

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IQYMUNE 100 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)

Ein ml enthält:

Normales Immunglobulin vom Menschen.....100 mg
(Reinheitsgrad von mindestens 95 % IgG)

Jede Durchstechflasche mit 20 ml enthält: 2 g normales Immunglobulin vom Menschen.

Jede Durchstechflasche mit 50 ml enthält: 5 g normales Immunglobulin vom Menschen.

Jede Durchstechflasche mit 100 ml enthält: 10 g normales Immunglobulin vom Menschen.

Jede Durchstechflasche mit 200 ml enthält: 20 g normales Immunglobulin vom Menschen.

Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte):

IgG1.....60 – 70 %

IgG2.....30 – 35 %

IgG3.....2 %

IgG4.....1 – 2 %

Der maximale IgA-Gehalt beträgt 28 Mikrogramm/ml. Hergestellt aus dem Plasma menschlicher Spender.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Die Lösung ist klar oder leicht opaleszent, farblos oder hellbraun oder hellgelb.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Primären Immunmangelsyndromen (PID) mit beeinträchtigter Antikörperproduktion.
- Sekundären Immundefekten (SID) bei Patienten, mit schweren oder wiederkehrenden Infektionen, ineffektiver antimikrobieller Behandlung und entweder **nachgewiesenem ungenügendem Anstieg von Impfantikörpern (PSAF)*** oder IgG-Serumspiegel von < 4 g/l.

* PSAF = Ausbleiben eines mindestens 2-fachen Anstiegs der IgG-Antikörperkonzentration gegen Pneumokokken-Polysaccharide und Polypeptid-Antigen Impfstoff (PSAF = proven specific antibody failure).

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

- Primärer Immunthrombozytopenie (ITP) bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder vor Operationen zur Korrektur der Thrombozytenzahl.
- Guillain-Barré-Syndrom.
- Kawasaki-Syndrom (in Verbindung mit Acetylsalicylsäure; siehe Abschnitt 4.2).
- Chronischer entzündlicher demyelinisierender Polyradikuloneuropathie (CIDP).

- Multifokaler motorischer Neuropathie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine IVIg-Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Behandlung von Störungen des Immunsystems verfügt.

Dosierung

Dosis und Dosisregime sind abhängig von der Indikation.

Die Dosis muss abhängig von klinischem Ansprechen für jeden Patienten individuell bestimmt werden. Die nach Körpergewicht berechnete Dosis muss möglicherweise bei untergewichtigen oder übergewichtigen Patienten angepasst werden.

Folgende Dosisregimes können als Richtlinie gelten.

Substitutionstherapie bei primären Immunmangelsyndromen

Durch das Dosisregime sollte ein IgG-Talspiegel von mindestens 6 g/l oder innerhalb des normalen Referenzbereichs für die Altersklasse erreicht werden (gemessen vor der nächsten Infusion). Nach Behandlungsbeginn werden 3–6 Monate benötigt, um ein Gleichgewicht (IgG-Spiegel im Fließgleichgewicht) einzustellen. Die empfohlene, einmal verabreichte Initialdosis liegt bei 0,4–0,8 g/kg, gefolgt von mindestens 0,2 g/kg alle 3–4 Wochen.

Um einen Talspiegel von IgG von 6 g/l aufrechtzuerhalten, ist eine Erhaltungsdosis von 0,2–0,8 g/kg pro Monat erforderlich. Das Dosisintervall kann nach Erreichen eines Steady-States drei bis vier Wochen betragen. IgG-Talspiegel sollten in Verbindung mit der Inzidenz von Infektionen gemessen und beurteilt werden. Um die bakteriellen Infektionsraten zu reduzieren, kann es nötig sein, die Dosis zu erhöhen und höhere Talspiegel anzustreben.

Substitutionstherapie bei sekundären Immundefekten (wie in 4.1. definiert)

Die empfohlene Dosis liegt bei 0,2–0,4 g/kg alle 3–4 Wochen.

IgG Talspiegel sollten gemessen und in Zusammenhang mit der Inzidenz von Infektionen bewertet werden. Die Dosis sollte bei Bedarf angepasst werden, um einen optimalen Schutz vor Infektionen zu erreichen. Eine Dosiserhöhung kann bei Patienten mit persistierenden Infektionen erforderlich sein; eine Verringerung der Dosis kann in Betracht gezogen werden, wenn der Patient infektfrei bleibt.

Immunomodulation bei:

Primäre Immunthrombozytopenie

Es gibt zwei einander ausschließende Behandlungspläne:

- 0,8–1 g/kg an Tag 1; diese Dosis kann einmal innerhalb von drei Tagen wiederholt werden
- 0,4 g/kg täglich an 2–5 aufeinander folgenden Tagen. Die Behandlung kann bei einem Rückfall wiederholt werden.

Guillain-Barré-Syndrom

Jeweils 0,4 g/kg/Tag an fünf aufeinander folgenden Tagen (wiederholte Verabreichung bei Rezidiv möglich).

Kawasaki-Syndrom

2,0 g/kg sollten als Einzeldosis verabreicht werden. Die Patienten sollten gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure behandelt werden.

Chronische entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

Initialdosis: 2 g/kg auf mehrere Dosen verteilt über 2–5 aufeinanderfolgende Tage.

Erhaltungsdosis: 1 g/kg verteilt über 1–2 aufeinanderfolgende Tage alle 3 Wochen.

Der Behandlungseffekt sollte nach jedem Zyklus beurteilt werden. Wird nach 6 Monaten keine Wirkung der Behandlung festgestellt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn die Behandlung wirksam ist, sollte die Notwendigkeit einer Langzeitbehandlung vom Arzt auf Basis des Ansprechens des Patienten beurteilt werden. Die Dosierung und die Intervalle müssen eventuell an den individuellen Krankheitsverlauf angepasst werden.

Multifokale motorische Neuropathie

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

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

Der Behandlungseffekt sollte nach jedem Zyklus beurteilt werden. Wird nach 6 Monaten keine Wirkung der Behandlung festgestellt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn die Behandlung wirksam ist, sollte die Notwendigkeit einer Langzeitbehandlung vom Arzt auf Basis des Ansprechens des Patienten beurteilt werden. Die Dosierung und die Intervalle müssen eventuell an den individuellen Krankheitsverlauf angepasst werden.

Die Dosierungsempfehlungen sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Indikation	Dosis	Häufigkeit der Infusionen
<u>Substitutionstherapie</u>		
Primäres Immunmangelsyndrom	Initialdosis: 0,4-0,8 g/kg Erhaltungsdosis: 0,2-0,8 g/kg	Alle 3-4 Wochen
Sekundärer Immunmangel	0,2-0,4 g/kg	Alle 3-4 Wochen
<u>Immunmodulation:</u>		
Primäre Immunthrombozytopenie	0,8-1 g/kg oder 0,4 g/kg/T	am 1. Tag, ggf. innerhalb von drei Tagen einmal wiederholen für 2-5 Tage
Guillain-Barré-Syndrom	0,4 g/kg/T	für 5 Tagen
Kawasaki-Syndrom	2 g/kg	als Einzeldosis zusammen mit Acetylsalicylsäure
Chronische entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)	Initialdosis: 2 g/kg Erhaltungsdosis: 1 g/kg	auf mehrere Dosen verteilt über 2-5Tage alle 3 Wochen auf mehrere Dosen verteilt über 1-2 Tagen
Multifokale motorische Neuropathie (MMN)	Initialdosis: 2 g/kg Erhaltungsdosis: 1 g/kg oder 2 g/kg	auf mehrere Dosen verteilt über 2-5 Tage alle 2-4 Wochen oder alle 4-8 Wochen auf mehrere Dosen verteilt über 2-5 Tage

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre) unterscheidet sich nicht von der für Erwachsene, da die Dosierung für jede Indikation in Bezug auf das Körpergewicht angegeben ist und gemäß dem klinischen Ergebnis der oben genannten Erkrankungen angepasst werden muss.

Beeinträchtigung der Leber

Es liegen keine Hinweise dafür vor, dass eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Keine Dosisanpassung außer, wenn aus klinischer Sicht erforderlich, siehe Abschnitt 4.4.

Ältere Menschen

Keine Dosisanpassung außer, wenn aus klinischer Sicht erforderlich, siehe Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Normales Immunglobulin vom Menschen sollte während der ersten 30 Minuten mit einer anfänglichen Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/kg/Stunde intravenös infundiert werden. Siehe Abschnitt 4.4. Beim Auftreten von Nebenwirkungen muss entweder die Infusionsgeschwindigkeit reduziert oder die Infusion abgebrochen werden. Bei guter Verträglichkeit kann die Infusionsrate schrittweise bis maximal 6 ml/kg/Stunde gesteigert werden.

Klinische Daten einer geringen Anzahl Patienten mit PID und ITP zeigten, dass Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche eine Infusionsgeschwindigkeit von bis zu 8 ml/kg/Stunde gut vertragen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Immunglobuline vom Menschen) oder einen in den Abschnitten 4.4 und 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit selektivem IgA-Mangel, die Antikörper gegen IgA entwickelt haben, da die Verabreichung eines IgA-haltigen Produkts zu Anaphylaxie führen kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nachverfolgbarkeit

Um die Nachverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollte der Name und die Chargennummer des verabreichten Arzneimittels dokumentiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mögliche Komplikationen können oft vermieden werden, wenn Patienten:

- nicht gegen normales Immunglobulin vom Menschen sensibilisiert sind, indem die Erstinfusion (0,5 ml/kg/Stunde, entsprechend 0,0083 ml/kg/Minute) langsam verabreicht wird;
- über die Infusionsdauer sorgfältig auf etwaige Symptome überwacht werden. Insbesondere sollten Patienten, die das erste Mal normales Immunglobulin vom Menschen erhalten, bei Präparatewechsel, oder nach einer längeren Therapieunterbrechung, in einem kontrollierten medizinischen Umfeld sorgfältig für die Dauer der Erstinfusion und während der ersten Stunde nach der Erstinfusion überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen zu bemerken und um sicherzustellen, dass bei Problemen sofort eine Notfallbehandlung durchgeführt werden kann. Alle anderen Patienten sollten nach der Verabreichung mindestens 20 Minuten unter Beobachtung bleiben.

Bei allen Patienten ist im Zusammenhang mit der IVIg-Verabreichung Folgendes erforderlich:

- angemessene Hydratation vor der Einleitung der intravenösen Infusion von IVIg
- Überwachung der Urinausscheidung
- Kontrolle des Serum-Kreatininspiegels
- Vermeidung einer Begleitmedikation mit Schleifendiuretika (siehe Abschnitt 4.5).

Im Falle einer Unverträglichkeitsreaktion muss entweder die Infusionsgeschwindigkeit gesenkt oder die Infusion abgebrochen werden. Die Art der Behandlung ist von der Art und der Schwere der Nebenwirkung abhängig.

Infusionsbedingte Reaktion

Bestimmte unerwünschte Wirkungen (z. B. Kopfschmerz, Hitzegefühl, Schüttelfrost, Myalgie, Giemen, Tachykardie, Schmerz im unteren Rücken, Übelkeit und Hypotonie) können von der Infusionsgeschwindigkeit abhängen. Die unter Abschnitt 4.2 empfohlene Infusionsgeschwindigkeit ist genau zu befolgen. Die Patienten müssen über den gesamten Zeitraum der Infusion engmaschig überwacht und sorgfältig auf Symptome hin beobachtet werden.

Unerwünschte Wirkungen können in den folgenden Situationen häufiger auftreten

- bei Patienten, die zum ersten Mal normales Immunglobulin vom Menschen erhalten, oder in seltenen Fällen, wenn das Präparat gewechselt wird oder wenn die vorherige Infusion lange Zeit zurückliegt
- bei Patienten mit einer akuten Infektion oder einer zugrunde liegenden chronischen Entzündung

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten.

Anaphylaxie kann sich entwickeln, bei Patienten:

- mit nicht nachweisbarem IgA, bei denen Anti-IgA-Antikörper vorhanden sind
- die die Behandlung mit normalem Immunglobulin vom Menschen gut vertragen haben

Im Falle eines Schocks muss die standardmäßige medizinische Behandlung durchgeführt werden.

Thromboembolie

Es liegen klinische Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von intravenösem Immunglobulin und thromboembolischen Ereignissen wie Myokardinfarkt, Hirndurchblutungsstörungen (wie Schlaganfall), Lungenembolie und tiefer Venenthrombose vor. Diese sind wahrscheinlich auf einen relativen Anstieg der Blutviskosität während des hohen Einstroms von Immunglobulin bei Risikopatienten zurückzuführen. Bei der Verschreibung und der Infusion von intravenösem Immunglobulin ist bei adipösen Patienten und Patienten mit bereits vorliegenden Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse (z. B. fortgeschrittenes Alter, Bluthochdruck, Diabetes mellitus und eine Anamnese mit vaskulärer Erkrankung oder thrombotischen Ereignissen, Patienten mit erworbener oder angeborener Thrombophilie, bei Patienten mit längeren Phasen einer Immobilität, bei Patienten mit schwerer Hypovolämie und bei Patienten mit Krankheiten, welche die Blutviskosität erhöhen) besondere Vorsicht angezeigt.

Bei Patienten mit Risiko für thromboembolische Nebenwirkungen sollte die Infusion der intravenösen Immunglobuline mit der niedrigsten Infusionsgeschwindigkeit und der niedrigsten, noch möglichen Dosis erfolgen.

Akutes Nierenversagen

Fälle von akutem Nierenversagen wurden bei Patienten unter intravenöser Immunglobulin-Therapie berichtet. In den meisten Fällen wurden Risikofaktoren wie z. B. vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypovolämie, Übergewicht, nephrotoxische Begleitmedikation oder Alter über 65 Jahre nachgewiesen.

Die Nierenparameter sollten vor der IVIg-Infusion bestimmt werden, insbesondere bei Patienten, bei denen ein potenziell erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens besteht, und erneut in entsprechenden Abständen. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für ein akutes Nierenversagen sollten IVIg-Präparate möglichst langsam und in möglichst niedriger Dosis verabreicht werden. Bei einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung sollte ein Abbruch der IVIg-Behandlung in Betracht gezogen werden.

Berichte von eingeschränkter Nierenfunktion und akutem Nierenversagen liegen für viele zugelassene Immunglobuline vor, die verschiedene Stabilisatoren wie Saccharose, Glukose und Maltose enthalten, wobei diejenigen, die Saccharose als Stabilisator enthalten, in unverhältnismäßig hohem Anteil davon betroffen sind. Daher sollte bei Risikopatienten die Verwendung von intravenösen Immunglobulin-Produkten ohne diese Stabilisatoren bedacht werden. IQYMUNE enthält weder Saccharose, Maltose noch Glukose.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist praktisch „natriumfrei“.

Aseptische Meningitis (AMS)

Es wird berichtet, dass AMS in Zusammenhang mit der Behandlung mit IVIg aufgetreten ist. Das Syndrom tritt in der Regel innerhalb weniger Stunden bis zwei Tage nach Beginn der IVIg-Behandlung auf. Liquorstudien sind häufig positiv - mit Pleozytose bis zu mehreren Tausend Zellen pro mm³, überwiegend in den granulozytischen Reihen und erhöhten Proteinspiegeln bis zu mehreren Hundert mg/dl. AMS kann häufiger bei einer hochdosierten IVIg-Behandlung (2 g/kg) auftreten.

Patienten, bei denen solche Anzeichen und Symptome auftreten, müssen einer gründlichen neurologischen Untersuchung, einschließlich einer Untersuchung des Liquor cerebrospinalis unterzogen werden, um andere Ursachen einer Meningitis auszuschließen.

Der Abbruch der IVIg-Behandlung führte zu einer Remission der AMS innerhalb weniger Tage ohne Folgeschäden.

Hämolytische Anämie

IVIg-Mittel können Blutgruppenantikörper enthalten, die wie eine Hämolyse wirken und eine *In-Vivo*-Beschichtung der roten Blutkörperchen mit Immunglobulin bewirken, wodurch eine direkte positive Antiglobulin-Reaktion (Coombs-Test) und selten eine Hämolyse hervorgerufen wird. Es kann zu einer hämolytischen Anämie nach einer IVIg-Behandlung kommen. Die Ursache ist eine erhöhte Sequestration von Erythrozyten. Patienten, die eine IVIg-Behandlung erhalten, sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hämolyse überwacht werden. (Siehe Abschnitt 4.8.).

Neutropenie/Leukopenie

Eine zeitweise Verminderung der Neutrophilenzahl bzw. - manchmal schwere - Neutropenie-Episoden wurden nach der Behandlung mit IVIg berichtet. Diese tritt normalerweise innerhalb von Stunden oder Tagen nach der IVIg-Verabreichung auf und bessert sich spontan innerhalb von 7 bis 14 Tagen.

Transfusionsbedingte akute Lungenverletzung (TRALI-Syndrom)

Zu Patienten, die IVIg erhalten haben, liegen einige Fallmeldungen eines nicht-kardiogenen Lungenödems [Transfusionsbedingte akute Lungenverletzung (TRALI-Syndrom)] vor. Das TRALI-Syndrom ist gekennzeichnet durch schwere Hypoxie, Dyspnoe, Tachypnoe, Zyanose, Fieber und Hypotonie. Symptome des TRALI-Syndroms treten während oder innerhalb von 6 Stunden einer Transfusion auf, häufig innerhalb von 1-2 Stunden. Daher müssen Patienten, die eine IVIg-Behandlung erhalten, entsprechend überwacht werden und bei pulmonalen Nebenwirkungen muss die

IVIg-Transfusion sofort abgebrochen werden. Bei dem TRALI-Syndrom handelt es sich um einen potenziell lebensbedrohlichen Zustand, der die sofortige Behandlung auf einer Intensivstation erfordert.

Wechselwirkungen bei serologischen Untersuchungen

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

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

Übertragbare Erreger

Standardmaßnahmen zur Vorbeugung von Infektionen, die sich durch den Einsatz von Arzneimitteln ergeben, die aus Blut oder Blutplasma hergestellt sind, schließen die Auswahl der Spender und das Screening der einzelnen Spenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie effektive Schritte zur Inaktivierung/Entfernung von Viren im Herstellungsverfahren ein. Dennoch kann bei der Verabreichung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma die Möglichkeit der Übertragung von Krankheitserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dasselbe gilt auch für bislang unbekannte oder neu aufgetretene Viren und andere Pathogene.

Die durchgeführten Maßnahmen werden als wirksam gegen umhüllte Viren wie Humanen Immunschwäche Virus (HIV), Hepatitis B Virus (HBV) und Hepatitis C Virus (HCV) und gegen nicht-umhüllte Viren wie Hepatitis A Virus (HAV) und Parvovirus B19 betrachtet.

Es liegen supportive, klinische Erfahrungen hinsichtlich der Nichtübertragung von Hepatitis A oder Parvovirus B19 mit Immunglobulinen vor. Darüber hinaus wird angenommen, dass der Antikörpergehalt einen wichtigen Beitrag zur viralen Sicherheit leistet.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von IQYMUNE an einen Patienten Name und Chargennummer des Produktes zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen Patient und Produktcharge herzustellen.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen beziehen sich sowohl auf Erwachsene als auch auf Kinder und Jugendliche.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Virus-Lebendimpfstoffe

Die Verabreichung von Immunglobulin kann die Wirkung von Virus-Lebendimpfstoffen wie Masern, Röteln, Mumps und Varizellen über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen bis zu drei Monaten beeinträchtigen. Nach Verabreichung dieses Arzneimittels sollte daher ein Zeitraum von drei Monaten verstreichen, bevor eine Impfung mit Virus-Lebendimpfstoffen erfolgt. Bei Masern kann dieser Zeitraum bis zu ein Jahr andauern.

Deshalb sollte bei Patienten, die eine Masernimpfung erhalten, der Antikörperspiegel überprüft werden.

Schleifendiuretika

Vermeidung der gleichzeitigen Anwendung von Schleifendiuretika

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Wechselwirkungen beziehen sich sowohl auf Erwachsene als auch auf Kinder und Jugendliche.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Sicherheit dieses Arzneimittels bei Anwendung während der Schwangerschaft liegen keine kontrollierten klinischen Studien vor. Daher sollte es Schwangeren nur mit Vorsicht gegeben werden. IVIg-Produkte sind besonders während des letzten Drittels der Schwangerschaft plazentagängig.

Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt jedoch keine schädlichen Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft oder den Fötus und das Neugeborene erwarten.

Stillzeit

Über die Sicherheit dieses Arzneimittels bei Anwendung in der Schwangerschaft liegen keine kontrollierten klinischen Studien vor. Daher sollte es stillenden Müttern nur mit Vorsicht gegeben werden. Immunglobuline gehen in die menschliche Muttermilch über. Es sind keine negativen Auswirkungen auf die gestillten Säuglinge/Kleinkinder zu erwarten.

Fertilität

Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt keine schädlichen Wirkungen auf die Fertilität erwarten.

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

IQYMUNE hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Verabreichung des Wirkstoffs kann Schwindel auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, bei denen während der Behandlung Nebenwirkungen auftreten, sollten abwarten, bis sich diese gelegt haben, bevor sie sich ans Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen durch normales Immunglobulin vom Menschen umfassen (in abnehmender Häufigkeit) (siehe auch Abschnitt 4.4):

- Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Arthralgie, niedriger Blutdruck und mäßige Schmerzen im unteren Rücken
- Reversible hämolytische Reaktionen; vor allem bei Patienten mit den Blutgruppen A, B und AB und (selten) transfusionsbedürftiger hämolytischer Anämie
- (Selten) plötzlicher Blutdruckabfall und – in Einzelfällen – anaphylaktischer Schock, auch wenn der Patient bei früheren Verabreichungen keine Überempfindlichkeit gezeigt hat
- (Selten) Fälle von vorübergehenden Hautveränderungen (einschließlich kutanem Lupus erythematosus - Häufigkeit nicht bekannt)
- (Sehr selten) Thromboembolische Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie und tiefe Venenthrombosen.
- Fälle von reversibler aseptischer Meningitis
- Fälle mit Anstieg des Serum-Kreatininspiegels und/oder Auftreten akuten Nierenversagens
- Fälle von transfusionsbedingter akuter Lungenverletzung (TRALI-Syndrom)

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Während der 5 klinischen Studien, die mit dem Produkt durchgeführt wurden, erhielten insgesamt 165 Patienten 1819 Infusionen mit IQYMUNE.

Die nachstehende Tabelle entspricht der Organklassifikation des MedDRA-Systems (SOC und Preferred Term Level).

Die Häufigkeiten wurden nach folgender Konvention bewertet: 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).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge ihrer abnehmenden Schwere dargestellt.

Quelle der Sicherheitsdatenbank aus klinischen Studien mit insgesamt 165 Patienten, die IQYMUNE erhielten (mit insgesamt 1819 Infusionen), und Spontanmeldungen.

Systemorganklasse (SOC) gemäß MedDRA-Datenbank	Nebenwirkung	Häufigkeit pro Patient	Häufigkeit pro Infusion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	Häufig	Häufig
	Leukopenie	Häufig	Gelegentlich
	Anämie	Häufig	Gelegentlich
	Lymphopenie	Häufig	Gelegentlich
	Monozytopenie	Häufig	Gelegentlich
	Hämolytische Anämie	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktoide Reaktion	Häufig	Gelegentlich
	Anaphylaktischer Schock	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Sehr häufig	Häufig
	Benommenheit einschließlich Schwindelgefühl	Häufig	Gelegentlich
	Migräne	Häufig	Gelegentlich
	Transitorische Ischämische Attacke	Gelegentlich	Selten
	Aseptische Meningitis	Gelegentlich	Selten
	Parästhesie	Gelegentlich	Selten
Augenerkrankungen	Allergische Blepharitis	Gelegentlich	Selten
	Augenreizung	Gelegentlich	Selten
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Häufig	Häufig
	Periphere Zyanose	Gelegentlich	Selten
	Thromboembolische Reaktionen (einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie, tiefe Venenthrombose)	Nicht bekannt	Nicht bekannt
	Hitzewallung	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	Trockene Kehle	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Häufig	Gelegentlich
	Übelkeit	Häufig	Gelegentlich
	Abdominalschmerz	Häufig	Gelegentlich
	Mundschmerzen	Häufig	Gelegentlich

	Diarrhöe	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	Häufig	Gelegentlich
	Pruritus	Häufig	Gelegentlich
	Schwitzen	Häufig	Gelegentlich
	Hautschmerzen	Gelegentlich	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Häufig	Gelegentlich
	Rückenschmerzen	Häufig	Gelegentlich
	Schmerz in einer Extremität	Häufig	Gelegentlich
	Schmerzen des Bewegungsapparats	Häufig	Gelegentlich
	Muskelspasmen	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Akute Nierenschädigung	Unbekannt	Unbekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Sehr häufig	Häufig
	Ermüdung	Häufig	Häufig
	Schüttelfrost	Häufig	Häufig
	Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Gelegentlich
	Grippeähnliche Erkrankung	Häufig	Gelegentlich
	Unwohlsein	Häufig	Gelegentlich
	Peripheres Ödem	Häufig	Gelegentlich
	Unbehagen	Gelegentlich	Selten
Untersuchungen	Verminderte Kreatinin-Nieren-Clearance	Häufig	Gelegentlich
	Erhöhtes Kreatinin im Blut	Gelegentlich	Selten
	Schwankungen der Körpertemperatur	Gelegentlich	Selten
	Fibrin-D-Dimer erhöht	Gelegentlich	Selten
Verletzung, Vergiftung und eingriffsbedingte Komplikationen	Infusionsbedingte Reaktion	Gelegentlich	Selten

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern sind die gleichen wie bei Erwachsenen

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 (siehe Informationen unten) anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Eine Überdosis kann, insbesondere bei Risikopatienten einschließlich Kleinkindern, älteren Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion, zu Überwässerung und Hyperviskosität führen (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sera und Immunglobuline: Immunglobuline, normales Immunglobulin vom Menschen zur intravaskulären Anwendung, ATC-Code: J06BA02. Normales Immunglobulin vom Menschen enthält hauptsächlich Immunglobulin G (IgG) mit einem breiten Spektrum an Antikörpern gegen infektiöse Erreger. Normales Immunglobulin vom Menschen enthält das IgG-Antikörperspektrum, das in der Normalbevölkerung vorhanden ist. Es wird in der Regel aus gepooltem Plasma von mindestens 1.000 Spendern hergestellt. Die Verteilung der IgG-Subklassen entspricht nahezu der des natürlichen menschlichen Plasmas. Adäquate Dosen dieses medizinischen Produkts können abnormal verminderte Immunglobulin-G-Spiegel wieder auf den Normbereich anheben. Der Wirkmechanismus bei anderen Indikationen als der Substitutionstherapie ist nicht vollständig geklärt.

Die Wirksamkeit von IQYMUNE als Ersatztherapie wurde insgesamt bei 62 PID-Patienten (36 Erwachsenen und 26 Kindern und Jugendlichen), davon vier nicht vorbehandelte Patienten, untersucht.

Die immunmodulatorische Wirksamkeit von IQYMUNE wurde bei 38 erwachsenen Patienten mit chronischer primärer ITP mit einer Thrombozytenzahl von $< 30 \times 10^9/l$, bei 22 erwachsenen Patienten mit MMN und 42 erwachsenen Patienten mit CIPD untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für IQYMUNE eine Freistellung von der Verpflichtung zur Durchführung von klinischen Studien

- in allen pädiatrischen Altersklassen für ITP, MMN und CIDP gewährt.
- in der pädiatrischen Altersklasse von der Geburt bis maximal zum Alter von 24 Monaten für PID gewährt.

Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Normales Immunglobulin vom Menschen ist nach intravenöser Verabreichung sofort und vollständig im Kreislauf des Empfängers bioverfügbar.

Verteilung

Es verteilt sich relativ rasch zwischen Plasma und extravaskulärer Flüssigkeit; das Gleichgewicht zwischen Intra- und Extravasalraum ist nach etwa drei bis fünf Tagen erreicht.

Elimination

Normales menschliches Immunglobulin hat eine Halbwertszeit von etwa 34 Tagen. Diese Halbwertszeit kann von Patient zu Patient variieren, insbesondere bei primärer Immundefizienz.

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

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine pharmakokinetischen Analysen mit IQYMUNE durchgeführt. Die bei den 26 Kindern und Jugendlichen (≥ 24 Monate alt) mit PID beobachteten Talspiegel waren vergleichbar mit denen der erwachsenen PID-Patienten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Immunglobuline sind normale Bestandteile des menschlichen Körpers.

Die Sicherheit von IQYMUNE wurde in verschiedenen, präklinischen Studien nachgewiesen. Präklinische Daten lassen keine toxikologischen Effekte (Einzeldosistoxizität bei Ratten, lokale Verträglichkeit bei Kaninchen) erkennen.

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität an Tieren sind aufgrund der Induktion und Wechselwirkung durch entstehende Antikörper gegen heterologe Proteine nicht durchführbar.

Da Immunglobuline menschliche Proteine ohne Anzeichen für kanzerogenes Potenzial sind, sind keine spezifischen präklinischen Studien durchgeführt worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glyzin
Polysorbat 80
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.
Nach dem Öffnen sofort anwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20, 50, 100 oder 200 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit Stopfen (Elastomer), Kappe (Aluminium) und Flip-off-Verschluss (Polypropylen).

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Produkt sollte vor der Anwendung auf Raum- oder Körpertemperatur gebracht werden.

Rekonstituierte Produkte sollten vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent und farblos oder hellbraun oder hellgelb sein. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, dürfen nicht verwendet werden.

Sobald das Behältnis unter aseptischen Bedingungen geöffnet wurde, sollte sein Inhalt unverzüglich verwendet werden. Da die Lösung keine Konservierungsstoffe enthält, sollte IQYMUNE so bald wie möglich verabreicht werden; die Lösung ist für den Einmalgebrauch bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

FRANKREICH

Tel.: + 33(0) 1 69 82 70 10

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 236810

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04.03.2016

Datum der Verlängerung der Zulassung: 28.01.2021

10. STAND DER INFORMATION

01/2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.