při první nebo druhé dávce. Klinické projevy reakcí spojovaných s infuzí zahrnovaly některé z následujících známek a příznaků: horečka, zimnice/ztuhlost, dušnost, nauzea/zvracení, průjem, hypotenze nebo hypertenze, malátnost, vyrážka, kopřivka a/nebo bolest hlavy. Reakce spojované s infuzí přípravku Thymoglobuline jsou obvykle slabé a přechodné a lze je kontrolovat snížením rychlosti infuze a/nebo podáním vhodné premedikace. Byly hlášeny závažné a ve velmi vzácných případech smrtelné anafylaktické reakce (viz bod 4.4). Tyto fatální průběhy byly pozorovány u pacientů, kterým nebyl podán adrenalin během této příhody.

[...]

Poruchy jater a žlučových cest

Při užívání přípravku Thymoglobuline bylo hlášeno přechodné reverzibilní zvýšení hladin transamináz bez jakýchkoli klinických známek a příznaků. Případy jaterního selhání byly hlášeny z důvodů alergické hepatitidy a reaktivace hepatitidy u pacientů s hematologickým onemocněním a/nebo transplantací kostní dřeně jako přitěžujícími faktory.

<Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace>

- bod 2

Upozornění a opatření

Během léčby přípravkem Thymoglobuline Vám bude Váš lékař provádět pravidelně krevní testy a další testy ke sledování Vašeho zdraví. Způsob, kterým přípravek účinkuje, by mohl mít vliv na Vaši krev a jiné orgány.

- bod 4

Časté nežádoucí účinky (až 1 z 10 pacientů):
[...]

- **zvýšení hladiny některých jaterních enzymů v krvi**

Méně časté nežádoucí účinky (až 1 ze 100 pacientů):

- **poškození jater (jaterní selhání)**

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram implementace dohody

Přijetí dohody výboru CMDh:	červencové zasedání výboru CMDh
Předání přeložených příloh dohody příslušným vnitrostátním orgánům:	5. září 2015
Realizace dohody ze strany členských států (předložení změny v registraci ze strany držitele rozhodnutí o registraci):	4. listopadu 2015

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for anti-humant thymocyttimmunglobulin (kanin) (pulver til infusionsvæske, opløsning) er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Baseret på samlede data fra post-marketing kilder blev en årsagssammenhæng identificeret mellem brugen af anti-humant thymocyttimmunglobulin (kanin) (pulver til infusionsvæske, opløsning) og en øget risiko for leversygdomme herunder forhøjede transaminaser og hepatocellulær skade, hepatotoksicitet, og leversvigt. Derfor bør disse bivirkninger indgå i produktinformationen. Derudover blev den nuværende generelle advarsel om behovet for at overvåge trombocytter og koagulationsparametre anset for at være utilstrækkelig til at advare om den øgede risiko for koagulationsforstyrrelser til brug ved leversygdom, en stærkere advarsel bør derfor tilføjes i produktinformationen.

Endvidere bør alle bivirkninger listes op i en tabel (eller en struktureret liste) med tilhørende frekvenskategorier for at gøre informationen klar og nemt tilgængelig i henhold til retningslinjerne for produktresuméer (SPC).

Desuden bør den korrekte lægemiddelform "pulver til infusionsvæske, opløsning" implementeres i produktinformationen i de medlemslande, hvor den nuværende lægemiddelform er opgivet som "pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning" for at undgå forveksling med den eksisterende alternative lægemiddelform "koncentrat til infusionsvæske, opløsning".

Baseret på de tilgængelige data anser PRAC derfor, at ændringer i produktinformationen for lægemidler, som indeholder anti-humant thymocyttimmunglobulin (kanin) (pulver til infusionsvæske, opløsning) er berettiget.

CMDh er enig i PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for at anbefale ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for anti-humant thymocyttimmunglobulin (kanin) (pulver til infusionsvæske, opløsning) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for de lægemidler, der indeholder det aktive stof anti-humant thymocyttimmunglobulin (kanin) er gunstigt under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelserne for produkter som omfattes af denne PSUR-evaluering ændres. Hvis flere lægemidler indeholdende anti-humant thymocyttimmunglobulin (kanin) (pulver til infusionsvæske, opløsning) i øjeblikket er godkendt i EU eller er under behandling for fremtidig godkendelse i EU, anbefaler CMDh, at disse markedsføringstilladelser ændres tilsvarende.

Bilag II

Ændringer i produktinformation af nationalt godkendte lægemidler

Ændringer, der skal indgå i de relevante afsnit af produktresuméet

- Punkt 3. Lægemiddelform

Følgende tekst skal ændres, hvis nødvendigt:

"Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning".

- Punkt 4.4

Følgende advarsel bør tilføjes:

Leversygdomme

Thymoglobuline skal administreres med særlig forsigtighed til patienter med leversygdomme såsom allerede eksisterende koagulationsforstyrrelser, som kan forværres. Nøje overvågning af thrombocytter og koagulationsparametre anbefales.

[...]

Thymoglobuline bør anvendes under omhyggelig lægelig kontrol på et hospital. Patienter bør overvåges nøje under infusionen og i et stykke tid efter afslutningen af infusionen, indtil patienten er stabil. Nøje overensstemmelse med den anbefalede dosis og infusionstid kan nedsætte forekomsten og sværhedsgraden af IAR'er. Desuden kan nedsættelse af infusionshastigheden minimere mange af disse IAR'er. Præmedicinering med antipyretika, kortikosteroider og/eller antihistaminer kan nedsætte både forekomsten og sværhedsgraden af disse reaktioner.

[...]

- Punkt 4.8

Følgende bivirkninger bør tilføjes under SOC'en "Lever og galdeveje" med frekvenser som angivet nedenfor:

-Forhøjede transaminaser*: almindelig

- Hepatocellulær skade, hepatotoksicitet, leversvigt*: ikke almindelig

Desuden bør følgende ændringer tilføjes:

Skematisk oversigt over bivirkninger

Bivirkninger observeret i kliniske forsøg og bivirkninger rapporteret efter markedsføring er anført nedenfor.

Bivirkningsfrekvens er defineret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $<1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$); meget sjælden ($<1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkninger fra et fransk multicenter post-marketing surveillance studie **er også inkluderet i tabellen nedenfor.**

Fra juni 1997 til marts 1998 deltog 18 franske transplantationscentre i det franske multicenter post-marketing surveillance studie-00PTF0.

Der deltog i alt 240 patienter i denne prospektive observationskohorte i en enkelt gruppe. Alle patienterne fik Thymoglobuline som profylakse mod akut afstødning i forbindelse med nyretransplantation.

Sikkerhedsdataene i tabellen repræsenterer alle de bivirkninger, der er rapporteret i studiet, uanset deres sammenhæng med Thymoglobuline.

<u>Bivirkninger rapporteret i kliniske forsøg og efter markedsføring, som vurderes at være relateret til Thymoglobuline,</u>	
<u>Blod og lymfesystem</u>	<u>Meget almindelig: Lymfopeni, neutropeni, trombocytopeni</u> <u>Almindelig: Febril neutropeni</u>
<u>Mave-tarm-kanalen</u>	<u>Almindelig: Diarré, dysfagi, kvalme, opkastning</u>
<u>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</u>	<u>Meget almindelig: Feber</u> <u>Almindelig: Kulderystelser</u> <u>Ikke almindelige: Infusionsrelaterede reaktioner (infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er))*</u>
<u>Lever og galdeveje</u>	<u>Almindelig: Forhøjede transaminaser*</u> <u>Ikke almindelig: Hepatocellulær skade, hepatotoksicitet, leversvigt*</u>
<u>Immunsystemet</u>	<u>Ikke almindelig: Serumsyge*, cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)*, anafylaktisk reaktion</u>
<u>Infektioner og parasitære sygdomme</u>	<u>Meget almindelig: Infektion (herunder</u>

	<u>reaktivering af infektion)</u> <u>Almindelig: Sepsis</u>
<u>Knogler, led, muskler og bindevæv</u>	<u>Almindelig: Myalgi</u>
<u>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polyper)</u>	<u>Almindelig: Malignitet, lymfomer (som kan være viralt medierede), ondartede neoplasmer (solide tumorer)</u> <u>Ikke almindelig: Lymfoproliferativ sygdom</u>
<u>Luftveje, thorax og mediastinum</u>	<u>Almindelig: Dyspnø</u>
<u>Hud og subkutane væv</u>	<u>Almindelig: Pruritus, udslæt</u>
<u>Vaskulære sygdomme</u>	<u>Almindelig: Hypotension</u>

* = se nedenfor

<u>Blod og lymfesystem</u>
Meget almindelig*: Lymfopeni, neutropeni, trombocytopeni
<u>Mave-tarm-kanalen</u>
Almindelig*: Diare, dysfagi, kvalme, opkastninger
<u>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</u>
Meget almindelig: Feber
Almindelig: Rystelser
<u>Immunsystemet</u>
Almindelig: Serumsyge
<u>Infektioner og parasitære sygdomme</u>
Meget almindelig: Infektion
<u>Knogler, led, muskler og bindevæv</u>
Almindelig: Myalgi
<u>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)</u>
Almindelig: Malignitet
<u>Luftveje, thorax og medistianum</u>
Almindelig: Dyspnø
<u>Hud og subkutane væv</u>
Almindelig: Pruritus, udslæt
<u>Vaskulære sygdomme</u>
Almindelig: Hypotension

* Almindelig ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

** Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Bivirkninger, som er blevet diskuteret i andre afsnit i dette dokument er anført ifølge klinisk lidelse nedenfor. Fordi disse bivirkninger er rapporteret efter markedsføring, er de faktiske hyppigheder ikke kendt.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der kan forekomme IAR efter indgift af Thymoglobuline allerede ved den første eller anden infusion i et enkelt forløb med Thymoglobuline. De kliniske manifestationer af IAR har omfattet nogle af følgende tegn og symptomer: feber, kulderystelser, dyspnø, kvalme/opkastninger, diare, hypotension eller hypertension, utilpashed, udslæt, urticaria og/eller hovedpine. IAR pga. Thymoglobuline er normalt milde og forbigående og kan afhjælpes med nedsat infusionshastighed og/eller med medicin (se pkt. 4.4). ~~Forbigående reversible stigninger i transaminaser uden kliniske tegn eller symptomer er også blevet rapporteret under Thymoglobuline administration.~~ Der er rapporteret om alvorlige, og i meget sjældne tilfælde dødelige, anafylaktiske reaktioner (se pkt. 4.4). Den dødelige udgang forekom hos patienter, som ikke fik adrenalin under hændelsen.

[...]

Lever og galdeveje

Forbigående reversible transaminasestigninger uden kliniske tegn eller symptomer er også blevet rapporteret under administration af Thymoglobuline.

Tilfælde af leversvigt er blevet rapporteret sekundært til allergisk hepatitis og reaktivering af hepatitis hos patienter med hæmatologisk sygdom og/eller stamcelletransplantation som underliggende faktorer.

Ændringer der skal indgå i de relevante afsnit af indlægssedlen

- Punkt 2

Advarsler og forsigtighedsregler

Under behandling med Thymoglobuline vil din læge foretage regelmæssige blodprøver og andre tests for at undersøge dit helbred. Den måde, hvorpå medicinen virker, kan påvirke dit blod og andre organer.

- Punkt 4

Almindelige bivirkninger (forekommer hos flere end 1 ud af 100 patienter):

[...]

- **Stigning af visse leverenzzymer i dit blod**

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos flere end 1 ud af 1000 patienter):

- **Leverskade (leversvigt)**

Bilag III

Tidsplan for implementering

Tidsplan for implementering af denne aftale

Vedtagelse af CMDh aftale:	CMDh-møde i juli
Indsendelse af oversættelser af bilag til nationale kompetente myndigheder:	5. september 2015
Implementering af aftalen i medlemsstaterne (indsendelse af variation af indehaveren af markedsføringstilladelsen):	4. november 2015

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts der PSURs für Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin vom Kaninchen (Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) lauten die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen wie folgt:

Auf der Grundlage kumulativer Evidenz aus Untersuchungen nach der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin vom Kaninchen (Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) und einem erhöhten Risiko für Lebererkrankungen, einschließlich erhöhter Transaminasen und hepatozellulärer Schädigung, Lebertoxizität und Leberversagen, identifiziert. Daher sollten diese Nebenwirkungen in den Produktinformationen aufgeführt sein. Zusätzlich wurde die derzeitige allgemeine Aussage über die Notwendigkeit, Thrombozyten und Gerinnungsparameter zu überwachen, als nicht ausreichend angesehen, um auf das erhöhte Risiko von Gerinnungsstörungen bei Anwendung bei Patienten mit Lebererkrankungen hinzuweisen; daher sollte ein deutlicherer Warnhinweis in der Produktinformation ergänzt werden.

Um übersichtliche und leicht zugängliche Informationen entsprechend der Leitlinie der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) zur Verfügung zu stellen, sollten darüber hinaus alle Nebenwirkungen in einer einzelnen Tabelle (oder als strukturierte Auflistung) mit ihren jeweiligen Häufigkeiten dargestellt werden.

Weiterhin soll die korrekte Bezeichnung der Darreichungsform „Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung“ in den Produktinformationen der Mitgliedsländer umgesetzt werden, in denen die Darreichungsform „Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“ dargestellt ist, um Verwechslungen mit der vorhandenen alternativen Darreichungsform „Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“ zu vermeiden.

Daher betrachtet der PRAC, angesichts der verfügbaren Daten, Änderungen an der Produktinformation von Arzneimitteln, die Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin vom Kaninchen (Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) enthalten, als gerechtfertigt.

Die CMDh stimmt mit den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC überein.

Gründe für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin vom Kaninchen (Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die den Wirkstoff Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin vom Kaninchen (Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, positiv ist.

Die CMDh ist zu der Auffassung gelangt, dass die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die dieser PSUR-Einzel-Bewertung unterliegen, zu ändern ist. Sofern weitere Arzneimittel, die Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin vom Kaninchen (Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) enthalten, derzeit oder zukünftig innerhalb der Europäischen Union zugelassen werden, empfiehlt die CMDh, die Bedingungen dieser Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittel

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 00PTF0 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>	<u>Häufig: Myalgie</u>
<u>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</u>	<u>Häufig: Malignom, Lymphome (möglicherweise viral vermittelt), bösartige Neubildungen (solide Tumore)</u> <u>gelegentlich: lymphoproliferative Erkrankung</u>
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>	<u>Häufig: Dyspnoe</u>
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>	<u>Häufig: Pruritus, Ausschlag</u>
<u>Gefäßerkrankungen</u>	<u>Häufig: 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)**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Änderungen

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Verabschiedung der Vereinbarung durch die CMDh:	CMDh Meeting Juli 2015
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die nationalen Behörden:	5. September 2015
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedsländer (Einreichung einer Variation durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	4. November 2015

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά συμπεράσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των
αδειών εμπορικής κυκλοφορίας**

Επιστημονικά συμπεράσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με τις PSUR για το αντίσωμα κονίκλου έναντι των ανθρώπινων θυμοκυττάρων (κόνις για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση), τα επιστημονικά συμπεράσματα έχουν ως εξής:

Με βάση συσσωρευμένα στοιχεία από μετεγκριτικές πηγές, εντοπίστηκε μία αιτιολογική σχέση ανάμεσα στη χρήση του αντισώματος κονίκλου έναντι των ανθρώπινων θυμοκυττάρων (κόνις για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση) και στην αύξηση του κινδύνου ηπατικών διαταραχών, που περιλαμβάνουν αύξηση των τρανσαμινασών και ηπατοκυτταρική βλάβη, ηπατοτοξικότητα και ηπατική ανεπάρκεια. Για το λόγο αυτό, αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις του φαρμάκου θα πρέπει να συμπεριληφθούν στις πληροφορίες του προϊόντος. Επιπλέον, η τρέχουσα γενική δήλωση σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης των αιμοπεταλίων και των παραμέτρων της πήξης δεν θεωρήθηκε επαρκής για την αντιμετώπιση του αυξημένου κινδύνου εκδήλωσης διαταραχών της πήξης κατά τη χρήση σε ηπατική νόσο και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να προστεθεί μία πιο ρητή προειδοποίηση στις πληροφορίες του προϊόντος.

Επιπλέον, προκειμένου να παρέχονται σαφείς και εύκολα προσβάσιμες πληροφορίες σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (SmPC), θα πρέπει να υπάρχει ένας πίνακας (ή δομημένος κατάλογος) που θα αναφέρει όλες τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις με την αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας.

Επίσης, θα πρέπει να αναφέρεται η ορθή φαρμακοτεχνική μορφή που είναι «κόνις για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση» στις Πληροφορίες του Προϊόντος σε εκείνα τα Κράτη-Μέλη στα οποία αναφέρεται ως «κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση» προς αποφυγή σύγχυσης με την υφιστάμενη εναλλακτική φαρμακοτεχνική μορφή του «πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση».

Συνεπώς, υπό το πρίσμα των διαθέσιμων δεδομένων, η PRAC θεώρησε ότι ήταν απαραίτητες αλλαγές στις πληροφορίες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αντίσωμα κονίκλου έναντι των ανθρώπινων θυμοκυττάρων (κόνις για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση).

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι που συνιστούν την τροποποίηση των όρων των Αδειών Κυκλοφορίας

Βάσει των επιστημονικών συμπερασμάτων για το αντίσωμα κονίκλου έναντι των ανθρώπινων θυμοκυττάρων (κόνις για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση), η CMDh είναι της άποψης ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τη δραστική ουσία αντίσωμα κονίκλου έναντι των ανθρώπινων θυμοκυττάρων (κόνις για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση) είναι ευνοϊκή με την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh θεωρεί ότι οι άδειες εμπορικής κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο αυτής της αξιολόγησης PSUR θα πρέπει να τροποποιηθούν. *Στο βαθμό που και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αντίσωμα κονίκλου έναντι των ανθρώπινων θυμοκυττάρων (κόνις για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση) διαθέτουν αυτή τη στιγμή άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή μελλοντικά θα υπόκεινται σε διαδικασίες έγκρισης στην ΕΕ, η CMDh συνιστά να τροποποιηθούν και αυτές οι άδειες εμπορικής κυκλοφορίας αντιστοίχως.*

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εθνικά εγκεκριμένων
φαρμακευτικών προϊόντων**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις σχετικές παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 3. Φαρμακοτεχνική μορφή

Το παρακάτω κείμενο θα πρέπει να διορθωθεί αναλόγως:

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

- Παράγραφος 4.4

Θα πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη προειδοποίηση:

Ηπατικές νόσοι

Το Thymoglobuline πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ηπατικές νόσους καθώς οι υφιστάμενες διαταραχές της πήξης ενδέχεται να επιδεινωθούν. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των αιμοπεταλίων και των παραμέτρων της πήξης.

[...]

Το Thymoglobuline πρέπει να χρησιμοποιείται υπό αυστηρή ιατρική επίβλεψη σε νοσοκομειακό περιβάλλον. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για μία χρονική περίοδο μετά το τέλος της έγχυσης έως ότου ο ασθενής σταθεροποιηθεί. Η στενή συμμόρφωση με τη συνιστώμενη δοσολογία και το χρόνο έγχυσης μπορεί να ελαττώσει την επίπτωση και τη σοβαρότητα των ΙΑΡ. Επιπρόσθετα, η μείωση του ρυθμού έγχυσης μπορεί να ελαχιστοποιήσει πολλές από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η εκ των προτέρων αγωγή με αντιπυρετικά, κορτικοστεροειδή ή/και αντιισταμινικά μπορεί να ελαττώσει τόσο την επίπτωση όσο και τη σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

[...]

- Παράγραφος 4.8

Στην κατηγορία «Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων» θα πρέπει να προστεθούν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες με τις συχνότητες που αναφέρονται ακολούθως:

-Αυξημένες τρανσαμινάσες*: συχνές

- Ηπατοκυτταρική βλάβη, ηπατοτοξικότητα, ηπατική ανεπάρκεια*: όχι συχνές

Επιπλέον, θα πρέπει να συμπεριληφθούν οι παρακάτω αλλαγές:

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες και αναφέρθηκαν μετεγκριτικά αναφέρονται παρακάτω.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίστηκε με χρήση της ακόλουθης συνθήκης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την Γαλλική πολυκεντρική μελέτη παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά **περιλαμβάνονται επίσης στον παρακάτω πίνακα.** Από τον Ιούνιο του 1997 έως τον Μάρτιο του 1998, 18 κέντρα μεταμόσχευσης στη Γαλλία συμμετείχαν στη Γαλλική πολυκεντρική μελέτη παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά (OORTFO).

Ένα σύνολο 240 ασθενών συμμετείχαν σε αυτήν την προοπτική μελέτη κοόρτης, παρατήρησης, μονού σκέλους. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν Thymoglobuline ως προφύλαξη για οξεία απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος.

Τα δεδομένα ασφαλείας στον πίνακα αντιπροσωπεύουν όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη μελέτη ανεξάρτητα από τη σχέση με το Thymoglobuline.

<u>Ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρείται ότι σχετίζονται με το Thymoglobulin, οι οποίες αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες και μετά την εμπορική κυκλοφορία</u>	
<u>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</u>	<u>Πολύ συχνές: Λεμφοπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία</u> <u>Συχνές: Εμπύρετη ουδετεροπενία</u>
<u>Διαταραχές του γαστρεντερικού</u>	<u>Συχνές: Διάρροια, δυσφαγία, ναυτία, έμετος</u>
<u>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</u>	<u>Πολύ συχνές: Πυρετός</u> <u>Συχνές: Ρίγη</u> <u>Όχι συχνές: Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IAR)*</u>
<u>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</u>	<u>Συχνές: Αυξημένες τρανσαμινάσες*</u> <u>Όχι συχνές: Ηπατοκυτταρική βλάβη, ηπατοτοξικότητα, ηπατική ανεπάρκεια*</u>
<u>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</u>	<u>Όχι συχνές: Ορονοσία*, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS)*, αναφυλακτική αντίδραση</u>
<u>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</u>	<u>Πολύ συχνές: Λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης της επανενεργοποίησης της λοίμωξης)</u> <u>Συχνές: Σηψαιμία</u>
<u>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος</u>	<u>Συχνές: Μυαλγία</u>

<u>και του συνδετικού ιστού</u>	
<u>Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (συμπεριλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</u>	<u>Συχνά: Κακοήθεια, λεμφώματα (τα οποία ενδέχεται να επάγονται από ιούς), κακοήγη νεοπλάσματα (συμπαγείς όγκοι)</u> <u>Όχι συχνά: Λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή</u>
<u>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</u>	<u>Συχνές: Δύσπνοια</u>
<u>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</u>	<u>Συχνές: Κνησμός, εξάνθημα</u>
<u>Αγγειακές διαταραχές</u>	<u>Συχνές: Υπόταση</u>

***= βλέπε παρακάτω**

Αιματολογικές διαταραχές και διαταραχές λεμφικού συστήματος
Πολύ συχνές ⁺⁺ : Λεμφοπενία, ουδετεροπενία, θρομβοκυττοπενία
Γαστρεντερικές διαταραχές
Συχνές ⁺ : Διάρροια, δυσφαγία, ναυτία, έμετος
Γενικές διαταραχές και παθήσεις θέσης χορήγησης
Πολύ συχνές: Πυρετός
Συχνές: Ρίγη
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος
Συχνές: Ορονοσία
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις
Πολύ συχνές: Λοίμωξη
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού
Συχνές: Μυαλγία
Καλοήγη, κακοήγη και απροσδιόριστα νεοπλάσματα (συμπεριλαμβανομένων κύστεων και πολυπόδων)
Συχνές: Κακοήθεια
Αναπνευστικές διαταραχές και διαταραχές θώρακα και μεσοθωρακίου
Συχνές: Δύσπνοια
Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού
Συχνές: Κνησμός, εξάνθημα
Αγγειακές διαταραχές
Συχνές: Υπόταση

* Συχνές : (>1/100 έως <1/10)

** Πολύ συχνές (>1/10)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες έχουν συζητηθεί σε άλλες παραγράφους αυτού του εγγράφου αναφέρονται ανά κλινική διαταραχή παρακάτω. Επειδή αυτά τα συμβάντα προέρχονται από την επιτήρηση μετά την εμπορική κυκλοφορία, οι πραγματικές τους συχνότητες δεν είναι γνωστές.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις μπορεί να προκύψουν μετά τη χορήγηση Thymoglobuline και μπορεί να συμβούν κατά την πρώτη ή τη δεύτερη έγχυση . Οι κλινικές εκδηλώσεις των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων περιλαμβάνουν μερικά από τα παρακάτω σημεία και συμπτώματα: πυρετό,

ανατριχίλες/ρίγη, δύσπνοια, ναυτία/έμετο, διάρροια, υπόταση ή υπέρταση, αδιαθεσία, εξάνθημα κνίδωση ή/και πονοκέφαλο. Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις με το Thymoglobuline συνήθως είναι ήπιες και παροδικές και αντιμετωπίζονται με μείωση των ρυθμών έγχυσης ή/και άλλα φάρμακα. ~~Κατά τη χορήγηση του Thymoglobuline έχουν αναφερθεί επίσης παροδικές αναστρέψιμες αυξήσεις στα επίπεδα των τρανσαμινασών χωρίς κλινικά σημεία ή συμπτώματα.~~ Έχουν αναφερθεί σοβαρές και σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μοιραίες αναφυλακτικές αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4). Οι θάνατοι προέκυψαν σε ασθενείς που δεν έλαβαν αδρεναλίνη κατά το συμβάν.

[...]

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Κατά τη χορήγηση του Thymoglobuline έχουν αναφερθεί επίσης παροδικές αναστρέψιμες αυξήσεις στα επίπεδα των τρανσαμινασών χωρίς κλινικά σημεία ή συμπτώματα.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας δευτεροπαθώς σε αλλεργική ηπατίτιδα και επανενεργοποίησης ηπατίτιδας σε ασθενείς με αιματολογική νόσο και/ή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ως συγχυτικοί παράγοντες.

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις σχετικές παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 2

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Κατά τη θεραπεία με το Thymoglobulin, ο γιατρός σας θα πραγματοποιεί τακτικές εξετάσεις αίματος και άλλες εξετάσεις προκειμένου να παρακολουθεί την υγεία σας. Λόγω του τρόπου που δρα αυτό το φάρμακο, θα μπορούσε να επηρεάσει το αίμα σας και άλλα όργανά σας.

- Παράγραφος 4

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 100 άτομα):

[...]

- **Αύξηση κάποιων ηπατικών ενζύμων στο αίμα σας**

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 1.000 άτομα):

- **Ηπατική βλάβη (ηπατική ανεπάρκεια)**

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας θέσης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Υιοθέτηση της συμφωνίας της CMDh:	Συνάντηση CMDh τον Ιούλιο
Διαβίβαση στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές των μεταφράσεων των παραρτημάτων για τη συμφωνία:	5 Σεπτεμβρίου 2015
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη-Μέλη (υποβολή της τροποποίησης τύπου IA _{IN} από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	4 Νοεμβρίου 2015

Annex I

Scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the marketing authorisations

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for rabbit anti-human thymocyte (powder for solution for infusion), the scientific conclusions are as follows:

Based on cumulative evidence from post-marketing sources a causal association was identified between the use of rabbit anti-human thymocyte (powder for solution for infusion) and an increased risk of hepatic disorders, including transaminases increased and hepatocellular injury, hepatotoxicity, and hepatic failure. Therefore these adverse drug reactions should be included in the product information. In addition, the current general statement on the need to monitor thrombocytes and coagulation parameters was not considered sufficient to address the elevated risk of clotting disorders for the use in hepatic disease, therefore a stronger warning should be added in the product information.

Additionally, in order to provide clear and readily accessible information according to the Guideline on Summary Product Characteristics (SmPC) a single table (or structured listing) should list all adverse reactions with their respective frequency category.

Moreover the correct pharmaceutical form “powder for solution for infusion” should be implemented in the Product Information in those Member States where it is presented as “powder for concentrate for solution for infusion” to avoid confusion with the existing alternative pharmaceutical form “concentrate for solution for infusion”.

Therefore, in view of available data, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing rabbit anti-human thymocyte (powder for solution for infusion) were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisations

On the basis of the scientific conclusions for rabbit anti-human thymocyte (powder for solution for infusion) the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal products containing the active substance rabbit anti-human thymocyte (powder for solution for infusion) is favourable subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisations of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing rabbit anti-human thymocyte (powder for solution for infusion) are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal products

Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics

- Section 3. Pharmaceutical form

The following text should be corrected as necessary:

Powder ~~for concentrate~~ for solution for infusion”.

- Section 4.4

Warning should be added as follows:

Hepatic diseases

Thymoglobulin has to be administered with special caution in patients with hepatic diseases as pre-existing clotting disorders may aggravate. Careful monitoring of thrombocytes and coagulation parameters is recommended.

[...]

Thymoglobuline should be used under strict medical supervision in a hospital setting. Patients should be carefully monitored during the infusion and for a period of time following the end of the infusion until the patient is stable. Close compliance with the recommended dosage and infusion time may reduce the incidence and severity of IARs. Additionally, reducing the infusion rate may minimize many of these adverse reactions. Premedication with antipyretics, corticosteroids, and/or antihistamines may decrease both the incidence and severity of these adverse reactions.

[...]

- Section 4.8

The following adverse reactions should be added under the SOC Hepatobiliary disorders with the frequencies as indicated below:

-Transaminases increased*: common

- Hepatocellular injury, hepatotoxicity, hepatic failure*: uncommon

In addition the following changes should be included:

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions observed in clinical studies and reported in post-marketing experience are detailed below.

Adverse reactions frequency is defined using the following convention: Very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$

to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data).

Adverse events from French Multi-centre Post-marketing Surveillance Study are also included in the table below.

From June 1997 to March 1998, 18 French transplantation centres participated in the French Multicentre Post-marketing Surveillance Study-00PTF0.

A total of 240 patients participated in this prospective, single arm, observational cohort study. All patients received Thymoglobuline as prophylaxis of acute rejection for renal transplant.

~~The safety data in the table represent all adverse events reported in the study regardless of relationship to Thymoglobuline.~~

<u>Adverse reactions considered to be related to Thymoglobulin reported in clinical trials and post-marketing</u>	
<u>Blood and lymphatic system disorders</u>	<u>Very common: lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia</u> <u>Common: febrile neutropenia</u>
<u>Gastrointestinal disorders</u>	<u>Common: Diarrhoea, dysphagia, nausea, vomiting</u>
<u>General disorders and administrative site conditions</u>	<u>Very common: Fever</u> <u>Common: Shivering</u> <u>Uncommon: infusion related reactions (infusion associated reactions (IARs)) *</u>
<u>Hepatobiliary disorders</u>	<u>Common: transaminases increased *</u> <u>Uncommon: hepatocellular injury, hepatotoxicity, hepatic failure *</u>
<u>Immune system disorders</u>	<u>Uncommon: Serum sickness*, cytokine release syndrome (CRS) *, anaphylactic reaction</u>
<u>Infections and infestations</u>	<u>Very common: Infection (including reactivation of infection)</u> <u>Common: Sepsis</u>
<u>Musculoskeletal and connective tissue disorders</u>	<u>Common: Myalgia</u>
<u>Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)</u>	<u>Common: Malignancy, lymphomas (which may be virally mediated), neoplasms</u>

	<u>malignant (solid tumors)</u> <u>Uncommon: lymphoproliferative disorder</u>
<u>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</u>	<u>Common: Dyspnoea</u>
<u>Skin and subcutaneous tissue disorder</u>	<u>Common: Pruritus, rash</u>
<u>Vascular disorder</u>	<u>Common: Hypotension</u>

* = see below

Blood and lymphatic system disorders
Very common^{**}: lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia
Gastrointestinal disorders
Common[*]: Diarrhoea, dysphagia, nausea, vomiting
General disorders and administrative site conditions
Very common: Fever
Common: Shivering
Immune system disorders
Common: Serum sickness
Infections and infestations
Very common: Infection
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Common: Myalgia
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)
Common: Malignancy
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Common: Dyspnoea
Skin and subcutaneous tissue disorder
Common: Pruritus, rash
Vascular disorder
Common: Hypotension

~~* Common : ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)~~

~~** Very common ($\geq 1/10$)~~

~~Undesirable effects which have been discussed in other sections of this document are listed per clinical disorder below. Because these events are from post marketing surveillance, their true frequencies are not known.~~

Description of selected adverse reactions

Infusion-associated reactions (IAR) may occur following the administration of Thymoglobuline and may occur as soon as the first or second dose. Clinical manifestations of IARs have included some of the following signs and symptoms: fever, chills/rigors, dyspnoea, nausea/vomiting, diarrhoea, hypotension or hypertension, malaise, rash, urticaria, and/or headache. IARs with Thymoglobuline are usually mild and transient and are managed with reduced infusion rates and/or medications. ~~Transient reversible elevations in transaminases without any clinical signs or symptoms have also been reported during Thymoglobuline administration.~~ Serious and in very rare instances, fatal anaphylactic reactions have been reported (See section 4.4). These fatal reactions occurred in patients who did not receive adrenaline during the event.

[...]

Hepatobiliary disorders

Transient reversible elevations in transaminases without any clinical signs or symptoms have also been reported during Thymoglobuline administration.

Cases of hepatic failure have been reported secondary to allergic hepatitis and reactivation of hepatitis in patients with hematologic disease and/or stem cell transplant as confounding factors.

Amendments to be included in the relevant sections of the Package Leaflet

- Section 2

Warning and precautions

During treatment with Thymoglobulin, your doctor will carry out regular blood tests and other tests to monitor your health. Because of the way this medicine works, it could affect your blood and other organs.

- Section 4

Common side effects (may affect more than 1 in 100 people):

[...]

- **Increase in some liver enzymes in your blood**

Uncommon side effects (may affect more than 1 in 1,000 people):

- **Liver injury (liver failure)**

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	July CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	5 September 2015
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	4 November 2015

Anexo I

Conclusiones científicas del CMDh y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPSS) para los antitímocitos humanos de conejo (polvo para perfusión), las conclusiones científicas son las siguientes:

De acuerdo a la evidencia acumulada de los estudios poscomercialización se ha identificado una asociación causal entre el uso de antitímocitos humanos de conejo (polvo para solución para perfusión) y un aumento del riesgo de trastornos hepáticos que incluyen aumento de transaminasas, daño hepatocelular, hepatotoxicidad e insuficiencia hepática. Por lo tanto estas reacciones adversas se deben incluir en la información del producto. Asimismo, la información actual sobre la necesidad de monitorizar el nivel de trombocitos y de los parámetros de la coagulación, no se considera suficiente para abordar el riesgo elevado de trastornos de la coagulación para el uso de estos medicamentos en pacientes con enfermedad hepática, por lo tanto se debe añadir un advertencia en la información del producto.

Además, para facilitar una información clara y legible de acuerdo con la directriz sobre el Resumen de las Características del Producto, una tabla única (o lista estructurada) debe incluir todas las reacciones adversas con su respectiva categoría de frecuencia.

Asimismo se debe implementar una corrección de la forma farmacéutica “polvo para solución para perfusión” en la Información del producto en aquellos Estado Miembros donde se presente como “polvo para concentrado para solución para perfusión”.

Por lo tanto, en vista de los datos disponibles, el PRAC considera que los cambios en la información de los medicamentos que contienen antitímocitos humanos de conejo (polvo para solución para perfusión), están justificados.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para los antitímocitos humanos de conejo (polvo para perfusión), el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el principio activo antitímocitos humanos de conejo (polvo para perfusión) es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen antitímocitos humanos de conejo (polvo para perfusión) y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

**Modificaciones a la información del producto para los medicamentos
autorizados por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o del Resumen de las Características del Producto

- Sección 3. Forma farmacéutica

El siguiente texto debe corregirse cuando sea necesario:

“Polvo ~~para concentrado~~ para solución para perfusión”.

- Sección 4.4

Se debe añadir la siguiente advertencia:

Enfermedades hepáticas

Timoglobulina se debe administrar con especial precaución en pacientes con enfermedades hepáticas ya que se pueden agravar trastornos hepáticos pre-existent. Se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles de trombocitos y los parámetros de la coagulación.

[...]

Timoglobulina se debe utilizar bajo estricta supervisión médica en un hospital. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes durante la perfusión y durante un periodo de tiempo tras la perfusión hasta que el paciente se encuentre estable. El cumplimiento con la dosis recomendada y el tiempo de perfusión puede reducir la incidencia y la gravedad de reacciones asociadas a la perfusión (RAPs). Asimismo la reducción de la velocidad de perfusión puede minimizar muchas de estas reacciones adversas. La premedicación con antipiréticos, corticosteroides, y/o antihistamínicos puede reducir la incidencia y la gravedad de estas reacciones adversas.

[...]

- Sección 4.8

Las siguientes reacciones adversas se deben añadir bajo el sistema de clasificación de órganos (SOC) de trastornos hepatobiliares con las frecuencias que se indican a continuación:

- Aumento de transaminasas*: frecuente

- Daño hepatocelular, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática*: poco frecuente

Además se deben incluir los siguientes cambios:

Tabla de reacciones adversas

A continuación se detallan las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización.

La frecuencia de reacciones adversas se define utilizando la siguiente clasificación:
Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas del estudio Multicéntrico Francés de vigilancia poscomercialización se incluyen también en la siguiente tabla.

Desde junio de 1997 hasta marzo de 1998, 18 centros de trasplante franceses participaron en el estudio multicéntrico francés de vigilancia poscomercialización (00PTF0).

Un total de 240 pacientes participaron en este estudio de cohortes prospectivo y de un solo brazo. Todos los pacientes recibieron Timoglobulina como profilaxis del rechazo agudo del trasplante renal.

Los datos de seguridad de la tabla representan todas las reacciones adversas notificadas en el estudio, independientemente de la relación con Timoglobulina.

<u>Reacciones adversas que se consideran relacionadas con Timoglobulina identificadas en ensayos clínicos y poscomercialización</u>	
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	<u>Muy frecuentes: linfopenia, neutropenia, trombocitopenia</u> <u>Frecuente: neutropenia febril</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Frecuentes: diarrea, disfagia, náuseas, vómitos</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	<u>Muy frecuente: fiebre</u> <u>Frecuente: escalofríos</u> <u>Poco frecuentes: reacciones asociadas a la perfusión (reacciones asociadas a la perfusión (RAPs)) *</u>
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	<u>Frecuentes: aumento de transaminasas *</u> <u>Poco frecuentes: daño hepatocelular, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática *</u>
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	<u>Poco frecuentes: enfermedad del suero *, síndrome de liberación de citoquinas (SLC) *, reacción anafiláctica</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	<u>Muy frecuentes: infección (que incluye reactivación de la infección)</u> <u>Frecuentes: sepsis</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del</u>	<u>Frecuentes: mialgia</u>

<u>tejido conjuntivo</u>	
<u>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</u>	Frecuentes: <u>cáncer, linfomas (que pueden ser mediados por virus), neoplasmas malignos (tumores sólidos)</u> Poco frecuentes: <u>trastornos linfoproliferativos</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	Frecuentes: <u>disnea</u>
<u>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</u>	Frecuentes: <u>prurito, rash</u>
<u>Trastorno vascular</u>	Frecuente: <u>hipotensión</u>

* = ver a continuación

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Muy frecuentes*: linfopenia, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: diarrea, disfagia, náuseas, vómitos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Muy frecuentes: Fiebre
Frecuentes: escalofríos
Trastornos del sistema inmunológico
Frecuentes: enfermedad del suero
Infecciones e infestaciones
Muy frecuentes: infección
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Frecuente: mialgia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)
Frecuentes: neoplasia maligna
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuentes: disnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: prurito, erupción
Trastornos vasculares
Frecuentes: hipotensión

* Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

** Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Efectos adversos que se han descrito en otras secciones de este documento se ordenan por trastorno clínico a continuación. Porque en estos eventos de vigilancia posterior a la comercialización, su verdadera frecuencia es desconocida.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se pueden producir reacciones asociadas a la perfusión (RAPs) tras la administración de Timoglobulina y ocurrir tras la primera o segunda dosis del medicamento. Las manifestaciones clínicas de las (RAPs) han incluido algunos de los siguientes signos y síntomas: fiebre, escalofríos/temblores, disnea, náuseas/vómitos, diarrea, hipotensión o hipertensión, malestar, rash, urticaria y/o cefalea. Las RAPs de Timoglobulina suelen ser

leves y transitorias, y se tratan disminuyendo la velocidad de infusión y/o administrando medicación. ~~Durante la administración de Timoglobulina se han notificado elevaciones transitorias reversibles de transaminasas sin ningún síntoma o signo clínico.~~ Se han notificado reacciones anafilácticas graves y, en casos muy raros, mortales (ver sección 4.4). Estos casos mortales se produjeron en pacientes que no recibieron adrenalina durante la reacción.

[...]

Trastornos hepatobiliares

También se han notificado elevaciones transitorias y reversibles de transaminasas sin signos o síntomas clínicos durante la administración de Timoglobulina.

Se han notificados casos de insuficiencia hepática secundaria a hepatitis alérgica y reactivación de la hepatitis en pacientes con enfermedad hematológica y/o trasplante de células madre como factores de confusión.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto

- Sección 2

Advertencias y precauciones

Durante el tratamiento con Timoglobulina, su médico puede realizarle regularmente análisis de sangre u otros análisis para monitorizar su estado. Debido a la forma en que este medicamento actúa, puede afectar a su sangre u otros órganos.

- Sección 4

Efectos adversos frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 100 personas):

[...]

- **Aumento de las enzimas hepáticas en sangre**

Efectos adversos poco frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 1.000 personas):

- **Daño hepático (insuficiencia hepática)**

Annex III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh de Julio
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	5 Septiembre 2015
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	4 Noviembre 2015

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet küüliku anti-T-lümfotsüütse immunoglobuliini (infusioonilahuse pulber) perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Turustamisjärgsete koondandmete alusel leiti, et küüliku anti-T-lümfotsüütse immunoglobuliini (infusioonilahuse pulber) kasutamise ja maksakahjustuste, sh transaminaaside aktiivsuse tõusu ja maksarakkude kahjustuse, maksatoksilisuse ja maksapuudulikkuse tekkeohu vahel esineb põhjuslik seos. Seetõttu tuleb need kõrvaltoimed lisada ravimi omaduste kokkuvõttesse. Lisaks ei ole praegune üldsoovitus trombotsüütide ja hüübimisnäitajate jälgimise kohta piisav. Rõhutada tuleb hüübimishäirete suurenenud tekkeohtu maksahaiguste korral, mistõttu tuleb ravimi omaduste kokkuvõttesse lisada rangem hoiatus.

Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte koostamise juhendile tuleb lisaks esitada kõik kõrvaltoimed ühe tabelina (või süsteemse loeteluna) vastavate esinemissageduste kaupa, et teave oleks arusaadav ja kättesaadav.

Nendes liikmesriikides, kus ravimvorm on määratletud kui “infusioonilahusekontsentraadi pulber”, tuleb ravimi omaduste kokkuvõttes kasutada ravimvormi õiget nimetust, mis on “infusioonilahuse pulber”, et vältida eksitust olemasoleva ravimvormiga “infusioonilahuse kontsentraat”.

Olemasolevate andmete alusel oli ravimiohutuse riskihindamiskomitee seisukohal, et muudatused küüliku anti-T-lümfotsüütset immunoglobuliini (infusioonilahuse pulber) sisaldavate ravimite ravimiteabes on põhjendatud.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee teaduslike järeldustega.

Müügilubade tingimuste muutmise soovitusel alused

Küüliku anti-T-lümfotsüütse immunoglobuliini (infusioonilahuse pulber) käsitlevate teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainena küüliku anti-T-lümfotsüütset immunoglobuliini (infusioonilahuse pulber) sisaldavate ravimite kasu/riski suhe on soodne, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügilube tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügiluba ka teistele küüliku anti-T-lümfotsüütset immunoglobuliini (infusioonilahuse pulber) sisaldavatele ravimitele, soovib Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp teha ka nende müügilubades vastavad muudatused.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omavate ravimite ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte vastavates lõikudes:

- Lõik 3. Ravimvorm

Järgnev tekst tuleb parandada vastavalt:

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

- Lõik 4.4

Lisada alljärgnev hoiatus:

Maksahaigused

Tümoglobuliini manustamisel maksahaigusega patsientidele peab olema ettevaatlik, sest olemasolev hüübimishäire võib süveneda. Soovitatav on hoolikalt jälgida trombotsüütide arvu ja hüübimisnäitajaid.

[...]

Tümoglobuliini tuleb kasutada haiglas range arstliku järeelvalve all. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida infusiooni ajal ja pärast infusiooni lõppemist kuni patsiendi seisund on stabiilne. Infusiooniga seotud kõrvaltoimete esinemissageduse ja raskusastme vähendamiseks tuleb järgida soovitatud annust ja infusiooniaega. Lisaks võib infusioonikiiruse aeglustamine vähendada mitmete kõrvaltoimete teket. Ka premedikatsioon antipüreetikumidega, kortikosteroididega ja/või antihistamiinikumidega võib vähendada kõrvaltoimete esinemissagedust ja raskusastet.

[...]

- Lõik 4.8

Lisada alljärgnevad kõrvaltoimed alalõiku „Maksa ja sapiteede häired“ koos esinemissagedustega:

-Transaminaaside aktiivsuse suurenemine *: sage

- Maksarakkude kahjustus, maksatoksilisus, maksapuudulikkus *: aeg-ajalt

Lisaks tuleb lisada alljärgnevad muudatused:

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgselt teatatud kõrvaltoimed on loetletud allpool.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratud vastavalt konventsioonile järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimed Prantsusmaa turustamisjärgsest mitmekeskuselisest jälgimisuuringust **on lisatud allolevasse tabelisse.**

Ajavahemikus juuni 1997 kuni märts 1998 osalesid Prantsusmaa siirdekeskused turustamisjärgses mitmekeskuselises jälgimisuuringus 00PTF0.

Tegemist oli prospektiivse, ühe jälgimisrühmaga, kohort-uuringuga, milles osales kokku 240 patsienti. Kõikidele patsientidele manustati Thymoglobulin'i neerusiirdamise järgselt ägeda äratõukereaktsiooni ennetamiseks.

Tabelis esitatud ohutusandmed esitavad kõiki uuringus täheldatud kõrvaltoimeid, sõltumata sellest, kas neid seostati Thymoglobulin'iga.

<u>Thymoglobulin'iga seotud kõrvaltoimed, millest on teatatud kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgselt</u>	
<u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u>	<u>Väga sage: lümfopeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia</u> <u>Sage: febrilne neutropeenia</u>
<u>Seedetrakti häired</u>	<u>Sage: diarröa, düsfaagia, iiveldus, oksendamine</u>
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</u>	<u>Väga sage: palavik</u> <u>Sage: külmavärinad</u> <u>Aeg-ajalt: infusiooniga seotud reaktsioonid*</u>
<u>Maksa ja sapiteede häired</u>	<u>Sage: transaminaaside aktiivsuse tõus*</u> <u>Aeg-ajalt: maksarakkude kahjustus, maksatoksilisus, maksapuudulikkus*</u>
<u>Immuunsüsteemi häired</u>	<u>Aeg-ajalt: seerumtõbi*, tsütokiinimürgistus*, anafülaktiline reaktsioon</u>
<u>Infektsioonid ja infestatsioonid</u>	<u>Väga sage: infektsioon (sh infektsiooni taasteke)</u> <u>Sage: sepsis</u>
<u>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</u>	<u>Sage: müalgia</u>
<u>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)</u>	<u>Sage: pahaloomulised lümfoomid (võivad olla viirusliku päritoluga), pahaloomulised kasvaja (soliidtuumorid)</u> <u>Sage: lümfoproliferatiivne häire</u>
<u>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</u>	<u>Sage: düspnoe</u>
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</u>	<u>Sage: sügelus, lööve</u>

<u>Vaskulaarsed häired</u>	<u>Sage: hüpotensioon</u>
----------------------------	---------------------------

* = vt allpool

Vere ja lümfisüsteemi häired
Väga sage: lümfopeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired
Sage: düspnoe
Seedetrakti häired
Sage: diarröa, düsfaagia, iiveldus, oksendamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused
Sage: sügelus, lööve
Lihase skeleti ja sidekoe kahjustused
Sage: müalgia
Infektsioonid ja infestatsioonid
Väga sage: infektsioon
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)
Sage: pahaloomulised kasvaja
Vaskulaarsed häired
Sage: hüpotensioon
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid
Väga sage: palavik
Sage: külmavärinad
Immuunsüsteemi häired
Sage: seerumtõbi

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid võivad tekkida pärast Thymoglobuline'i manustamist ning juba pärast esimese või teise annuse manustamist. Infusiooniga seotud reaktsioonide kliinilised sümptomid on muuhulgas järgmised: palavik, külmavärinad, düspnoe, iiveldus/oksendamine, kõhulahtisus, hüpotensioon või hüpertensioon, jõuetus, lööve, urtikaaria ja/või peavalu. Thymoglobuline'i kasutamise korral esinenud infusiooniga seotud reaktsioonid on enamasti kerged ning mööduvad ja selle puhul piisab infusiooni kiiruse ja/või ravimite vähendamisest (vt lõiku 4.4). Teatatud on ka Thymoglobuline'i manustamise ajal tekkinud mööduvast transaminaaside aktiivsuse tõusust, mis kliiniliselt ei avaldunud. Kuid on teatatud ka rasketest ning väga harva letaalse lõppega anafülaktilistest reaktsioonidest (vt lõiku 4.4). Surmaga lõppenud juhtudel ei manustatud patsientidele reaktsiooni esinemise korral adrenaliini.

[...]

Maksa ja sapiteede häired

Thymoglobulin'i manustamise ajal teatati lühiajalisest pöörduvast transaminaaside aktiivsuse suurenemisest, millega ei kaasnenud kliinilisi nähte ega sümptomeid.
Patsientidel, kellel esines kaasuvalt hematoloogiline haigus ja/või kellele oli siirdatud tüvirakke, teatati maksapuudulikkuse juhtudest teiseselt allergilise hepatiidi ja hepatiidi ägenemise järgselt.

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe vastavates lõikudes

- Lõik 2

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Ravi ajal Thymoglobulin'iga määrab arst teile tavapäraseid vereanalüüse ja teisi uuringuid teie tervisliku seisundi jälgimiseks. Ravim võib mõjutada teie verd ja teisi organeid.

- Lõik 4

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 100-st):
[...]

- **Maksaensüümide aktiivsuse tõus**

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 1000-st):

- **Maksakahjustus (maksapuudulikkus)**

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi 2015 a. juuli koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	5. september 2015
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	4. november 2015

LIITE I

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTELUPUEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt kanin anti-ihmistymosyytti-immunoglobuliinia (infuusiokuiva-aine liuosta varten) koskevista määrääjain julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Perustuen markkinoille tulon jälkeen kertyneeseen kumulatiiviseen tietoon, syy-yhteys kanin anti-ihmistymosyytti-immunoglobuliinin (infuusiokuiva-aine liuosta varten) käytön ja suurentuneen maksahäiriöiden riskin, kuten transaminaasiarvojen nousun ja maksasoluvaurioiden, maksatoksisuuden ja maksan vajaatoiminnan, välillä tunnistettiin. Nämä haittavaikutukset on sen vuoksi lisättävä valmistetietoihin. Lisäksi, nykyisiä yleisluonteisia ohjeita trombosyyttiarvojen ja hyytymistekijöiden seurannasta pidettiin riittämättöminä osoittamaan verenhyytymishäiriöiden lisääntyntä riskiä maksasairauksien yhteydessä, joten vahvempi varoitus on lisättävä valmistetietoihin.

Valmisteyhteenvetojen ohjeistuksen mukaisen selkeän ja helposti saatavilla olevan tiedon takaamiseksi, kaikki haittavaikutukset ja niiden yleisyysluokitukset pitäisi listata taulukkoon (tai tehdä jäsennelty listaus).

Lisäksi oikea lääkekuoto "infuusiokuiva-aine liuosta varten" on lisättävä valmistetietoihin niissä jäsenvaltioissa, joissa se on "Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos", jotta välttyttäisiin sekaannuksilta vaihtoehtoisen farmaseuttisen muodon "infuusiokonsentraatti liuosta varten" kanssa.

Saatavissa olevat tiedot huomioon ottaen riskinarviointikomitea pitää kanin anti-ihmistymosyytti-immunoglobuliinia (infuusiokuiva-aine liuosta varten) sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietojen muutoksia aiheellisina.

Euroopan jäsenvaltioiden myyntilupien tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinaatioryhmä (CMDh) hyväksyy riskinarviointikomitean tekemät tieteelliset päätelmät.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Kanin anti-ihmistymosyytti-immunoglobuliinia (infuusiokuiva-aine liuosta varten) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että kanin anti-ihmistymosyytti-immunoglobuliinia (infuusiokuiva-aine liuosta varten) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on suotuisa edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tässä määräaikaisessa turvallisuuskatsauksessa arvioitujen valmisteiden myyntilupien ehtoja pitää muuttaa. CMDh suosittelee, että muidenkin kanin anti-ihmistymosyytti-immunoglobuliinia (infuusiokuiva-aine liuosta varten) sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien, jotka ovat voimassa Euroopan unionissa tai ovat tulossa myyntilupamenettelyyn Euroopan unionissa, ehtoja muutetaan vastaavasti.

LIITE II

KANSALLISEN MYYNTILUVAN SAANEIDEN LÄÄKEVALMISTEIDEN VALMISTETIETOIHIN TEHTÄVÄT MUUTOKSET

Valmisteyhteenvedon asianmukaisiin kohtiin sisällytettävät muutokset

- Kohta 3. Lääkemuoto

Seuraava teksti on korjattava tarvittaessa:

infuusiokuiva-aine konsentraattiliuosta varten

- Kohta 4.4

Seuraava varoitus on lisättävä:

Maksasairaudet

Thymoglobuline on annosteltava erityistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on maksasairaus, koska aiemmat veren hyytymishäiriöt voivat pahentua. Trombosyyttimäärän ja veren hyytymistekijöiden tarkkaa seurantaa suositellaan.

[...]

Thymoglobulinea saa käyttää vain tarkassa lääkärin valvonnassa sairaalaolosuhteissa. Potilaita on valvottava huolellisesti infuusion aikana ja infuusion jälkeen, kunnes potilaan tila on vakaa. Suositellun annoksen ja infuusioajan tarkka noudattaminen saattaa vähentää infuusioon liittyvien reaktioiden esiintyvyyttä ja vaikeutta. Lisäksi infuusionopeuden pienentäminen voi minimoida monia näistä haittavaikutuksista. Esilääkitys kuumelääkkeillä, kortikosteroideilla ja/tai antihistamiineilla voi vähentää sekä näiden haittavaikutusten esiintyvyyttä että vaikeutta.

[...]

- Kohta 4.8

Seuraavat haittavaikutukset ja niiden yleisyys on lisättävä "Maksa ja sappi" -elinluokituksen alle, kuten alla esitetään:

- Transaminaasiarvojen suureneminen*: yleinen

- Maksasolujen vauriot, maksatoksisuus, maksan vajaatoiminta*: melko harvinainen

Lisäksi seuraavat muutokset on lisättävä:

Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja markkinnoilletulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset on esitetty alla.

Haittavaikutusten yleisyydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$ $<$

1/1 000); hyvin harvinainen (< 1/10 000), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Myös ranskalaisessa myynnin aikaisessa monikeskus-seurantatutkimuksessa havaitut haittavaikutukset **on lisätty alla olevaan taulukkoon.**

Kesäkuusta 1997 maaliskuuhun 1998 18 ranskalaista elinsiirtokeskusta osallistui ranskalaiseen myynnin aikaiseen monikeskus-seurantatutkimukseen (French Multicenter Post-marketing Surveillance Study) – 00PTF0.

Tähän prospektiiviseen, yhdellä ryhmällä tehtyyn, havainnoivaan kohorttitutkimukseen osallistui yhteensä 240 potilasta. Kaikki potilaat saivat Thymoglobulina munuaissiirteen akuutin hyljinnän profylaksina.

Taulukon turvallisuustiedoissa on kaikki tutkimuksessa raportoidut haittavaikutukset riippumatta siitä, liittyvätkö ne Thymoglobuliiniin.

<u>Kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja markkinnoilletulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset, joiden on arvioitu liittyneen Thymoglobuline-valmisteeseen</u>	
<u>Veri ja imukudos</u>	<u>Hyvin yleinen: lymfopenia, neutropenia, trombosytopenia</u> <u>Yleinen: kuumeinen neutropenia</u>
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	<u>Yleinen: ripuli, nielemishäiriö, pahoinvointi, oksentelu</u>
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	<u>Hyvin yleinen: kuume</u> <u>Yleinen: vilunväristykset</u> <u>Melko harvinainen: infuusioon liittyvät reaktiot *</u>
<u>Maksa ja sappi</u>	<u>Yleinen: transaminaasiarvojen suureneminen *</u> <u>Melko harvinainen: maksasolujen vaurio, maksatoksisuus, maksan vajaatoiminta *</u>
<u>Immuunijärjestelmä</u>	<u>Melko harvinainen: seerumitauti *, sytokiini-oireyhtymä *, anafylaktinen reaktio</u>
<u>Infektiot</u>	<u>Hyvin yleinen: infektiot (mukaan lukien infektion reaktivaatio)</u> <u>Yleinen: sepsis</u>
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>	<u>Yleinen: lihaskipu</u>
<u>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet</u>	<u>Yleinen: maligniteetit, lymfoomat (jotka</u>

<u>(mukaan lukien kystat ja polyypit)</u>	<u>voivat olla virusvälitteisiä). pahanlaatuiset kasvaimet (kiinteät kasvaimet)</u> <u>Melko harvinainen: lymfoproliferatiiviset häiriöt</u>
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>	<u>Yleinen: hengenahdistus (dyspnea)</u>
<u>Iho ja ihonalainen kudος</u>	<u>Yleinen: kutina, ihottuma</u>
<u>Verisuonisto</u>	<u>Yleinen: hypotensio</u>

* = katso alta

Veri ja imukudos
Hyvin yleinen ^{**} : lymfopenia, neutropenia, trombositopenia
Ruoansulatuselimistö
Yleinen [*] : Ripuli, nielemishäiriö, pahoinvointi, oksentelu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat
Hyvin yleinen: Kuume
Yleinen: Vilunväristykset
Immuunijärjestelmä
Yleinen: Seerumitauti
Infektiot
Hyvin yleinen: Infektio
Luusto, lihakset ja sidekudos
Yleinen: Lihaskipu
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)
Yleinen: Maligniteetit
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina
Yleinen: Dyspnea
Iho ja ihonalainen kudος
Yleinen: Kutina, ihottuma
Vascular disorder
Yleinen: Hypotensio

* Yleinen : ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

** Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Haittavaikutukset jotka on mainittu tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa on listattu kliinisen haittansa mukaan alle. Koska nämä tapahtumat ovat markkinoilletulon jälkeisestä seurannasta, niiden todellista yleisyyttä ei tunneta.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioon liittyvät reaktiot saattavat esiintyä Thymoglobuline-annoksen jälkeen, ja ne saattavat esiintyä heti ensimmäisen tai toisen infuusion jälkeen yhden Thymoglobuline-hoitojakson aikana. Infuusioon liittyvien reaktioiden kliinisiä ilmenemismuotoja ovat mm. jotkin seuraavista merkeistä ja oireista: kuume, vilunväristykset, hengenahdistus, pahoinvointi/oksentelu, ripuli, hypotensio tai hypertensio, huonovointisuus, ihottuma, nokkosihottuma ja/tai päänsärky. Thymoglobuline-infuusioon liittyvät reaktiot ovat yleensä lieviä, ohimeneviä ja hoidettavissa infuusionopeutta pienentämällä ja/tai lääkkeitä (ks. kohta 4.4). Thymoglobuline-infuusion aikana on ilmoitettu myös transaminaasiarvojen lyhytkestoista, korjautuvaa nousua, johon ei liity kliinisiä oireita eikä löydöksiä. Vakavia ja hyvin

harvoissa tapauksissa henkeä uhkaavia anafylaktisia reaktioita on raportoitu (ks. kohta 4.4).
Kuolemantapaukset sattuvat potilaille, jotka eivät saaneet adrenaliinia reaktion aikana.

[...]

Maksa ja sappi

Thymoglobuline-infuusion aikana on raportoitu myös lyhytkestoista, ohimenevää transaminaasiarvojen suurenemista, johon ei liity kliinisiä oireita eikä löydöksiä. Maksan vajaatoimintatapauksia on raportoitu allergisen hepatiitin ja hepatiitin uudelleenaktivoitumisen jälkeen potilailla, joilla on hematologinen tauti ja/tai kantasolusiirre sekoittavana tekijänä.

Pakkausselosteen asianmukaisiin kohtiin sisällytettävät muutokset

- Kohta 2

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkärisi ottaa säännöllisiä verikokeita ja muita kokeita Thymoglobuline-hoidon aikana seuratakseen terveyttäsi. Tämän lääkkeen vaikutustapa on sellainen, että sillä voi olla vaikutusta vereesi ja muihin elimiisi.

- Kohta 4

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä kymmenestä):

[...]

- **Joidenkin veren maksaentsyymien lisääntyminen**

Melko harvinaiset haittavaikutukset(voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- **Maksavaurio (maksan vajaatoiminta)**

LIITE III

TÄMÄN SUOSITUKSEN TOIMEENPANON AIKATAULU

Toimeenpanon aikataulu

CMDh:n hyväksyminen:	CMDh:n kokous heinäkuussa
Liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	5. syyskuuta 2015
Toimeenpano jäsenvaltoissa (muutoshakemuksen toimittaminen myyntiluvan haltijan toimesta):	4. marraskuuta 2015

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Eu égard au rapport d'évaluation du PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee [Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance]) sur les PSUR (Periodic Safety Update Report [rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance]) relatifs à l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains (poudre pour solution pour perfusion), les conclusions scientifiques se présentent comme suit :

Sur la base des données cumulées provenant de sources post-commercialisation, une relation de causalité a été identifiée entre l'utilisation de l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains (poudre pour solution pour perfusion) et un risque accru de troubles hépatiques, incluant notamment l'augmentation des transaminases, ainsi que des atteintes hépatocellulaires, une hépatotoxicité et une insuffisance hépatique. Par conséquent, ces effets indésirables doivent être inclus dans l'information sur le produit. En outre, la mise en garde concernant la nécessité de surveiller les plaquettes et les paramètres de la coagulation a été jugée insuffisante pour faire face au risque élevé de troubles de la coagulation lorsque le produit est utilisé chez un patient atteint de maladie hépatique. Par conséquent, une mise en garde plus détaillée doit être ajoutée à l'information sur le produit.

Par ailleurs, afin de fournir des informations claires et facilement accessibles conformément à la directive concernant le résumé des caractéristiques du produit (RCP), un tableau unique (ou une liste structurée) doit énumérer tous les effets indésirables avec leur catégorie de fréquence respective.

De plus, dans les états membres concernés, la forme pharmaceutique « poudre pour solution pour perfusion » doit être implémentée à la place de « poudre pour solution à diluer pour perfusion » dans l'information produit afin d'éviter toute confusion avec la forme pharmaceutique alternative existante « solution à diluer pour perfusion ».

Par conséquent, compte tenu des données disponibles, le PRAC considère que des modifications de l'information sur le produit pour les médicaments contenant de l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains (poudre pour solution pour perfusion) sont nécessaires.

Le CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human [Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées]) est d'accord avec les conclusions scientifiques émises par le PRAC.

Motifs recommandant la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques pour l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains (poudre pour solution pour perfusion) le CMDh est d'avis que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant de l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains (poudre pour solution pour perfusion) est favorable, sous réserve des modifications proposées pour l'informations sur le produit.

Le CMDh partage le point de vue selon lequel les autorisations de mise sur le marché des produits dans le cadre de cette unique évaluation des PSUR doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains (poudre pour solution pour perfusion) sont actuellement autorisés dans l'UE ou soumis à de futures procédures d'autorisation dans l'UE, le CMDh recommande que ces autorisations de mise sur le marché soient modifiées en conséquence.

Annexe II

**Amendements apportés aux informations sur le produit des médicaments
autorisés au niveau national**

Amendements à inclure dans les sections pertinentes du RCP

- Section 3. Forme pharmaceutique

Le texte ci-dessous doit être corrigé ainsi :

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

- Section 4.4

Les mises en garde doivent être ajoutées comme suit :

Maladies hépatiques

La Thymoglobuline doit être administrée avec une prudence particulière chez les patients atteints de maladies hépatiques car les troubles de la coagulation préexistants pourraient s'aggraver. Une surveillance attentive des plaquettes et des paramètres de la coagulation est recommandée.

[...]

La Thymoglobuline doit être utilisée sous surveillance médicale stricte en milieu hospitalier. Les patients doivent être surveillés de près pendant la perfusion et pendant un certain temps après la fin de la perfusion et jusqu'à ce que le patient soit stable. Le strict respect de la posologie et de la durée de perfusion recommandées peut réduire l'incidence et la sévérité des réactions associées à la perfusion (RAP). En outre, la réduction du débit de perfusion peut minimiser considérablement ces effets indésirables. Une prémédication par des antipyrétiques, des corticostéroïdes et/ou des antihistaminiques peut réduire l'incidence et la sévérité de ces effets indésirables.

[...]

- Section 4.8

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés dans Le system organ class (SOC) Affections hépatobiliaires avec les fréquences indiquées ci-dessous :

-Augmentation des transaminases* : fréquent

-Atteinte hépatocellulaire, hépatotoxicité, insuffisance hépatique* : peu fréquent

De plus, les modifications suivantes doivent être incluses :

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables observés dans les études cliniques et rapportés depuis la mise sur le marché sont détaillés ci-dessous.

Les fréquences mentionnées dans le tableau ont été définies en utilisant les critères suivants : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les événements indésirables observés lors d'une étude de surveillance multicentrique post-AMM française **sont également inclus dans le tableau ci-dessous.**

De juin 1997 à mars 1998, 18 centres de transplantation français ont participé à l'étude de surveillance multicentrique post-AMM française-00PTF0.

Un total de 240 patients a participé à cette étude observationnelle de cohorte prospective, à un seul bras. Tous les patients ont reçu Thymoglobuline en prévention du rejet aigu après transplantation rénale.

~~Les données de sécurité reproduites dans le tableau représentent tous les événements indésirables notifiés pendant l'étude, quelle que soit leur relation avec Thymoglobuline.~~

<u>Effets indésirables considérés comme étant liés à la Thymoglobuline rapportés dans les essais cliniques et lors de la période post-commercialisation</u>	
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>	<u>Très fréquent : Lymphocytopénie, neutropénie, thrombopénie</u> <u>Fréquent : neutropénie fébrile</u>
<u>Affections gastro-intestinales</u>	<u>Fréquent : Diarrhées, dysphagies, nausées, vomissements</u>
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	<u>Très fréquent : fièvre</u> <u>Fréquent : frissons</u> <u>Peu fréquent : réactions liées à la perfusion (RAP) *</u>
<u>Affections hépatobiliaires</u>	<u>Fréquent : augmentation des transaminases*</u> <u>Peu fréquent : atteinte hépatocellulaire, hépatotoxicité, insuffisance hépatique*</u>
<u>Affections du système immunitaire</u>	<u>Peu fréquent : maladie sérique*, syndrome de relargage des cytokines (SRC)*, réaction anaphylactique</u>
<u>Infections et infestations</u>	<u>Très fréquent : infection (incluant réactivation d'infection)</u> <u>Fréquent : sepsis</u>
<u>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</u>	<u>Fréquent : myalgie</u>
<u>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)</u>	<u>Fréquent : Tumeur maligne, lymphome (pouvant être à médiation virale), tumeurs malignes (tumeurs solides)</u> <u>Peu fréquent: syndrome lymphoprolifératif</u>

<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>	<u>Fréquent : dyspnée</u>
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>	<u>Fréquent : Prurit, éruptions cutanées</u>
<u>Affections vasculaires</u>	<u>Fréquent : hypotension</u>

*** = voir ci-dessous**

Affections hématologiques et du système lymphatique
Très fréquent** : Lymphocytopénie, neutropénie, thrombopénie
Affections gastro-intestinales
Fréquent* : Diarrhées, dysphagies, nausées, vomissements
Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Très fréquent : Fièvre
Fréquent : Tremblements
Affections du système immunitaire
Fréquent : Maladie sérique
Infections et infestations
Très fréquent : Infection
Affections musculo-squelettiques et systémiques
Fréquent : Myalgie
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)
Fréquent : Tumeur maligne
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Fréquent : Dyspnée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Fréquent : Prurit, éruptions cutanées
Affections vasculaires
Fréquent : Hypotension

~~* Fréquent : ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)~~

~~**Très fréquent ($\geq 1/10$)~~

~~Les effets indésirables qui sont détaillés dans d'autres rubriques de ce document sont décrits ci-dessous, par type d'affection. Ces effets indésirables provenant de la surveillance post commercialisation, leur fréquence réelle n'est pas connue.~~

Description d'effets indésirables sélectionnés

~~Des RAP sont susceptibles de se produire après l'administration de Thymoglobuline et ce, dès la première ou la seconde perfusion. Les manifestations cliniques des RAP peuvent inclure certains des signes et symptômes suivants : fièvre, frissons, dyspnée, nausées/vomissements, diarrhées, hypotension ou hypertension, malaise, éruptions cutanées, urticaire et/ou céphalées. Les RAP dues à Thymoglobuline sont habituellement légères et transitoires ; elles sont traitées par une diminution de la vitesse de perfusion et/ou avec des médicaments. Des élévations transitoires des transaminases sans signes ou symptômes cliniques ont également été rapportées lors de l'administration de Thymoglobuline. Des réactions anaphylactiques graves et dans de très rares cas, d'évolution fatale, ont été rapportées (voir rubrique 4.4). Les décès se sont produits chez des patients qui n'avaient pas reçu d'adrénaline pendant l'événement.~~

Affections hépatobiliaires

Des élévations transitoires et réversibles des transaminases sans aucun signe ni symptôme clinique ont également été rapportées lors de l'administration de la Thymoglobuline.
Des cas d'insuffisance hépatique ont été rapportés suite à une hépatite allergique et à une réactivation d'hépatite chez des patients ayant comme facteurs confondants une maladie hématologique et/ou une greffe de cellules souches.

Amendements à inclure dans les sections appropriées de la notice

- Section 2

Mises en garde et précautions

Pendant le traitement par Thymoglobuline, votre médecin effectuera des examens sanguins réguliers et d'autres tests pour surveiller votre santé. En raison de la façon dont ce médicament agit, il pourrait affecter votre sang et d'autres organes.

- Section 4

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 100) :

[...]

- **Augmentation de certaines enzymes hépatiques dans votre sang**

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 1 000) :

- **Atteinte hépatique (insuffisance hépatique)**

Annexe III

Calendrier pour la mise en œuvre de cette position

Calendrier pour la mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh :	Réunion de Juillet du CMDh
Transmission aux autorités nationales compétentes des traductions des annexes de l'accord :	5 septembre 2015
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission du type de modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	4 novembre 2015

Dodatak I

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR) za kunićji imunoglobulin protiv ljudskih timocita (prašak za otopinu za infuziju), znanstveni zaključci su sljedeći:

Na temelju svih dokaza prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet utvrđena je uzročna povezanost između primjene kunićjeg imunoglobulina protiv ljudskih timocita (prašak za otopinu za infuziju) i povećanog rizika od jetrenih poremećaja, uključujući povišene razine jetrenih transaminaza te oštećenje jetrenih stanica, hepatotoksičnost i zatajenje jetre. Stoga je te nuspojave lijeka potrebno uvrstiti u informacije o lijeku. Osim toga, trenutna općenita izjava o potrebi za praćenjem razine trombocita i koagulacijskih parametara nije se smatrala dostatnom da bi ukazala na povećan rizik od poremećaja koagulacije kod primjene lijeka u slučaju jetrene bolesti i stoga je u informacije o lijeku potrebno uvrstiti strože upozorenje.

Uz to, kako bi se pružile jasne i pristupačne informacije u skladu sa Smjernicom za pripremu Sažetka opisa svojstava lijeka, potrebno je popisati sve nuspojave i njihove kategorije učestalosti u jednoj tablici (ili strukturiranom popisu).

Osim toga, potrebno je navesti točan farmaceutski oblik – 'prašak za otopinu za infuziju' – u informacijama o lijeku u onim državama članicama gdje se on vodi kao 'prašak za koncentrat za otopinu za infuziju' kako bi se izbjegla zamjena s drugim postojećim farmaceutskim oblikom, 'koncentratom za otopinu za infuziju'.

Stoga je, s obzirom na dostupne podatke, PRAC smatrao da su izmjene informacija o lijekovima koji sadrže kunićji imunoglobulin protiv ljudskih timocita (prašak za otopinu za infuziju) neophodne.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za kunićji imunoglobulin protiv ljudskih timocita (prašak za otopinu za infuziju), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže djelatnu tvar kunićji imunoglobulin protiv ljudskih timocita (prašak za otopinu za infuziju) povoljan, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh je usvojio mišljenje da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, a koji sadrže kunićji imunoglobulin protiv ljudskih timocita (prašak za otopinu za infuziju).

Dodatak II

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenih lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka

- Dio 3. Farmaceutski oblik

Sljedeći tekst treba ispraviti prema potrebi:

Prašak ~~za koncentrat~~ za otopinu za infuziju.

- Dio 4.4

Potrebno je uključiti sljedeće upozorenje:

Jetrene bolesti

Thymoglobuline se mora primjenjivati uz poseban oprez u bolesnika s jetrenim bolestima jer može doći do pogoršanja postojećih poremećaja koagulacije. Preporučuje se pažljivo praćenje razine trombocita i koagulacijskih parametara.

[...]

Thymoglobuline se mora primjenjivati pod strogim medicinskim nadzorom u bolnici. Bolesnici se moraju pažljivo motriti tijekom infuzije i određeno vrijeme nakon završetka infuzije, sve do stabilizacije bolesnika. Strogo pridržavanje preporučene doze i vremena infuzije može smanjiti incidenciju i težinu reakcija povezanih s infuzijom. Osim toga, smanjenjem brzine infuzije mnoge takve nuspojave mogu se svesti na najmanju moguću mjeru. Premedikacija antipireticima, kortikosteroidima i/ili antihistaminicima može smanjiti i incidenciju i težinu tih nuspojava.

[...]

- Dio 4.8

Sljedeće nuspojave potrebno je uvrstiti u kategoriju organskih sustava 'Poremećaji jetre i žuči', uz učestalost navedenu u nastavku:

- povišene razine transaminaza*: često

- oštećenje jetrenih stanica, hepatotoksičnost, zatajenje jetre*: manje često

Nadalje, potrebno je unijeti i sljedeće izmjene:

Tablični prikaz nuspojava

U nastavku se navode nuspojave primijećene u kliničkim ispitivanjima i prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalost nuspojava definira se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

U sljedeću tablicu uključene su i nuspojave iz francuskog multicentričnog ispitivanja praćenja nakon stavljanja lijeka u promet.

Od lipnja 1997. do ožujka 1998., 18 francuskih centara za transplantaciju sudjelovalo je u multicentričnom ispitivanju praćenja nakon stavljanja lijeka u promet (00PTF0).

U tom prospektivnom, opservacijskom, kohortnom ispitivanju s jednom skupinom sudjelovalo je ukupno 240 bolesnika. Svi su bolesnici primali Thymoglobuline kao profilaksu akutnog odbacivanja presatka nakon transplantacije bubrega.

Sigurnosni podaci u tablici predstavljaju sve štetne događaje zabilježene tijekom ispitivanja, bez obzira na povezanost s Thymoglobulineom.

<u>Nuspojave za koje se smatra da su povezane s Thymoglobulineom prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet</u>	
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>	<u>Vrlo često: limfopenija, neutropenija, trombocitopenija</u> <u>Često: febrilna neutropenija</u>
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>	<u>Često: proljev, disfagija, mučnina, povraćanje</u>
<u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>	<u>Vrlo često: vrućica</u> <u>Često: drhtanje</u> <u>Manje često: reakcije povezane s infuzijom *</u>
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>	<u>Često: povišene razine transaminaza *</u> <u>Manje često: oštećenje jetrenih stanica, hepatotoksičnost, zatajenje jetre *</u>
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>	<u>Manje često: serumska bolest *, sindrom oslobađanja citokina *, anafilaktička reakcija</u>
<u>Infekcije i infestacije</u>	<u>Vrlo često: infekcija (uključujući reaktivaciju infekcije)</u> <u>Često: sepsa</u>
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</u>	<u>Često: mialgija</u>
<u>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</u>	<u>Često: zloćudne bolesti, limfomi (koji mogu biti virusno posredovani), zloćudne</u>

	<u>novotvorine (solidni tumori)</u> <u>Manje često: limfoproliferativni poremećaj</u>
<u>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</u>	<u>Često: dispneja</u>
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>	<u>Često: svrbež, osip</u>
<u>Krvožilni poremećaji</u>	<u>Često: hipotenzija</u>

*** = vidjeti u nastavku**

<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>
Vrlo često ^{**} : limfopenija, neutropenija, trombocitopenija
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>
Često [*] : proljev, disfagija, mučnina, povraćanje
<u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>
Vrlo često: vrućica
Često: drhtanje
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>
Često: serumska bolest
<u>Infekcije i infestacije</u>
Vrlo često: infekcije
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</u>
Često: mialgija
<u>Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</u>
Često: zloćudne bolesti
<u>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</u>
Često: dispneja
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>
Često: svrbež, osip
<u>Krvožilni poremećaji</u>
Često: hipotenzija

* Često : ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

** Vrlo često ($\geq 1/10$)

Nuspojave obrazložene u drugim dijelovima Sažetka opisa svojstava lijeka navedene su niže, prema kliničkim poremećajima. Zbog toga što su navedeni događaji iz praćenja sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet, njihova prava učestalost nije poznata.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom mogu nastupiti nakon primjene Thymoglobulina, a moguće su već nakon prve ili druge doze. Kliničke manifestacije reakcija povezanih s infuzijom obuhvaćaju neke od sljedećih znakova i simptoma: vrućica, zimica/tresavica, dispneja, mučnina/povraćanje, proljev, hipotenzija ili hipertenzija, malaksalost, osip, urtikarija i/ili glavobolja. Reakcije povezane s infuzijom Thymoglobulina obično su blage i prolazne i zbrinjavaju se smanjenjem brzine infuzije i/ili lijekovima. Tijekom primjene Thymoglobulina također je zabilježeno prolazno reverzibilno povišenje transaminaza bez ikakvih kliničkih znakova ili simptoma. Prijavljene su ozbiljne, a u vrlo rijetkim slučajevima i fatalne anafilaktičke reakcije (vidjeti dio 4.4). Te fatalne reakcije nastupile su u bolesnika koji nisu dobili adrenalin tijekom događaja.

[...]

Poremećaji jetre i žuči

Tijekom primjene Thymoglobulina prijavljena su i prolazna povišenja razine transaminaza bez ikakvih kliničkih znakova ili simptoma.

U bolesnika s hematološkom bolešću i/ili presatkom matičnih stanica kao zbunjujućim (engl. *confounding*) faktorima prijavljeni su slučajevi zatajenja jetre kao posljedice alergijskog hepatitisa i reaktivacije hepatitisa.

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku

- Dio 2.

Upozorenja i mjere opreza

Tijekom liječenja Thymoglobulinom Vaš će liječnik redovito provoditi krvne pretrage i druge testove kako bi kontrolirao Vaše zdravstveno stanje. Zbog načina na koji djeluje, ovaj bi lijek mogao utjecati na krv i druge organe.

- Dio 4.

Česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 100 osoba):

[...]

- **porast razine nekih jetrenih enzima u krvi**

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 1000 osoba):

- **oštećenje jetre (zatajenje jetre)**

Dodatak III

Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u srpnju
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	5. rujna 2015.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	4. studenoga 2015.

I. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételei módosításának indoklása

Tudományos következtetések

A farmakovigilanciai kockázatértékelő bizottság (PRAC) humán timocita ellenes nyúl immunglobulinnal (por oldatos infúzióhoz) kapcsolatos időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekre (PSUR) vonatkozó értékelő jelentéseit figyelembe véve a következő tudományos következtetések vonhatók le:

A forgalomba hozatal után keletkezett kumulatív bizonyítékok alapján ok-okozati összefüggést azonosítottak a humán timocita ellenes nyúl immunglobulin (por oldatos infúzióhoz) és a májrendellenességek, többek között a transzaminázok megemelkedett szintje és a hepatocelluláris károsodás, a hepatotoxicitás és a májelégtelenség fokozott kockázata között. Ezért a gyógyszer mellékhatásoknak szerepelniük kell a kísérőiratban. A trombocitaszám és a véralvadási paraméterek monitorozásának szükségességére vonatkozó általános megállapítást továbbá nem tartották elégségesnek arra, hogy májbetegségben történő alkalmazás esetén kielégítően figyelmet szenteljenek a véralvadási rendellenességek fokozott kockázatának, ezért határozottabb figyelmeztetéssel kell kiegészíteni a kísérőiratot.

Továbbá az alkalmazási előírásokra vonatkozó irányelvek szerint, amelynek értelmében világosan megfogalmazott és könnyen elérhető információkat kell biztosítani, egyetlen táblázatban (vagy megfelelően formázott listában) kell felsorolni az összes mellékhatást a megfelelő gyakorisági kategóriával együtt.

Ezenfelül, a helyes gyógyszerformát – „por oldatos infúzióhoz” – kell feltüntetni a kísérőiratban azon tagországok esetében, amelyekben a „por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz” gyógyszerforma szerepel, ezáltal elkerülhetővé válik, hogy a készítményt összetéve vesszék a másik létező gyógyszerformával, amelynek megnevezése „koncentrátum oldatos infúzióhoz”.

A rendelkezésre álló adatok fényében a farmakovigilanciai kockázatfelmérési bizottság (PRAC) úgy vélte, hogy indokolt volt változtatásokat eszközölni a humán timocita ellenes nyúl immunglobulint tartalmazó (por oldatos infúzióhoz) készítmények kísérőirataiban.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedélyek feltételei módosításának indoklása

A humán timocita ellenes nyúl immunglobulint tartalmazó (por oldatos infúzióhoz) készítményekre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh azon a véleményen van, hogy a humán timocita ellenes nyúl immunglobulint tartalmazó (por oldatos infúzióhoz) gyógyszerek előny-kockázat mérlege kedvező, azzal a feltétellel, hogy a kísérőiratok javasolt módosításait végrehajtják.

A CMDh egyetértésre jutott abban, hogy a jelen, egyszeri PSUR-értékelésben szereplő készítmények forgalomba hozatali engedélyét módosítani kell. Az EU-ban jelenleg engedélyezett vagy a jövőben engedélyezés tárgyát képező, humán timocita ellenes nyúl immunglobulint tartalmazó (por oldatos infúzióhoz) készítményekre vonatkozóan a CMDh javasolja a vonatkozó forgalomba hozatali engedélyek ennek megfelelő módosítását.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszerek kísérőiratainak módosításai

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjainak módosításai a következők:

- 3. pont: Gyógyszerforma

Az alábbi szöveg szükség esetén javítandó:

Por oldatos infúzióhoz ~~való koncentrátumhoz.~~

- 4.4 pont

A szöveg az alábbiak szerinti figyelmeztetéssel egészítendő ki:

Májbetegségek

A Thymoglobulin különös óvatossággal alkalmazható májbetegекnél, mivel a már eleve fennálló alvadási rendellenesség súlyosbodhat. Javasolt a trombocitaszám és a véralvadási paraméterek gondos monitorozása.

[...]

A Thymoglobulint szoros orvosi felügyelet mellett és kórházi körülmények között kell alkalmazni.

Gondos monitorozás szükséges az infúzió ideje alatt és az infúzió befejezése után egy bizonyos ideig, a beteg állapotának stabilizálódásáig. Az ajánlott adag és infúziós idő pontos betartása mérsékelheti az infúzióval kapcsolatos reakciók előfordulását és súlyosságát. Az infúzió sebességének csökkentése továbbá minimalizálhat sok efféle mellékhatást. A lázcsillapítókkel és kortikoszteroidokkal és/vagy antihisztaminokkal történő premedikáció mérsékelheti e mellékhatások előfordulását és súlyosságát is.

[...]

- 4.8 pont

Az alábbi mellékhatásokkal kell kiegészíteni a felsorolást a Máj- és epebetegségek, illetve tünetek szervrendszeri osztály alatt, az alább jelzett gyakorisági kategóriák feltüntetésével:

-A transzaminázok szintjének emelkedése*: gyakori

- Hepatocelluláris károsodás, hepatotoxicitás, májelégtelenség*: nem gyakori

Továbbá az alábbi módosítások is elvégzendők:

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során észlelt, valamint a forgalomba hozatal után tapasztalt és jelentett mellékhatásokat az alábbiakban részletezzük.

A mellékhatások előfordulási gyakorisága az alábbiak szerint vannak meghatározva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka

($\geq 1/10\,000$ – $< 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A Francia, multicentrikus, forgalomba hozatal utáni mellékhatás-figyelő vizsgálatban (French Multi-centre Post-marketing Surveillance Study) azonosított nemkívánatos események **szintén fel vannak tüntetve az alábbi táblázatban.**

A Francia multicentrikus, forgalomba hozatal utáni mellékhatás-figyelő 00PTF0 vizsgálatban 1997. június és 1998. március között 18 francia transzplantációs központ vett részt.

E prospektív, egykarú, megfigyelő jellegű, csoportvizsgálatban összesen 240 beteg vett részt. Minden beteg Thymoglobulint kapott a vesetranszplantációt követő akut kilökődés profilaxisára.

A táblázatban szerepelő biztonságossági adatok az összes jelentett nemkívánatos eseményt tartalmazzák, függetlenül azok Thymoglobulinhoz való viszonyától.

<u>A Thymoglobulinnal összefüggőnek tartott, a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal után jelentett mellékhatások</u>	
<u>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</u>	<u>Nagyon gyakori: limfopénia, neutropénia, trombocitopénia</u> <u>Gyakori: lázas neutropénia</u>
<u>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</u>	<u>Gyakori: hasmenés, nyelészavar, hányinger, hányás</u>
<u>Általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók</u>	<u>Nagyon gyakori: láz</u> <u>Gyakori: hidegrázás</u> <u>Nem gyakori: az infúzióval kapcsolatos reakciók (infúziós reakciók (IAR-ek))*</u>
<u>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</u>	<u>Gyakori: a transzaminázok szintjének emelkedése*</u> <u>Nem gyakori: hepatocelluláris károsodás, hepatotoxicitás, májelégtelenség*</u>
<u>Immunrendszeri betegségek és tünetek</u>	<u>Nem gyakori: sérumbetegség*, citokin-felszabadulási szindróma (CRS)*, anafilaxiás reakció</u>
<u>Fertőző betegségek és parazita-fertőzések</u>	<u>Nagyon gyakori: fertőzés (többek között korábbi fertőzés reaktivációja)</u> <u>Gyakori: szepszis</u>
<u>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</u>	<u>Gyakori: izomfájdalom</u>
<u>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott</u>	<u>Gyakori: rosszindulatú betegségek, limfómák</u>

<u>daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</u>	<u>(amelyek kiváltásában vírus szerepe felmerül), rosszindulatú daganatok (szolid tumorok)</u> <u>Nem gyakori: limfoproliferatív rendellenességek</u>
<u>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</u>	<u>Gyakori: nehézlégzés</u>
<u>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</u>	<u>Gyakori: viszketés, kiütés</u>
<u>Érbetegségek és tünetek</u>	<u>Gyakori: alacsony vérnyomás</u>

***=lásd alább**

<u>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</u>
Nagyon gyakori**: limfopénia, neutropénia, trombocitopénia
<u>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</u>
Gyakori*: hasmenés, nyelészavar, hányinger, hányás
<u>Általános rendellenességek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók</u>
Nagyon gyakori: láz
<u>Gyakori: hidegrázás</u>
Immunrendszeri betegségek és tünetek
<u>Gyakori: szérumbetegség</u>
Fertőző betegségek és parazitafertőzések
<u>Nagyon gyakori: fertőzés</u>
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei
<u>Gyakori: izomfájdalom</u>
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)
<u>Gyakori: daganat</u>
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek
<u>Gyakori: nehézlégzés</u>
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:
<u>Gyakori: viszketés, kiütés</u>
Érbetegségek és tünetek
<u>Gyakori: alacsony vérnyomás</u>

*Gyakori: ($\geq 1/100$ – $< 1/10$)

** Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

A jelen dokumentumban máshol tárgyal nemkívánatos hatásokat a klinikai rendellenesség szerint az alábbi felsorolásban tüntettük fel. Tekintettel arra, hogy ezek az esemény a forgalomba hozatal utáni mellékhatás-figyelésből származnak, ezek valódi gyakorisága nem ismert.

Bizonyos mellékhatások ismertetése

A Thymoglobulin alkalmazását követően előfordulhatnak infúzióval kapcsolatos reakciók, ezek már egyszeri Thymoglobulin kezelés során az első vagy második adag alkalmával is felléphetnek. Az infúzióval kapcsolatos reakciók klinikai megjelenési formái magukban foglalnak néhányat a következő tünetek közül: láz, hidegrázás/borzongás, nehézlégzés, hányinger/hányás, hasmenés, alacsony vagy

magas vérnyomás, rossz közérzet, kiütés, csalánkiütés és/vagy fejfájás. A Thymoglobulin alkalmazásakor előforduló, infúzióval kapcsolatos reakciók általában enyhék és átmenetiek, továbbá az infúzió sebességének csökkentésével és/vagy gyógyszerekkel kezelhetők. ~~Szintén beszámoltak Thymoglobulin kezelés során múló, visszafordítható transzamináz-emelkedésről, bármilyen klinikai jel vagy tünet nélkül.~~ Beszámoltak súlyos és nagyon ritka esetekben halálos kimenetelű anafilaxiás reakciókról (lásd a 4.4 pontban). A halálos kimenetel olyan betegeknél fordult elő, akik az anafilaxia alatt nem kaptak adrenalinot.

[...]

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Szintén beszámoltak Thymoglobulin kezelés során múló, visszafordítható transzamináz-emelkedésről, bármilyen klinikai jel vagy tünet nélkül.

Májelégtelenséggel járó eseteket jelentettek zavaró tényezőként hematológiai betegségben szenvedő és/vagy őssejt-transzplantáción átesett betegek körében, az allergiás hepatitisz és a hepatitisz reaktivációja következtében.

Az betegtájékoztató megfelelő pontjaiban szerepeltetendő módosítások:

- 2. pont

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Thymoglobulin kezelés során kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatok és egyéb tesztek segítségével ellenőrzi majd az Ön egészségi állapotát. A hatásmechanizmus miatt a gyógyszer hatással lehet a vérére és más szerveire.

- 4. pont

Gyakori mellékhatások (100 beteg közül több mint 1 esetében fordulhat elő):

[...]

- **Néhány májenzim szintjének megemelkedése a vérben**

Nem gyakori mellékhatások (1000 beteg közül több mint 1 betegnél fordulhat elő):

- **Májkárosodás (májelégtelenség)**

III. melléklet

A jelen állásfoglalásban foglaltak végrehajtásának időrendje

A megállapodásban foglaltak végrehajtásának időrendje

A CMDh megállapodásának elfogadása	Júliusi CMDh ülés
A megállapodás mellékleteinek fordításának átadása a nemzeti illetékes hatóságoknak:	2015. szeptember 05.
A megállapodás végrehajtása a tagállamok által (a módosítások benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által)	2015. november 04.

VIÐAUKI I
VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á
SKILMÁLUM
MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir kanínu anti-manna týmusfrumu (innrennslisstofn, lausn), eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Byggt á gögnum sem safnast hafa eftir markaðssetningu hefur komið í ljós orsakasamhengi milli notkunar kanínu anti-manna týmusfrumu (innrennslisstofn, lausn) og aukinnar hættu á röskun lifrarstarfsemi þ.m.t. aukning á transamínösum og lifrarfrumuskemmdir, eiturvekanir á lifur og lifrabilun. Þess vegna verður að telja þessar aukaverkanir með í upplýsingum um lyfið. Að auki var núverandi almenn setning um þörf á að hafa eftirlit með blóðflögum og gildum blóðstorku ekki talin fullnægjandi til að taka á aukinni hættu á röskun blóðstorku við notkun þegar um lifrarsjúkdóma er að ræða, því skal setja aukin varnaðarorð í upplýsingar um lyfið.

Að auki, til að gefa skýrar og aðgengilegar upplýsingar í samræmi við leiðbeiningar um Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC), á ein tafla (eða uppsettur listi) að fela í sér upptalningu á öllum aukaverkunum ásamt viðeigandi tíðni.

Ennfremur á að innleiða rétt lyfjaform „innrennslisstofn, lausn“ í upplýsingar um lyfið hjá þeim aðildarlöndum þar sem lyfjaformið er sagt vera „stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn“ til að forðast rugling við annað lyfjaform sem til er „innrennslisþykkni, lausn“

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga telur PRAC því að breytingar á upplýsingum um lyf sem innihalda kanínu anti-manna týmusfrumu (innrennslisstofn, lausn) séu réttmætar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir kanínu anti-manna týmusfrumu (innrennslisstofn, lausn) telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur kanínu anti-manna týmusfrumu (innrennslisstofn, lausn), sé hagstætt að því gefnu að áformaðar breytingar á upplýsingum um lyfið séu gerðar.

CMDh hefur komist að þeirri niðurstöðu að breyta þurfi skilmálum markaðsleyfa lyfja sem þessi staka PSUR matsskýrsla nær yfir. CMDh mælir því með að skilmálum markaðsleyfa annarra lyfja sem innihalda kanínu anti-manna týmusfrumu (innrennslisstofn, lausn) og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða eiga eftir að fá markaðsleyfi verði breytt.

VIÐAUKI II

Breytingar á upplýsingum um landskráð lyf

Breytingar á viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 3. Lyfjaform

Eftirfarandi texta skal leiðrétta eins og þörf krefur:

„Stofn fyrir innrennissþykni, Innrennissstofn, lausn“

- Kafli 4.4

Varnaðarorðum skal bæta samkvæmt eftirfarandi:

Lifrarsjúkdómar

Gæta skal sérstakrar varúðar við gjöf Thymoglobulin til sjúklinga með lifrarsjúkdóma þar sem raskanir á blóðstorku geta versnað. Ráðlagt er að fylgjast náið með blóðflögum og gildum blóðstorku.

[...]

Thymoglobulin á að nota undir nákvæmu eftirliti læknis á sjúkrahúsi. Fylgjast skal náið með sjúklingum meðan á innrennsli stendur og í ákveðinn tíma eftir að innrennsli er lokið þar til ástand sjúklingsins er orðið stöðugt. Nákvæm fylgni við ráðlagða skammta og innrennslistíma getur minnkað tíðni og alvarleika viðbragða vegna innrennslis. Að auki getur minni innrennslishraði dregið úr mörgum þessara aukaverkana. Lyfjaforgjöf með hitalækkandi lyfjum, barksterum og/eða andhistamínum getur bæði dregið úr tíðni og alvarleika þessara aukaverkana.

[...]

- Kafli 4.8

Eftirfarandi aukaverkanir skulu bætast við í líffæraflokknum Lifur og gall með tíðninni sem gefin er upp hér á eftir:

-Aukning á transamínösum*: algeng

-Lifrarfrumuskemmdir, eiturvekanir á lifur, lifrabilun*: sjaldgæf

Að auki skal hafa eftirfarandi breytingar með:

Aukaverkanir taldar upp í töflu

Aukaverkanir sem sést hafa í klínískum rannsóknum og greint hefur verið frá eftir markaðssetningu eru taldar upp hér á eftir.

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); örsjaldan koma fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Aukaverkanir úr French Multi-centre Post-marketing Surveillance Study (frönsk fjölsetra eftirlitsrannsókn eftir markaðssetningu) **eru einnig taldar með í töflunni hér á eftir.**

Frá júní 1997 til mars 1998, tóku 18 frönsk ígræðslusetur þátt í the French Multicentre Post-marketing Surveillance Study-00PTF0.

Samtals 240 sjúklingar tóku þátt í þessari einarma, framsæju áhorfshóprannsókn. Allir sjúklingar fengu Thymoglobulin fyrirbyggjandi við bráðri höfnun við nýrnaígræðslu.

Öryggisupplýsingarnar í töflunni sýna allar aukaverkanir sem greint var frá í rannsókninni óháð sambandi við Thymoglobulin.

<u>Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu og taldar eru tengjast Thymoglobulin</u>
--

<u>Blóð og eitlar</u>	<u>Mjög algengar: Eitilfrumnafæð, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð</u> <u>Algengar: Daufkyrningafæð með hita</u>
<u>Meltingarfæri</u>	<u>Algengar: Niðurgangur, kyngingartregða, ógleði, uppköst</u>
<u>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</u>	<u>Mjög algengar: Hiti</u> <u>Algengar: Hrollur</u> <u>Sjaldgæfar: Viðbrögð tengd innrennsli (infusion associated reactions (IARs))*</u>
<u>Lifur og gall</u>	<u>Algengar: Aukning á transamínösum*</u> <u>Sjaldgæfar: Lifrarfrumuskemmdir, eiturverkanir á lifur, lifrabilun*</u>
<u>Ónæmiskerfi</u>	<u>Sjaldgæfar: Sermissótt*, losunarheilkenni frumuboða (cytokine release syndrome (CRS))*</u> , <u>bráðaofnæmisviðbrögð</u>
<u>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</u>	<u>Mjög algengar: Sýking (þ.m.t. endurvakning sýkingar)</u> <u>Algengar: Sýklasótt</u>
<u>Stoðkerfi og stoðvefur</u>	<u>Algengar: Vöðvaverkir</u>
<u>Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blóðrur og separ)</u>	<u>Algengar: Illkynjun, eitilæxli (sem geta verið af völdum veiru), illkynja æxli (föst æxli)</u> <u>Sjaldgæfar: Eitilfrumnafjölqunarröskun</u>
<u>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</u>	<u>Algengar: Mæði</u>
<u>Húð og undirhúð</u>	<u>Algengar: Kláði, útbrot</u>
<u>Æðar</u>	<u>Algengar: Lágbrýstingur</u>

***= sjá hér á eftir**

<u>Blóð og eitlar</u>
Mjög algengar ^{**} : eitilfrumnafæð, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð
<u>Meltingarfæri</u>
Algengar [*] : niðurgangur, kyngingartregða, ógleði, uppköst
<u>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</u>
Mjög algengar: hiti
Algengar: hrollur
<u>Ónæmiskerfi</u>
Algengar: Sermissótt
<u>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</u>
Mjög algengar: Sýking
<u>Stoðkerfi og stoðvefur</u>
Algengar: vöðvaverkir
<u>Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blóðrur og separ)</u>
Algengar: Illkynjun
<u>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</u>
Algengar: Mæði
<u>Húð og undirhúð</u>

Algengar: Kláði, útbrot
Æðar
Algengar: Lágþrýstingur

* Algengar : ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

** Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Aukaverkanir sem ræddar hafa verið í köflum í þessu skjali eru taldar upp hér á eftir samkvæmt klínískri röskun. Rauntíðni þeirra er ekki þekkt þar sem þessar aukaverkanir hafa komið fram við eftirlit eftir markaðssetningu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Viðbrögð tengd innrennsli geta komið fram eftir gjöf Thymoglobulin og geta komið fram strax við fyrsta eða annan skammt. Klínísk birting viðbragða tengdum innrennsli hefur falið í sér sum eftirfarandi einkenna: hita, kuldahroll, mæði, ógleði/uppköst, niðurgang, lágþrýsting eða háþrýsting, lasleika, útbrot, ofsakláða og/eða höfuðverk. Viðbrögð við innrennsli vegna Thymoglobulin eru yfirleitt væg og skammvinn og hægt er að hafa stjórn á þeim með minni tíðni innrennsli og/eða lyfjum. ~~Einnig hefur verið greint frá skammvinnri afturkræf hækkun á transamínösum án klínískra einkenna meðan á gjöf Thymoglobulin hefur staðið.~~ Greint hefur verið frá alvarlegum og örsjaldan banvænum bráðaofnæmisviðbrögðum (sjá kafla 4.4). Þessi banvænu viðbrögð komu fyrir hjá sjúklingum sem ekki fengu adrenalín þegar viðbrögðin komu fram.

[...]

Lifur og gall

Greint hefur verið frá skammvinnri afturkræfri hækkun á transamínösum án klínískra einkenna við gjöf Thymoglobulin.

Greint hefur verið frá tilvikum lifrabílnar í kjölfar ofnæmislifrabólgu og endurvakningar lifrabólgu hjá sjúklingum með blóðsjúkdóma og/eða stofnfrumuígræðslu sem truflandi þætti.

Breytingar á viðeigandi köflum í fylgiseðli

- Kafli 2

Varnaðarorð og varúðarreglur

Meðan á meðferð með Thymoglobulin stendur mun lækurinn framkvæma reglulega blóðrannsóknir og aðrar rannsóknir til að fylgjast með heilsufari þínu. Vegna verkunar getur þetta lyf haft áhrif á blóð og önnur líffæri.

- Kafli 4

Algengar aukaverkanir (geta komið fram hjá fleiri en 1 af 100 einstaklingum):

[...]

- **Aukning á ákveðnum lifrarendímum í blóði**

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fram hjá fleiri en 1 af 1.000 einstaklingum):

- **Lifrarskemmdir (lifrabíln)**

Viðauki III
Tímatafla fyrir framkvæmd þessara þátta

Tímatafla fyrir framkvæmd samkomulagsins

Samþykkt CMDh vegna samkomulagsins:	Júlí 2015 CMDh fundur
Þýðingar viðauka samkomulagsins sendar til yfirvalda í viðkomandi landi:	5. september 2015
Framkvæmd samkomulagsins af aðildarlöndunum (umsókn um tegundabreytingu frá markaðsleyfishafa):	4. nóvember 2015

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
dell'autorizzazione all'immissione in commercio.**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la Valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza (PRAC) in base ai rapporti periodici di aggiornamento di sicurezza (PSUR), per antitumori umani di coniglio (polvere per soluzione per infusione) le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sulla base di prove cumulative da fonti post-marketing è stata identificata un'associazione causale tra l'uso di antitumori umani di coniglio (polvere per soluzione per infusione) e un aumentato rischio di patologie epatiche, incluse l'aumento di transaminasi e di lesione epatocellulare, epatotossicità e insufficienza epatica. Pertanto queste reazioni avverse al farmaco devono essere incluse nelle informazioni sul prodotto. Inoltre, l'affermazione generale corrente sulla necessità di monitorare le piastrine ed i parametri della coagulazione non è stata ritenuta sufficiente per far fronte al rischio elevato di disturbi della coagulazione durante la somministrazione nella epatopatia; pertanto un'avvertenza più incisiva deve essere aggiunta nelle informazioni sul prodotto.

Inoltre, al fine di fornire informazioni chiare e di facile lettura in accordo con le Linee Guida del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) tutte le reazioni avverse con le loro rispettive categorie di frequenza devono essere elencate in una singola tabella (o una lista strutturata).

Inoltre, la corretta forma farmaceutica "polvere per soluzione per infusione" deve essere implementata nelle Informazioni del Prodotto in quegli Stati Membri dove è presentato come "polvere per concentrato per soluzione per infusione" per evitare confusione con la forma farmaceutica alternativa esistente "concentrato per soluzione per infusione".

Pertanto, in considerazione dei dati disponibili, il PRAC ha ritenuto che le modifiche alle informazioni sul prodotto medicinale contenente antitumori umani di coniglio (polvere per soluzione per infusione) fossero giustificate.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della / e autorizzazione / i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche per antitumori umani di coniglio (polvere per soluzione per infusione) il CMDh ritiene che il rapporto rischio/beneficio del medicinale contenente il principio attivo antitumori umani di coniglio (polvere per soluzione per infusione) sia favorevole fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è arrivato alla conclusione che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti nell'ambito di questa singola valutazione dello PSUR devono essere modificate. Nel caso in cui ulteriori medicinali contenenti antitumori umani di coniglio (polvere per soluzione per infusione) siano attualmente autorizzati nell'UE o siano oggetto di future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda che tali autorizzazioni all'immissione in commercio siano modificate di conseguenza.

Allegato II

Modifiche alle informazioni del prodotto dei medicinali autorizzati a livello nazionale.

Modifiche da includere nelle sezioni pertinenti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

- Paragrafo 3. Forma farmaceutica

Il seguente testo deve essere corretto se necessario:

“Polvere ~~per concentrato~~ per soluzione per infusione”

- Paragrafo 4.4

Avvertenze devono essere aggiunte come di seguito:

Patologie epatiche

Thymoglobuline deve essere somministrata con particolare cautela in pazienti con patologie epatiche poiché malattie pre-esistenti della coagulazione possono aggravarsi. Si raccomanda di monitorare attentamente le piastrine e parametri di coagulazione.

[...]

Thymoglobuline deve essere utilizzata esclusivamente sotto stretta supervisione medica in ambito ospedaliero. I pazienti devono essere monitorati attentamente durante l'infusione e per un periodo di tempo dopo la fine dell'infusione, finché il paziente non sia stabile. La stretta osservanza delle raccomandazioni relative al dosaggio e alla durata dell'infusione può ridurre l'incidenza e la gravità delle reazioni correlate all'infusione (IARs). Inoltre, la diminuzione della velocità di infusione può minimizzare molte delle reazioni correlate all'infusione. La premedicazione con antipiretici, corticosteroidi e/o antistaminici può ridurre sia l'incidenza, sia la gravità di tali reazioni avverse.

[...]

Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte sotto la classe di sistemi e organi (SOC) delle patologie epatobiliari con le frequenze come indicate qui sotto:

-Aumento transaminasi*: comune

-Lesione epatocellulare, epatotossicità, insufficienza epatica*: non comune

Inoltre le seguenti modifiche devono essere aggiunte:

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici e riportate nelle esperienze di post marketing sono dettagliate qui sotto.

La frequenza sono state definite usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100 - < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000 - < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Gli eventi avversi dello Studio di Sorveglianza Post-marketing Multicentrico Francese sono **i già inclusi nella tabella qui sotto.**

Dal giugno 1997 al marzo 1998, 18 centri trapianto francesi hanno partecipato allo studio di sorveglianza post-marketing multicentrico francese 00PTFO.

Un totale di 240 pazienti ha partecipato a questo studio di coorte prospettico, a braccio singolo, osservazionale. Tutti i pazienti hanno ricevuto Thymoglobuline come profilassi per il rigetto acuto del trapianto renale.

~~I dati di sicurezza indicati nella tabella rappresentano tutti gli eventi avversi riportati nello studio, a prescindere dalla correlazione con Thymoglobuline.~~

<u>Reazioni avverse considerate correlate a Thymoglobuline riportate in studi clinici e di post-marketing</u>	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune: linfopenia, neutropenia, trombocitopenia Comune: neutropenia febbrile
Patologie gastrointestinali	Comune: diarrea, disfagia, nausea, vomito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune: Febbre Comune: Brividi Non comune: reazioni correlate all'infusione (infusion associated reaction (IARs))*
Patologie epatobiliari	Comune: aumento delle transaminasi* Non comune: lesione epatocellulare epatotossicità, insufficienza epatica*
Disturbi del sistema immunitario	Comuni: Malattia da siero*, sindrome da rilascio di citochine (CRS)*, reazione anafilattica
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Molto comuni: Infezione (incluso la riattivazione di infezione) Comune: sepsi
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Comuni: Mialgia
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i>	Comuni: evoluzione di malignità, linfomi (che potrebbero essere mediati da virus), tumori maligni (tumori solidi) Non comuni: disordini linfoproliferativi
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Comuni: Dispnea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comuni: Prurito, rash
Patologie vascolari	Comuni: Ipotensione

*=Vedere sotto

<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Molto comuni*:-	Linfopenia, neutropenia, trombocitopenia
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Comuni**:-	Diarrea, disfagia, nausea, vomito
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Molto comuni:-	Febbre
Comuni:-	Brividi
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Comuni:-	Malattia da siero
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	
Molto comuni:-	Infezione
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Comuni:-	Mialgia
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i>	
Comuni:-	Neoplasie maligne
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Comuni:-	Dispnea
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	

Comuni:	Prurito, rash
<i>Patologie vascolari</i>	
Comuni:	Ipotensione

* Molto comune ($\geq 1/10$)

** Comune: (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

~~Effetti indesiderati che sono stati discussi in altri paragrafi di questo documento sono sotto riportati suddivisi per malattia clinica. Poiché questi eventi derivano dalla sorveglianza post marketing, la loro reale frequenza non è nota.~~

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Dopo la somministrazione di Thymoglobuline possono insorgere reazioni associate all'infusione (IAR), che possono manifestarsi già dopo la prima o la seconda infusione. Le manifestazioni cliniche di IAR includono alcuni dei seguenti segni e sintomi: febbre, brividi/sentir freddo, dispnea, nausea/vomito, diarrea, ipotensione o ipertensione, malessere, rash, orticaria e/o cefalea. Le reazioni associate all'infusione di IARs con Thymoglobuline sono generalmente lievi e transitorie e sono gestite riducendo la velocità di infusione e/o con trattamento farmacologico. ~~Durante la somministrazione di Thymoglobuline è stato osservato anche un aumento transitorio e reversibile delle transaminasi senza altri segni o sintomi clinici.~~ Sono stati riportati casi di reazioni anafilattiche gravi e, in casi molto rari, fatali (vedere paragrafo 4.4). I casi fatali sono stati osservati in pazienti che non hanno ricevuto adrenalina durante l'evento.

[...]

Patologie epatobiliari

Durante il trattamento con Thymoglobuline sono stati segnalati aumenti reversibili transitori delle transaminasi senza segni clinici o sintomi.

Sono stati riportati casi di insufficienza epatica secondari ad epatite allergica e riattivazione di epatite in pazienti con patologie ematologiche e/o trapianto di cellule staminali come fattori confondenti.

Modifiche da includere nelle pertinenti parti del Foglio Illustrativo

- Paragrafo 2

Avvertenze e precauzioni

Durante il trattamento con Thymoglobuline, il suo medico effettuerà regolarmente esami del sangue e altri esami per monitorare il suo stato di salute. Per il modo in cui agisce questo medicinale potrebbe influire sulle condizioni del sangue e di altri organi.

- Paragrafo 4

Effetti indesiderati comuni (può interessare più di una persona su 100):

[...]

- **Aumento ematico di alcuni enzimi epatici**

Effetti indesiderati non comuni (può interessare più di una persona su 1000):

- Lesioni al fegato (insufficienza epatica)

Allegato III

Tempistica per l'implementazione di questa variazione

Tempistica per l'implementazione dell'accordo

Adozione dell' accordo del CMDh:	Riunione del CMDh di Luglio
Trasmissione alle Autorità Competenti Nazionali delle traduzioni degli allegati all'accordo	5 Settembre 2015
Implementazione dell'accordo da parte degli Stati Membri (presentazione della variazione da parte del titolare AIC)	4 Novembre 2015

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto triušių imunoglobulino prieš žmogaus timocitus (miltelių infuziniam tirpalui) periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Remiantis susikaupusiais duomenimis, gautais vaistinių preparatų pateikus į rinką, buvo nustatytas priežastinis ryšys tarp triušių imunoglobulino prieš žmogaus timocitus (miltelių infuziniam tirpalui) vartojimo ir padidėjusios kepenų sutrikimo, įskaitant transaminazių aktyvumo padidėjimą, kepenų ląstelių pažeidimą, toksinį poveikį kepenims ir kepenų nepakankamumą, rizikos. Todėl šios nepageidaujamos reakcijos turėtų būti įtrauktos į preparato informacinius dokumentus. Be to, esamas bendras nurodymas dėl poreikio stebėti trombocitų ir krešėjimo rodiklius nėra laikomas pakankamu, kad būtų galima spręsti apie padidėjusią krešėjimo sutrikimų riziką, sergant kepenų ligomis, todėl į preparato informacinius dokumentus turėtų būti įtrauktas griežtesnis įspėjimas.

Be to, siekiant pateikti aiškią ir lengvai suprantamą informaciją, parengtą pagal preparato charakteristikų santraukos (PCS) gaires, visos nepageidaujamos reakcijos su atitinkamomis jų dažnio kategorijomis turėtų būti pateiktos vienoje lentelėje (arba struktūrinio sąrašo forma).

Taip pat turėtų būti įrašyta teisinga farmacinė forma „milteliai infuziniam tirpalui“ preparato informaciniuose dokumentuose tose valstybėse narėse, kuriose ji pateikiama kaip „milteliai koncentratui infuziniam tirpalui“, tam, kad būtų išvengta painiavos su esama panašia farmacine forma „koncentratas infuziniam tirpalui“.

Todėl, atsižvelgiant į turimus duomenis, PRAC nusprendė, kad būtina pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra triušių imunoglobulino prieš žmogaus timocitus (miltelių infuziniam tirpalui), informacinius dokumentus.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [CMD(h)] pritaria PRAC pateiktoms mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl triušių imunoglobulino prieš žmogaus timocitus (miltelių infuziniam tirpalui), CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos triušių imunoglobulino prieš žmogaus timocitus (miltelių infuziniam tirpalui), naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus įgyvendinti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimų sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra triušių imunoglobulino prieš žmogaus timocitus (miltelių infuziniam tirpalui), arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, CMD(h) rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

**Pagal nacionalinę procedūrą registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius

- 3 skyrius. Farmacinė forma

Šis tekstas turėtų būti pataisytas, kaip reikalaujama:

Milteliai koncentratui infuziniam tirpalui.

- 4.4 skyrius

Turi būti įrašyti toliau nurodytas įspėjimas:

Kepenų ligos

Thymoglobuline ypatingai atsargiai reikia skirti pacientams, sergantiems kepenų ligomis, nes gali pasunkėti anksčiau buvę krešėjimo sutrikimai. Rekomenduojama atidžiai stebėti trombocitų ir kraujo krešėjimo rodiklius.

[...]

Thymoglobuline reikia infuzuoti tik ligoninėje, atidžiai prižiūrint medikams. Pacientą būtina atidžiai stebėti infuzijos metu bei po jos pabaigos tol, kol paciento būklė stabilizuosis. Tikslus dozavimo ir infuzijos trukmės rekomendacijų laikymasis gali sumažinti SISR dažnį ir sunkumą. Be to, sumažinus infuzijos greitį, galima palengvinti daugumą šių nepageidaujamų reakcijų. Parengtinis gydymas (premedikacija) antipiretikais, kortikosteroidais ir (arba) antihistamininiais vaistiniais preparatais gali sumažinti šių nepageidaujamų reakcijų dažnį ir sunkumą.

[...]

- 4.8 skyrius

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos turi būti įrašytos skyrelyje prie organų sistemų klasės (OSK) „Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai“ ir pažymėtas jų dažnis, kaip nurodyta toliau:

-Padidėjęs transaminazių aktyvumas*: dažni

-Kepenų ląstelių pažeidimas, toksinis poveikis kepenims, kepenų nepakankamumas*: nedažni

Taip pat turėtų būti įtraukti šie pakeitimai:

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau pateiktos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų metu ir preparatą pateikus į rinką.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10000$) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Nepageidaujami reiškiniai, pastebėti Prancūzijos daugiacentrio stebėjimo po pateikimo rinkai tyrimo (angl. *French Multi-Center Post-marketing Surveillance Study*) metu, **taip pat įtraukti į toliau esančią lentelę.**

Nuo 1997 m. birželio mėn. iki 1998 m. kovo mėn. Prancūzijos daugiacentriame stebėjimo po pateikimo rinkai tyrime OOPTF0 dalyvavo 18 Prancūzijos transplantacijos centrų.

Šiame perspektyviniame vienos grupės stebėjimo kohortos tyrime iš viso dalyvavo 240 pacientų.

Visiems pacientams Thymoglobuline skirtas ūminio inkstų transplantato atmetimo profilaktikai.

Toliau lentelėje pateikti saugumo duomenys atspindi visus nepageidaujamus reiškinius, apie kuriuos pranešta tyrimo metu, neatsižvelgiant į ryšį su Thymoglobuline.

<u>Nepageidaujamos reakcijos, kurios, manoma, susijusios su Thymoglobuline vartojimu, stebėtos klinikinių tyrimų metu ir vaistą pateikus į rinką</u>	
<u>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</u>	<u>Labai dažni: limfopenija, neutropenija, trombocitopenija</u> <u>Dažni: febrilinė neutropenija</u>
<u>Virškinimo trakto sutrikimai</u>	<u>Dažni: viduriavimas, disfaagija, pykinimas, vėmimas</u>
<u>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</u>	<u>Labai dažni: karščiavimas</u> <u>Dažni: drebulys</u> <u>Nedažni: su infuzija susijusios reakcijos (SISR)*</u>
<u>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</u>	<u>Dažni: padidėjęs transaminazių aktyvumas*</u> <u>Nedažni: kepenų ląstelių pažeidimas, toksinis poveikis kepenims, kepenų nepakankamumas*</u>
<u>Imuninės sistemos sutrikimai</u>	<u>Nedažni: seruminė liga*, citokinų atpalaidavimo sindromas (CAS)*, anafilaksinė reakcija</u>
<u>Infekcijos ir infestacijos</u>	<u>Labai dažni: infekcija (įskaitant infekcijos atsinaujinimą)</u> <u>Dažni: sepsis</u>
<u>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio</u>	<u>Dažni: raumenų skausmas</u>

<u>sutrikimai</u>	
<u>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</u>	<u>Dažni: piktybinės ligos, limfomos (kurios gali būti sukeltos viruso), neoplaziniai piktybiniai navikai (solidiniai navikai)</u> <u>Nedažni: limfoproliferacinis sutrikimas</u>
<u>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</u>	<u>Dažni: dusulys</u>
<u>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</u>	<u>Dažni: niežulys, bėrimas</u>
<u>Kraujagyslių sutrikimai</u>	<u>Dažni: hipotenzija</u>

***= žr. toliau**

<u>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</u>
Labai dažni ^{**} : limfopenija, neutropenija, trombocitopenija
<u>Virškinimo trakto sutrikimai</u>
Dažni [*] : viduriavimas, disfagija, pykinimas, vėmimas
<u>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</u>
Labai dažni: karščiavimas
Dažni: drebulys
<u>Imuninės sistemos sutrikimai</u>
Dažni: seruminė liga
<u>Infekcijos ir infestacijos</u>
Labai dažni: infekcija
<u>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</u>
Dažni: raumenų skausmas
<u>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</u>
Dažni: piktybinės ligos
<u>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</u>
Dažni: dusulys
<u>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</u>
Dažni: niežulys, išbėrimas
<u>Kraujagyslių sutrikimai</u>
Dažni: hipotenzija

** Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)*

*** Labai dažni ($\geq 1/10$)*

Kituose šio dokumento skyriuose aptartas nepageidaujamas poveikis išvardytas toliau ir suskirstytas pagal klinikinius sutrikimus. Duomenų apie šiuos reiškinius gauta vaistinio preparato stebėjimo po pasirodymo rinkoje metu, todėl tikrasis reiškinių dažnis nėra žinomas.

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Po Thymoglobuline pavartojimo gali pasireikšti su infuzija susijusios reakcijos (SISR). Tokia reakcija gali atsirasti net atlikus pirmąją arba antrąją infuziją. Kliniškai SISR pasireiškė šiais požymiais ir simptomais: karščiavimu, šaltkrėčiu ar sustingimu, dusuliu, pykinimu ar vėmimu, viduriavimu, hipotenzija ar hipertenzija, negalavimu, bėrimu, dilgeline ir (arba) galvos skausmu. Su Thymoglobuline infuzija susijusi SISR paprastai būna lengva ir laikina, ją galima kontroliuoti mažinant infuzijos greitį ir

(arba) skiriant vaistinių preparatų. ~~Taip pat gauta pranešimų apie gydymo Thymoglobuline metu atsiradusį laikiną praeinantį transaminazių aktyvumo padidėjimą be jokių klinikinių požymių ar simptomų.~~ Gauta pranešimų apie sunkias ir (labai retai) mirtinas anafilaksines reakcijas (žr. 4.4 skyrių). Mirė tie pacientai, kuriems tokios reakcijos metu nebuvo švirkšta adrenalino.

[...]

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Taip pat gauta pranešimų apie gydymo Thymoglobuline metu atsiradusį laikiną grįžtama transaminazių aktyvumo padidėjimą be jokių klinikinių požymių ar simptomų.

Buvo nustatyta kepenų nepakankamumo atvejų, pasireiškusių po alerginio hepatito bei hepatito atkryčių pacientams, sergantiems hematologine liga ir (arba) po kamieninių ląstelių transplantacijos, kaip vertinimą apsunkinančių veiksmų.

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius

- 2 skyrius

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydymo Thymoglobuline metu gydytojas reguliariai atliks kraujo tyrimus ir kitus tyrimus, kad galėtų stebėti Jūsų sveikatą. Dėl savo veikimo mechanizmo vaistas gali paveikti Jūsų kraują ir kitus organus.

- 4 skyrius

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 100 pacientų):

[...]

- **Kai kurių kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas kraujyje**

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 1000 pacientų):

- **Kepenų pažeidimas (kepenų nepakankamumas)**

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas CMD(h):	Liepos mėn. CMD(h) posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms:	2015 m. rugsėjo mėn. 5 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas):	2015 m. lapkričio mėn. 4 d.

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par truša imūnglobulīna pret cilvēka timocītiem (pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai) periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pamatojoties uz visu pēcreģistrācijas periodā uzkrāto informāciju, atklāta cēloņsakarība starp truša imūnglobulīna pret cilvēka timocītiem (pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai) lietošanu un paaugstinātu aknu darbības traucējumu, tai skaitā transamināžu līmeņa paaugstināšanās un aknu šūnu bojājuma, hepatotoksicitātes un aknu mazspējas risku. Tādēļ šīs nevēlamās blakusparādības ir jānorāda zāļu informācijā. Turklāt pašreizējais vispārīgais paziņojums par nepieciešamību kontrolēt trombocītu skaitu un koagulācijas rādītājus netika uzskatīts par pietiekamu, lai informētu par paaugstinātu asins recēšanas traucējumu risku, lietojot zāles pacientiem ar aknu slimību, tādēļ zāļu informācijā ir jāiekļauj stingrāks brīdinājums.

Turklāt, lai saskaņā ar zāļu apraksta (ZA) sagatavošanas vadlīnijām sniegtu nepārprotamu un viegli saprotamu informāciju, visu nevēlamo blakusparādību saraksts, norādot attiecīgās biežuma grupas, jāsagatavo vienas tabulas (vai strukturēta saraksta) veidā.

Turklāt tajās dalībvalstīs, kurās šī zāļu forma tiek saukta par "pulveri infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai", zāļu informācijā ir jāievieš pareizs zāļu formas nosaukums – "pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai", lai nepieļautu sajaukšanu ar esošo alternatīvo zāļu formu – "koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai".

Tādēļ, ņemot vērā pieejamos datus, PRAC uzskatīja, ka izmaiņas truša imūnglobulīnu pret cilvēka timocītiem saturošo (pulvera infūziju šķīduma pagatavošanai) zāļu informācijā ir pamatotas.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human - CMDh*) piekrīt PRAC sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par truša imūnglobulīna pret cilvēka timocītiem (pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai), CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu truša imūnglobulīnu pret cilvēka timocītiem (pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai), ir labvēlīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur truša imūnglobulīnu pret cilvēka timocītiem (pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai), vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj zāļu apraksta atbilstošajos apakšpunktos

- 3. apakšpunkts. Zāļu forma

Pēc nepieciešamības jālabo šāds teksts:

pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

- 4. 4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums.

Aknu slimības

Thymoglobuline īpaši piesardzīgi jāievada pacientiem ar aknu slimībām, jo var pastiprināties esošie koagulācijas traucējumi. Ieteicams rūpīgi kontrolēt trombocītu skaitu un koagulācijas rādītājus.

[...]

Thymoglobuline jālieto stingrā medicīniskā uzraudzībā stacionāra apstākļos. Pacienti rūpīgi jākontrolē infūzijas laikā un pēc tās beigām, kamēr pacienta stāvoklis nav stabilizējies. Stingri ievērojot ieteiktās devas un infūzijas laiku, var samazināt ar infūziju saistītas reakcijas sastopamību un smagumu. Turklāt infūzijas ātruma samazināšana var līdz samazināt daudzu šo nevēlamo blakusparādību sastopamību. Premedikācija ar pretvīrusa līdzekļiem, kortikosteroīdiem un/vai antihistamīna līdzekļiem var samazināt šo nevēlamo blakusparādību sastopamību un smagumu.

[...]

- 4. 8. apakšpunkts

Šādas nevēlamās blakusparādības jāpievieno orgānu sistēmu klasifikācijas grupā "Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi", norādot biežumu atbilstoši tālāk minētajam.

– **Paaugstināts transamināžu līmenis***: bieži.

– **Aknu šūnu bojājums, hepatotoksicitāte, aknu mazspēja***: retāk.

Turklāt ir jāievieš arī tālāk norādītās izmaiņas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk sniegta informācija par klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novērotajām blakusparādībām.

Nevēlamo blakusparādību biežums definēts, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Nākamajā tabulā ir iekļautas arī Francijas daudzcentru, pēcreģistrācijas uzraudzības pētījumā novērotās nevēlamās blakusparādības.

No 1997. gada jūnija līdz 1998. gada martam 18 transplantācijas centri Francijā piedalījās daudzcentru, pēcreģistrācijas uzraudzības pētījumā 00PTF0.

Šajā prospektīvajā, vienas grupas, novērojuma pētījumā kopā piedalījās 240 pacienti. Visi pacienti saņēma Thymoglobuline nieres transplanta akūtas atgrūšanas profilaksei.

Šajā tabulā parādītie dati par drošumu attiecas uz visām šī pētījuma laikā ziņotajām nevēlamajām blakusparādībām neatkarīgi no to saistības ar Thymoglobuline lietošanu.

<u>Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņotās blakusparādības, par kurām tiek uzskatīts, ka tās ir saistītas ar Thymoglobuline lietošanu</u>	
<u>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</u>	<u>Ļoti bieži: limfopēnija, neitropēnija, trombocitopēnija</u> <u>Bieži: febrila neitropēnija</u>
<u>Kunga-zarnu trakta traucējumi</u>	<u>Bieži: caureja, disfāģija, slikta dūša, vemšana</u>
<u>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</u>	<u>Ļoti bieži: drudzis</u> <u>Bieži: drebuli</u> <u>Retāk: ar infūziju saistītas reakcijas (ISR)*</u>
<u>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</u>	<u>Bieži: paaugstināts transamināžu līmenis*</u> <u>Retāk: aknu šūnu bojājums, hepatotoksicitāte, aknu mazspēja*</u>
<u>Imūnās sistēmas traucējumi</u>	<u>Retāk: seruma slimība, citokīnu atbrīvošanās sindroms (CAS)*, anafilaktiska reakcija</u>
<u>Infekcijas un infestācijas</u>	<u>Ļoti bieži: infekcija (tai skaitā tās reaktivācija)</u> <u>Bieži: sepse</u>
<u>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</u>	<u>Bieži: muskuļu sāpes</u>
<u>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</u>	<u>Bieži: ļaundabīgi audzēji, limfomas (tai skaitā vīrusu mediētas), ļaundabīgi jaunveidojumi (norobežoti audzēji)</u>

	<u>Retāk: limfoproliferatīvi traucējumi</u>
<u>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</u>	<u>Bieži: aizdusa</u>
<u>Ādas un zemādas audu bojājumi</u>	<u>Bieži: nieze, izsitumi</u>
<u>Asinsvadu sistēmas traucējumi</u>	<u>Bieži: hipotensija</u>

*** Skatīt tālāk.**

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi
Ļoti bieži ^{**} : limfopēnija, neitropēnija, trombocitopēnija
Kūņa-zarnu trakta traucējumi
Bieži [*] : — caureja, disfāģija, slikta dūša, vemšana
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā
Ļoti bieži: — drudzis
Bieži: drebuļi
Imūnās sistēmas traucējumi
Bieži: seruma slimība
Infekcijas un infestācijas
Ļoti bieži: — infekcija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi
Bieži: muskuļu sāpes
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)
Bieži: audzēji
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības
Bieži: dispnoja
Ādas un zemādas audu bojājumi
Bieži: nieze, izsitumi
Asinsvadu sistēmas traucējumi
Bieži: hipotensija

* Bieži : — ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)

** Ļoti bieži ($\geq 1/10$)

Citos dokumenta punktā iztirzātās nevēlamās blakusparādības ir norādītas tālāk, atbilstoši klīniskajiem traucējumiem. Tā kā šīs parādības ir novērotas pēcreģistrācijas uzraudzības laikā, to patiesā sastopamība nav zināma.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pēc Thymoglobuline ievadišanas ir iespējamās ar infūziju saistītas reakcijas (ISR), un tās var rasties jau pēc pirmās vai otrās devas. ISR klīniskās izpausmes ietver dažas no šādām pazīmēm un simptomiem – drudzis, drebuļi, aizdusa, slikta dūša/vemšana, caureja, hipotensija vai hipertensija, savārgums, izsitumi, nātrene un/vai galvassāpes. Pēc Thymoglobuline ievadišanas novērotās ISR parasti ir vieglas un pārejošas, un tās ir iespējams novērst, samazinot infūzijas ātrumu un/vai ar zālēm. Thymoglobuline lietošanas laikā ir novērota arī pārejoša transamināžu līmeņa paaugstināšanās bez jebkādam klīniskām pazīmēm vai simptomiem. Ļoti retos nopietnos gadījumos ir ziņots par letālām anafilaktiskām reakcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šīs letālās reakcijas radās pacientiem, kuriem to laikā nebija ievadīts adrenalīns.

[...]

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Thymoglobuline lietošanas laikā ziņots arī par pārejošu transamināžu līmeņa paaugstināšanos bez jebkādām klīniskām pazīmēm vai simptomiem.

Pacientiem ar hematoloģiskām slimībām un/vai cīmes šūnu transplantātiem kā iaucējfaktoriem ziņots par aknu mazspējas gadījumiem pēc alerģiska hepatīta un hepatīta reaktivācijas.

Grozījumi, kuri jāiekļauj lietošanas instrukcijas atbilstošajos punktos

- 2. punkts

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Thymoglobuline lietošanas laikā ārsts regulāri veiks asins analīzes un citas pārbaudes, lai kontrolētu Jūsu veselības stāvokli. Šo zāļu iedarbības dēļ ir iespējama ietekme uz Jūsu asinīm un citiem orgāniem.

- 4. punkts

Biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):
[...]

- **dažu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs.**

Retākas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 1000 cilvēkiem):

- **aknu bojājums (aknu mazspēja).**

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	<i>CMDh</i> jūlija sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nodošana valstu kompetentajām iestādēm	2015. gada 5. septembris
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2015. gada 4. novembris

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għall-globulina mill-fenek kontra t-timoċit uman (trab għal soluzzjoni għall-infużjoni), il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Abbażi ta' evidenza kumulattiva minn sorsi wara t-tqegħid fis-suq ġiet identifikata assoċjazzjoni ta' kawża bejn l-użu ta' globulina mill-fenek kontra t-timoċit uman (trab għal soluzzjoni għall-infużjoni) u żieda fir-riskju ta' disturbi fil-fwied, inkluż żieda fit-transaminases u ħsara ħepatoċellulari, ħepatotossiċità, u insuffiċjenza tal-fwied. Għalhekk dawn ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina għandhom jiġu inklużi fl-informazzjoni tal-prodott. Barra dan, il-frażi ġenerali kurrenti dwar il-ħtieġa li jiġu mmonitorjati t-tromboċiti u l-parametri ta' koagulazzjoni ma kinitx meqjusa suffiċjenti biex tindirizza r-riskju akbar ta' disturbi tat-tagħqid tad-demm għall-użu f'mard tal-fwied, għalhekk twissija aktar qawwija għandha tiżdied fl-informazzjoni tal-prodott.

Barra dan, sabiex wieħed jipprovdi informazzjoni ċara u aċċessibbli malajr skont il-Gwida dwar is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC - *Summary of Product Characteristics*) tabella waħda (jew lista strutturata) għandha telenka r-reazzjonijiet avversi kollha bil-kategorija ta' frekwenza rispettiva tagħhom.

Barra minn hekk, għandha tiġi implimentata l-għamla farmaċewtika korretta "trab għal soluzzjoni għall-infużjoni" fl-*Informazzjoni tal-Prodott* f'dawk l-Istati Membri fejn hija ppreżentata bħala "trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni" biex jiġi evitat tfixkil mal-għamla farmaċewtika alternattiva eżistenti "konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni".

Għalhekk, skont id-dejta disponibbli, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodotti mediċinali li fihom globulina mill-fenek kontra t-timoċit uman (trab għal soluzzjoni għall-infużjoni) kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet li jirrakkomandaw il-varjazzjoni għat-termeni tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal globulina mill-fenek kontra t-timoċit uman (trab għal soluzzjoni għall-infużjoni) is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom is-sustanza attiva globulina mill-fenek kontra t-timoċit uman (trab għal soluzzjoni għall-infużjoni) huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh waqsal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti fl-ambitu ta' din il-valutazzjoni waħda tal-PSUR għandhom jiġu varjati. Tant li għal prodotti mediċinali ohra li fihom globulina mill-fenek kontra t-timoċit uman (trab għal soluzzjoni għall-infużjoni) attwalment awtorizzati fl-UE jew li huma suġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni fil-futur fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati skont dan.

Anness II

**Emendi lill-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali awtorizzati
b'mod nazzjonali**

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 3. Għamla farmaċewtika

It-test li jmiss għandu jiġi kkoreġut kif meħtieġ:

Trab għal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni”.

- Sezzjoni 4.4

Għandha tiżdied twissija kif ġej:

Mard tal-fwied

Thymoglobulin għandu jingħata b'attenzjoni speċjali f'pazjenti b'mard tal-fwied minħabba li disturbi ta' tagħqid tad-demm li jkunu diġà jeżistu jistgħu jaggravaw. Huwa rrakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tat-tromboċiti u tal-parametri ta' koagulazzjoni.

[...]

Thymoglobuline għandu jintuża taħt sorveljanza medika stretta f'ambjent ta' sptar. Il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati b'attenzjoni waqt l-infużjoni u għal perjodu ta' żmien wara t-tmiem tal-infużjoni sakemm il-pazjent ikun stabbli. Konformità mill-qrib mal-iskeda tal-għoti tad-doża u l-ħin tal-infużjoni rrakkomandati tista' tnaqqas l-inċidenza u s-severità ta' IARs. Barra dan, it-tnaqqis tar-rata tal-infużjoni jista' jnaqqas ħafna minn dawn ir-reazzjonijiet avversi. Premedikazzjoni b'antipiretiċi, kortikosteroidi, u/jew antiistamini jista' jnaqqas kemm l-inċidenza kif ukoll is-severità ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi.

[...]

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu taħt l-SOC Disturbi fil-fwied u fil-marrara bil-frekwenzi kif indikati taħt:

-Żieda fit-transaminases *: komuni

- Ħsara hepatocellulari, hepatotossicità, insufficienza hepatica *: mhux komuni

Barra dan għandhom jiġu inklużi il-bidliet li ġejjin:

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi osservati fi studji kliniċi u rrapportati f'esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma ddettaljati taħt.

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hija ddefinita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: Komuni (ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli).

Avvenimenti avversi minn Studju Franċiż b'Ħafna Ċentri ta' Sorveljanza ta' Wara t-Tqegħid fis-suq huma wkoll inklużi fit-tabella taħt.

Minn Ġunju tal-1997 sa Marzu tal-1998, 18 il-ċentru Franċiż ta' trapjantazzjoni ipparteċipaw fl-Istudju Franċiż b'Ħafna Ċentri ta' Sorveljanza ta' Wara t-Tqegħid fis-suq-00PTF0.

Total ta' 240 pazjent ipparteċipaw f'dan l-istudju prospettiv, b'fergħa waħda, osservatorju ta' kohorti.

Il-pazjenti kollha rċievew Thymoglobuline bħala profilassi għal rifjut akut għal trapjant tal-kilwa.

Id-dejta ta' sigurtà fit-tabella tirrappreżenta l-avvenimenti avversi kollha rappurtati fl-istudju irrispettivament mir-relazzjoni tagħhom għal Thymoglobuline.

<u>Reazzjonijiet avversi meġjusa bħala marbuta ma' Thymoglobulin irrappurtati fi provi kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq</u>	
<u>Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika</u>	<u>Komuni ħafna: limfopenja, newtrogenja, tromboċitopenja</u> <u>Komuni: newtrogenja bid-deni</u>
<u>Disturbi gastrointestinali</u>	<u>Komuni: Dijarea, disfaġja, nawsja, rimettar</u>
<u>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</u>	<u>Komuni ħafna: Deni</u> <u>Komuni: Tkexkix</u> <u>Mhux komuni: reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni (reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni (IARs - infusion associated reactions)) *</u>
<u>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</u>	<u>Komuni: Żieda fit-transaminases *</u> <u>Mhux komuni: Ħsara ħepatoċellulari, ħepatotossiċità, insuffiċjenza tal-fwied *</u>
<u>Disturbi fis-sistema immuni</u>	<u>Mhux komuni: Marda tas-serum *, sindrom ta' rilaxx taċ-ċitokin (CRS - cytokine release syndrome) *, reazzjoni anafilattika</u>
<u>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</u>	<u>Komuni ħafna: Infezzjoni (ikluż attivazzjoni mill-ġdid ta' infezzjoni)</u> <u>Komuni: Seps</u>
<u>Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti</u>	<u>Komuni: Mijalġja</u>

<u>konnnettivi</u>	
<u>Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)</u>	<u>Komuni: Tumur malinn, limfomi (li jistgħu jkunu medjati minn vajrus), neoplażmi malinni (tumuri solidi)</u> <u>Mhux komuni: disturb limfoproliferattiv</u>
<u>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</u>	<u>Komuni: Dispnea</u>
<u>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</u>	<u>Komuni: Pruritus, raxx</u>
<u>Disturbi vaskulari</u>	<u>Komuni: Ipotensjoni</u>

*** = ara taħt**

<u>Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika</u>
Komuni ħafna ^{**} : limfopenja, newtropa, trombocitopenja
<u>Disturbi gastrointestinali</u>
Komuni [*] : Dijarea, disfaġġa, nawsja, rimettar
<u>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</u>
Komuni ħafna: Deni
Komuni: Tkexkix
<u>Disturbi fis-sistema immuni</u>
Komuni: Marda tas-serum
<u>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</u>
Komuni ħafna: Infezzjoni
<u>Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi</u>
Komuni: Mijaġġa
<u>Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)</u>
Komuni: Tumur malinn
<u>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</u>
Komuni: Dispnea
<u>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</u>
Komuni: Pruritus, raxx
<u>Disturbi vaskulari</u>
Komuni: Ipotensjoni

^{*} Komuni: (>1/100 sa <1/10)

^{**} Komuni ħafna (>1/10)

Effetti mhux mixtieqa li ġew diskussi f'sezzjonijiet oħra ta' dan id-dokument huma elekti skont id-disturb kliniku taħt. Minhabba li dawn l-avvenimenti huma minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq, il-frekwenzi veri tagħhom mhumiex magħrufa.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni (IAR - *infusion-associated reactions*) jistgħu jseħhu wara l-ġħoti ta' Thymoglobuline u jistgħu jseħhu anke mal-ewwel jew it-tieni doża. Manifestazzjonijiet kliniċi ta' IARs inkludew xi wħud mis-sinjali u s-sintomi li ġejjin: deni, tkexkix ta' bard/ tkexkix ta' bard tad-deni, dispnea, nawsja/rimettar, dijarea, ipotensjoni jew ipertensjoni, telqa tal-ġisem, raxx, urtikarja, u/jew uġiġħ ta' ras. IARs b'Thymoglobuline s-soltu jkunu ħfief u temopranti u jiġu kkontrollati bi tnaqqis fir-rati tal-infużjoni u/jew medicini. Żidiet temporanji reversibbli fit-transaminases mingħajr l-ebda sinjali

~~jew sintomi ġew irrappurtati wkoll waqt l-ġhoti ta' Thymoglobuline. Ġew irrappurtati reazzjonijiet anafilattiċi serji u f'każijiet rari ħafna, fatali (Ara sezzjoni 4.4). Dawn ir-reazzjonijiet fatali seħħew f'pazjenti li ma rċivewx adrenalina waqt l-avveniment.~~

[...]

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Waqt l-ġhoti ta' Thymoglobuline, ġew ukoll irrappurtati żidiet temporanji reversibbli fit-transaminases mingħajr l-ebda sinjali jew sintomi kliniċi.

Każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied ġew irrappurtati konsegwenza ta' epatite allergika u attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite f'pazjenti b'mard ħematoloġiku u/jew trapijant taċ-ċelluli stem bħala fatturi li jifxlu.

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif

- Sezzjoni 2

Twissijiet u prekawzzjonijiet

Waqt it-tattament b'Thymoglobulin, it-tabib tiegħek se jaqħmillek testijiet regolari tad-dem u testijiet oħra biex jimmonitorja saħħtek. Minħabba l-mod li bih taħdem din il-mediċina, hija tista' taffettwa d-dem u organi oħra tiegħek.

- Sezzjoni 4

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 100):

[...]

- **Żieda fil-livell ta' xi enzimi tal-fwied fid-dem tiegħek**

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 1,000):

- **Ħsara fil-fwied (insuffiċjenza tal-fwied)**

Anness III

Skeda għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Lulju
Trasmissjoni tat-traduzzjonijiet tal-annessi tal-ftehim lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti:	5 ta' Settembru 2015
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	4 ta' Novembru 2015

BIJLAGE I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunning

Wetenschappelijke conclusies

Met inachtneming van het PRAC-beoordelingsrapport met betrekking tot de PSUR's voor anti-humaan thymocytenimmunoglobuline, konijn (poeder voor oplossing voor infusie), luiden de wetenschappelijke conclusies als volgt:

Op basis van cumulatief bewijs, afkomstig uit post-marketing bronnen, werd er een causaal verband geïdentificeerd tussen het gebruik van anti-humaan thymocytenimmunoglobuline, konijn (poeder voor oplossing voor infusie) en een verhoogd risico op leveraandoeningen, inclusief verhoogde transaminasewaarden, hepatocellulair letsel, hepatotoxiciteit en leverfalen. Als gevolg hiervan moeten deze bijwerkingen worden opgenomen in de productinformatie. Daarnaast wordt de huidige algemene verklaring inzake de behoefte aan toezicht op trombocyten en stollingsparameters niet als voldoende beschouwd voor wat betreft het adresseren van het verhoogde risico op stollingsproblemen bij het gebruik voor leverziekten. Daarom moet een strengere waarschuwing worden toegevoegd aan de productinformatie.

Daarnaast moet er een enkele tabel (of gestructureerde lijst) met alle negatieve reacties en hun respectievelijke frequentie categorie worden toegevoegd, om zo heldere en gemakkelijk toegankelijke informatie te verschaffen volgens de richtlijn voor samenvatting van productkenmerken (SmPC).

Verder moet de juiste farmaceutische vorm, 'poeder voor oplossing voor infusie' worden toegevoegd aan de productinformatie in die Lidstaten waarin het wordt gepresenteerd als 'poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie' om zo verwarring te voorkomen met de bestaande alternatieve vorm 'concentraat voor oplossing voor infusie'.

Daarom heeft de PRAC op basis van de beschikbare gegevens bepaald dat wijzigingen in de productinformatie voor medicinale producten die anti-humaan thymocytenimmunoglobuline, konijn (poeder voor oplossing voor infusie) bevatten, noodzakelijk zijn.

De CMDh is het eens met de wetenschappelijke conclusies van het PRAC.

Motieven voor aanbeveling van de wijziging van de voorwaarden voor marketingvergunningen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor anti-humaan thymocytenimmunoglobuline, konijn (poeder voor oplossing voor infusie) is het CMDh van mening dat het de risico-batenverhouding voor medicinale producten met het actieve bestanddeel 'anti-humaan thymocytenimmunoglobuline, konijn (poeder voor oplossing voor infusie)' ten goede komt als de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden doorgevoerd.

Het CMDh neemt het standpunt in dat de marketingvergunningen voor producten binnen de reikwijdte van deze enkele PSUR-beoordeling moeten worden aangepast. Voor zover aanvullende medicinale producten met anti-humaan thymocytenimmunoglobuline, konijn (poeder voor oplossing voor infusie) momenteel zijn toegestaan binnen de EU, of in afwachting zijn van toekomstige autorisatie binnen de EU, doet de CMDh de aanbeveling dat dergelijke marketingvergunningen volgens deze aanbevelingen moeten worden aangepast.

BIJLAGE II

Wijzigingen in de productinformatie van nationaal geregistreerde geneesmiddelen

Wijzigingen dienen te worden opgenomen in de desbetreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 3. Farmaceutische vorm

Het volgende moet naar behoefte worden gecorrigeerd:

Poeder voor oplossing voor infusie".

- Rubriek 4.4

De waarschuwing moet als volgt worden toegevoegd:

Leveraandoeningen

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

[...]

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

[...]

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de systeem-/orgaanklasse 'lever- en galaandoeningen', met de hieronder aangegeven frequenties:

-Verhoogd transaminasegehalte*: vaak

- Hepatocellulaire leverbeschadiging, hepatotoxiciteit, leverfalen*: soms

Daarnaast moeten de volgende wijzigingen worden opgenomen:

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 cohort-onderzoek. Alle patiënten ontvingen thymoglobuline als profylactisch middel ter bestrijding van de acute afstoting van een niertransplantaat.

<u>Bijwerkingen die worden beschouwd als gerelateerd aan thymoglobuline, zoals gerapporteerd in klinische onderzoeken en post-marketing</u>	
<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>	<u>Zeer vaak: lymfopenie, neutropenie, trombocytopenie</u> <u>Vaak: febriele neutropenie</u>
<u>Maagdarmsstelselaandoeningen</u>	<u>Vaak: diarree, dysfagie, misselijkheid, braken</u>
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>	<u>Zeer vaak: koorts</u> <u>Vaak: rillingen</u> <u>Zelden: reacties als gevolg van het infuus (infusiegerelateerde reacties, IARs)*</u>
<u>Lever- en galaandoeningen</u>	<u>Vaak: verhoogde transaminasegehalten*</u> <u>Zelden: hepatocellulair letsel, hepatotoxiciteit, leverfalen*</u>
<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>	<u>Soms: serumziekte*, cytokinerelease syndroom (CRS)*, anafylactische reactie</u>
<u>Infecties en parasitaire aandoeningen</u>	<u>Zeer vaak: infectie (inclusief opvlammen van infectie)</u> <u>Vaak: sepsis</u>
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</u>	<u>Vaak: myalgie</u>
<u>Neoplasma, benigne, maligne en niet-</u>	<u>Vaak: maligne aandoeningen, lymfomen</u>

<u>gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</u>	<u>(mogelijk virale verspreiding), maligne neoplasmata (vaste tumoren)</u> <u>Zelden: lymfoproliferatieve aandoening</u>
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</u>	<u>Vaak: dyspneu</u>
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>	<u>Vaak: jeuk, uitslag</u>
<u>Bloedvataandoeningen</u>	<u>Vaak: hypotensie</u>

* = 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.

Wijzigingen die dienen te worden opgenomen in de desbetreffende rubrieken van de bijsluiter

- Rubriek 2

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Tijdens behandeling met thymoglobuline zal uw arts regelmatig bloedonderzoeken en andere onderzoeken uitvoeren om uw gezondheid in de gaten te houden. De werking van dit medicijn kan van invloed zijn op uw bloed en andere organen.

- Rubriek 4

Veel voorkomende bijwerkingen (kan bij 1 op de 100 mensen voorkomen):

[...]

- Stijging in bepaalde leverenzymen in uw bloed

Bijwerkingen die soms voorkomen (kan bij 1 op de 1.000 mensen voorkomen):

- **Leveraandoening (leverfalen)**

BIJLAGE III

Tijdspad voor de implementatie van deze wijziging

Tijdspad voor de implementatie van de overeenkomst

Toepassing CMDh-overeenkomst:	CMDh-vergadering juli
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde autoriteiten:	5 september 2015
Implementatie van de overeenkomst door de Lidstaten (indiening van variatietype IA _{IN} door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	4 november 2015

VEDLEGG I

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSENE

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for kanin anti-human thymocyt immunglobulin (pulver til infusjonsvæske, oppløsning) er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Basert på samlede data rapportert etter markedsføring, ble en årsakssammenheng identifisert mellom bruk av kanin anti-human thymocyt immunglobulin (pulver til infusjonsvæske, oppløsning) og økt risiko for leversykdommer, inkludert transaminaseøkning og hepatocellulær skade, levertoksisitet og leversvikt. Disse bivirkningene bør derfor inkluderes i produktinformasjonen. I tillegg er den nåværende generelle advarselen om nødvendigheten av å overvåke trombocytter og koagulasjonsparametere vurdert som utilstrekkelig for å advare om økt risiko for koagulasjonsforstyrrelser når brukt ved leversykdom, en sterkere advarsel bør derfor legges til i produktinformasjonen.

I tillegg bør alle bivirkningene listes opp i en tabell (eller strukturert liste) med tilhørende frekvenskategori i henhold til Guideline on Summary Product Characteristics (SmPC) for å gi oversiktlig og lett tilgjengelig informasjon.

Dessuten bør den korrekte legemiddelformen «pulver til infusjonsvæske, oppløsning» implementeres i produktinformasjonen til de medlemslandene der den nåværende legemiddelformen er oppgitt som «pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning» for å unngå sammenblanding med den eksisterende legemiddelformen «konsentrat til infusjon, oppløsning».

Basert på tilgjengelige data anser derfor PRAC at endringer i produktinformasjonen til legemidler som inneholder kanin anti-human thymocyt immunglobulin (pulver til infusjonsvæske, oppløsning) er berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for å anbefale endring i vilkårene for markedsføringstillatelsene

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for kanin anti-human thymocyt immunglobulin (pulver til infusjonsvæske, oppløsning) mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet kanin anti-human thymocyt immunglobulin (pulver til infusjonsvæske, oppløsning) er positivt, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsene for legemidler som omfattes av denne PSUR-evalueringen skal endres. I den grad flere legemidler som inneholder kanin anti-human thymocyt immunglobulin (pulver til infusjonsvæske, oppløsning) er godkjent i EU/EØS eller er under behandling for fremtidig godkjenning i EU/EØS, anbefaler CMDh at også disse markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen til nasjonalt godkjente legemidler

Endringer som skal inkluderes i relevante avsnitt i preparatomtalen

- Pkt. 3 Legemiddelform

Følgende tekst bør korrigeres hvis nødvendig:

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

- Pkt. 4.4

Følgende advarsel legges til:

Leversykdommer

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

[...]

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.

[...]

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger skal legges til under organklassen Sykdommer i lever og galleveier med frekvensene som er oppgitt under:

-Transaminaseøkning*: vanlige

Hepatocellulær skade, levertoksisitet, leversvikt*: mindre vanlige

I tillegg skal følgende endringer inkluderes:

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 ($< 1/10\,000$), 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.

Sikkerhetsinformasjonen i tabellen viser alle bivirkninger som ble rapportert i studien, uavhengig av årsakssammenheng med Thymoglobuline.

<u>Bivirkninger rapportert i kliniske studier og etter markedsføring som er vurdert som relatert til Thymoglobuline</u>	
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>	<u>Svært vanlige: Lymfopeni, nøytropeni, trombocytopeni</u> <u>Vanlige: Febril nøytropeni</u>
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>	<u>Vanlige: Diaré, dysfaqi, kvalme, oppkast</u>
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>	<u>Svært vanlige: Feber</u> <u>Vanlige: Skjelving</u> <u>Mindre vanlige: Infusjonsrelaterte reaksjoner (IAR)*</u>
<u>Sykdommer i lever og galleveier</u>	<u>Vanlige: Transaminaseøkning*</u> <u>Mindre vanlige: Hepatocellulær skade, levertoksisitet, leversvikt*</u>
<u>Forstyrrelser i immunsystemet</u>	<u>Vanlige: Serumsyke*, cytokine release syndrome (CRS)*, anafylaktisk reaksjon</u>
<u>Infeksiøse og parasittære sykdommer</u>	<u>Svært vanlige: Infeksjon (inkludert reaktivering av infeksjon)</u> <u>Vanlige: Sepsis</u>
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>	<u>Vanlige: Myalgi</u>
<u>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</u>	<u>Vanlige: Malignitet, lymfomer (kan være virusmediert), maligne neoplasmer (solide tumorer)</u> <u>Mindre vanlige: lymfoproliferativ sykdom</u>
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>	<u>Vanlige: Dyspné</u>
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>	<u>Vanlige: Kløe, utslett</u>
<u>Karsykdommer</u>	<u>Vanlige: Hypotensjon</u>

***=se under**

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært vanlig*: Lymfopeni, nøytropeni, trombocytopeni

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlig*: Dyspné

Gastrointestinale sykdommer

Vanlig: Diaré, dysfagi, kvalme, oppkast

~~Hud-og-underhudssykdommer~~

Vanlig: Pruritus, utslett

~~Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett~~

Vanlig: Myalgi

~~Infeksiøse og parasittære sykdommer~~

Svært vanlig: Infeksjon

~~Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)~~

Vanlig: Malignitet

~~Karsykdommer~~

Vanlig: Hypotensjon

~~Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet~~

Svært vanlig: Feber

Vanlig: Skjelving

~~Forstyrrelser i immunsystemet~~

Vanlig: Serumsyke

*Svært vanlig ($\geq 1/10$)

**Vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Bivirkninger som er diskutert i andre punkter i dette dokumentet er listet opp under hver klinisk lidelse nedenfor. Siden disse hendelsene er fra bivirkningsovervåkning etter markedsføring er frekvensen ikke kjent.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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 Thymoglobuline behandling er vanligvis milde og forbigående, og håndteres ved å redusere infusjonshastigheten og/eller med legemidler. Forbigående, reversible transaminaseøkninger uten kliniske tegn eller symptomer har også blitt rapportert under administrasjon av Thymoglobuline. 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.

[...]

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.

Endringer som skal inkluderes i relevante avsnitt i pakningsvedlegget

- Avsnitt 2

Advarsler og forsiktighetsregler

Legen din vil ta regelmessige blodprøver og andre tester for å overvåke helsetilstanden din når du behandles med Thymoglobuline. Måten dette legemidlet virker på gjør at det kan påvirke blodet ditt og andre organer.

- Avsnitt 4

Vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer):

[...]

- **Økt nivå av leverenzymmer i blodet ditt**

Mindre vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 1000 personer):

- **Leverskade (leversvikt)**

Vedlegg III
Tidsplan for implementering

Tidsplan for implementering av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	CMDh-møtet i juli
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	5. september 2015
Medlemslandene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	4. november 2015

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając Sprawozdanie z oceny PRAC (ang. PRAC Assessment Report) i PSUR dla króliczego przeciwciała przeciw ludzkim tymocytom (proszek do sporządzania roztworu do infuzji), sformułowano następujące wnioski naukowe:

Na podstawie zbiorczych danych ze źródeł po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono występowanie zależności przyczynowej między zastosowaniem króliczego przeciwciała przeciw ludzkim tymocytom (proszek do sporządzania roztworu do infuzji) a zwiększonym ryzykiem zaburzeń wątroby, w tym wzrostu aktywności transaminaz i uszkodzenia komórek wątrobowych, hepatotoksyczności i niewydolności wątroby. Dlatego te niepożądane działania leku powinny zostać uwzględnione w informacji o produkcie. Dodatkowo, aktualne ogólne stwierdzenie dotyczące potrzeby monitorowania trombocytów i parametrów krzepnięcia zostało uznane za niewystarczające dla odzwierciedlenia zwiększonego ryzyka zaburzeń krzepnięcia przy stosowaniu w chorobach wątroby, w związku z czym należy dodać silniejsze ostrzeżenie w informacji o produkcie.

Dodatkowo, w celu dostarczenia wyraźnych i łatwo dostępnych informacji, zgodnie z Wytycznymi dotyczącymi opracowywania Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), wszystkie działania niepożądane powinny zostać umieszczone w jednej tabeli (lub w sposób uporządkowany) wraz z podaniem odpowiednich kategorii częstotliwości występowania.

Ponadto w informacji o produkcie powinna zostać zastosowana prawidłowa postać farmaceutyczna „proszek do sporządzania roztworu do infuzji” w tych krajach członkowskich, w których obecnie jest określona jako „proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji”, aby uniknąć pomylenia z istniejącą inną postacią farmaceutyczną „koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji”.

Dlatego, w świetle dostępnych danych, PRAC uznał, że zmiany w informacji o produkcie dla produktów leczniczych zawierających królicze przeciwciała przeciw ludzkim tymocytom (proszek do sporządzania roztworu do infuzji) były uzasadnione.

CMDh zgadza się z wnioskami naukowymi sformułowanymi przez PRAC.

Podstawy dla zalecenia zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących króliczego przeciwciała przeciw ludzkim tymocytom (proszek do sporządzania roztworu do infuzji), CMDh uważa, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną, królicze przeciwciała przeciw ludzkim tymocytom (proszek do sporządzania roztworu do infuzji) jest korzystny pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian w informacji o produkcie.

Stanowisko CMDh jest takie, że pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów, do których zastosowanie ma ta ocena PSUR powinny zostać zmodyfikowane. W zakresie, w jakim dodatkowe produkty lecznicze zawierające królicze przeciwciała przeciw ludzkim tymocytom (proszek do sporządzania roztworu do infuzji) są obecnie zarejestrowane w UE lub będą podlegały procedurom rejestracji w UE, CMDh zaleca, aby wprowadzić odpowiednie zmiany w pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu.

Aneks II

**Poprawki w informacji o produkcie dla produktów leczniczych
dopuszczonych do obrotu w danym kraju**

Poprawki, jakie należy wprowadzić w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego

- Punkt 3. Postać farmaceutyczna

Następujący fragment należy poprawić w razie potrzeby:

„Proszek do sporządzania ~~koncentratu~~ do roztworu do infuzji”.

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Choroby wątroby

Tymoglobulinę należy podawać z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów z chorobami wątroby, gdyż może dojść do zaostrzenia wcześniej występujących zaburzeń krzepnięcia. Zalecana jest uważna kontrola trombocytów i parametrów krzepnięcia.

[...]

Tymoglobulinę należy stosować w warunkach ścisłego nadzoru lekarskiego, w szpitalu. Pacjentów należy uważnie monitorować w trakcie podawania wlewu oraz po zakończeniu wlewu do czasu stabilizacji stanu pacjenta. Bezwzględne przestrzeganie zalecanej dawki i czasu wlewu może zmniejszyć częstość występowania i ciężkość działań związanych z wlewem. Dodatkowo, zmniejszenie szybkości wlewu może zmniejszyć nasilenie wielu z tych działań niepożądanych. Premedykacja lekami przeciwgorączkowymi, kortykosteroidami i/lub lekami przeciwhistaminowymi może zmniejszyć częstość występowania i ciężkość tych działań niepożądanych.

[...]

- Punkt 4.8

Następujące działania niepożądane należy dodać w punkcie „Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych” wg Klasyfikacji układów i narządów (SOC), z podanymi niżej częstościami występowania:

- Wzrost aktywności transaminaz*: często

- Uszkodzenie komórek wątroby, hepatotoksyczność, niewydolność wątroby*: niezbyt często

Dodatkowo należy wprowadzić następujące zmiany:

Wykaz działań niepożądanych w postaci tabeli

Niżej podano działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona zgodnie z następującą konwencją: Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zdarzenia niepożądane z francuskiego wieloośrodkowego badania nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu (ang. Adverse events from French Multi-centre Post-marketing Surveillance Study) **sa również uwzględnione w poniższej tabeli.**

Miedzy czerwcem 1997 r. a marcem 1998 r. 18 francuskich ośrodków transplantologicznych uczestniczyło w Francuskim wieloośrodkowym badaniu nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu – 00PTF0.

Łącznie w tym prospektywnym, prowadzonym w pojedynczej grupie, obserwacyjnym badaniu kohortowym uczestniczyło 240 pacjentów. Wszyscy pacjenci otrzymywali tymoglobulinę jako profilaktykę ostrego odrzucania przeszczepu nerki.

Dane dotyczące bezpieczeństwa w poniższej tabeli dotyczą wszystkich zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w tym badaniu, bez względu na ich związek z tymoglobuliną.

<u>Działania niepożądane uznane za związane z tymoglobuliną, zgłoszone w badaniach klinicznych i po dopuszczeniu produktu do obrotu</u>	
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	<u>Bardzo często: limfopenia, neutropenia, małopłytkowość</u> <u>Często: gorączka neutropeniczna</u>
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	<u>Często: biegunka, dysfagia, nudności, wymioty</u>
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	<u>Bardzo często: gorączka</u> <u>Często: dreszcze</u> <u>Niezbyt często: reakcje związane z infuzją (infusion associated reactions (IAR))*</u>
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>	<u>Często: wzrost aktywności transaminaz*</u> <u>Niezbyt często: uszkodzenie komórek wątroby, hepatotoksyczność, niewydolność wątroby*</u>
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>	<u>Niezbyt często: choroba posurowicza*, zespół uwalniania cytokin (CRS)*, reakcja anafilaktyczna</u>
<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>	<u>Bardzo często: zakażenie (w tym reaktywacja zakażenia)</u>

	<u>Często: posocznica</u>
<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>	<u>Często: ból mięśni</u>
<u>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</u>	<u>Często: nowotwory złośliwe, chłoniaki (które mogą być wywołane przez wirusy), nowotwory złośliwe (guzy łe)</u> <u>Niezbyt często: zaburzenia limfoproliferacyjne</u>
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>	<u>Często: duszność</u>
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>	<u>Często: świąd, wysypka</u>
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	<u>Często: hipotonia</u>

***= patrz niżej**

<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>
Bardzo często ^{**} : limfopenia, neutropenia, małopłytkowość
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>
Często [*] : biegunka, dysfagia, nudności, wymioty
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>
Bardzo często: gorączka
Często: dreszcze
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>
Często: choroba posurowicza
<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>
Bardzo często: zakażenie
<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>
Często: ból mięśni
<u>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</u>
Często: nowotwór złośliwy
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>
Często: duszność
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>
Często: świąd, wysypka
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>
Często: hipotonia

* Często : ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

** Bardzo często ($\geq 1/10$)

Działania niepożądane, które omówiono w innych punktach niniejszego dokumentu, wymieniono poniżej dla poszczególnych zaburzeń klinicznych. Ponieważ te zdarzenia pochodzą z nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu, rzeczywista częstość ich występowania jest nieznana.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z infuzją (IAR) mogą wystąpić po podaniu tymoglobuliny, już po podaniu pierwszej lub drugiej dawki leku. Objawy kliniczne IAR obejmują niektóre z następujących objawów przedmiotowych i podmiotowych: gorączkę, dreszcze/sztywność, duszność, nudności/wymioty, biegunkę, hipotonię lub nadciśnienie tętnicze, uczucie rozbicia, wysypkę, pokrzywkę i/lub ból głowy. IAR po podaniu tymoglobuliny mają zazwyczaj charakter łagodny i przemijający i mogą być kontrolowane z użyciem zmniejszenia szybkości wlewu i/lub leków. ~~Donoszono także o przemijającym, odwracalnym wzroście aktywności transaminaz bez żadnych objawów przedmiotowych ani podmiotowych w trakcie podawania tymoglobuliny.~~ Donoszono o poważnych, a w bardzo rzadkich przypadkach prowadzących do zgonu reakcjach anafilaktycznych (patrz punkt 4.4). Te reakcje prowadzące do zgonu występowały u pacjentów, którzy nie otrzymali adrenaliny w trakcie zdarzenia.

[...]

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Donoszono także o przemijającym, odwracalnym wzroście aktywności transaminaz bez żadnych objawów przedmiotowych ani podmiotowych w trakcie podawania tymoglobuliny.
Donoszono o przypadkach niewydolności wątroby wtórnych do alergicznego zapalenia wątroby i reaktywacji zapalenia wątroby u pacjentów z chorobą hematologiczną i/lub z przeszczepem komórek macierzystych jako dodatkowymi czynnikami.

Poprawki, jakie należy wprowadzić w odpowiednich punktach ulotki informacyjnej

- Punkt 2

Ostrzeżenia i środki ostrożności

W trakcie leczenia tymoglobuliną lekarz będzie systematycznie wykonywał badania krwi i inne badania w celu monitorowania stanu zdrowia pacjenta. Ze względu na mechanizm działania tego leku, może on wpływać na krew i inne narządy pacjenta.

- Punkt 4

Częste działania niepożądane (mogą występować u ponad 1 na 100 osób):

[...]

- **Wzrost aktywności enzymów wątrobowych we krwi**

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować u ponad 1 na 1000 osób):

- **Uszkodzenie wątroby (niewydolność wątroby)**

Aneks III

Harmonogram wprowadzania tego stanowiska

Harmonogram wprowadzenia uzgodnień

Przyjęcie uzgodnień z CMDh:	Spotkanie CMDh w lipcu
Przekazanie właściwym krajowym organom tłumaczeń aneksów do umowy:	5 września 2015 r.
Wdrożenie umowy przez państwa członkowskie (złożenie zmiany typu IA _{IN} przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu):	4 listopada 2015 r.

Anexo I

**Conclusões Científicas e fundamentos para alteração dos termos da
Autorização de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os RPSs para a imunoglobulina antitimócitos humanos preparada a partir de sangue de coelhos (pó para solução para perfusão), as conclusões científicas são as seguintes:

Com base em evidências adicionais provenientes de dados recolhidos pós-comercialização, foi identificada uma relação de causalidade entre a utilização de imunoglobulina antitimócitos humanos preparada a partir de sangue de coelhos (pó para solução para perfusão) e o aumento na incidência de doenças hepáticas, incluindo um aumento das transaminases e de dano hepatocelular, toxicidade hepática e insuficiência hepática. Assim, estes efeitos indesejáveis devem ser incluídos nas informações do produto. Para além disto, a avaliação atual sobre a necessidade de se monitorizar o nível de plaquetas e de parâmetros de coagulação não foi considerada suficiente para definir o elevado risco de doenças de coagulação aquando da utilização numa situação de doença hepática e, assim, deve ser adicionada uma advertência importante nas informações do produto.

De forma a fornecer informação clara e de fácil acesso e de acordo com a *Guideline* sobre o Resumo das Características do Medicamento (RCM) deve ser incluída uma tabela (ou uma lista bem estruturada) que inclua todas as reações adversas e categorias de frequência.

Deve ser ainda implementada a forma farmacêutica correta “pó para solução para perfusão” na Informação do Produto dos Estados Membros onde esteja “pó para concentrado para solução para perfusão” de forma a que não se confunda com a forma farmacêutica existente “concentrado para solução para perfusão”.

Como tal, tendo em conta os dados disponíveis, o PRAC considera que devem ser garantidas as alterações às informações do produto dos medicamentos que contenham imunoglobulina antitimócitos humanos preparada a partir de sangue de coelhos (pó para solução para perfusão).

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamento da recomendação de alteração dos termos de Autorização de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas sobre a imunoglobulina antitimócitos humanos preparada a partir de sangue de coelhos (pó para solução para perfusão), o CMDh considera que o perfil risco-benefício associado aos medicamentos contendo a substância ativa imunoglobulina antitimócitos humanos preparada a partir de sangue de coelhos (pó para solução para perfusão) é favorável na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh concluiu que as Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos referidas neste RPS devem ser alteradas. Tendo em conta os medicamentos neste momento autorizados na UE contendo imunoglobulina antitimócitos humanos preparada a partir de sangue de coelhos (pó para solução para perfusão) ou que sejam sujeitos a futuros procedimentos de autorização na UE, o CMDh recomenda que estas Autorizações de Introdução no Mercado sejam alteradas da mesma forma.

Anexo II

Alterações às informações do produto de medicamentos autorizados a nível nacional

Alterações a ser incluídas nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento

- Secção 3. Forma Farmacêutica

O seguinte texto deve ser corrigido como necessário:

Pó ~~para concentrado~~ para solução para perfusão.

- Secção 4.4

Uma advertência deve ser adicionada da seguinte forma:

Doenças hepáticas

A Timoglobulina tem de ser administrada com especial cuidado em doentes com doenças hepáticas uma vez que doenças de coagulação já existentes podem agravar. É recomendada a monitorização do nível de plaquetas e dos parâmetros de coagulação.

[...]

A Timoglobulina deve ser utilizada sob supervisão médica rigorosa em meio hospitalar. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante a perfusão e durante um período de tempo após a perfusão até que o doente esteja estabilizado. A conformidade com as doses recomendadas e com o tempo de perfusão pode fazer diminuir a incidência e gravidade dos RAPs. Adicionalmente, a diminuição da velocidade de perfusão pode minimizar muitas destas reações adversas. A pré-medicação com antipiréticos, corticosteroides, e/ou anti-histamínicos pode diminuir tanto a incidência como a gravidade destas reações adversas.

[...]

- Secção 4.8

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas nas SOC disfunções hepatobiliares com as respetivas frequências como indicado a baixo.

- Aumento das transaminases*: comum

- Lesão hepatocelular, hepatotoxicidade, insuficiência hepática*: pouco frequentes

Ainda devem ser incluídas as seguintes modificações:

Lista tabelada de reacções adversas

As reacções adversas observadas em ensaios clínicos e notificadas durante a experiência pós-comercialização encontram-se detalhadas abaixo.

A frequência dos efeitos indesejáveis é classificada como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1,000$ e $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$ e $< 1/1,000$); muito raros ($< 1/10,000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis descritos no Estudo Multicêntrico de Monitorização da Segurança Pós-Comercialização efetuado em França **estão também incluídos na tabela abaixo.**

Desde junho de 1997 até março de 1998, 18 centros de transplantação em França participaram no Estudo Multicêntrico de Monitorização da Segurança Pós-Comercialização- 00PTF0.

Um total de 240 doentes participou neste estudo de coorte observacional, prospetivo, de braço único. Todos os doentes receberam Timoglobulina como profilaxia da rejeição aguda para transplante renal.

Os dados de segurança indicados na tabela representam todos os acontecimentos adversos notificados no estudo, independentemente da sua relação com a Timoglobulina

<u>Efeitos indesejáveis considerados associados à Timoglobulina notificados nos ensaios clínicos e pós-comercialização</u>	
<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>	<u>Muito frequentes: linfopenia, neutropenia, trombocitopenia</u> <u>Frequentes: neutropenia febril</u>
<u>Doenças gastrointestinais</u>	<u>Frequentes: Diarreia, disfagia, náuseas, vômitos</u>
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>	<u>Muito frequentes: Febre</u> <u>Frequentes: Tremores</u> <u>Pouco frequentes: reações relacionadas com a perfusão (reações associadas à perfusão (RAPs))*</u>
<u>Afeções hepatobiliares</u>	<u>Frequentes: aumento das transaminases*</u> <u>Pouco frequentes: dano hepatocelular, hepatotoxicidade, insuficiência hepática*</u>
<u>Doenças do sistema imunitário</u>	<u>Pouco frequentes: Doença do soro*, síndrome de libertação de citocinas (CRS), reação anafilática</u>
<u>Infeções e infestações</u>	<u>Muito frequentes: Infecção (incluindo reativação de infecção)</u> <u>Frequentes: Sepsis</u>

<u>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u>	<u>Frequentes: Mialgia</u>
<u>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)</u>	<u>Frequentes: Neoplasias malignas, linfomas (que podem ser provocados por vírus), neoplasias malignas (tumores sólidos)</u> <u>Pouco frequentes: doenças linfoproliferativas</u>
<u>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</u>	<u>Frequentes: Dispneia</u>
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>	<u>Frequentes: Prurido e exantema cutâneo</u>
<u>Vasculopatias</u>	<u>Frequentes: Hipotensão</u>

***=ver em baixo**

<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>
Muito frequentes ^{**} : linfopenia, neutropenia, trombocitopenia
<u>Doenças gastrointestinais</u>
Frequentes [*] : Diarreia, disfagia, náuseas, vômitos
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>
Muito frequentes: Febre
Frequentes: Calafrios
<u>Doenças do sistema imunitário</u>
Frequentes: Doença do soro
<u>Infeções e infestações</u>
Muito frequentes: Infecção
<u>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u>
Frequentes: Mialgia
<u>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)</u>
Frequentes: Neoplasias malignas
<u>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</u>
Frequentes: Dispneia
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>
Frequentes: prurido, exantema cutâneo
<u>Vasculopatias</u>
Frequentes: Hipotensão

^{*}Frequentes: ($\geq 1/100$ a $1/10$)

^{**}Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Efeitos indesejáveis que tenham sido discutidos noutras secções deste documento estão listadas por patologias clínicas. Uma vez que estes efeitos advêm de monitorização pós comercialização, não se sabem as suas frequências:

Descrição dos efeitos indesejáveis selecionados.

As reações associadas à perfusão (RAPs) podem ocorrer após a administração de Timoglobulina e podem ocorrer após a primeira ou segunda dose. As manifestações clínicas das RAPs incluíram os seguintes sinais e sintomas: febre, arrepios/calafrios, dispneia, náuseas/vômitos, diarreia, hipotensão ou hipertensão, mal-estar, erupção cutânea, urticária, e/ou cefaleias. As RAPs com Timoglobulina são

geralmente ligeiras e transitórias e são controladas diminuindo as velocidades de perfusão e/ou administrando medicamentos. ~~Durante a administração de Timoglobulina, também foram notificados casos de elevação transitória e reversível das transaminases, na ausência de quaisquer sinais ou sintomas clínicos.~~ Foram notificadas reações anafiláticas graves e, em casos muito raros, fatais. As reacções fatais ocorreram em doentes aos quais não se administrou adrenalina durante o acontecimento.

[...]

Doenças hepatobiliares

Durante a administração de Timoglobulina foram também notificados casos de elevação transitória e reversível das transaminases na ausência de quaisquer sinais ou sintomas clínicos.

Foram ainda notificados casos de falência hepática após hepatite alérgica e reincidência de hepatite em doentes com doenças hematológicas ou que tenham sofrido transplante com células estaminais, podendo ser fatores de confusão.

Alterações a serem incluídas nas secções relevantes do Folheto Informativo

- Secção 2

Advertências e precauções

Durante o tratamento com Timoglobulina o seu médico irá efetuar análises ao sangue e outros exames de forma a monitorizar o seu estado de saúde. Devido à forma de atuação deste medicamento o seu sangue e outros órgãos podem ser afetados.

- Secção 4

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar mais de 1 em 100 pessoas):

[...]

- **Aumento do nível sérico de enzimas hepáticas**

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (pode afetar mais de 1 em 1000 pessoas)

- **Lesão hepática (falência hepática)**

Anexo III

Calendário para implementação desta posição

Calendário para implementação deste acordo

Adoção do acordo do CMDh	Reunião de julho do CMDh
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo	5 de setembro de 2015
Implementação do acordo pelos Estados Membros (submissão de alteração pelo Titular de Autorização de Introdução do Mercado)	4 de novembro de 2015

Anexa I

**Concluzii științifice și motive care recomandă modificarea termenilor
autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere Raportul de evaluare a RPAS-ului pentru imunoglobulina de iepure anti-timocite umane (pulbere pentru soluție perfuzabilă) transmis de Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (PRAC), concluziile științifice sunt după cum urmează:

Pe baza dovezilor cumulate, colectate după punerea pe piață, s-a identificat o relație de cauzalitate între utilizarea imunoglobulinei de iepure anti-timocite umane (pulbere pentru soluție perfuzabilă) și creșterea riscului de tulburări hepatice, inclusiv creșterea valorilor transaminazelor și leziuni hepatocelulare, hepatotoxicitate și insuficiență hepatică. Prin urmare, aceste reacții adverse trebuie incluse în informațiile despre medicament. În plus, s-a considerat că afirmația existentă, generală, privind necesitatea de a monitoriza parametrii trombotici și ai coagulării nu abordează suficient riscul crescut de apariție a tulburărilor de coagulare în cazul utilizării în boala hepatică; prin urmare, trebuie adăugată o atenționare mai fermă în informațiile despre medicament.

Suplimentar, pentru a oferi informații clare și ușor accesibile, în conformitate cu Ghidul de scriere a Rezumatului Caracteristicilor Produsului (RCP), toate reacțiile adverse, cu categoriile de frecvență corespunzătoare, trebuie prezentate într-un singur tabel (sau enumerare structurată).

În plus, trebuie implementată forma farmaceutică corectă „pulbere pentru soluție perfuzabilă” în Informațiile despre medicament din acele State Membre în care este prezentată ca „pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă”, pentru a evita confuzia cu forma farmaceutică alternativă existentă „concentrat pentru soluție perfuzabilă”.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile, PRAC consideră că modificările informațiilor despre medicamentele care conțin imunoglobulină de iepure anti-timocite umane (pulbere pentru soluție perfuzabilă) au fost necesare.

Grupul de coordonare pentru procedurile de recunoaștere mutuală și descentralizată pentru medicamentele de uz uman (CMDh) este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea termenilor Autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru imunoglobulina de iepure anti-timocite umane (pulbere pentru soluție perfuzabilă), opinia CMDh este că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin substanța activă imunoglobulină de iepure anti-timocite umane (pulbere pentru soluție perfuzabilă) este favorabil, cu condiția includerii modificărilor propuse în informațiile despre medicament.

CMDh a fost de acord cu acest punct de vedere, că trebuie modificați termenii autorizațiilor de punere pe piață ale medicamentelor care fac obiectul acestei proceduri de evaluare unică a RPAS-ului. În măsura în care alte medicamente care conțin imunoglobuline de iepure anti-timocite umane (pulbere pentru soluție perfuzabilă) sunt autorizate în prezent în Uniunea Europeană (UE) sau vor face obiectul unor proceduri ulterioare de autorizare în UE, CMDh recomandă ca termenii unor astfel de autorizații să fie modificați corespunzător.

Anexa II

**Amendamente la informațiile despre medicament ale medicamentelor
autorizate prin procedură națională**

Amendamente care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul Caracteristicilor Produsului

- Pct. 3. Forma farmaceutică

Următorul text trebuie corectat, după cum este necesar:

Pulbere ~~pentru concentrat~~ pentru soluție perfuzabilă

- Pct. 4.4

Trebuie adăugată o atenționare, după cum urmează:

Afectiuni hepatice

Thymoglobuline trebuie administrat cu prudență deosebită la pacienții cu afecțiuni hepatice, deoarece se pot agrava tulburările de coagulare pre-existente. Se recomandă monitorizarea atentă a parametrilor trombocitari și ai coagulării.

[...]

Thymoglobuline trebuie utilizat sub supraveghere medicală strictă, în spital. Pacienții trebuie supravegheați cu atenție în timpul perfuziei și o perioadă de timp după finalizarea perfuziei, până când aceștia sunt stabili. Complanța strictă în privința dozelor și a duratei de perfuzie recomandate poate reduce incidența și severitatea reacțiilor adverse asociate perfuziei (RAP). În puls, scăderea vitezei de perfuzie poate reduce la minimum multe dintre aceste reacții adverse. Administrarea prealabilă de medicamente antipiretice, corticosteroizi și/sau antihistaminice poate diminua atât incidența, cât și severitatea acestor reacții adverse.

[...]

- Pct. 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate la categoria „tulburări hepatobiliare” a clasificării pe aparate, sisteme și organe, cu frecvențele indicate mai jos:

- Creștere a valorilor transaminazelor*: frecvente

- Leziuni hepatocelulare, hepatotoxicitate, insuficiență hepatică*: mai puțin frecvente

Suplimentar, trebuie incluse următoarele modificări:

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse observate în cadrul studiilor clinice sau raportate din experiența după punerea pe piață sunt detaliate mai jos.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Evenimentele adverse din cadrul studiului de supraveghere după punerea pe piață, multicentric, francez, **sunt, de asemenea, incluse în tabelul de mai jos.**

Din iunie 1997 până în martie 1998, 18 centre de transplant din Franța au participat la un studiu de supraveghere după punerea pe piață, multicentric – 00PTF0.

În acest studiu de cohortă observațional, cu un singur braț, prospectiv, au participat un total de 240 de pacienți. Toți pacienții au fost tratați cu Thymoglobuline pentru profilaxia rejetului acut în cazul transplantului renal.

~~Datele privind siguranța din tabel reprezintă toate evenimentele adverse raportate în timpul studiului, indiferent de legătura cu Thymoglobuline.~~

<u>Reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice și după punerea pe piață, considerate ca fiind legate de administrarea Thymoglobuline</u>	
<u>Tulburări hematologice și limfatice</u>	<u>Foarte frecvente: limfopenie, neutropenie, trombocitopenie</u> <u>Frecvente: neutropenie febrilă</u>
<u>Tulburări gastro-intestinale</u>	<u>Frecvente: diaree, disfagie, greață, vărsături</u>
<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u>	<u>Foarte frecvente: febră</u> <u>Frecvente: frisoane</u> <u>Mai puțin frecvente: reacții legate de administrarea perfuziei (reacții asociate perfuziei (RAP))*</u>
<u>Tulburări hepatobiliare</u>	<u>Frecvente: creștere a valorilor transaminazelor*</u> <u>Mai puțin frecvente: leziuni hepatocelulare, hepatotoxicitate, insuficiență hepatică*</u>
<u>Tulburări ale sistemului imunitar</u>	<u>Mai puțin frecvente: boala serului*, sindrom de eliberare de citokine (SEC)*, reacție anafilactică</u>
<u>Infecții și infestări</u>	<u>Foarte frecvente: infecții (inclusiv reactivarea unei infecții)</u> <u>Frecvente: sepsis</u>
<u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u>	<u>Frecvente: mialgie</u>
<u>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</u>	<u>Frecvente: malignitate, limfoame (care pot fi mediate viral), neoplasme maligne (tumori solide)</u> <u>Mai puțin frecvente: tulburare limfoproliferativă</u>
<u>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</u>	<u>Frecvente: dispnee</u>
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului conjunctiv</u>	<u>Frecvente: prurit, erupție cutanată tranzitorie</u>
<u>Tulburări vasculare</u>	<u>Frecvente: hipotensiune arterială</u>

***= vezi mai jos**

<u>Tulburări hematologice și limfatice</u>
Foarte frecvente*: limfopenie, neutropenie, trombocitopenie
<u>Tulburări gastro-intestinale</u>
Frecvente*: diaree, disfagie, greață, vărsături
<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u>
Foarte frecvente: febră
Frecvente: frisoane
<u>Tulburări ale sistemului imunitar</u>
Frecvente: boala serului

Infecții și infestări
Foarte frecvente: infecție
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv
Frecvente: mialgie
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)
Frecvente: malignitate
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale
Frecvente: dispnee
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat
Frecvente: prurit, erupție cutanată
Tulburări vasculare
Frecvente: hipotensiune arterială

* Frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$)

** Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Reacțiile adverse care au fost prezentate la alte puncte ale acestui document sunt enumerate mai jos, în funcție de afecțiunea clinică. Deoarece aceste evenimente provin din supravegherea după punerea pe piață, adevăratele frecvențe ale acestora nu sunt cunoscute.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

După administrarea de Thymoglobuline, pot apărea reacții asociate perfuziei (RAP), care se pot manifesta devreme, chiar după administrarea primei sau celei de a doua doze. Manifestările clinice ale RAP au inclus unele dintre următoarele semne și simptome: febră, frisoane/tremurături, dispnee, greață/vărsături, diaree, hipotensiune arterială sau hipertensiune arterială, stare generală de rău, erupție cutanată tranzitorie, urticarie și/sau cefalee. RAP pentru Thymoglobuline sunt, de obicei, ușoare și tranzitorii și se tratează prin scăderea vitezei de perfuzie și/sau medicamentos. Au fost raportate, de asemenea, în timpul administrării Thymoglobuline, creșteri tranzitorii reversibile ale transaminazelor, fără semne sau simptome clinice. În cazuri foarte rare și grave, au fost raportate reacții anafilactice letale (vezi pct. 4.4). Aceste reacții letale au apărut la acei pacienți cărora nu li s-a administrat adrenalină în timpul evenimentului.

[...]

Tulburări hepatobiliare

În timpul administrării de Thymoglobuline, a fost raportată, de asemenea, creșterea reversibilă, tranzitorie, a valorilor transaminazelor, fără apariția de semne sau simptome clinice.

La pacienții cu afecțiuni hematologice și/sau cu transplant de celule stem ca factori intricati, au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică, secundară hepatitei alergice, și de reactivare a hepatitei.

Amendamente care trebuie incluse la punctele relevante din Prospect

- Pct. 2

Atenționări și precauții

În timpul tratamentului cu Thymoglobuline, medicul dumneavoastră vă va efectua, în mod regulat, analize de sânge și alte teste, pentru a vă monitoriza starea de sănătate. Din cauza modului în care acționează acest medicament, poate afecta sângele și alte organe.

- Pct. 4

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 100 de persoane):

[...]

- **Creștere a valorilor anumitor enzime ale ficatului în sânge**

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 1000 de persoane):

- **Leziuni la nivelul ficatului (insuficiență hepatică)**

Anexa III

Calendarul de implementare a acestei poziții

Calendarul de implementare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Întrunirea CMDh din Iulie
Transmiterea către Autoritățile Competente Naționale a traducerii anexelor acordului:	5 septembrie 2015
Implementarea acordului de către Statele Membre (depunerea variației de către Deținătorul autorizației de punere pe piață):	4 noiembrie 2015

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre králičí imunoglobulín proti ľudským tymocytom sú vedecké závery nasledovné:

Na základe súhrnnych dôkazov zo zdrojov po uvedení lieku na trh bola identifikovaná kauzálna súvislosť medzi použitím králičieho imunoglobulínu proti ľudským tymocytom (prášok na infúzny roztok) a zvýšeným rizikom poruchy pečene, vrátane zvýšenia transamináz a poškodenia buniek pečene, hepatotoxicity a zlyhanie pečene. Preto majú byť tieto nežiaduce reakcie uvedené v informácii o lieku. Navyše, súčasné všeobecné stanovisko o potrebe monitorovať trombocyty a koagulačné parametre sa nepovažovalo za dostatočné na stanovenie zvýšeného rizika porúch zrážania pre použitie pri ochoreniach pečene, preto do informácie o lieku sa má uviesť dôraznejšie upozornenie.

Naviac, aby bola poskytnutá jasná a jednoducho dostupná informácia podľa Smernice o súhrne charakteristických vlastností o lieku (SmPC), má byť uvedená jedna tabuľka (alebo štruktúrovaný zoznam) so všetkými nežiaducimi reakciami s príslušnou frekvenciou výskytu.

Okrem toho, u tých členských štátov, kde je v informácii o lieku uvedené „prášok na prípravu infúzneho koncentrátu“ sa má uviesť správna lieková forma „prášok na infúzny roztok“, aby sa predišlo nedorozumeniu spojenému s existujúcou alternatívnou liekovou formou „infúzny koncentrát“.

Preto, vzhľadom na dostupné údaje považuje PRAC zmeny v písomnej informácii o lieku s obsahom králičieho imunoglobulínu proti ľudským tymocytom (prášok na infúzny roztok) za oprávnené.

CMDh súhlasí s vedeckými závermi vykonanými PRAC.

Dôvody, na základe ktorých sa odporúča zmena podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre králičí imunoglobulín proti ľudským tymocytom (prášok na infúzny roztok) je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich liečivo králičí imunoglobulín proti ľudským tymocytom (prášok na infúzny roztok) je priaznivý za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce králičí imunoglobulín proti ľudským tymocytom (prášok na infúzny roztok), ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrované lieky

Do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny

- Časť 3. Lieková forma

Nasledujúci text sa má podľa potreby opraviť:

Prášok na prípravu infúzneho koncentráту y roztok.

- Časť 4.4

Má sa pridať nasledovné upozornenie:

Ochorenia pečene

Thymoglobuline sa musí podávať pacientom s ochorením pečene s osobitnou opatrnosťou, pretože sa môže zhoršiť už existujúca porucha zrážania. Odporúča sa starostlivé sledovanie trombocytov a koagulačných parametrov.

[...]

Thymoglobuline sa má používať pod prísnyim lekárskeym dohľadom v nemocničnom zariadení. Počas infúzie a v časovom období po skončení infúzie, až kým nie je pacient stabilizovaný, majú byť pacienti starostlivo monitorovaní. V úzkom súlade s odporúčaným dávkovaním a trvaním infúzie sa môže znížiť výskyt a závažnosť IARs. Navyše, zníženie rýchlosti infúzie môže minimalizovať veľa z týchto nežiaducich reakcií. Premedikácia antipyretikami, kortikosteroidmi a/alebo antihistaminikami môže znížiť výskyt a závažnosť týchto nežiaducich reakcií.

[...]

- Časť 4.8

Nasledovné nežiaduce reakcie majú byť pridané do triedy orgánových systémov Poruchy pečene a žlčových ciest s frekvenciou výskytu tak, ako je uvedené nižšie:

- Zvýšenie transamináz *: časté

- Poškodenie buniek pečene, hepatotoxicita, zlyhanie pečene *: menej časté

Navyše majú byť zahrnuté nasledujúce zmeny:

Zoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

Nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách a hlásené po uvedení lieku na trh sú podrobne uvedené nižšie.

Nežiaduce účinky sú rozdelené podľa nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Nežiaduce udalosti z francúzskej multicentrickej postmarketingovej štúdie sú **tiež zahrnuté v tabuľke nižšie.**

Od júna 1997 do marca 1998 sa na francúzskej multicentrickej postmarketingovej pozorovacej štúdii 00PTF0 podieľalo 18 francúzskych transplantčných centier.

Na tejto prospektívnej, jednoramennej, pozorovacej kohortnej štúdii sa zúčastnilo celkovo 240 pacientov. Všetkým pacientom bol podávaný Thymoglobuline ako profylaxia akútnej rejekcie transplantovanej obličky.

Údaje o bezpečnosti v tabuľke predstavujú všetky nežiaduce účinky zaznamenané v rámci štúdie bez

<u>Nežiaduce reakcie, ktoré sa vťahujú k Thymoglobuline, hlásené v klinických skúšaniach a po uvedení na trh</u>	
<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>	<u>Veľmi časté: lymfopénia, neutropénia, thrombocytopénia</u> <u>Časté: febrilná neutropénia</u>
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>	<u>Časté: Hnačka, dysfágia, nauzea, vracanie</u>
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u>	<u>Veľmi časté: Horúčka</u> <u>Časté: Tras</u> <u>Menej časté: reakcie spojené s infúziou (infusion associated reactions (IARs))*</u>
<u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u>	<u>Časté: zvýšenie transamináz*</u> <u>Menej časté: poškodenie buniek pečene, hepatotoxicita, zlyhanie pečene *</u>
<u>Poruchy imunitného systému</u>	<u>Menej časté: Sérová choroba*, syndróm uvoľnenia cytokínov (cytokine release syndrome, CRS)*, anafylaktická reakcia</u>
<u>Infekcie a nákazy</u>	<u>Veľmi časté: Infekcia (vrátane reaktivácie infekcie)</u> <u>Časté: Sepsa</u>

<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</u>	<u>Časté: Myalgia</u>
<u>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</u>	<u>Časté: Zhubný nádor, lymfóm (ktorý môže súvisieť s vírusmi), zhubné neoplazmy (solídne tumory)</u> <u>Menej časté: lymfoproliferatívna porucha</u>
<u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u>	<u>Časté: Dyspnoe</u>
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>	<u>Časté: Pruritus, vyrážka</u>
<u>Poruchy ciev</u>	<u>Časté: Hypotenzia</u>

***= pozri nižšie**

Ochorenia krvi a lymfatického systému
Veľmi časté*: lymfopénia, neutropénia, trombocytopenia
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu
Časté: hnačka, dysfágia, nauzea, vracanie
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania
Veľmi časté: horúčka
Časté: triaška
Poruchy imunitného systému
Časté: sérová choroba
Infekcie a nákazy
Veľmi časté: infekcia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
Časté: myalgia
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)
Časté: malignita
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína
Časté**: dyspnoe
Poruchy kože a podkožného tkaniva
Časté: pruritus, vyrážka

Cievne poruchy
Časté: hypotenzia

* ~~Veľmi časté ($\geq 1/10$)~~

**Časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Nežiaduce účinky, o ktorých sa hovorí v ostatných častiach tohto dokumentu sú uvedené nižšie, podľa klinických ťažkostí. Pretože tieto udalosti vyplývajú z postmarketingových sledovaní, ich skutočná frekvencia výskytu nie je známa.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Po podaní lieku Thymoglobuline sa môžu vyskytnúť reakcie spojené s infúziou (infusion-associated reactions, IAR), pričom sa môžu objaviť pri prvej alebo až pri druhej dávke. Medzi klinické prejavy IAR patria niektoré z nasledovných znakov a symptómov: horúčka, zimnica/stuhnutie, dyspnoe, nauzea/vracanie, hnačka, hypotenzia alebo hypertenzia, nevoľnosť, vyrážka, žihľavka a/alebo bolesť hlavy. IARs súvisiace s podaním lieku Thymoglobuline sú zvyčajne mierne a prechodné a je možné ich zvládnuť znížením rýchlosti infúzie a/alebo medikáciou. ~~V priebehu podávania lieku Thymoglobuline bolo tiež hlásené prechodné reverzibilné zvýšenie transamináz bez akýchkoľvek klinických príznakov alebo symptómov.~~ Boli zaznamenané závažné a vo veľmi zriedkavých prípadoch fatálne anafylaktické reakcie (pozri cast 4.4). Tieto fatálne reakcie nastali v prípadoch, keď pacientovi s takouto reakciou nebol podaný adrenalin.

[...]

Poruchy pečene a žlčových ciest

Počas podávania Thymoglobuline bolo hlásené dočasné reverzibilné zvýšenie transamináz bez akýchkoľvek klinických príznakov alebo symptómov.

Prípady zlyhania pečene boli sekundárne hlásené k alergickej hepatitíde a reaktivácii hepatitídy u pacientov s hematologickým ochorením a/alebo transplantátom kmeňových buniek ako vedľajšie faktory.

Do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa majú byť zahrnuté uvedené zmeny

- Časť 2

Upozornenia a opatrenia

Počas liečby Thymoglobuline vám bude váš lekár pravidelne vykonávať krvné testy a iné testy, aby sledoval vaše zdravie. Spôsob, ktorým tento liek účinkuje by mohol ovplyvniť vašu krv a iné orgány.

- Časť 4

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 zo 100 ľudí):

[...]

- **Zvýšenie niektorých pečeňových enzýmov vo vašej krvi**

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 1 000 ľudí):

- **Poškodenie pečene (zlyhanie pečene)**

Annex III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Júlové zasadnutie CMDh
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	5 September 2015
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	4 November 2015

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upošteva je poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za kunčji imunoglobulin proti človeškim timocitom (prašek za raztopino za infundiranje) so znanstveni zaključki naslednji:

Na podlagi kumulativnih podatkov iz postmarketinških virov je bila ugotovljena vzročna povezanost med uporabo kunčjega imunoglobulina proti človeškim timocitom (prašek za raztopino za infundiranje) in večjim tveganjem za bolezni jeter, vključno z zvišanjem transaminaz in okvaro jetrnih celic, hepatotoksičnostjo in odpovedjo jeter. Zato je treba te neželene učinke vključiti v informacije o zdravilu. Poleg tega trenutna splošna navedba o potrebi po kontroliranju trombocitov in koagulacijskih parametrov ne zadošča v zvezi z večjim tveganjem za motnje strjevanja krvi med uporabo pri boleznih jeter, zato je treba v informacije o zdravilu dodati izrecnejše opozorilo.

Da bi zagotovili jasne in zlahka dostopne informacije v skladu s smernicami o povzetkih glavnih značilnosti zdravil (SmPC), morajo biti poleg tega v eni preglednici (ali strukturiranem seznamu) navedeni vsi neželeni učinki skupaj z ustrezno kategorijo pogostnosti.

Poleg tega je treba v informacijah o zdravilu navesti pravilno farmacevtsko obliko "prašek za raztopino za infundiranje" v tistih državah članicah, kjer je zdaj navedena kot "prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje", da bi se izognili zamenjavi z obstoječo alternativno farmacevtsko obliko "koncentrat za raztopino za infundiranje".

Odbor PRAC zato glede na dostopne podatke meni, da so utemeljene spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo kunčji imunoglobulin proti človeškim timocitom (prašek za raztopino za infundiranje).

Usklajevalna skupina za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek za zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh) soglaša z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Utemeljitev priporočila za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za kunčji imunoglobulin proti človeškim timocitom (prašek za raztopino za infundiranje) je skupina CMDh mnenja, da je ravnovesje koristi in tveganj za zdravila, v katerih je zdravilna učinkovina imunoglobulin proti človeškim timocitom (prašek za raztopino za infundiranje), ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je treba dovoljenja za promet z zdravili v okviru te ocene PSUR spremeniti. V kolikor imajo trenutno dovoljenje v EU dodatna zdravila, ki vsebujejo kunčji imunoglobulin proti človeškim timocitom (prašek za raztopino za infundiranje), ali so takšna zdravila predmet postopkov za pridobitev dovoljenja v EU v prihodnje, skupina CMDh priporoča tudi ustrezno spremembo njihovih dovoljenj za promet.

Priloga II

Sprememba informacij o zdravilu za nacionalno odobrena zdravila

Spremembe, ki jih je treba vključiti v relevantne dele povzetka glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 3. Farmacevtska oblika

Naslednje besedilo je treba korigirati, če je potrebno:

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje”.

- Poglavje 4.4.

Dodati je treba naslednja opozorila:

Bolezni jeter

Zdravilo Thymoglobuline je treba pri bolnikih z boleznijo jeter uporabljati posebej previdno, ker se lahko že obstoječe motnje strjevanja krvi poslabšajo. Priporočljivo je skrbno spremljanje števila trombocitov in koagulacijskih parametrov.

[...]

Zdravilo Thymoglobuline je treba uporabljati pod strogim zdravniškim nadzorstvom in v bolnišnici. Bolnike je treba med infundiranjem in določen čas po koncu infundiranja skrbno kontrolirati, dokler bolnik ni stabilen. Natančno upoštevanje priporočenega odmerjanja in časa infundiranja lahko zmanjša incidenco in izrazitost z infundiranjem povezanih reakcij. Poleg tega lahko manjša hitrost infundiranja minimalizira številne od teh neželenih učinkov. Premedikacija z antipiretiki, kortikosteroidi in/ali antihistaminiki lahko zmanjša incidenco in izrazitost teh neželenih učinkov.

[...]

- Poglavje 4.8

Pri organskem sistemu Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov je treba dodati naslednje neželene učinke s pogostnostmi, kot je navedeno spodaj:

- zvišanje transaminaz*: pogosti

- okvara jetrnih celic, hepatotoksičnost, odpoved jeter*: občasni

Poleg tega je treba vključiti naslednje spremembe:

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, opaženi v kliničnih študijah in opisani v obdobju trženja zdravila, so podrobno navedeni spodaj.

Neželeni učinki so opredeljeni po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V spodnjo preglednico so vključeni tudi neželeni učinki, zabeleženi v francoski multicentrični študiji postmarketinškega nadzora.

Od junija 1997 do marca 1998 je 18 francoskih transplantacijskih centrov sodelovalo v francoski multicentrični študiji nadzora zdravila v obdobju trženja – 00PTF0.

V tej prospektivni opazovalni kohortni študiji z eno samo skupino je sodelovalo skupno 240 bolnikov. Vsi bolniki so prejeli zdravilo Thymoglobuline kot profilakso akutne zavrnitve ledvičnega presadka.

V preglednici prikazani podatki o varnosti zajemajo vse neželene učinke, zabeležene v študiji, ne glede na povezanost z zdravilom Thymoglobuline.

<u>Neželeni učinki, ki so bili zabeleženi v kliničnih preskušanjih in med obdobjem trženja zdravila in za katere velja, da so povezani z zdravilom Thymoglobuline</u>	
<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>	<u>Zelo pogosti: limfopenija, nevtropenija, trombocitopenija</u> <u>Pogosti: febrilna nevtropenija</u>
<u>Bolezni prebavil</u>	<u>Pogosti: driska, disfagija, navzea, bruhanje</u>
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>	<u>Zelo pogosti: zvišana telesna temperatura</u> <u>Pogosti: drgetanje</u> <u>Občasni: z infundiranjem povezane reakcije (IPR)*</u>
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>	<u>Pogosti: zvišanje transaminaz*</u> <u>Občasni: okvara jetrnih celic, hepatotoksičnost, odpoved jeter*</u>
<u>Bolezni imunskega sistema</u>	<u>Občasni: serumska bolezen*, sindrom sproščanja citokinov (CRS)*, anafilaktična reakcija</u>
<u>Infekcijske in parazitske bolezni</u>	<u>Zelo pogosti: okužba (vključno z reaktivacijo okužbe)</u> <u>Pogosti: sepsa</u>
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>	<u>Pogosti: mialgija</u>
<u>Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)</u>	<u>Pogosti: malignomi, limfomi (ki so lahko virusno posredovani), maligne neoplazme</u>

	<u>(parenhimski tumorji)</u> <u>Občasni: limfoproliferativna motnja</u>
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>	<u>Pogosti: dispneja</u>
<u>Bolezni kože in podkožja</u>	<u>Pogosti: srbenje, izpuščaj</u>
<u>Žilne bolezni</u>	<u>Pogosti: hipotenzija</u>

***= glejte spodaj**

Bolezni krvi in limfatičnega sistema
Zelo pogosti ^{**} : limfopenija, nevtropenija, trombocitopenija
Bolezni prebavil
Pogosti [*] : driska, disfagija, navzea, bruhanje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije
Zelo pogosti: zvišana telesna temperatura
Pogosti: drgetanje
Bolezni imunskega sistema
Pogosti: serumska bolezen
Infekcijske in parazitske bolezni
Zelo pogosti: okužba
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva
Pogosti: mialgija
Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)
Pogosti: malignomi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora
Pogosti: dispneja
Bolezni kože in podkožja
Pogosti: srbenje, izpuščaj
Žilne bolezni
Pogosti: hipotenzija

* Pogosti : ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

** Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Spodaj so po kliničnih stanjih navedeni neželeni učinki, obravnavani v drugih poglavjih tega dokumenta. Ker ti učinki izvirajo iz obdobja postmarketinškega nadzora, njihove dejanske pogostnosti niso znane.

Opis izbranih neželenih učinkov

Z infundiranjem povezane reakcije (IPR) se lahko pojavijo po uporabi zdravila Thymoglobuline in se lahko pojavijo že po prvem ali drugem odmerku. Med kliničnimi manifestacijami IPR so bili nekateri od naslednjih znakov in simptomov: zvišana telesna temperatura, mrzlica, dispneja, navzea/bruhanje, driska, hipotenzija ali hipertenzija, splošno slabo počutje, izpuščaj, urtikarija in/ali glavobol. IPR z zdravilom Thymoglobuline so po navadi blage in prehodne in jih je mogoče obvladati z zmanjšanjem hitrosti infundiranja in/ali z zdravili. ~~Med uporabo zdravila Thymoglobuline so bila opisana tudi prehodna, reverzibilna zvišanja transaminaz brez kliničnih znakov ali simptomov.~~ Opisane so bile resne anafilaktične reakcije, v zelo redkih primerih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4). Reakcije s smrtnim izidom so se pojavile pri bolnikih, ki med dogodkom niso dobili adrenalina.

[...]

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Med uporabo zdravila Thymoglobuline so bila opisana tudi prehodna, reverzibilna zvišanja transaminaz brez kliničnih znakov ali simptomov.

Opisani so bili primeri odpovedi jeter kot posledica alergijskega hepatitisa in reaktivacija hepatitisa pri bolnikih s hematološko boleznijo in/ali presaditvijo matičnih celic kot motečima dejavnikoma.

Spremembe, ki jih je treba vključiti v relevantna poglavja navodila za uporabo

- Poglavje 2

Opozorila in previdnostni ukrepi

Med zdravljenjem z zdravilom Thymoglobuline bo zdravnik redno izvajal preiskave krvi in druge preiskave, da bo nadziral vaše zdravje. Zaradi svojega načina delovanja lahko to zdravilo vpliva na kri in druge organe.

- Poglavje 4

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 100 oseb):

[...]

- **Zvišanje nekaterih jetrnih encimov v krvi**

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 1.000 oseb):

- **Poškodba jeter (odpoved jeter)**

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Sprejetje odločitve skupine CMDh:	Julijska seja CMDh
Posredovanje prevodov prilog odločitve pristojnim nacionalnim organom:	05. september 2015
Uveljavitev odločitve s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	04. november 2015

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl för ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med beaktande av utredningsprotokollet från PRAC avseende den periodiska säkerhetsrapporten (PSUR) för kanin anti-humant tymocyt-immunglobulin (pulver till infusionsvätska, lösning), är de vetenskapliga slutsatserna följande:

Baserat på kumulativa uppgifter från rapporter efter marknadsföring, kunde ett orsakssamband mellan användning av kanin anti-humant tymocyt-immunglobulin och en ökad risk för leversjukdomar, inklusive förhöjda transaminasvärden och hepatocellulär skada, levertoxicitet och leversvikt, identifieras. Dessa biverkningar bör därför inkluderas i produktinformationen. Dessutom ansågs nuvarande generella uttalande om behovet av att kontrollera trombocyter och koagulationsparametrar inte vara tillräckligt för att uppmärksamma den förhöjda risken för koagulationsrubbningar vid användning i samband med leversjukdom. En starkare varning bör därför läggas till i produktinformationen.

För att ge en tydlig och lättillgänglig information i enlighet med riktlinjerna för produktresumén (SmPC), bör dessutom en tabell (eller strukturerad förteckning) lista alla biverkningar efter respektive frekvens.

Vidare bör den korrekta läkemedelsformen "pulver till infusionsvätska, lösning" implementeras i produktinformationen i de medlemsländer där den anges som "pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning" för att undvika sammanblandning med den befintliga alternativa läkemedelsformen "koncentrat till infusionsvätska, lösning".

Med hänsyn taget till tillgängliga data anser därför PRAC att ändringar i produktinformationen för läkemedel innehållande kanin anti-humant tymocyt-immunglobulin (pulver till infusionsvätska, lösning) var berättigade.

CMDh håller med om de vetenskapliga slutsatserna från PRAC.

Skäl för att rekommendera ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för kanin anti-humant tymocyt-immunglobulin (pulver till infusionsvätska, lösning) anser CMDh att nytta-riskbalansen för läkemedel som innehåller den aktiva substansen kanin anti-humant tymocyt-immunglobulin (pulver till infusionsvätska, lösning) är positiv under förutsättning att föreslagna ändringar görs i produktinformationen.

CMDh har kommit fram till att godkännandet för försäljning för produkter som omfattas av denna bedömning av PSUR bör ändras. I den mån ytterligare läkemedel innehållande kanin anti-humant tymocyt-immunglobulin (pulver till infusionsvätska, lösning) för närvarande är godkända i EU eller är föremål för framtida godkännandeprocedurer i EU, rekommenderar CMDh att sådana godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen för de nationellt godkända läkemedlen

Ändringar som ska inkluderas i relevanta avsnitt i Produktresumén

- Avsnitt 3. Läkemedelsform

Följande text ska korrigeras om det är tillämpligt:

Pulver till ~~koncentrat~~ till infusionsvätska, lösning.

- Avsnitt 4.4

Följande varning ska läggas till:

Leversjukdomar

Thymoglobuline ska ges med särskild försiktighet till patienter med leversjukdomar, eftersom redan förekommande koagulationsrubbningar kan försämrats. Noggrann kontroll av trombocyter och koagulationsparametrar rekommenderas.

[...]

Thymoglobuline ska ges under strikt övervakning på sjukhus. Patienter ska övervakas noggrant under infusionen och en tid efter att infusionen avslutats, tills patienten är stabil. God följsamhet med den rekommenderade dosen och infusionstiden kan minska förekomsten och svårighetsgraden av infusionsrelaterade reaktioner (IAR, *infusion associated reactions*). Dessutom kan en minskad infusionshastighet minimera många av dessa biverkningar. Premedicinering med antipyretika, kortikosteroider och/eller antihistaminer kan minska både förekomsten och svårighetsgraden av dessa biverkningar.

[...]

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till under organklassen Lever och gallvägar med nedanstående frekvenser:

-Förhöjda transaminasvärden*: vanliga

- Hepatocellulär skada, levertoxicitet, leversvikt*: mindre vanliga

Dessutom bör följande ändringar inkluderas:

Lista med biverkningar i tabellform

Biverkningar observerade i kliniska studier och efter marknadsföring presenteras nedan. Biverkningsfrekvensen definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $<$

1/1000); mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar från en fransk observationell multicenterstudie efter marknadsföring **inkluderas också i nedanstående tabell.**

Från juni 1997 till mars 1998, deltog 18 franska transplantationscentra i en multicenterobservationsstudie efter marknadsföring -00PTF0.

Totalt deltog 240 patienter i denna prospektiva, enarmade observationskohortstudie. Alla patienter fick Thymoglobuline som profylax mot akut avstötning efter njurtransplantation.

Säkerhetsdata i tabellen representerar alla biverkningar som rapporterats i studien oavsett relation till Thymoglobuline.

<u>Biverkningar vilka ansågs vara relaterade till Thymoglobulin som rapporterats i kliniska prövningar och efter marknadsföring</u>	
<u>Blodet och lymfsystemet</u>	<u>Mycket vanliga: lymfopeni, neutropeni, trombocytopeni</u> <u>Vanliga: febril neutropeni</u>
<u>Magtarmkanalen</u>	<u>Vanliga: Diarré, dysfagi, illamående, kräkning</u>
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>	<u>Mycket vanliga: Feber</u> <u>Vanliga: Darrningar</u> <u>Mindre vanliga: Infusionsrelaterade reaktioner (IAR)*</u>
<u>Lever och gallvägar</u>	<u>Vanliga: Förhöjda transaminasvärden*</u> <u>Mindre vanliga: Hepatocellulär skada, levertoxicitet, leversvikt*</u>
<u>Immunsystemet</u>	<u>Mindre vanliga: Serumsjuka*, cytokinfrisättningssyndrom (CRS)*, anafylaktisk reaktion</u>
<u>Infektioner och infestationer</u>	<u>Mycket vanliga: Infektion (inklusive reaktivering av infektion)</u> <u>Vanliga: Sepsis</u>
<u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u>	<u>Vanliga: Myalgi</u>
<u>Neoplasier; benigna, maligna och ospecifiserade (samt cystor och polyper)</u>	<u>Vanliga: Malignitet, lymfom (vilkan kan vara viralt medierade), maligna neoplasier (solida tumörer)</u>

	<u>Mindre vanliga: lymfoproliferativa sjukdomar</u>
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>	<u>Vanliga: Dyspné</u>
<u>Hud och subkutan vävnad</u>	<u>Vanliga: Klåda, hudutslag</u>
<u>Blodkärl</u>	<u>Vanliga: Hypotoni</u>

***= see nedan**

Blod och lymfsystemet
Mycket vanlig ^{**} : Lymfopeni, neutropeni, trombocytopeni
Magtarmkanalen
Vanlig [*] : Diarré, dysfagi, illamående, kräknin
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället
Mycket vanlig: Feber
Vanlig: Darrningar
Immunsystemet
Vanlig: Serumsjuka
Infektioner och infestationer
Mycket vanlig: Infektion
Muskuloskeletala systemet och bindväv
Vanlig: Myalgi
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad (inkl. cystor och polyper)
Vanlig: Malignitet
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum
Vanlig: Dyspné
Hud och subkutan vävnad
Vanlig: Klåda, hudutslag
Blodkärl
Vanlig: Hypotoni

** Vanlig : ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)*

*** Mycket vanlig ($\geq 1/10$)*

Biverkningar som har diskuterats i andra avsnitt i detta dokument presenteras nedan per klinisk sjukdom. Eftersom dessa biverkningar kommer från uppföljningsstudier efter marknadsföring, så är de verkliga frekvenserna inte kända.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner (IAR) kan inträffa vid administrering av Thymoglobuline redan efter den första eller andra dosen. Kliniska manifestationer av IAR har inkluderat några av följande tecken och symtom: feber, frossa/stelhet, dyspné, illamående/kräkning, diarré, hypotoni eller hypertoni, allmän sjukdomskänsla, hudutslag, urtikaria, och/eller huvudvärk. IAR i samband med Thymoglobuline är vanligen milda och övergående, och hanteras genom minskade infusionshastigheter och /eller läkemedel. Övergående reversibla förhöjningar av transaminasnivåerna utan kliniska tecken eller symtom har också rapporterats under administrering av Thymoglobuline. Allvarliga och i mycket sällsynta fall dödliga anafylaktiska reaktioner har rapporterats (Se avsnitt 4.4). Dessa reaktioner med dödlig utgång inträffade hos patienter som inte fick adrenalin i samband med reaktionen.

[...]

Lever och gallvägar

Övergående reversibla förhöjningar av transaminasnivåerna utan några kliniska tecken eller symtom har även rapporterats under administrering av Thymoglobuline.

Fall av leversvikt har rapporterats sekundärt till allergisk hepatit och reaktivering av hepatit hos patienter med blodsjukdom och/eller stamcellstransplantat som förväxlingsfaktorer.

Tillägg som ska inkluderas i relevanta avsnitt i Bipacksedeln

- Avsnitt 2

Varningar och försiktighet

Under behandlingen med Thymoglobuline kommer läkaren att ta regelbundna blodprover och andra prover för att kontrollera din hälsa. På grund av hur detta läkemedel fungerar, kan det påverka ditt blod och andra organ.

- Avsnitt 4

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

[...]

- **Ökning av vissa av leverenzymerna i ditt blod**

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- **Leverskada (leversvikt)**

Bilaga III

Tidsplan för implementering

Tidsplan för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMDh överenskommelsen:	CMDh mötet i juli
Inskick av översättningar av annexen till nationella myndigheter	5 september 2015
Implementering av överenskommelsen i medlemsländerna (ansökan om ändringsärende typ IA _{IN} av innehavfaren av marknadsföringstillståndet):	4 november 2015