

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Optiglobin 100 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)

Ein ml enthält 100 mg normales Immunglobulin vom Menschen (Reinheitsgrad von mindestens 95 % IgG).

Jede Durchstechflasche zu 10 ml enthält:	1 g normales Immunglobulin vom Menschen
Jede Durchstechflasche zu 25 ml enthält:	2,5 g normales Immunglobulin vom Menschen
Jede Durchstechflasche zu 50 ml enthält:	5 g normales Immunglobulin vom Menschen
Jede Durchstechflasche zu 100 ml enthält:	10 g normales Immunglobulin vom Menschen
Jede Durchstechflasche zu 200 ml enthält:	20 g normales Immunglobulin vom Menschen
Jede Durchstechflasche zu 300 ml enthält:	30 g normales Immunglobulin vom Menschen

Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte):

IgG ₁	64,9 %
IgG ₂	31,8 %
IgG ₃	2,8 %
IgG ₄	0,5 %

Der IgA-Gehalt beträgt maximal 12 Mikrogramm/ml.

Hergestellt aus dem Plasma menschlicher Spender.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Glucose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Die Lösung ist klar oder leicht opaleszierend, farblos oder blassgelb bis rosa.

Osmolalität: 290 - 370 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- primären Immundefektsyndromen (PID) mit beeinträchtigter Antikörperbildung (siehe Abschnitt 4.4).
- sekundären Immundefekten (SID) bei Patienten, mit schweren oder wiederkehrenden Infektionen, ineffektiver antimikrobieller Behandlung und entweder nachgewiesenem Versagen spezifischer Antikörper (PSAF)* oder IgG-Serumspiegel < 4 g/l.

* PSAF = Ausbleiben eines mindestens 2-fachen Anstiegs des IgG-Antikörpertiters auf Pneumokokken-Polysaccharid- und Polypeptid-Antigen-Impfstoff (PSAF = proven specific antibody failure).

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

- primärer Immuntrombozytopenie (ITP) bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder zur Korrektur der Thrombozytenzahlen vor Operationen.
- Guillain-Barré-Syndrom.
- Kawasaki-Syndrom (zusammen mit Acetylsalicylsäure; siehe Abschnitt 4.2).
- chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyradikuloneuropathie (CIDP).
- multifokaler motorischer Neuropathie (MMN).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis und das Verabreichungsschema richten sich nach der Indikation.

Die Dosis ist für jeden Patienten in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen individuell zu bestimmen. Eine auf dem Körpergewicht basierende Dosis kann bei untergewichtigen und übergewichtigen Patienten eine Anpassung erfordern.

Die folgenden Dosisschemata gelten als Richtlinie.

SUBSTITUTIONSTHERAPIE

Die Substitutionstherapie soll unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Immundefektsyndromen begonnen und von diesem überwacht werden.

Substitutionstherapie bei primären Immundefektsyndromen

Mit Hilfe des Verabreichungsschemas sollte ein IgG-Talspiegel (IgG-Bestimmung vor der nächsten Infusion) von mindestens 6 g/l oder innerhalb des normalen altersabhängigen Referenzbereichs erzielt werden. Nach Behandlungsbeginn werden 3 bis 6 Monate benötigt, um ein Gleichgewicht (Steady-State-IgG-Spiegel) einzustellen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 0,4 - 0,8 g/kg als Einmalgabe, gefolgt von mindestens 0,2 g/kg alle 3 bis 4 Wochen.

Um einen Talspiegel von 6 g/l IgG zu erreichen, ist eine Dosis im Bereich von 0,2 - 0,8 g/kg/Monat erforderlich. Nach Erreichen des Steady-State beträgt das Dosisintervall 3 bis 4 Wochen.

Die IgG-Talspiegel sollten gemessen und in Verbindung mit der Inzidenz von Infektionen beurteilt werden. Um die Rate bakterieller Infektionen zu reduzieren, kann es nötig sein, die Dosis zu erhöhen und höhere Talspiegel anzustreben.

Sekundäre Immundefekte (wie in Abschnitt 4.1 definiert)

Die empfohlene Dosis beträgt 0,2 - 0,4 g/kg alle 3 bis 4 Wochen.

Die IgG-Talspiegel sollten gemessen und in Verbindung mit der Inzidenz von Infektionen beurteilt werden. Bei Bedarf ist die Dosis anzupassen, um einen optimalen Schutz vor Infektionen zu erreichen. Eine Dosiserhöhung kann bei Patienten mit persistierenden Infektionen erforderlich sein; Bleibt der Patient infektionsfrei, kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

IMMUNMODULATION

Primäre Immuntrombozytopenie

Es gibt zwei alternative Behandlungsschemata:

- 0,8 - 1 g/kg an Tag 1; diese Dosis kann einmal innerhalb von 3 Tagen wiederholt werden.
- 0,4 g/kg täglich über 2 bis 5 Tage.

Die Behandlung kann bei Auftreten eines Rezidivs wiederholt werden.

Guillain-Barré-Syndrom

0,4 g/kg/Tag über 5 Tage (bei Rezidiv ggf. Therapie wiederholen).

Kawasaki-Syndrom

2 g/kg sollten als Einzeldosis verabreicht werden. Die Patienten sollten begleitend mit Acetylsalicylsäure behandelt werden.

Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)

Anfangsdosis: 2 g/kg, verteilt über 2 bis 5 aufeinanderfolgende Tage.

Erhaltungsdosen:

1 g/kg über 1 bis 2 aufeinanderfolgende Tage alle 3 Wochen.

Die therapeutische Wirkung ist nach jedem Zyklus zu beurteilen; wird nach 6 Monaten keine therapeutische Wirkung festgestellt, ist die Behandlung abzusetzen.

Ist die Behandlung wirksam, liegt eine Langzeitbehandlung im Ermessen des Arztes und richtet sich nach dem Ansprechen des Patienten und dem Ansprechen auf die Erhaltungstherapie. Dosis und Dosierungsintervall sind gegebenenfalls an den individuellen Verlauf der Erkrankung anzupassen.

Multifokale motorische Neuropathie (MMN)

Anfangsdosis: 2 g/kg über 2 bis 5 aufeinanderfolgende Tage.

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

Die therapeutische Wirkung ist nach jedem Zyklus zu beurteilen; wird nach 6 Monaten keine therapeutische Wirkung festgestellt, ist die Behandlung abzusetzen.

Ist die Behandlung wirksam, liegt eine Langzeitbehandlung im Ermessen des Arztes und richtet sich nach dem Ansprechen des Patienten und dem Ansprechen auf die Erhaltungstherapie. Dosis und Dosierungsintervall sind gegebenenfalls an den individuellen Verlauf der Erkrankung anzupassen.

Die Dosierungsempfehlungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Anwendungsgebiet	Dosis	Häufigkeit der Injektionen
<i>SUBSTITUTIONSTHERAPIE</i>		
Primäre Immundefektsyndrome	Anfangsdosis: 0,4 - 0,8 g/kg Erhaltungsdosis: 0,2 - 0,8 g/kg	alle 3 - 4 Wochen
Sekundäre Immundefekte (wie in Abschnitt 4.1 definiert)	0,2 - 0,4 g/kg	alle 3 - 4 Wochen
<i>IMMUNMODULATION</i>		
Primäre Immunthrombozytopenie	0,8 - 1 g/kg oder 0,4 g/kg/Tag	an Tag 1, ggf. einmalige Wiederholung innerhalb von 3 Tagen über 2 - 5 Tage
Guillain-Barré-Syndrom	0,4 g/kg/Tag	über 5 Tage
Kawasaki-Syndrom	2 g/kg	als Einzeldosis zusammen mit Acetylsalicylsäure
Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)	Anfangsdosis: 2 g/kg	in verteilten Dosen über 2 - 5 Tage

	Erhaltungsdosis: 1 g/kg	alle 3 Wochen über 1 - 2 Tage
Multifokale motorische Neuropathie (MMN)	Anfangsdosis: 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

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen (0 - 18 Jahre) unterscheidet sich nicht von der Dosierung bei Erwachsenen, da sich die Dosierung für jedes Anwendungsgebiet nach dem Körpergewicht richtet und dem klinischen Verlauf der oben genannten Erkrankungen angepasst wird.

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

Keine Dosisanpassung, es sei denn, es ist klinisch geboten, siehe Abschnitt 4.4.

Ältere Patienten

Keine Dosisanpassung, es sei denn, es ist klinisch geboten, siehe Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Normales Immunglobulin vom Menschen wird mit einer anfänglichen Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/kg/Std. über 20 Minuten intravenös infundiert. Bei guter Verträglichkeit kann die Verabreichungsgeschwindigkeit schrittweise auf 1,0 ml/kg/Std. über 20 Minuten und danach bei Erstanwendern auf maximal 3,0 ml/kg/Std. erhöht werden. Bei erwachsenen Patienten, die Optiglobin regelmäßig erhalten und gut vertragen, kann bei wiederholten Infusionen mit der letzten gut vertragenen Infusionsgeschwindigkeit oder einer niedrigeren begonnen werden. Bei guter Verträglichkeit kann die Verabreichungsgeschwindigkeit bei regulären Optiglobin-Anwendern schrittweise alle 20 Minuten um 1,0 ml/kg/Std. auf maximal 7,0 ml/kg/Std. erhöht werden. Siehe Abschnitt 4.4. Im Falle von Nebenwirkungen muss entweder die Infusionsgeschwindigkeit reduziert oder die Infusion abgebrochen werden.

Für die Verabreichung größerer Mengen Optiglobin kann ein einzelner Ethylvinylacetatbehälter verwendet werden. Siehe Abschnitt 6.6.

Vor und während der Infusion müssen Flüssigkeitshaushalt, Blutglucose und Serumelektrolyte kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5, 4.6 und 4.8).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Immunglobuline vom Menschen) oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 6.1). Der sonstige Bestandteil Glucose wird aus Mais hergestellt.

Bei Patienten mit selektivem IgA-Mangel, die Antikörper gegen IgA gebildet haben, kann die Gabe eines IgA-haltigen Arzneimittels zu Anaphylaxie führen.

Die Lösung ist kontraindiziert bei nicht kompensiertem Diabetes, anderen bekannten Glucoseintoleranzen (wie z. B. metabolischer Stresssituation), hyperosmolarem Koma, Hyperglykämie und Hyperlaktatämie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dieses Arzneimittel enthält 50 mg Glucose pro ml als sonstigen Bestandteil. Dies ist bei Patienten mit latentem Diabetes (bei denen eine vorübergehende Glucosurie auftreten könnte), Diabetes oder unter zuckerarmer Diät zu berücksichtigen. Zu akutem Nierenversagen siehe unten.

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 sichergestellt wird, dass die Patienten:

- keine Überempfindlichkeit gegenüber normalem Immunglobulin vom Menschen entwickeln, indem ihnen das Präparat anfänglich langsam infundiert wird (0,01 ml/kg/min).
- während der gesamten Dauer der Infusion sorgfältig auf Symptome überwacht werden. Insbesondere Patienten, die erstmals normales Immunglobulin vom Menschen erhalten, und Patienten, die von einem anderen IVIg-Präparat umgestellt wurden oder eine längere Behandlungspause seit der letzten Infusion hatten, sind während der ersten Infusion und eine Stunde danach im Krankenhaus zu überwachen, um mögliche Anzeichen von Nebenwirkungen festzustellen. Alle anderen Patienten sind nach der Verabreichung mindestens für 20 Minuten zu beobachten.

Bei allen Patienten erfordert die Gabe von IVIg:

- eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr vor Beginn der IVIg-Infusion
- Überwachung der Urinausscheidung
- Überwachung des Serum-Kreatininspiegels
- Vermeidung der gleichzeitigen Gabe von Schleifendiuretika (siehe Abschnitt 4.5).

Im Falle einer Nebenwirkung muss entweder die Infusionsgeschwindigkeit verringert oder die Infusion abgebrochen werden. Die erforderliche Behandlung hängt von der Art und der Schwere der Nebenwirkung ab.

Infusionsreaktion

Bestimmte Nebenwirkungen (z. B. Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Schüttelfrost, Myalgie, Keuchatmung, Tachykardie, Schmerzen im unteren Rücken, Übelkeit und Hypotonie) können im Zusammenhang mit der Infusionsgeschwindigkeit stehen. Die in Abschnitt 4.2 empfohlene Infusionsgeschwindigkeit muss genau eingehalten werden. Die Patienten müssen während der Infusion engmaschig überwacht und hinsichtlich des Auftretens von Symptomen sorgfältig beobachtet werden.

Nebenwirkungen können häufiger auftreten:

- bei Patienten, die erstmals normales Immunglobulin vom Menschen erhalten, oder in seltenen Fällen bei einem Wechsel des Immunglobulin-Präparates oder nach einer längeren Behandlungspause seit der letzten Infusion.
- bei Patienten mit einer unbehandelten Infektion oder einer zugrundeliegenden chronischen Entzündung.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen auf den Wirkstoff (Immunglobuline vom Menschen) oder einen der sonstigen Bestandteile (z. B. Glucose) sind selten.

Eine Anaphylaxie kann auftreten

- bei Patienten mit nicht nachweisbarem IgA, die Antikörper gegen IgA entwickelt haben

- bei Patienten, die eine vorangegangene Behandlung mit normalem Immunglobulin vom Menschen vertragen haben.

Bei Schocksymptomen ist eine Schockbehandlung gemäß medizinischem Standard durchzuführen.

Es wird empfohlen, bei Patienten mit früheren Überempfindlichkeitsreaktionen auf Anti-IgA-Antikörper zu testen.

Thromboembolien

Es gibt klinische Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von IVIg und thromboembolischen Ereignissen wie Myokardinfarkt, zerebrovaskulären Ereignissen (einschließlich Schlaganfall), Lungenembolie und tiefen Venenthrombosen. Es wird angenommen, dass diese Ereignisse bei Patienten mit erhöhtem Risiko im Zusammenhang mit einer relativen Zunahme der Blutviskosität stehen, die durch den hohen Einstrom von Immunglobulinen verursacht wird. Bei der Verschreibung und Infusion von IVIg ist bei adipösen Patienten und Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse (wie fortgeschrittenes Lebensalter, Hypertonie, Diabetes mellitus und Gefäßerkrankungen oder thrombotischen Episoden in der Vorgeschichte, Patienten mit erworbener oder angeborener Thrombophilie, Patienten mit längerfristiger Immobilisierung, Patienten mit ausgeprägter Hypovolämie, Patienten mit Erkrankungen, die die Blutviskosität erhöhen) Vorsicht geboten.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für thromboembolische Nebenwirkungen sind IVIg-Präparate möglichst langsam und in möglichst niedriger Dosis zu verabreichen.

Akute Niereninsuffizienz

Bei Patienten, die eine IVIg-Therapie erhalten, wurden Fälle von akuter Niereninsuffizienz berichtet. In den meisten Fällen bestanden Risikofaktoren wie vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypovolämie, Übergewicht, Begleittherapie mit nephrotoxischen Arzneimitteln oder Lebensalter über 65 Jahre.

Die Nierenparameter sind vor der Infusion von IVIg und anschließend in angemessenen Intervallen zu bestimmen. Dies gilt vor allem bei Patienten, bei denen ein potenziell erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens besteht. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine akute Niereninsuffizienz sind IVIg-Präparate möglichst langsam und in möglichst niedriger Dosis zu verabreichen. Bei Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist zu erwägen, die IVIg-Therapie abzubrechen.

Obwohl die Berichte über Nierenfunktionsstörungen und akutes Nierenversagen viele der zugelassenen IVIg-Präparate mit verschiedenen sonstigen Bestandteilen wie Saccharose, Glucose und Maltose betrafen, machten diejenigen Präparate, die als Stabilisator Saccharose enthielten, einen überproportional hohen Anteil an der Gesamtzahl der Fälle aus. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko ist die Verwendung von IVIg-Präparaten ohne diese Bestandteile zu erwägen. Optiglobin enthält Glucose (siehe oben „Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung“). Optiglobin enthält keine Saccharose oder Maltose.

Hyponatriämie

Je nach dem klinischen Zustand und der Fähigkeit eines Patienten, Glucose zu metabolisieren, kann eine intravenöse Gabe von Glucose Elektrolytstörungen hervorrufen, vor allem eine hypo- oder hyperosmotische Hyponatriämie.

Patienten mit nicht-osmotischer Freisetzung von Vasopressin (z. B. bei akuter Erkrankung, Schmerzen, postoperativem Stress, Infektionen, Verbrennungen, Erkrankungen des ZNS), Patienten mit Herz-, Leber- und Nierenerkrankungen und Patienten mit Exposition gegenüber Vasopressin-Agonisten und anderen Arzneimitteln, die das Serumnatrium verringern (siehe Abschnitt 4.5), unterliegen einem besonderen Risiko für akute Hyponatriämie.

Eine akute Hyponatriämie kann zu einem akuten Hirnödem und einer, möglicherweise irreversiblen, lebensbedrohlichen Hirnschädigung führen.

Kinder, Frauen im gebärfähigen Alter und Patienten mit reduzierter zerebraler Compliance (z. B. Meningitis, intrakranielle Blutung und Hirnkontusion) haben ein besonders hohes Risiko für eine lebensbedrohliche

Hirnschwellung aufgrund einer Hyponatriämie. Eine schnelle Korrektur der hypoosmotischen Hyponatriämie ist möglicherweise gefährlich (Risiko schwerwiegender neurologischer Komplikationen).

Hyperglykämie

Die Verabreichung von Glucose-haltigen Lösungen kann zu Hyperglykämie und/oder einem hyperosmolaren Syndrom führen. Bitte berücksichtigen Sie folgende Aspekte:

- Wenn eine Hyperglykämie auftritt, sollte die Infusionsgeschwindigkeit angepasst und/oder Insulin verabreicht werden.
- Falls erforderlich, parenterale Ergänzungsmittel in kaliumhaltiger Lösung verabreichen.

Intravenöse Lösungen mit 5 % Glucose sollten mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit eingeschränkter Glucosetoleranz (z. B. bei Diabetes mellitus, Nierenversagen oder bei Sepsis, Trauma oder Schock), schwerer Unterernährung, Thiaminmangel, z. B. bei Patienten mit chronischem Alkoholismus (Risiko einer schweren Laktatazidose aufgrund einer gestörten oxidativen Metabolisierung von Pyruvat) und ischämischen Schlaganfall oder schwerer traumatischer Hirnverletzung.

Probleme im Zusammenhang mit einer pädiatrischen Glykämie

Neugeborene - insbesondere Frühgeborene mit niedrigem Geburtsgewicht - haben ein erhöhtes Risiko, eine Hypo- oder Hyperglykämie zu entwickeln, und müssen daher während der Behandlung mit intravenösen Lösungen, die Glucose enthalten, engmaschig überwacht werden, um eine angemessene Blutzuckerkontrolle sicherzustellen, um mögliche langfristige Nebenwirkungen zu vermeiden.

Aseptisches Meningitisyndrom (AMS)

In Verbindung mit einer IVIg-Behandlung wurde über das Auftreten eines aseptischen Meningitisyndroms berichtet. Das Syndrom beginnt in der Regel wenige Stunden bis zwei Tage nach der Behandlung mit IVIg. Liquoruntersuchungen sind häufig positiv und zeigen eine Pleozytose von bis zu mehreren 1 000 Zellen pro mm³, überwiegend aus der Reihe der Granulozyten, sowie erhöhte Proteinspiegel bis zu mehreren 100 mg/dl. Ein AMS kann in Verbindung mit hochdosierter IVIg-Behandlung (2 g/kg) häufiger auftreten.

Patienten mit derartigen Zeichen und Symptomen sollten gründlich neurologisch untersucht werden einschließlich Liquoruntersuchungen, um andere Ursachen der Meningitis auszuschließen.

Das Absetzen der IVIg-Therapie führte innerhalb einiger Tage zur Remission des AMS ohne Folgeerscheinungen.

Hämolytische Anämie

IVIg-Produkte können Blutgruppenantikörper enthalten, die als Hämolsine wirken können und eine *In-vivo*-Beschichtung der roten Blutkörperchen mit Immunglobulin bewirken, wodurch eine positive direkte Antiglobulin-Reaktion (Coombs-Test) und selten eine Hämolyse hervorgerufen wird. Nach IVIg-Therapie kann sich aufgrund erhöhter Sequestration der roten Blutkörperchen eine hämolytische Anämie entwickeln. IVIg-Empfänger sind auf klinische Zeichen und Symptome einer Hämolyse zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

Neutropenie/Leukopenie

Es wurde über eine vorübergehende Abnahme der Neutrophilenzahl und/oder mitunter schwere Neutropenieepisoden nach der Behandlung mit IVIg berichtet. Diese treten typischerweise innerhalb von Stunden oder Tagen nach der IVIg-Verabreichung auf und gehen innerhalb von 7 bis 14 Tagen spontan wieder zurück.

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

Bei Patienten, die mit IVIg behandelt wurden, gab es einige Berichte über akute nicht kardiogene Lungenödeme (transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz [TRALI]). TRALI ist durch schwere Hypoxie, Dyspnoe, Tachypnoe, Zyanose, Fieber und Hypotonie charakterisiert. Die Symptome der TRALI treten typischerweise während oder innerhalb von 6 Stunden nach einer Transfusion auf, oft bereits innerhalb von 1 - 2 Stunden. Deshalb müssen IVIg-Empfänger auf diese Symptome überwacht werden und bei Auftreten pulmonaler Nebenwirkungen muss die IVIg-Infusion umgehend beendet werden. TRALI ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die eine sofortige intensivmedizinische Behandlung erfordert.

Auswirkungen auf serologische Untersuchungen

Nach der Verabreichung von Immunglobulinen kann der vorübergehende Anstieg von passiv übertragenen Antikörpern im Blut des Patienten zu irreführend positiven Testergebnissen bei serologischen Untersuchungen führen.

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

Übertragbare Erreger

Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen, die im Rahmen der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln auftreten können, schließen die Auswahl der Spender, die Testung jeder einzelnen Spende und der Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie die Durchführung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Eliminierung von Viren mit ein. Trotz dieser Maßnahmen kann bei der Verabreichung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma die Möglichkeit der Übertragung von infektiösen Erregern nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannt oder neu aufgetretene Viren und andere Pathogene.

Die getroffenen Maßnahmen gelten als wirksam für umhüllte Viren wie z. B. Human-Immunschwäche-Virus (HIV), Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV) und für die nicht umhüllten Viren Hepatitis-A-Virus (HAV) und Parvovirus B19.

Es liegen ausreichende klinische Erfahrungen dazu vor, dass Hepatitis A oder Parvovirus B19 durch Immunglobulin-Präparate nicht übertragen werden. Darüber hinaus wird angenommen, dass der Antikörpergehalt einen wichtigen Beitrag zur Virussicherheit leistet.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Optiglobin an Patienten den Namen und die Chargennummer des Arzneimittels zu dokumentieren, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Arzneimittelcharge herstellen zu können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

abgeschwächte Virus-Lebendimpfstoffe

Die Gabe von Immunglobulinen kann für einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen bis zu 3 Monaten die Wirksamkeit von abgeschwächten Virus-Lebendimpfstoffen wie z. B. gegen Masern, Röteln, Mumps und Windpocken beeinträchtigen. Nach Verabreichung dieses Arzneimittels sollte ein Abstand von mindestens 3 Monaten vor der Impfung mit Virus-Lebendimpfstoffen eingehalten werden. Im Falle von Masern kann die Beeinträchtigung bis zu 1 Jahr anhalten. Deshalb sollten Patienten, die Masernimpfungen erhalten, ihren Antikörperstatus prüfen lassen.

Arzneimittel, die das Risiko für eine Hyponatriämie erhöhen können

Arzneimittel, die das Serumnatrium verringern können, erhöhen möglicherweise das Risiko für eine erworbene Hyponatriämie nach einer Behandlung mit intravenösen Flüssigkeiten, die nicht ausreichend auf den Bedarf des Patienten hinsichtlich Flüssigkeitsvolumen und Natriumgehalt angepasst sind (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 4.8). Dies betrifft Arzneimittel, die die Wirkung von Vasopressin erhöhen, wie z. B. Chlorpropamid, Clofibrat, Carbamazepin, Vincristin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, 3,4-

Methylendioxy-N-Methamphetamin, Ifosfamid, Antipsychotika, Narkotika, NSAR, Cyclophosphamid, Desmopressin, Oxytocin, Vasopressin und Terlipressin. Weitere Arzneimittel, die das Risiko einer Hyponatriämie erhöhen, sind zudem Diuretika und Antiepileptika, wie etwa Oxcarbazepin.

Schleifendiuretika

Die gleichzeitige Anwendung von Schleifendiuretika ist zu vermeiden.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Wechselwirkungen gelten für Erwachsene und Kinder.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt erkennen, dass keine schädigende Wirkung auf die Fertilität zu erwarten ist.

Schwangerschaft

Über die Sicherheit dieses Arzneimittels bei Anwendung während der Schwangerschaft liegen keine kontrollierten klinischen Studien vor; daher ist bei der Verabreichung an schwangere und stillende Frauen Vorsicht geboten. IVIg-Produkte sind, insbesondere während des letzten Drittels der Schwangerschaft, plazentagängig. Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt erkennen, dass keine schädlichen Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft, den Fötus oder das Neugeborene zu erwarten sind.

Wenn Optiglobin schwangeren Frauen während der Wehen verabreicht wird, insbesondere bei gemeinsamer Anwendung mit Oxytocin, kann das Risiko für eine Hyponatriämie erhöht sein (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

Stillzeit

Immunglobuline gehen in die Muttermilch über. Es sind keine negativen Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Säuglinge zu erwarten.

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

Optiglobin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen können durch bestimmte Nebenwirkungen von Optiglobin beeinträchtigt werden. Patienten, bei denen unter der Behandlung Nebenwirkungen auftreten, sollten erst wieder ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen, wenn die Nebenwirkungen abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Durch normale Immunglobuline vom Menschen verursachte Nebenwirkungen (in abnehmender Häufigkeit) sind (siehe auch Abschnitt 4.4):

- Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Gelenkschmerzen, Hypotonie und mäßige Schmerzen im unteren Rücken
- reversible hämolytische Reaktionen, insbesondere bei Patienten mit den Blutgruppen A, B und AB, sowie (selten) transfusionsbedürftige hämolytische Anämie
- (selten) plötzlicher Blutdruckabfall und in Einzelfällen ein anaphylaktischer Schock, selbst wenn der Patient keine Überempfindlichkeit auf eine vorherige Behandlung gezeigt hatte
- (selten) transiente kutane Reaktionen (einschließlich kutaner Lupus erythematodes – Häufigkeit nicht bekannt)

- (sehr selten) thromboembolische Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie, tiefe Venenthrombosen
- Fälle einer reversiblen aseptischen Meningitis
- Fälle von erhöhtem Serumkreatininspiegel und/oder Auftreten eines akuten Nierenversagens
- Fälle von transfusionsassoziiertes akuter Lungeninsuffizienz (TRALI).

Eine intravenöse Verabreichung von glucosehaltigen Infusionslösungen kann eine Hyponatriämie und eine hyponatriämische Enzephalopathie hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4). Die Häufigkeit des Auftretens einer Hyponatriämie und einer hyponatriämischen Enzephalopathie ist nicht bekannt.

Klinische Studien

In der Studie zu primären Immundefektsyndromen (PID) mit Optiglobin 50 mg/ml trat bei einem Patienten mit Hypogammaglobulinämie eine allergische Reaktion (Hautausschlag) auf, die mit einer früheren allergischen Reaktion bei der Anwendung eines anderen IVIg in der Vergangenheit vergleichbar war. Insgesamt wurden in der PID-Studie 84 unerwünschte Ereignisse (UE) gemeldet, von denen 43 (51,1 %) mit Optiglobin 50 mg/ml in Zusammenhang standen. Die Mehrzahl dieser Ereignisse wurde als leicht eingestuft.

In der Studie zu primärer Immunthrombozytopenie (ITP) wurden insgesamt 31 UE bei 12 Patienten gemeldet, von denen 16 (51,6 %) möglicherweise mit Optiglobin 50 mg/ml in Zusammenhang standen und von 9 Patienten berichtet wurden. Insgesamt traten bei 10 von 61 Infusionen (16 %) eine oder mehrere Nebenwirkungen, meist von leichter bis mäßiger Intensität, im Zusammenhang mit Optiglobin auf. Bei allen Patienten wurde eine Abnahme des Hämoglobins in Kombination mit stabilen Leberfunktions- und Haptoglobinwerten beobachtet. Diese Fälle waren vermutlich die Folge einer Hämodilution und nicht durch Hämolyse aufgrund der Optiglobin-Infusionen verursacht.

In der klinischen Studie, die mit Optiglobin 100 mg/ml bei PID-Patienten durchgeführt wurde, traten bei 16 Patienten (69,6 %) 33 behandlungsbedingte UEs auf. Es wurden keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Häufigkeit und Inzidenz der UEs nach Systemorganklasse (SOC) zwischen der Behandlung mit Optiglobin 50 mg/ml (Phase 1) und Optiglobin 100 mg/ml (Phasen 2 bis 5) festgestellt. Drei der 33 UEs standen nach Auffassung des Prüfarztes möglicherweise in Zusammenhang mit Optiglobin 100 mg/ml. Diese UEs betrafen drei Ereignisse einer Leukopenie ($< 4,0 \cdot 10^9 / l$) nach einer Infusion von Optiglobin 100 mg/ml bei zwei Patienten. Die gemeldeten Leukopenie-Ereignisse waren von leichter Intensität und ohne klinische Symptome.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und bevorzugter Begriff). Die Häufigkeitsangaben entsprechen den folgenden Konventionen: 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 der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad sortiert.

Häufigkeit von Nebenwirkungen (ADR) aus den Daten nach Markteinführung von Optiglobin

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit pro Patient	Häufigkeit pro Infusion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie, Neutropenie	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen*	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Migräne	Gelegentlich	Selten
	Kopfschmerzen	Häufig	Gelegentlich
	Schwindel	Gelegentlich	Selten
Herzerkrankungen	Palpitationen, Tachykardie	Gelegentlich	Selten

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit pro Patient	Häufigkeit pro Infusion
Gefäßerkrankungen	Hypertonie, Hypotonie	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Gelegentlich	Selten
	Übelkeit	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hauterkrankungen (Exanthem, Erythem, Urtikaria, Pruritus, Blasenbildung, Exfoliation)	Häufig	Gelegentlich
	Hyperhidrose	Gelegentlich	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Myalgie	Häufig	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unwohlsein (Fatigue, Schüttelfrost, Fieber, grippeähnliche Erkrankung)	Häufig	Gelegentlich

* Mögliche Manifestation bei Patienten mit Allergie gegen Wirkstoffe und/oder sonstige Bestandteile, siehe Abschnitt 4.4

Hinweise zur Sicherheit in Bezug auf übertragbare Erreger siehe Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schwere 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 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

Eine Überdosierung kann zu Hypervolämie und Hyperviskosität führen, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko wie älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4). Bei Verdacht auf Überdosierung muss die Behandlung mit Optiglobin sofort abgebrochen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält vorwiegend Immunglobulin G (IgG) mit einem breiten Spektrum an Antikörpern gegen infektiöse Erreger.

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält die in der Normalbevölkerung vorliegenden IgG-Antikörper. Es wird üblicherweise aus gepooltem Plasma von mindestens 1 000 Spenden hergestellt. Die Verteilung der Immunglobulin-G-Subklassen entspricht nahezu der von nativem menschlichem Plasma. Adäquate Dosen dieses Arzneimittels können abnormal niedrige Immunglobulin-G-Spiegel in den Normbereich anheben.

Der Wirkmechanismus bei anderen Indikationen als der Substitutionstherapie ist nicht vollständig geklärt.

Klinische Studien

Es wurden zwei prospektive, nicht kontrollierte multizentrische Studien durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Optiglobin 50 mg/ml zu bewerten. Insgesamt 42 Patienten wurden in klinischen Studien mit dem Arzneimittel behandelt und haben insgesamt 888 Infusionen erhalten.

Die Studie zu primären Immundefektsyndromen (PID) bestand aus zwei Teilen. Im ersten Teil (kurze Nachbeobachtungsphase/Teil A) wurden 18 Patienten für eine 6-monatige Behandlung eingeschlossen. Die Patienten erhielten alle 2 bis 5 Wochen eine Dosis im Bereich von 150 bis 400 mg/kg Körpergewicht. Alle 18 Patienten (158 Infusionen) beendeten diesen Teil der Studie. Anschließend wurden die Patienten gebeten, an Teil B teilzunehmen, einer langfristigen Nachbeobachtung zur Wirksamkeit und Sicherheit, bei der das gleiche Dosierungsschema angewendet wurde, bis Optiglobin für den Markt zugelassen wurde (3 Jahre nach Beginn von Teil B). Vierzehn (14) von 17 Patienten beendeten die Studie (669 Infusionen).

Für die Studie zur primären Immunthrombozytopenie (ITP) wurden 24 Patienten eingeschlossen; 8 der Patienten erhielten 1 g/kg für 1 Tag, 9 Patienten erhielten 1 g/kg für zwei aufeinanderfolgende Tage und 7 Patienten erhielten 400 mg/kg für 5 aufeinanderfolgende Tage. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 14 Tagen nachbeobachtet. Dreiundzwanzig (23) der 24 Patienten schlossen die Studie gemäß dem Prüfplan ab.

Für Optiglobin 100 mg/ml wurde eine multizentrische, prospektive, nicht kontrollierte klinische Studie durchgeführt. Das Ziel der Studie war, die Bioäquivalenz zwischen Optiglobin 50 mg/ml und Optiglobin 100 mg/ml nachzuweisen. Dreiundzwanzig Patienten mit primärem Immundefektsyndrom, die bereits stabil auf eine Behandlung mit Optiglobin 50 mg/ml eingestellt waren, wurden nach ihrem aktuellen Behandlungsschema mit einer Infusion von Optiglobin 50 mg/ml behandelt und danach mit vier Infusionen von Optiglobin 100 mg/ml bei gleichen Dosierungsintervallen und Dosen (in Gramm) wie ihre reguläre Behandlung. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Präparate bioäquivalent sind.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine theoretischen oder beobachteten Unterschiede bei der Wirkung von Immunglobulinen zwischen Kindern und Erwachsenen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Normales Immunglobulin vom Menschen ist nach intravenöser Verabreichung sofort und vollständig im Kreislauf des Empfängers bioverfügbar. Es wird relativ schnell zwischen dem Plasma und der extravasalen Flüssigkeit verteilt, wobei nach etwa 3 bis 5 Tagen das Gleichgewicht zwischen dem intra- und dem extravasalen Kompartiment erreicht wird.

Normales Immunglobulin vom Menschen hat eine Halbwertszeit von ca. 31 Tagen. Diese Halbwertszeit ist individuell unterschiedlich, insbesondere bei einem primären Immundefektsyndrom.

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

Das pharmakokinetische Profil von Optiglobin ist nach Infusionen mit gleicher Infusionsgeschwindigkeit (ml/kg/h) zwischen den Stärken 50 mg/ml und 100 mg/ml vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Immunglobuline sind normale Bestandteile des menschlichen Körpers. Die üblichen präklinischen Toxizitätsstudien an Tieren sind aufgrund der Überlastung des Kreislaufs bei Untersuchungen zur akuten Toxizität und aufgrund der Induktion von Antikörpern bei Untersuchungen zu wiederholter Verabreichung nicht durchführbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glucose-Monohydrat

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel weder gleichzeitig mit, vor oder nach einer Bluttransfusion durch dasselbe Infusionsbesteck verabreicht werden noch mit anderen Arzneimitteln oder anderen IVIg-Präparaten gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Aus mikrobiologischer Sicht soll das Arzneimittel nach dem Durchstechen des Gummistopfens unverzüglich angewendet werden. Falls es nicht sofort injiziert wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten sollten, sofern das Durchstechen nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen vorgenommen wurde.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit kann das Präparat bis zu 6 Monate lang bei bis zu 25 °C aufbewahrt werden, aber darf danach nicht wieder gekühlt werden. Wenn es während dieses Zeitraums nicht verwendet wird, ist es zu entsorgen. Das Datum, an dem die Lagerung bei Raumtemperatur beginnt, ist auf der Packung zu vermerken.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml (1 g) Infusionslösung in einer Durchstechflasche (Typ-II-Glas) mit Stopfen (Brombutyl) und Siegelkappe.

25 ml (2,5 g) Infusionslösung in einer Durchstechflasche (Typ-II-Glas) mit Stopfen (Brombutyl) und Siegelkappe.

50 ml (5 g) Infusionslösung in einer Durchstechflasche (Typ-II-Glas) mit Stopfen (Brombutyl) und Siegelkappe.

100 ml (10 g) Infusionslösung in einer Durchstechflasche (Typ-II-Glas) mit Stopfen (Brombutyl) und Siegelkappe.

200 ml (20 g) Infusionslösung in einer Durchstechflasche (Typ-II-Glas) mit Stopfen (Brombutyl) und Siegelkappe.

300 ml (30 g) Infusionslösung in einer Durchstechflasche (Typ-II-Glas) mit Stopfen (Brombutyl) und Siegelkappe.

Die Packungsgröße der genannten Flaschengrößen beträgt jeweils 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 Arzneimittel vor der Anwendung auf Raumtemperatur bringen. Die Lösung ist klar oder leicht opaleszierend und farblos oder blassgelb bis rosa. Lösungen mit Trübungen oder Niederschlägen sind nicht zu verwenden.

Für Patienten, die große Mengen Optiglobin erhalten, ist es auch möglich, den Inhalt mehrerer Durchstechflaschen in einen einzelnen Ethylvinylacetatbehälter (Clintec® EVA-Behälter für parenterale Ernährung, Baxter, CE0123) zu überführen. Diese Behälter können bei 500-ml- und 1-l-Behältern zu mindestens 20 % und höchstens 80 % des gesamten Behältervolumens mit Optiglobin gefüllt werden. Bei allen diesen Schritten sind aseptische Methoden anzuwenden. Aus mikrobiologischen Gründen ist die Infusion nach der Überführung von Optiglobin in den EVA-Behälter so bald wie möglich, jedoch spätestens 3 Stunden nach der Überführung zu beginnen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Prothya Biosolutions Netherlands B.V.
Plesmanlaan 125
NL-1066 CX Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 240342

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30.09.2020

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03.10.2021

10. STAND DER INFORMATION

11.2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.