

ANHANG III B

PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation

Thymoglobuline 5 mg/ml, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin vom Kaninchen

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Dieses Medikament wird Ihnen von einem Arzt oder einer Krankenschwester im Krankenhaus verabreicht.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder das Pflegepersonal.
- Wenn eine Nebenwirkung schwerwiegend wird oder wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Thymoglobuline und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Thymoglobuline beachten?
3. Wie wird Thymoglobuline verwendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Thymoglobuline aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST THYMOGLOBULINE UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Thymoglobuline ist ein Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin, das aus dem Blut von Kaninchen hergestellt wird, denen zuvor Zellen aus der menschlichen Thymusdrüse injiziert wurden. Es gehört zur Arzneimittelklasse der sogenannten Immunsuppressiva, die die Aktivität des Immunsystems unterdrücken. Diese Arzneimittel können z.B. dazu beitragen, die Abstoßung von transplantierten Organen zu verhindern. Sie können auch zur Behandlung von anderen unerwünschten Immunreaktionen verwendet werden.

Thymoglobuline wird für folgende Zwecke verwendet:

- Immunsuppression im Rahmen einer Transplantation: Vorbeugung und Behandlung einer Transplantatabstoßung. Wenn ein Patient ein Organ erhält, versucht das natürliche Abwehrsystem des Körpers, es wieder abzustoßen, weil es als „fremd“ erkannt wird. Thymoglobuline verändert den Abwehrmechanismus des Körpers und hilft ihm, das transplantierte Organ zu tolerieren.
- In der Hämatologie: Behandlung einer aplastischer Anämie, wenn andere Behandlungen nicht greifen. Aplastische Anämie ist eine seltene Blutkrankheit, bei der der Körper nicht genug Blutkörperchen produziert.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON THYMOGLOBULINE BEACHTEN?

Thymoglobuline darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie eine aktive akute oder chronische Infektion haben, die eine zusätzliche Immunsuppression nicht erlaubt (weil Thymoglobuline die Fähigkeit Ihres Körpers zur Bekämpfung von Infektionen verringert).

- wenn Sie an einer bekannten Allergie gegen Kanincheneiweiß oder einen der sonstigen Bestandteile von Thymoglobuline leiden (siehe Abschnitt 6).

Seien Sie besonders vorsichtig bei der Anwendung von Thymoglobuline in folgenden Fällen

Thymoglobuline muss stets unter strenger medizinischer Überwachung in einem Krankenhaus verabreicht werden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schon einmal eine allergische Reaktion gegen Tiere oder andere Medikamente hatten. Der Arzt wird Sie genau überwachen und die Behandlung evtl. abbrechen, wenn Zeichen einer allergischen Reaktion gegen Thymoglobuline auftreten.

Das Auftreten einiger schwerer Nebenwirkungen kann mit der Infusionsrate im Zusammenhang stehen. Im Falle einer Nebenwirkung kann die Infusionsgeschwindigkeit verringert oder die Infusion abgebrochen werden, bis die Symptome wieder abgeklungen sind. Daher werden Sie während der Infusion sorgfältig überwacht.

Die Verabreichung muss sofort abgebrochen und permanent abgesetzt werden, wenn eine generalisierte allergische Reaktion auftritt. Bei Auftreten von Schock (plötzliches Krankheitsgefühl und Blutdruckabfall) muss eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an einer Blutkrankheit, wie z.B. einer Thrombozytopenie (reduzierte Anzahl der Blutplättchen im Blut) oder einer Leukopenie (reduzierte Anzahl weißer Blutkörperchen im Blut), leiden, da Ihre Thymoglobuline-Dosis von der Anzahl dieser Blutzellen abhängig ist. Diese wird vor, während und nach der Behandlung überprüft.

Thymoglobuline wird oft in Kombination mit anderen Immunsuppressiva verwendet. Es gibt Berichte über das Auftreten von Infektionen, einer Reaktivierung von Infektionen und Sepsis (schwere Infektion im Blut, die sich über den ganzen Körper ausbreitet) nach Verwendung dieser Kombinationen.

Bei aplastischer Anämie trägt die immunsuppressive Behandlung zum Risiko von Infektionen (insbesondere Pilzinfektionen) im Zusammenhang mit der eigentlichen aplastischen Anämie bei.

Die Verwendung von Immunsuppressiva, einschließlich Thymoglobuline, kann das Risiko für die Entstehung von Krebs, einschließlich Lymphomen oder Post-Transplantations-Lymphoproliferation (PLTD), die mit einer auffälligen Erhöhung der Anzahl weißer Blutkörperchen einhergehen, erhöhen.

Die Sicherheit einer Impfung mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen nach Behandlung mit Thymoglobuline wurde noch nicht untersucht und deshalb wird von einer Impfung mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen bei Patienten, die kürzlich mit Thymoglobuline behandelt wurden, abgeraten (siehe auch „Bei Anwendung von Thymoglobuline mit anderen Arzneimitteln“).

Bei der Anwendung von Arzneimitteln, die aus biologischem Material wie Sera hergestellt werden, kann die Übertragung von Infektionserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Um das Risiko einer Übertragung von Infektionserregern zu verringern, werden die biologischen Ausgangsmaterialien überwacht, um das Vorhandensein viraler Erreger auszuschließen. Zusätzlich enthält das Herstellungsverfahren Schritte zur Entfernung und/oder Inaktivierung von Erregern, von denen die Pasteurisierung des Wirkstoffes die wirkungsvollste ist.

Bei Anwendung von Thymoglobuline mit anderen Arzneimitteln

Bei der Verwendung von Immunsuppressiva (z.B. Ciclosporin, Azathioprin, Tacrolimus, Kortikosteroide oder Mycophenolatmofetil) besteht das Risiko einer übermäßigen Unterdrückung der Aktivität des Immunsystems, die zu Lymphoproliferation (auffälliger Anstieg der Anzahl weißer Blutkörperchen) führen kann. Deshalb müssen Sie Ihren Arzt umgehend davon in Kenntnis setzen, wenn Sie solche Medikamente ebenfalls erhalten, bzw. anwenden.

Sie dürfen sich während oder kurz nach der Behandlung mit Thymoglobuline nicht impfen lassen, ohne dies zuvor mit Ihrem Arzt zu besprechen, weil Nebenwirkungen auftreten können (im Fall von

Lebendimpfstoffen) oder die Wirkung ausbleiben kann, da Ihr Immunsystem nicht entsprechend reagieren kann.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Anwendung von Thymoglobuline zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Es ist unwahrscheinlich, dass Nahrungsmittel oder Getränke einen Einfluss auf Ihr Medikament haben.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da keine Informationen vorliegen, darf Thymoglobuline während der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn es absolut notwendig ist.

Stillzeit

Sie dürfen während der Behandlung mit Thymoglobuline nicht stillen, weil das Arzneimittel in die Muttermilch übergehen und dem Baby schaden kann.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Sie dürfen kein Fahrzeug lenken und keine Maschinen bedienen, weil Thymoglobuline Unwohlsein, Müdigkeit oder Schwindel hervorrufen kann.

3. WIE WIRD THYMOGLOBULINE VERWENDET?

Ihr Medikament wird Ihnen von einem Arzt oder dem Pflegepersonal im Krankenhaus verabreicht. Thymoglobuline wird durch einen Katheter direkt in die Blutbahn (intravenöse Infusion) über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden infundiert. Die Verabreichung der ersten Dosis kann länger dauern. Die verabreichte Dosis ist variabel und hängt von Ihrem Körpergewicht, der Diagnose und davon ab, ob Sie gleichzeitig mit anderen Medikamenten behandelt werden.

- Immunsuppression bei einer Transplantation:

• *Verhinderung einer Transplantatabstoßung:*

- Zwischen 1 und 1,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht einmal täglich an 2 bis 9 Tagen nach der Transplantation einer Niere, Bauchspeicheldrüse oder Leber, entsprechend einer Gesamtdosis von 2-13,5 mg/kg Körpergewicht.
- Zwischen 1 und 1,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht einmal täglich an 2 bis 5 Tagen nach einer Herztransplantation, entsprechend einer Gesamtdosis von 2-7,5 mg/kg Körpergewicht.

• *Behandlung einer Transplantatabstoßung:*

1,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht einmal täglich an 3 bis 14 Tagen, entsprechend einer Gesamtdosis von 4,5 bis 21 mg/kg Körpergewicht.

- Aplastische Anämie:

Zwischen 2,5 und 3,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht einmal täglich an 5 aufeinander folgenden Tagen, entsprechend einer Gesamtdosis von 12,5 bis 17,5 mg/kg Körpergewicht.

Ihr Arzt oder das Pflegepersonal wird Sie während der Verabreichung regelmäßig untersuchen. Bei der ersten Dosis ist die Wahrscheinlichkeit von auftretenden Nebenwirkungen am höchsten. Bei den Untersuchungen werden Puls, Blutdruck und Atemfrequenz überprüft und beobachtet, ob Sie einen Ausschlag bekommen. Von Zeit zu Zeit wird Ihr Arzt auch einen Bluttest zur Überwachung der Blutzellzahl durchführen. Wenn die Anzahl der weißen Blutkörperchen erniedrigt ist, kann Ihr Arzt auch Medikamente zur Verhinderung oder Behandlung von Infektionen verabreichen; wenn die Anzahl der Blutplättchen erniedrigt ist, kann Ihr Arzt Ihnen eine Blutplättchentransfusion verabreichen.

Die Thymoglobuline-Dosis kann von Ihrem Arzt geändert werden, wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten.

Andere Medikamente, die Ihr Arzt Ihnen verabreichen kann

Ihr Arzt wird Ihnen vor oder gleichzeitig mit Thymoglobuline noch andere Medikamente verabreichen. Diese Medikamente dienen der Verhinderung oder Behandlung von möglichen Nebenwirkungen und könnten folgende umfassen:

- Antipyretika (z.B. Paracetamol) zur Fiebersenkung
- Kortikosteroide (z.B. Hydrocortison) zur Verhinderung einer Organabstoßung und von Nebenwirkungen
- Antihistaminika (z.B. Cetirizin) zur Verhinderung von allergischen Reaktionen
- Heparin zur Verringerung des Risikos von Blutgerinnseln

Wenn Sie eine größere Menge Thymoglobuline erhalten haben, als Sie sollten

Es ist unwahrscheinlich, dass Sie mehr Thymoglobuline erhalten, als Sie sollten, weil Sie während der Behandlung von Ihrem Arzt oder einer Pflegekraft genau überwacht werden. Wenn es dennoch passiert, kann eine Thrombozytopenie (verringerte Blutplättchenzahl) oder eine Leukopenie (reduzierte Anzahl weißer Blutkörperchen) auftreten. Das bedeutet, dass Sie Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen und Mundgeschwüre bekommen können und leichter Blutungen und Blutergüsse auftreten als normal.

Wenn die Anwendung einer Dosis Thymoglobuline vergessen wurde

Der Arzt wird über den weiteren Ablauf der Therapie entscheiden.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Thymoglobuline Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Patienten auftreten müssen. Einige Nebenwirkungen, wie z.B. Fieber, Ausschlag und Kopfschmerzen und andere mit Einfluss auf Puls, Blutdruck und Atemfrequenz sowie einige allergische Reaktionen treten bei der ersten oder zweiten Dosis von Thymoglobuline mit größerer Wahrscheinlichkeit auf als bei den folgenden Dosen.

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn folgende Symptome auftreten:

- Juckender Ausschlag
- Atemprobleme
- Magenschmerzen
- Schwellungen im Gesicht, der Zunge oder im Hals

Dies könnten lebensbedrohliche Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion sein.

Manchmal kann die Verabreichung von Thymoglobuline zu folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen führen. Sie sollten Ihren Arzt schnellstmöglich in Kenntnis setzen, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Atemnot, pfeifende Atmung oder Husten
- Übelkeit oder Erbrechen
- Schwindel oder Ohnmachtsgefühl
- Gelenkschmerzen
- Kopfschmerzen
- Schneller als normal auftretende Blutungen oder Blutergüsse
- Unregelmäßiger oder beschleunigter Herzschlag
- Symptome eines Infekts, wie z.B. Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen, Mundgeschwüre

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen wurden in einer Studie festgestellt. Das bedeutet nicht unbedingt, dass sie alle von Thymoglobuline verursacht wurden.

Sehr häufige (bei mehr als 1 von 10 Patienten) Nebenwirkungen sind:

- Erniedrigte Anzahl weißer Blutkörperchen und reduzierte Anzahl an Blutplättchen

- Fieber
- Infektion

Häufige (bei bis zu 1 von 10 Patienten) Nebenwirkungen sind:

- Durchfall, Schluckschwierigkeiten, Übelkeit, Erbrechen
- Schüttelfrost
- Serumkrankheit, die durch Antikörper gegen Thymoglobuline verursacht wird und folgende Symptome umfassen kann: Ausschlag, Juckreiz, Gelenkschmerzen, Nierenprobleme und Schwellung der Lymphknoten. Sie entwickelt sich innerhalb von 5-15 Tagen. Die Serumkrankheit ist in der Regel leicht und klingt ohne Behandlung oder nach einer kurzen Behandlung mit Steroiden wieder ab.
- Muskelschmerzen
- Bösartige Tumore
- Kurzatmigkeit
- Juckreiz, Ausschlag
- Niedriger Blutdruck

Diese Nebenwirkungen können leicht sein und bei Behandlung mit anderen Medikamenten wieder abklingen. Sie können auch durch Veränderung der Thymoglobuline-Dosis oder Verlängerung der Infusionszeit in ihrer Ausprägung verringert werden.

Manchmal treten unerwünschte Wirkungen erst Monate später auf. Bei Patienten, die Thymoglobuline zusammen mit anderen Immunsuppressiva erhalten, können verzögerte Wirkungen auftreten, einschließlich eines erhöhten Infektionsrisikos und eines Risikos für bestimmte Krebserkrankungen.

Es gibt Berichte vom Auftreten von Infektionen, Reaktivierung von Infektionen und Sepsis nach Verabreichung von Thymoglobuline in Kombination mit mehreren Arzneimitteln, die das Immunsystem unterdrücken. In seltenen Fällen wurden auch bösartige Tumore, einschließlich PTLD und andere Lymphome, sowie solide Tumore berichtet. Diese Nebenwirkungen standen stets mit einer Kombinationsgabe von mehreren Immunsuppressiva in Zusammenhang.

Wenn eine Nebenwirkung schwerwiegend wird oder wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

5. WIE IST THYMOGLOBULINE AUFZUBEWAHREN?

Dieses Arzneimittel muss für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden.

Die ungeöffneten Durchstechflaschen mit Thymoglobuline werden im Kühlschrank (bei 2 bis 8°C) aufbewahrt und dürfen nicht eingefroren werden. Die Durchstechflasche muss im Umkarton vor Licht geschützt gelagert werden.

Der Apotheker, der Arzt oder die Pflegekraft wird vor der Zubereitung sicherstellen, dass das Verfallsdatum noch nicht überschritten ist.

Thymoglobuline darf nicht verwendet werden, wenn in der Durchstechflasche nach Auflösen des Pulvers Teilchen vorhanden sind, die sich bei vorsichtigem Umschwenken nicht auflösen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Thymoglobuline liegt in Form eines gefriergetrockneten Pulvers für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vor.

Was Thymoglobuline enthält

Thymoglobuline enthält 25 mg des Wirkstoffes Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin vom Kaninchen. Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol, Glycin und Natriumchlorid (Salz).

Wie Thymoglobuline aussieht und Inhalt der Packung

Thymoglobuline wird in einer Durchstechflasche aus Glas geliefert, die ein cremefarbenes Pulver enthält. Vor der Verwendung wird es in 5 Milliliter (ml) sterilem Wasser aufgelöst. Jeder Milliliter (ml) dieser Lösung enthält dann 5 mg Thymoglobuline. Die rekonstituierte Lösung ist klar oder leicht opaleszent. Diese Flüssigkeit wird dann mit einer Natriumchlorid- oder Glucoselösung verdünnt, damit sie als Infusion langsam über einen Katheter in eine große Vene Ihres Blutkreislaufes verabreicht werden kann.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Niederlande

Hersteller:

Genzyme Polyclonals S.A.S
1541, avenue Marcel Mérieux
69280 Marcy l'Etoile
Frankreich

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im 07/2008

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Jede Durchstechflasche mit Thymoglobuline ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt.

Je nach Tagesdosis kann es sein, dass mehrere Durchstechflaschen mit Thymoglobuline-Pulver rekonstituiert werden müssen. Die Anzahl benötigter Durchstechflaschen muss festgestellt und sollte auf die nächste Durchstechflasche aufgerundet werden.

Das Pulver wird mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke mittels aseptischer Technik rekonstituiert, um eine Lösung mit 5 mg Protein pro ml zu erhalten. Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent sein. Rekonstituiertes Produkt ist visuell auf Schwebeteilchen und Verfärbungen zu begutachten. Lösungen mit sichtbaren Teilchen oder Verfärbungen dürfen nicht verwendet werden.

Nach der Verdünnung mit 0,9%iger Natriumchlorid- oder 5%iger Glucoselösung soll das Arzneimittel zur Vermeidung einer mikrobiellen Kontamination sofort verwendet werden.

Wenn das Arzneimittel nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern Rekonstitution und Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgen, ist das Arzneimittel nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8°C aufzubewahren.

Vorbereitung der Thymoglobuline-Infusion (aseptische Technik)

Erforderliches Volumen der rekonstituierten Thymoglobuline-Lösung aus den Durchstechflaschen mit Thymoglobuline aufziehen. Die Tagesdosis einer Infusionslösung (Natriumchlorid (0.9%) oder Glucose (5%)) zufügen, um ein Gesamtinfusionsvolumen von 50 bis 500 ml (in der Regel 50 ml/Durchstechflasche) zu erhalten.

Das Produkt sollte am gleichen Tag verabreicht werden. Es wird empfohlen, einen 0,2 µm Inline-Filter zu verwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.