

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ig Vena 50 g/l Infusionslösung

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg).

Ein ml Lösung enthält:

Normales Immunglobulin vom Menschen 50 mg
(Reinheit von mindestens 95% IgG)

Eine Durchstechflasche von 20 ml enthält: 1 g normales Immunglobulin vom Menschen

Eine Durchstechflasche von 50 ml enthält: 2,5 g normales Immunglobulin vom Menschen

Eine Durchstechflasche von 100 ml enthält: 5 g normales Immunglobulin vom Menschen

Eine Durchstechflasche von 200 ml enthält: 10 g normales Immunglobulin vom Menschen

Verteilung der IgG Subklassen (ungefähre Werte):

IgG₁ 62,1 %

IgG₂ 34,8 %

IgG₃ 2,5 %

IgG₄ 0,6 %

Der maximale IgA Gehalt beträgt 50 Mikrogramm/ml

Hergestellt aus Plasma von menschlichen Spendern.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Die Lösung enthält 100 mg/ml Maltose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent und farblos oder hellgelb sein.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Substitutionsbehandlung bei Erwachsenen, und Kindern und Jugendlichen (0 - 18 Jahre) bei:

- Primären Immundefizienzkrankheiten (PID) mit eingeschränkter Antikörperproduktion.
- Sekundären Immundefizienzkrankheiten (SID) bei Patienten, die an schweren oder wiederholt auftretenden Infektionen leiden, wirkungsloser antimikrobieller Behandlung

und entweder **erwiesenem spezifischem Antikörperversagen (PSAF)*** oder Serum-IgG-Spiegel < 4 g/l.

* PSAF = ein mindestens 2-facher Anstieg des IgG-Antikörper-Titers gegen Pneumokokken-Polysaccharid- und Polypeptid-Antigen-Impfstoffe kann nicht erreicht werden.

Immunmodulation in Erwachsenen, und Kindern und Jugendlichen (0 - 18 Jahre) bei:

- Primärer Immunthrombozytopenie (ITP) in Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder auch vor Operationen zur Korrektur der Thrombozytenzahl.
- Guillain-Barré-Syndrom.
- Kawasaki-Syndrom (in Kombination mit Acetylsalicylsäure; siehe 4.2).
- Chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP).
- Multifokaler motorischer Neuropathie (MMN).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Der Beginn und die Überwachung einer Substitutionstherapie sollten unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Immundefekten stattfinden.

Dosierung

Dosierung und Dosisintervalle richten sich nach der jeweiligen Indikation.

Eine individuelle Dosierung für jeden Patienten in Abhängigkeit von der klinischen Reaktion kann notwendig sein. Eine Dosierung basierend auf dem Körpergewicht kann bei unter- oder übergewichtigen Patienten eine Anpassung erfordern.

Folgende Dosierungsangaben können als Richtlinie gelten.

Substitutionsbehandlung bei primären Immundefekten

Bei der Dosierung sollte ein IgG-Talspiegel von mindestens 6 g/l oder innerhalb des normalen Referenzbereichs für das Populationsalter angestrebt werden (gemessen vor der nächsten Infusion). Nach Behandlungsbeginn werden 3 – 6 Monate benötigt, um ein Gleichgewicht (Steady-State-IgG-Werte) einzustellen. Die empfohlene Initialdosis beträgt einmalig 0,4 – 0,8 g/kg Körpergewicht (KG) gefolgt von mindestens 0,2 g/kg KG alle 3 – 4 Wochen.

Um einen Talspiegel von 6 g/l aufrechtzuerhalten, ist eine Erhaltungsdosis von 0,2 – 0,8 g/kg KG pro Monat erforderlich. Die Dosierungsintervalle können bei Vorliegen eines Steady States 3 – 4 Wochen betragen.

Die IgG-Talspiegel sollten regelmäßig kontrolliert und im Zusammenhang mit der Infektionshäufigkeit bewertet werden. Es kann notwendig sein die Dosierung zu erhöhen und einen höheren Talspiegel anzustreben, um die Häufigkeit bakterieller Infektionen zu vermindern.

Sekundäre Immundefekte (wie definiert in 4.1)

Die empfohlene Dosis beträgt 0,2 – 0,4 g/kg KG alle 3 – 4 Wochen.

Die IgG-Talspiegel sollten kombiniert mit der Infektionsinzidenz gemessen und beurteilt werden. Die Dosis sollte nach Bedarf angepasst werden, um optimalen Infektionsschutz zu erreichen. Eine Erhöhung kann bei Patienten mit hartnäckiger Infektion erforderlich sein. Eine Dosisenkung kann erwogen werden, wenn der Patient infektionsfrei bleibt.

Primäre Immunthrombozytopenie

Es gibt zwei unterschiedliche Behandlungsstrategien:

- 0,8 – 1,0 g/kg KG am 1. Tag. Diese Dosis kann einmal innerhalb von 3 Tagen wiederholt werden,
- jeweils 0,4 g/kg KG für 2 – 5 Tage.

Die Behandlung kann bei einem Rückfall wiederholt werden.

Guillain-Barré-Syndrom

0,4 g/kg/Tag für 5 Tage (die Behandlung kann bei einem Rückfall wiederholt werden).

Kawasaki-Syndrom

2,0 g/kg sollten als Einzeldosis verabreicht werden. Patienten sollten eine gleichzeitige Behandlung mit Acetylsalicylsäure erhalten.

Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie

Initialdosis: 2 g/kg verteilt auf 2-5 aufeinanderfolgende Tage.

Erhaltungsdosis: Alle 3 Wochen 1 g/kg über 1-2 aufeinanderfolgende Tage.

Die Wirkung der Behandlung sollte nach jedem Zyklus beurteilt werden; wenn nach 6 Monaten keine Wirkung zu sehen ist, sollte die Behandlung eingestellt werden.

Wenn die Behandlung wirkt, sollte eine langfristige Behandlung dem Ermessen der Ärzte unterliegen, wobei diese sich auf die Reaktion des Patienten und die Reaktion auf die Erhaltungstherapie basieren. Dosierung und Intervalle müssen möglicherweise je nach dem individuellen Krankheitsverlauf angepasst werden.

Multifokale motorische Neuropathie (MMN)

Initialdosis: 2 g/kg verabreicht über 2-5 aufeinanderfolgende Tage.

Erhaltungsdosen: 1 g/kg alle 2 bis 4 Wochen oder 2 g/kg alle 4 bis 8 Wochen.

Die Wirkung der Behandlung sollte nach jedem Zyklus beurteilt werden; wenn nach 6 Monaten keine Wirkung zu sehen ist, sollte die Behandlung eingestellt werden.

Wenn die Behandlung wirkt, sollte eine langfristige Behandlung dem Ermessen der Ärzte unterliegen, wobei diese sich auf die Reaktion des Patienten und die Reaktion auf die Erhaltungstherapie basieren. Dosierung und Intervalle müssen möglicherweise je nach dem individuellen Krankheitsverlauf angepasst werden.

Die Dosierungsempfehlungen werden in folgender Tabelle zusammengefasst:

Indikation	Dosis	Häufigkeit der Verabreichung
Substitutionsbehandlung		
Primäre Immundefekte	Initialdosis: 0,4 – 0,8 g/kg Erhaltungsdosis: 0,2 – 0,8 g/kg	alle 3 – 4 Wochen

Sekundäre Immundefekte (wie definiert in 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg	alle 3 - 4 Wochen
<u>Immunmodulation:</u>		
Primäre Immunthrombozytopenie	0,8 – 1,0 g/kg oder 0,4 g/kg/Tag	Tag 1, ggf. gefolgt von der gleichen Dosis innerhalb von 3 Tagen über 2 – 5 Tage
Guillain-Barré-Syndrom	0,4 g/kg/Tag	über 5 Tage
Kawasaki-Syndrom	2,0 g/kg	in einer Dosis kombiniert mit Acetylsalicylsäure
Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)*	Initialdosis: 2 g/kg Erhaltungsdosis: 1 g/kg	in verteilten Dosen über 2-5 Tage alle 3 Wochen über 1-2 Tage
Multifokale motorische Neuropathie (MMN)	Initialdosis: 2 g/kg Erhaltungsdosis: 1 g/kg oder 2 g/kg	über 2-5 aufeinanderfolgende Tage alle 2-4 Wochen oder alle 4-8 Wochen über 2-5 Tage

Kinder und Jugendliche

Art und Dauer der Anwendung bei Kinder und Jugendlichen (0 - 18 Jahre) unterscheidet sich nicht von jenen bei Erwachsenen, da die Dosierung für jede Indikation je nach Körpergewicht erfolgt und dem klinischen Befund der oben genannten Erkrankungen angepasst wird.

Leberfunktionsstörungen

Nachweise für die Notwendigkeit einer Dosisanpassung liegen nicht vor.

Nierenfunktionsstörungen

Keine Dosisanpassung, außer klinisch gerechtfertigt, siehe Abschnitt 4.4.

Ältere Patienten

Keine Dosisanpassung, außer klinisch gerechtfertigt, siehe Abschnitt 4.4.

CIDP

Wegen der Seltenheit der Krankheit und der dadurch insgesamt geringen Anzahl an Patienten sind nur limitierte Erfahrungen über die Verwendung von intravenösen Immunglobulinen in

Kindern mit CIDP vorhanden. Daher sind nur Daten aus der Literatur verfügbar. Allerdings zeigen alle publizierten Daten einheitlich, dass IVIg Behandlungen gleichermaßen in Erwachsenen und Kindern wirksam sind, so wie es auch für andere bereits etablierte IVIg Indikationen der Fall ist.

Art der Anwendung

Für die intravenöse Anwendung.

Normales Immunglobulin vom Menschen sollte intravenös verabreicht werden mit einer initialen Infusionsgeschwindigkeit von 0,46 – 0,92 ml/kg/Stunde (10 - 20 Tropfen pro Minute) während der ersten 20 - 30 Minuten. Siehe Abschnitt 4.4. Bei Nebenwirkungen muss die Verabreichungsgeschwindigkeit gesenkt oder die Infusion abgebrochen werden. Bei guter Verträglichkeit kann die Infusionsgeschwindigkeit stufenweise bis auf ein Maximum von 1,85 ml/kg/Stunde (40 Tropfen/Minute) erhöht werden.

Bei PID-Patienten, die die Infusionsgeschwindigkeit von 0,92 ml/kg/Stunde vertragen, kann die Verabreichungsgeschwindigkeit schrittweise auf 2 ml/kg/Stunde, 4 ml/kg/Stunde, bis zu einer Höchstdosis von 6 ml/kg/Stunde, alle 20 bis 30 Minuten erhöht werden, und nur, wenn der Patient die Infusion gut verträgt.

Im Allgemeinen müssen Dosierung und Infusionsgeschwindigkeiten individuell auf die Bedürfnisse des Patienten abgestimmt werden. Je nach Körpergewicht, Dosierung und Auftreten von Nebenwirkungen kann der Fall eintreten, dass der Patient die höchste Infusionsgeschwindigkeit nicht erreicht. Bei Auftreten von Nebenwirkungen muss die Infusion sofort unterbrochen werden. Sie kann dann unter Berücksichtigung des Zustands des Patienten mit einer für den Patienten geeigneten Infusionsgeschwindigkeit fortgesetzt werden.

Siehe auch Abschnitt 6.6.

Besondere Patientengruppen

Bei pädiatrischen Patienten (0 bis 18 Jahre) und älteren Patienten (über 64 Jahre) sollte die anfängliche Verabreichungsgeschwindigkeit 0,46 bis 0,92 ml/kg/Stunde (10 bis 20 Tropfen pro Minute) während 20 bis 30 Minuten betragen. Wenn dies gut vertragen wird, kann unter Berücksichtigung des klinischen Zustands des Patienten die Geschwindigkeit schrittweise auf 1,85 ml/kg/Stunde (40 Tropfen/Minute) erhöht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Immunglobuline vom Menschen) oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitte 4.4 und 6.1).

Patienten mit selektivem IgA-Defekt, die Antikörper gegen IgA entwickelt haben, da die Verabreichung von IgA-haltigen Präparaten zu Anaphylaxie führen kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dieses Arzneimittel beinhaltet 100 mg Maltose pro Milliliter als sonstigen Bestandteil. Maltose kann manche Blutzuckermessungen beeinflussen und zu fälschlich erhöhten Glucosewerten und damit zu einer unangemessenen Insulinverabreichung führen. Dies wiederum kann eine lebensbedrohliche Hypoglykämie (Unterzuckerung) und gegebenenfalls den Tod auslösen. Zudem können Fälle einer echten Hypoglykämie unbemerkt bleiben, wenn der Grad der

Unterzuckerung durch fälschlich erhöhte Blutzuckerwerte verschleiert bleibt. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.5. Hinsichtlich akuten Nierenversagens siehe weiter unten.

Dieses Arzneimittel enthält etwa 3 mmol/Liter (oder 69 mg) Natrium. Dies soll bei Patienten, die eine kontrollierte Natriumdiät einhalten müssen, beachtet werden.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mögliche Komplikationen können oft vermieden werden, wenn:

- durch sehr langsame Erstinfusion (0,46 – 0,92 ml/kg KG/Stunde) sichergestellt wird, dass der Patient nicht gegen normales Immunglobulin vom Menschen sensibilisiert ist;
- sichergestellt ist, dass der Patient über die Infusionsdauer sorgfältig auf etwaige Symptome überwacht wird. Insbesondere sollten Patienten, die das erste Mal Immunglobulin vom Menschen erhalten, bei Arzneimittelwechsel oder nach einer längeren Therapieunterbrechung, sorgfältig für die Dauer der Erstinfusion und während der ersten Stunde nach der Erstinfusion überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen zu bemerken. Alle anderen Patienten sollten nach der Verabreichung mindestens 20 Minuten unter Beobachtung bleiben.

Bei allen Patienten erfordert die Gabe von IVIg:

- adäquate Hydratation vor Beginn der IVIg-Infusion
- Überwachung der Urinausscheidung
- Überwachung des Serumkreatinin-Spiegels
- Vermeidung der gleichzeitigen Gabe von Schleifendiuretika (siehe 4.5).

Bei unerwünschter Reaktion muss entweder die Infusionsgeschwindigkeit reduziert werden oder die Infusion abgebrochen werden. Die erforderliche Behandlung richtet sich nach Art und Schwere der unerwünschten Reaktion.

Infusionsreaktion

Bestimmte Nebenwirkungen (z. B. Kopfschmerzen, Flush, Schüttelfrost, Myalgie, pfeifende Atmung, Tachykardie, Schmerzen im Unterrücken, Übelkeit und Hypotonie) können mit der Infusionsgeschwindigkeit zusammenhängen. Die in Abschnitt 4.2 genannte empfohlene Infusionsgeschwindigkeit muss genau eingehalten werden. Die Patienten müssen während der gesamten Infusion engmaschig überwacht und sorgfältig auf Symptome beobachtet werden.

Nebenwirkungen können häufiger auftreten

- bei Patienten, die normales Immunglobulin vom Menschen zum ersten Mal erhalten, oder, in seltenen Fällen, wenn das Präparat von normalem Immunglobulin vom Menschen gewechselt wird, oder wenn seit der vorigen Infusion lange Zeit vergangen ist
- bei Patienten mit einer unbehandelten Infektion oder einer zugrundeliegenden chronischen Entzündung

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten.

Anaphylaxie kann auftreten bei Patienten:

- mit nicht nachweisbarem IgA, die Anti-IgA-Antikörper haben
- die eine frühere Behandlung mit normalem Immunglobulin vom Menschen vertragen hatten

Bei einem Schock sind die aktuellen medizinischen Standardmaßnahmen für eine Schockbehandlung anzuwenden.

Thromboembolie

Es gibt klinische Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen i.v. Immunglobulin (IVIg) Gaben und thromboembolischen Ereignissen wie Herzinfarkt, Hirndurchblutungsstörungen (inklusive Schlaganfall), Lungenembolie und tiefer Venenthrombose, dies ist möglicherweise auf eine entsprechende Erhöhung der Blutviskosität durch Immunglobuline bei Risikopatienten zurückzuführen. Die Verordnung und Anwendung von IVIg sollte vorsichtig abgewogen werden bei adipösen Patienten und solchen mit vorbestehenden Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse (wie fortgeschrittenes Alter, Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Gefäßkrankheiten oder Thrombosen in der Anamnese; ebenso bei Patienten mit erworbener oder angeborener Thrombophilie; bei Patienten mit lang andauernder Immobilisation; mit schwerer Hypovolämie; mit Krankheiten, die zu einer Erhöhung der Blutviskosität führen).

In Patienten mit erhöhtem Risiko für thromboembolische Ereignisse sollten Infusionen von IVIg Produkten mit der geringsten Infusionsrate und in der geringsten noch sinnvollen Dosis erfolgen.

Akutes Nierenversagen

Es gibt Berichte über Fälle von akutem Nierenversagen bei Patienten, die IVIg erhalten haben. In fast allen Fällen konnten Risikofaktoren identifiziert werden, wie vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypovolämie, Übergewicht, gleichzeitige Gabe nephrotoxischer Medikamente oder ein Lebensalter über 65 Jahre.

Vor der Infusion von IVIg, insbesondere bei Patienten, bei denen ein potenziell erhöhtes Risiko auf die Entwicklung von akutem Nierenversagen vorliegt, und erneut nach adäquaten Intervallen sollten die Nierenparameter überprüft werden. Bei Patienten mit bekanntem Risiko auf ein akutes Nierenversagen sollten IVIg-Präparate mit der geringstmöglichen Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit verabreicht werden. Bei Verschlechterung der Nierenfunktion sollte man den Abbruch der IVIg Behandlung in Erwägung ziehen.

Berichte von eingeschränkter Nierenfunktion und akutem Nierenversagen liegen für viele zugelassene Immunglobuline vor, welche unterschiedliche sonstige Bestandteile wie Saccharose, Glucose und Maltose beinhalten. Jene Präparate, die Saccharose als Stabilisator enthalten, sind jedoch in einem unverhältnismäßig hohen Anteil dafür verantwortlich. Daher sollte bei Risikopatienten die Verwendung von IVIg Produkten, welche keine derartigen sonstigen Bestandteile enthalten überlegt werden. Ig Vena enthält Maltose (siehe sonstige Bestandteile weiter oben).

Aseptisches Meningitis-Syndrom (AMS)

Es gibt Berichte über Fälle von aseptischem Meningitis-Syndrom in Patienten, die IVIg erhalten haben.

Die Erkrankung beginnt normalerweise innerhalb weniger Stunden bis 2 Tage nach der IVIg Therapie. Liquoruntersuchungen sind oft positiv für Pleozytose mit bis zu mehreren tausend

Zellen pro mm³, vor allem der Granulozytenfamilie, und erhöhtem Proteingehalt mit bis zu mehreren hundert mg/dl.

AMS kann häufiger im Zusammenhang mit Hoch-Dosis (2 g/kg KG) IVIg Behandlungen auftreten.

Patienten, die solche Anzeichen und Symptome aufweisen, sollten gründlich neurologisch untersucht werden, einschließlich von CSF-Studien, um andere Ursachen einer Meningitis auszuschließen.

Das Beenden der IVIg-Behandlung brachte eine Besserung des AMS innerhalb weniger Tage ohne weitere Folgen.

Hämolytische Anämie

IVIg-Produkte können Blutgruppen-Antikörper enthalten, welche als Hämolsine wirken und daher eine *in vivo* Anlagerung von Immunglobulinen an Erythrozyten hervorrufen können. Dies kann zu einem positiven Antiglobulin-Test (Coombs-Test) und, in seltenen Fällen, zur Hämolyse führen. Durch den vermehrten Abbau von roten Blutzellen kann es im Anschluss an eine IVIg Therapie zu einer hämolytischen Anämie kommen. IVIg Empfänger sollten daher genau auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hämolyse beobachtet werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Neutropenie/Leukopenie

Nach einer Behandlung mit IVIGs wurde über eine vorübergehende Senkung der Neutrophilenzahl und/oder Episoden von Neutropenie, die manchmal schwer sein können, berichtet. Dies tritt meist innerhalb von Stunden oder Tagen nach einer IVIg-Verabreichung ein und klingt innerhalb von 7 bis 14 Tagen spontan ab.

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (Transfusion-related Acute Lung Injury (TRALI))

Bei Patienten, die IVIg erhalten, gab es einige Berichte über akutes, nicht kardial bedingtes Lungenödem [Transfusion-related Acute Lung Injury (TRALI)]. TRALI ist durch schwere Hypoxie, Dyspnoe, Tachypnoe, Zyanose, Fieber und Hypotonie gekennzeichnet. Symptome von TRALI entwickeln sich typischerweise während oder innerhalb 6 Stunden nach einer Transfusion, oft innerhalb 1 bis 2 Stunden. Daher müssen Patienten, die IVIg erhalten, überwacht werden bezüglich die Lunge betreffender Nebenwirkungen und beim Auftreten dieser muss die IVIg-Infusion sofort abgebrochen werden. TRALI ist ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, der eine sofortige Intensivbehandlung erfordert.

Auswirkungen auf serologische Untersuchungen

Nach Verabreichung von Immunglobulinen kann es durch den vorübergehenden Anstieg der verschiedenen passiv übertragenen Antikörper im Blut des Patienten zu falschen Testergebnissen bei serologischen Untersuchungen kommen.

Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozytenantigene, z. B. A, B, D, kann einige serologische Tests auf Erythrozyten-Antikörper wie zum Beispiel den direkten Antiglobulin-Test (DAT, direkter Coombs-Test) beeinträchtigen.

Übertragbare Erreger

Zu den Standardmaßnahmen, um Infektionen aufgrund der Verwendung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma zu verhindern, zählen: Spenderauswahl, Testung einzelner Spenden und des Plasmapools auf bestimmte Infektionsmarker und schließen effektive Virusinaktivierungs-/Viruseliminierungsverfahren im Herstellungsprozess ein.

Trotz dieser Maßnahmen kann bei der Verabreichung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma die Übertragung von Krankheitserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für unbekannt oder neu auftretende Viren oder andere Pathogene.

Die verwendeten Verfahren werden bei umhüllten Viren wie HIV, HBV und HCV und dem nicht umhüllten Virus HAV als ausreichend erachtet.

Bei nicht umhüllten Viren wie Parvovirus B19 sind sie möglicherweise von eingeschränktem Wert.

Die klinischen Erfahrungen zeigen ein geringes Risiko hinsichtlich einer Übertragung von Hepatitis A oder Parvovirus B19 durch Immunglobuline; man geht davon aus, dass der Antikörpergehalt der Produkte einen wesentlichen Beitrag zur Virensicherheit leistet.

Es wird dringend empfohlen, jede Verabreichung von Ig Vena mit Arzneimittelnamen und Chargennummer zu dokumentieren, um die Verbindung zwischen Patient und Charge herstellen zu können.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen sind nach Verabreichung von Ig VENA Fälle von Glykosurie aufgetreten. Diese verlaufen in der Regel mild, sind transient und ohne klinische Anzeichen.

Ig VENA enthält 100 mg Maltose pro ml als sonstigen Bestandteil. Maltose wird in den Nierentubuli zu Glukose hydrolysiert, die rückresorbiert und im Allgemeinen in sehr geringem Umfang im Urin ausgeschieden wird. Die Glukose-Reabsorption ist ein altersabhängiger Mechanismus. Der transiente Anstieg der Maltose-Konzentration im Plasma kann die Kapazität der Nieren zur Glukoserückresorption übersteigen und zu einem positiven Glykosestest im Urin führen.

4.5 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lebendvirusimpfstoffe

Die Verabreichung von Immunglobulinen kann die Wirkung von Virus-Lebendimpfstoffen wie Masern, Röteln, Mumps und Varizellen über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen bis zu 3 Monaten beeinträchtigen. Nach Verabreichung des Arzneimittels soll daher ein Zeitraum von 3 Monaten verstreichen, bevor eine Impfung mit einem Lebendvirusimpfstoff erfolgt. Bei Masern kann dieser Zeitraum bis zu einem Jahr andauern. Deshalb sollten bei Patienten, die eine Masernimpfung erhalten haben, die Antikörperspiegel überprüft werden.

Schleifendiuretika

Vermeidung der gleichzeitigen Anwendung von Schleifendiuretika.

Blutzuckermessstests

Bestimmte Blutzuckermessstests (zum Beispiel jene, welche auf Glucose-Dehydrogenase-Pyrrolochinolinchinon (GDH-PQQ) oder Glucose-Dye-Oxidoreduktase basieren) erkennen fälschlicherweise die in Ig Vena enthaltene Maltose (100mg/ml) als Glucose. Das kann zu fälschlich erhöhten Glucosemesswerten während und bis zu 15 Stunden nach einer Infusion führen und somit zu einer unangemessenen Insulinverabreichung, welche wiederum in einer lebensbedrohlichen oder sogar fatalen Hypoglykämie enden kann.

Zudem können Fälle einer echten Hypoglykämie unbemerkt bleiben, wenn der Grad der Unterzuckerung durch fälschlich erhöhte Blutzuckerwerte verschleiert wird. Demzufolge muss bei Verabreichung von Ig Vena oder anderen parenteralen maltosehaltigen Produkten, der Blutzuckergehalt mittels einer glucosespezifischen Testmethode bestimmt werden.

Die Gebrauchsinformation des Blutzuckertests sowie jene der Teststreifen sollte sorgfältig gelesen werden, um festzustellen, ob der Test für die gleichzeitige Verabreichung von maltosehaltigen, parenteralen Produkten geeignet ist. Bei Unklarheit wenden Sie sich an den Hersteller der Testmethode, um zu erfahren, ob der Test bei gleichzeitiger Verabreichung von maltosehaltigen, parenteralen Produkten geeignet ist.

Kinder und Jugendliche

Obwohl keine spezifischen Wechselwirkungsstudien bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurden, sind keine Unterschiede zur Erwachsenenpopulation zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine kontrollierten klinischen Studien zur Unbedenklichkeit der Anwendung in der Schwangerschaft vor. Die Verabreichung des Arzneimittels an schwangere Frauen oder stillende Mütter sollte deshalb sorgfältig abgewogen werden. Es wurde gezeigt, dass IVIg Produkte die Plazenta durchwandern können, vor allem im dritten Trimester.

Die lange klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt erkennen, dass keine schädigende Wirkung auf den Verlauf der Schwangerschaft, den Fötus oder das Neugeborene zu erwarten ist.

Stillzeit

Immunglobuline gehen in die Muttermilch über. Negative Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Säuglinge werden nicht erwartet.

Fertilität

Klinische Erfahrungen mit Immunglobulinen deuten darauf hin, dass keine schädlichen Einflüsse auf die Fertilität erwartet werden müssen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Manche unerwünschte Wirkungen von Ig Vena können die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen. Patienten, bei denen unerwünschte Arzneimittelreaktionen auftreten, sollten abwarten bis diese vollständig überwunden sind, bevor sie selbst fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen aufgrund von normalen Immunglobulinen vom Menschen umfassen (in absteigender Häufigkeit) (siehe auch Abschnitt 4.4):

- Schüttelfrost, Kopfschmerz, Schwindel, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Gelenkschmerzen, Blutdruckabfall und leichte Rückenschmerzen
- umkehrbare hämolytische Reaktionen; insbesondere bei Patienten mit den Blutgruppen A, B und AB und (selten) hämolytische Anämie, die eine Transfusion erfordert
- (selten) ein plötzlicher Blutdruckabfall und, in Einzelfällen, anaphylaktischer Schock, auch wenn der Patient bei einer früheren Verabreichung keine Überempfindlichkeit aufwies

- (selten) vorübergehende Hautreaktionen (darunter kutaner Lupus erythematodes - Häufigkeit nicht bekannt)
- (sehr selten) thromboembolische Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie, tiefe Venenthrombosen
- Fälle umkehrbarer aseptischer Meningitis
- Fälle erhöhter Werte von Serumkreatinin und/oder Auftreten von akutem Nierenversagen
- Fälle von transfusionsassoziiertes akuter Lungeninsuffizienz (TRALI)

Die Sicherheit von Ig VENA wurde in vier klinischen Studien untersucht, in deren Rahmen insgesamt 1.189 Infusionen verabreicht wurden. An der CIDP-Studie nahmen 24 Patienten mit chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) teil, denen Ig VENA in insgesamt 840 Infusionen verabreicht wurde. An der PID-Studie nahmen 16 Patienten mit primären Immundefekten (PID) teil, die insgesamt 145 Infusionen erhielten. An der ITP-Studie nahmen 15 Patienten mit Immunthrombozytopenie (ITP) teil, denen insgesamt 80 Infusionen verabreicht wurden. An der ID/ITP-Studie nahmen 43 Patienten mit Immundefekten (ID) oder ITP teil, die insgesamt 124 Infusionen erhielten.

Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Reaktionen

Die folgenden Tabellen beziehen sich auf die Systemorganklassen gemäß MedDRA Datenbank (SOC und bevorzugter Begriff).

Tabelle 1 zeigt die unerwünschten Reaktionen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, und Tabelle 2 zeigt die unerwünschten Reaktionen, die nach dem Inverkehrbringen gemeldet wurden.

Die Häufigkeiten wurden gemäß folgender Einteilung bestimmt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Häufigkeiten unerwünschter Wirkungen aus klinischen Studien basieren auf dem Prozentsatz je Infusionen (Gesamtzahl der Infusionen: 1.189).

Nebenwirkungen nach der Marktzulassung sind mit nicht bekannter Häufigkeit angegeben, da Berichte über Nebenwirkungen nach der Marktzulassung freiwillig sind, aus einer Population ungewisser Größe stammen und es unmöglich ist, die Häufigkeit dieser Reaktionen zuverlässig einzuschätzen.

Quelle der Sicherheitsdatenbank (z. B. aus klinischen Studien, Studien zur Sicherheit nach der Zulassung und/oder spontanen Meldungen)

Tabelle 1			
Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelreaktionen aus klinischen Studien			
MedDRA Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit beim einzelnen Patienten	Häufigkeit je Infusion
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Somnolenz	Häufig	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Häufig	Gelegentlich
	Myalgie	Häufig	Selten

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Fatigue, Pyrexie	Häufig	Selten
--	----------------------------	--------	--------

Tabelle 2 Unerwünschte Reaktionen aus der Post-Marketing-Überwachung			
MedDRA SOC	Nebenwirkung	Häufigkeit beim einzelnen Patienten	Häufigkeit je Infusion
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Aseptische Meningitis	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hämolyse, hämolytische Anämie	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktischer Schock, Hypersensibilität	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrtheit	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Schlaganfall, Kopfschmerzen, Schwindel, Tremor, Parästhesie	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Myokardinfarkt, Zyanose, Tachykardie, Bradykardie, Palpitationen	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Tiefe Venenthrombose, Embolie, Hypotonie, Hypertonie, Blässe	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums	Lungenembolie, Lungenödem, Bronchospasmus, Dyspnoe, Husten	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Bauchschmerzen	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Angioödem, Urtikaria, Erythem, Dermatitis, Ausschlag, Pruritus, Ekzem, Hyperhidrose	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie, Nackenschmerzen, Steifigkeit der Skelettmuskulatur	Nicht bekannt	Nicht bekannt

Tabelle 2 Unerwünschte Reaktionen aus der Post-Marketing-Überwachung			
MedDRA SOC	Nebenwirkung	Häufigkeit beim einzelnen Patienten	Häufigkeit je Infusion
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	Akute Nierenschädigung	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Phlebitis am Verabreichungsort, Pyrexie, Schüttelfrost, Brustschmerz, Gesichtsoedem, Unwohlsein	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Untersuchungen	Blutdruck erniedrigt, Kreatinin im Blut erhöht	Nicht bekannt	Nicht bekannt

Informationen zur Sicherheit hinsichtlich übertragbarer Erreger finden sich unter 4.4.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass sich Häufigkeit, Art und Schweregrad von unerwünschten Wirkungen in Kindern und Jugendlichen nicht von denen in erwachsenen Patienten unterscheiden.

Nach Verabreichung von Ig VENA an Kinder und Jugendliche wurde eine transiente Glykosurie beobachtet. Diese Nebenwirkung kann auf die in Ig VENA enthaltene Maltose und auf die altersbedingte unterschiedliche Kapazität der Nierentubuli zur Glukose-Rückresorption zurückzuführen sein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierung kann zu Volumenüberlastung und Hyperviskosität führen, besonders bei Risikopatienten einschließlich älteren Patienten, und bei Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4).

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ImmunsERA und Immunglobuline; Immunglobuline, normal human, zur intravasalen Anwendung, ATC-Code: J06BA02

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält hauptsächlich Immunglobulin G (IgG) mit einem breiten Spektrum an Antikörpern gegen Infektionserreger.

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält das komplette Antikörperspektrum an funktionell intaktem Immunglobulin G, das in der Normalbevölkerung vorhanden ist. Es wird aus gepooltem Plasma von mindestens 1000 Spendern hergestellt. Die Verteilung der Immunglobulin G-Subklassen entspricht nahezu der des natürlichen, menschlichen Plasmas. Durch Verabreichung entsprechender Dosen von Ig Vena werden abnormal verminderte IgG-Spiegel wieder in den Normalbereich angehoben.

Der Wirkmechanismus von Immunglobulinen bei anderen Indikationen als der Substitutionstherapie ist nicht vollständig aufgeklärt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Vier klinische Studien wurden mit Ig VENA durchgeführt: drei Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit primären Immundefekten (PID), Immunthrombozytopenie (ITP) und chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP); und eine Studie zur Sicherheit und Toleranz von Ig VENA bei erhöhten Infusionsgeschwindigkeiten bei Patienten mit Immundefekten (ID) oder ITP.

Eine prospektive, offene Phase-III-Studie an Patienten mit primären Immundefektsyndromen (KB028) beurteilte als primäre Zielsetzung das pharmakokinetische Profil von Ig VENA. Sekundäre Zielsetzungen waren die therapeutische Wirksamkeit in Bezug auf Prophylaxe von Infektionsepisoden und Sicherheit in Bezug auf kurzfristige Verträglichkeit. Bei 15 von 16 teilnehmenden Patienten, im Alter zwischen 28 und 60 Jahren, wurde die Wirksamkeit beurteilt: sie wurden 24 Wochen lang mit Ig VENA behandelt (insgesamt 140 Infusionen).

Das pharmakokinetische Profil von Ig VENA ergab eine terminale Halbwertszeit, die recht gut mit den in der Literatur erwähnten Angaben übereinstimmte, und zwar 26,4 Tage. Bei einem Patienten entwickelte sich nach 18 Wochen Therapie mit Ig VENA eine Pneumonie, aber dieser Patient litt auch in den 10 Jahren davor an schweren Lungeninfektionen. Bei den anderen teilnehmenden Patienten wurden keine schweren Infektionen gemeldet.

Die Daten der Studie KB028 weisen darauf hin, dass Ig VENA zur Behandlung primärer Immundefektsyndrome sicher und wirksam ist.

Die ITP-Studie (KB027) war eine offene, prospektive Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ig VENA bei erwachsenen Patienten mit chronischer idiopathischer thrombozytopenischer Purpura. Die primäre Zielsetzung war die Beurteilung des Anstiegs der Plättchenzahl. Sekundäre Zielsetzungen waren: Verminderung von hämorrhagischen Ereignissen, Dauer der Plättchenreaktion und Vorkommen von UE. 15 Patienten erhielten eine Gesamtdosis von jeweils 2 g/kg, verteilt über 5 Infusionen von 400 mg/kg täglich an aufeinanderfolgenden Tagen. Ein zweiter Zyklus von 2 g/kg Körpergewicht wurde einem Patienten innerhalb der ersten 14 Tage verabreicht. Insgesamt wurden 80 Infusionen verabreicht.

Alle teilnehmenden Patienten erreichten eine Plättchenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$, außer einem, der einen zweiten Behandlungszyklus erhielt, die angestrebte Plättchenzahl aber nicht erreichte (Ansprechrate 93,3 %, 90%-KI von 68,1 bis 99,8). Es wurden keine unerwünschten Ereignisse gemeldet.

Die Ergebnisse der Studie KB027 lieferten Daten zur Verträglichkeit und therapeutischen Wirksamkeit von Ig VENA bei ITP-Patienten.

An der Phase-III-Studie KB057 zur Beurteilung der Verträglichkeit und Sicherheit von Ig VENA bei erhöhten Infusionsgeschwindigkeiten nahmen 43 erwachsene Patienten teil: 38 ID-

und 5 ITP-Patienten, die Ig VENA in für beide Behandlungsanzeigen genehmigten Dosierungen erhielten.

37 ID-Patienten wurden für 3 Infusionen und 1 ID-Patient für 2 Infusionen beobachtet. Vier ITP-Patienten erhielten ihre geplante Dosis über 2 Infusionen täglich, während 1 Patient 3 Tage lang infundiert wurde. (insgesamt 124 Infusionen).

Bei Infusion 2 wurden 28 von 43 Patienten bei der maximalen Geschwindigkeit von 8 ml/kg/Stunde infundiert; 13 von 43 Patienten erreichten nur eine maximale Infusionsgeschwindigkeit von 6 ml/kg/Stunde, da ihre Infusion beendet war, bevor ihre Infusionsgeschwindigkeit auf die nächste Stufe erhöht werden konnte. Während der klinischen Studie erreichten zwei Patienten nicht 8 ml/kg/Stunde, da bei ihnen während der Infusion bei niedrigeren Infusionsgeschwindigkeiten unerwünschte Ereignisse auftraten.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Ig VENA, verabreicht bei erhöhter Infusionsgeschwindigkeit, sowohl durch Patienten mit ID als auch mit ITP gut vertragen wurde, und dass die Infusionsgeschwindigkeit bis auf maximal 6 ml/kg/Stunde und, bei einer beschränkten Anzahl von Patienten, auf 8 ml/kg/Stunde gesteigert werden konnte.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden bei weniger als 10 % der PID-Patienten gemeldet und es handelte sich dabei im Allgemeinen um Reaktionen im Zusammenhang mit der IVIg-Verabreichung (z. B. Pyrexie, Rückenschmerzen, Myalgie, Asthenie, Somnolenz und Fatigue).

Weder schwere UAW noch lokale Reaktionen am Verabreichungsort wurden gemeldet.

Klinische Studie mit Ig Vena in Patienten mit chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP)

Die doppelblinde kontrollierte Phase III Studie (KB034), welche Verträglichkeit und Wirksamkeit der Langzeit-Behandlung mit hohen Dosen an intravenösen Immunglobulinen mit der Langzeit-Behandlung mit hohen Dosen an intravenösen Methylprednisolon (IVMP) vergleicht, wurde in insgesamt 46 erwachsenen CIDP-Patienten durchgeführt. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder *Ig Vena* (Dosierung 2g/kg/Monat verteilt auf 4 aufeinanderfolgende Tage, 6 Monate lang) oder IVMP (Dosierung: 2g/Monat verteilt auf 4 aufeinanderfolgende Tage, 6 Monate lang).

10 von 21 (47,6%) mit IVMP behandelten Patienten beendeten die 6-monatige Behandlung im Vergleich zu 21 von 24 (87,5%) mit *Ig Vena* behandelten Patienten ($p=0.0085$). Die kumulierte Wahrscheinlichkeit eines Behandlungsabbruches nach 15 Tagen, 2 und 6 Monaten, war signifikant höher bei Behandlung mit IVMP als bei Behandlung mit *Ig Vena*.

Von den 11 IVMP Patienten, welche ihre Behandlung abbrachen, taten dies 8 wegen zunehmender Verschlechterung nach Behandlungsbeginn (5 Patienten) oder wegen fehlender Verbesserung nach 2 Behandlungszyklen (3 Patienten). 1 Patient brach die Behandlung wegen Nebenwirkungen (Gastritis) ab (9,1%) und 2 zogen ihre Zustimmung freiwillig zurück (18,2%). In der IVIG Gruppe beendeten 3 Patienten die Behandlung frühzeitig wegen zunehmender Verschlechterung: 2 nach Therapiebeginn und 1 Patient wegen fehlender Verbesserung nach 2 Behandlungszyklen.

Alle Patienten, welche wegen zunehmender Verschlechterung oder fehlender Verbesserung die Behandlung abbrachen, wurden mit der Alternativtherapie weiterbehandelt. Die drei Patienten aus der IVMP Gruppe, die die Behandlung wegen Nebenwirkungen oder Zurücknahme der Einwilligung abbrachen, verweigerten eine weitere Behandlung.

Die Ergebnisse zu den sekundären Studienendpunkten werden in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst (statistisch signifikante Unterschiede sind fett gedruckt):

Secondary endpoints	Intention To Treat Population (ITT)			Per Protocol Population (PP)		
	Ig Vena 10 g/200 ml	IVMP	p- value	Ig Vena 10 g/200 ml	IVMP	p- value
Relapses rate *	45.8% (n 11/24)	52.4% (n 11/21)	0.7683	38.1% (n 8/21)	0% (n 0/10)	0.0317
MRC sum score [delta (p-value)]	+4.7 (0.0078)	+1.8 (0.1250)	0.6148	+4.0 (0.0469)	+2.0 (0.5000)	0.5473
INCAT (p-value)	0.0004	0.1877	0.3444	0.0057	0.2622	0.9065
Vibratory score - Right medial malleolus (p-value)	<0.0001	0.6515	0.0380	0.0009	0.2160	0.4051
Fist strength right [delta (p-value)]	+19.4 (0.0005)	+5.4 (0.6169)	0.0641	+16.5 (0.0044)	+14.7 (0.0156)	0.5012
Fist strength left [delta (p-value)]	+16.9 (0.0011)	+8.8 (0.1170)	0.1358	+12.7 (0.0014)	+10.5 (0.0156)	0.3330
Time on 10 meters [delta (p-value)]	-3.2 (0.0025)	-0.5 (0.2051)	0.0800	-3.5 (0.0043)	-2.0 (0.4453)	0.2899
ONLS scale (p-value)	0.0006	0.0876	0.4030	0.0033	0.0661	0.8884
Rankin scale (p-value)	0.0006	0.0220	0.3542	0.0132	0.2543	0.8360
Rotterdam scale [delta (p-value)]	+1.4 (0.0071)	+1.3 (0.0342)	0.6465	+1.1 (0.0342)	+1.1 (0.0859)	0.4056
SF-36 QoL	+14.2 (0.0011)	+16.7 (0.0008)	0.3634	+11.1 (0.0091)	+16.0 (0.1094)	0.6518

*ITT: während der gesamten Studie (12 Monate); PP: Follow-Up Phase (6 Monate)

Kinder und Jugendliche

Die publizierten Daten aus Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit haben keine Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen, welche an derselben Erkrankung leiden, ergeben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Normales Immunglobulin vom Menschen ist nach intravenöser Applikation sofort und vollständig im Kreislauf des Patienten bioverfügbar. Es verteilt sich relativ schnell zwischen Plasma und extravaskulärer Flüssigkeit; das Gleichgewicht zwischen Intra- und Extravasalraum ist nach etwa 3 – 5 Tagen erreicht.

Normales Immunglobulin vom Menschen hat eine Halbwertszeit von 26 Tagen. Diese kann von Patient zu Patient variieren, besonders bei primären Immundefekten.

IgG und IgG-Komplexe werden in den Zellen des retikuloendothelialen Systems abgebaut.

Kinder und Jugendliche

Die publizierten Daten aus pharmakokinetischen Studien haben keinen Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen, welche an derselben Erkrankung leiden, ergeben. Es liegen keine Daten aus pharmakokinetischen Studien über pädiatrische Patienten mit CIDP vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Immunglobuline sind normale Bestandteile des menschlichen Körpers. Präklinische Daten zur Sicherheit aus dem Tiermodell sind auf Grund der Induktion und Interferenz von Antikörpern gegen heterologe Proteine limitiert. Trotz ihres eingeschränkten Nutzens lassen Tierstudien zur akuten und subakuten Toxizität keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maltose

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel weder mit anderen Arzneimitteln, noch mit anderen IVIg-Präparaten gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Geöffnete Infusionsflaschen sind umgehend zu verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C), Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren.

Vor Gebrauch und innerhalb der Haltbarkeitsdauer können die Durchstechflaschen mit 50, 100 und 200 ml für maximal 6 aufeinander folgende Monate bei Raumtemperatur, maximal 25°C, gelagert werden. Nach dieser Zeitspanne muss das Produkt entsorgt werden. In keinem Fall darf das Produkt wieder in den Kühlschrank gestellt werden, wenn es einmal bei Raumtemperatur gelagert worden ist. Der Beginn der Raumtemperaturlagerung muss auf dem äußeren Karton vermerkt werden.

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 ml Lösung in einer einzelnen Durchstechflasche (Type-I-Glas) mit Gummistopfen (Halobutyl-Gummi). 50 ml, 100 ml und 200 ml Lösung in einer einzelnen Durchstechflasche (Type-I-Glas) mit Gummistopfen (Halobutyl-Gummi), Etikett mit integrierter Aufhängevorrichtung (Durchstechflasche + Aufhänger).

Packungsgrößen

Einzelpackungen

1 Durchstechflasche mit 1 g/20 ml

1 Durchstechflasche mit 2,5 g/50 ml

1 Durchstechflasche mit 5 g/100 ml

1 Durchstechflasche mit 10 g/200 ml.

Bündelpackungen

Bündelpackung bestehend aus 2 Einzelpackungen von 1 Durchstechflasche mit 10 g/200 ml

Bündelpackung bestehend aus 3 Einzelpackungen von 1 Durchstechflasche mit 10 g/200 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

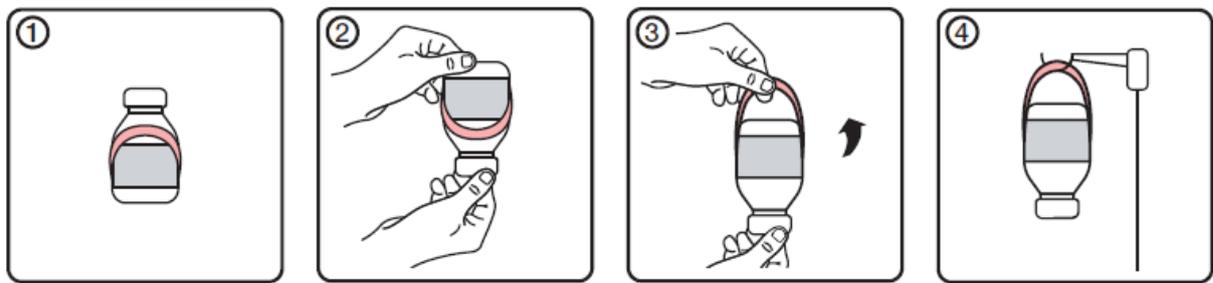
Vor der Verabreichung sollte das Produkt auf Körper- oder Raumtemperatur angewärmt werden.

Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszierend, farblos oder leicht gelblich sein.

Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, dürfen nicht verwendet werden.

Vor Verabreichung soll eine Sichtprüfung der Infusionslösung auf ungelöste Partikel und Verfärbungen stattfinden.

Anleitung zur Verwendung der Aufhängevorrichtung



1. Ursprünglicher Zustand der Durchstechflasche mit Etikett und Aufhänger.
2. Drehen Sie die Durchstechflasche um.
3. Aktivieren Sie den Aufhänger, indem Sie ihn vom Etikett nach oben falten.
4. Hängen Sie die Durchstechflasche an den Infusionsständer.

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

7 INHABER DER ZULASSUNG

Kedrion S.p.A.
Loc. Ai Conti
55051 Castelvecchio Pascoli
Barga (Lucca)
Italien

8 ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 2-00321

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Februar 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 1. Juni 2010

10 STAND DER INFORMATION

November 2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.