

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HyQvia 100 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

HyQvia ist eine Dual-Flaschen-Einheit, die aus einer Durchstechflasche mit normalem Immunglobulin vom Menschen (Immunglobulin 10 % oder IG 10 %) und einer Durchstechflasche mit rekombinanter humaner Hyaluronidase (rHuPH20) besteht.

Normales Immunglobulin vom Menschen (IG 10 %)

1 ml enthält:

Normales Immunglobulin vom Menschen 100 mg

(Reinheit von mindestens 98 % Immunglobulin G [IgG])

Jede 25 ml Durchstechflasche enthält:
2,5 g IgG

Jede 50 ml Durchstechflasche enthält:
5 g IgG

Jede 100 ml Durchstechflasche enthält:
10 g IgG

Jede 200 ml Durchstechflasche enthält:
20 g IgG

Jede 300 ml Durchstechflasche enthält:
30 g IgG

Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte):

IgG₁ ≥ 56,9 %

IgG₂ ≥ 26,6 %

IgG₃ ≥ 3,4 %

IgG₄ ≥ 1,7 %

Der maximale Immunglobulin A (IgA)-Gehalt beträgt 140 Mikrogramm/ml.

Aus dem Plasma menschlicher Spender hergestellt.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20)

Rekombinante humane Hyaluronidase ist ein gereinigtes, aus 447 Aminosäuren bestehendes Glykoprotein, das in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (Chinesische Hamster Ovary [CHO]-Zellen) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird.

Natrium (als Chlorid und Phosphat).

Der Gesamt-Natriumgehalt der rekombinanten humanen Hyaluronidase beträgt 0,16 mmol (3,68 mg) pro ml.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung (Infusion).

IG 10 % ist eine klare oder leicht opaleszente farblose bis gelbliche Lösung.

Die rekombinante humane Hyaluronidase ist eine klare farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Substitutionstherapie bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) mit primären Immundefektsyndromen wie:

- Angeborener Agammaglobulinämie und Hypogammaglobulinämie
- Allgemeinen variablen Immundefekten
- Schwere kombinierten Immundefekten
- IgG-Subklassen-Mangel mit rezidivierenden Infekten

Substitutionstherapie bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) mit Myelom oder chronischer lymphatischer Leukämie mit schwerer sekundärer Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden Infekten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie sollte von einem in der Behandlung von Immundefekten erfahrenen Arzt eingeleitet und eingangs auch überwacht werden.

HyQvia besteht aus zwei Durchstechflaschen. Für jede Durchstechflasche IG 10 % wird die entsprechende Menge an rekombinanter humaner Hyaluronidase mitgeliefert (siehe nachstehende Tabelle). Es sollte jeweils der gesamte Flascheninhalt an rekombinanter humaner Hyaluronidase verabreicht werden, unabhängig davon, ob der Gesamthalt der IG 10 % Durchstechflasche verabreicht wird.

HyQvia Verabreichungsregime

Rekombinante humane Hyaluronidase	Normales Immunglobulin vom Menschen 10 %	
	Volumen (ml)	Protein (Gramm)
	1,25	2,5
	2,5	5
	5	10
	10	20
	15	30

Dosierung

Die Dosierung sollte je nach pharmakokinetischem und klinischem Ansprechen auf die Therapie individuell an jeden Patienten angepasst werden. Die nachstehenden Dosierungsangaben können als Richtlinie herangezogen werden.

Immunglobulintherapie-naïve Patienten

Die für die Erreichung eines Talspiegels von 6 g/l erforderliche Dosis liegt bei 0,4–0,8 g/kg pro Monat. Das Dosierungsintervall zur Aufrechterhaltung des Fließgleichgewichts („steady state“) liegt zwischen 2 und 4 Wochen.

Der Talspiegel sollte gemessen und im Hinblick auf die Infektionshäufigkeit beurteilt werden. Um die Infektionsrate ggf. zu sen-

ken, kann eine Dosiserhöhung zur Anhebung des Talspiegels erforderlich sein (> 6 g/l).

Zu Beginn der Therapie empfiehlt es sich, die Infusionsintervalle schrittweise von einer einmal wöchentlichen Dosis auf eine Dosis alle 3 oder 4 Wochen zu verlängern. Je nach geplantem HyQvia Behandlungsintervall sollte die kumulative Monatsdosis von IG 10 % auf wöchentliche bzw. 2- oder mehrwöchentliche Dosen aufgeteilt werden.

Mit intravenösem Immunglobulin vorbehandelte Patienten

Patienten, die direkt von intravenös verabreichtem Immunglobulin umgestellt werden oder bei denen auf eine frühere intravenöse Immunglobulinindosis Bezug genommen werden kann, sollte das Arzneimittel in gleicher Dosierung und Häufigkeit verabreicht werden wie das zuvor intravenös verabreichte Immunglobulin. Bei Patienten mit einem bisherigen Dosierungsintervall von 3 Wochen kann das Intervall durch entsprechende Aufteilung der kumulativen Monatsdosis auf 4 Wochen verlängert werden.

Mit subkutanem Immunglobulin vorbehandelte Patienten

Bei Patienten, die derzeit mit subkutan verabreichtem Immunglobulin behandelt werden, entspricht die anfängliche HyQvia Monatsdosis dieser bisher subkutan verabreichten Dosis; allerdings wird diese Dosis auf ein Intervall von 3 oder 4 Wochen angepasst.

Bei Patienten, die direkt von subkutan verabreichtem Immunglobulin umgestellt werden, sollte die erste HyQvia Infusion eine Woche nach der letzten Gabe des zuvor verabreichten Immungoglobulins erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Die Langzeit-Sicherheit von HyQvia bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Hinweise zur Anwendung

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich für die subkutane Anwendung geeignet.

Wenn die erleichterte subkutane Infusion von HyQvia im Rahmen der Heimbehandlung verabreicht wird, sollte die Therapie von einem in der Anleitung von Patienten in Heimbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Dabei wird der Patient in die Infusionstechniken, in den Gebrauch der Infusions- bzw. Spritzenpumpe, in das Führen des Behandlungstagebuchs sowie in die im Falle von Nebenwirkungen zu ergreifenden Maßnahmen eingeschult.

Die beiden Komponenten des Arzneimittels sind nacheinander durch dieselbe Kanüle zu verabreichen, wobei zunächst die rekombinante humane Hyaluronidase und danach IG 10 % wie nachstehend beschrieben infundiert werden.

Die HyQvia Komponenten können mit einer elektromechanischen Pumpe mit einstellbarer Infusionsrate mit Subkutankanülen in einer Mindestgröße von 24 Gauge und einem mit der Pumpe kompatiblen Infusionsset verabreicht werden.

Die rekombinante humane Hyaluronidase sollte bei konstanter Infusionsrate verabreicht werden. Die Infusionsrate von IG 10 % sollte nicht über die empfohlenen Raten hinaus erhöht werden, insbesondere wenn der Patient die HyQvia-Therapie gerade erst begonnen hat.

Bevorzugte Infusionsstellen für das Arzneimittel sind Bauch und Oberschenkel. Sollten zwei Infusionsstellen verwendet werden, sollten diese so gewählt werden, dass sie sich an jeweils kontralateralen Körperstellen befinden. Körperstellen über Knochenvorsprüngen sollten vermieden werden.

Zunächst wird die gesamte Dosis der rekombinanten humanen Hyaluronidase mit einer Geschwindigkeit von 1 bis 2 ml/min pro Infusionsstelle infundiert. Innerhalb von 10 Minuten nach Beendigung der Hyaluronidase-Infusion ist die Infusion der erforderlichen IG 10 %-Dosis durch dieselbe Einstichstelle einzuleiten. Sollten zwei Infusionsstellen verwendet werden, sind die Gesamtdosen der rekombinanten humanen Hyaluronidase und des IG 10 % vor Beginn der Infusion aufzuteilen.

Für IG 10 % werden folgende Infusionsraten empfohlen:

- Patienten mit einem Körpergewicht ab 40 kg: IG 10 % sollte mit einer anfänglichen Infusionsrate von 10 ml/Stunde pro Infusionsstelle verabreicht werden. Bei guter Verträglichkeit kann bei der ersten bis zweiten Infusion die Infusionsrate in Abständen von mindestens 10 Minuten auf maximal 240 ml/Stunde pro Infusionsstelle gesteigert werden. Bei darauffolgenden Infusionen kann die Rate auf bis zu maximal 300 ml/Stunde pro Infusionsstelle angepasst werden.
- Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 40 kg: IG 10 % sollte mit einer anfänglichen Infusionsrate von 5 ml/Stunde pro Infusionsstelle verabreicht werden. Bei guter Verträglichkeit kann bei der ersten bis zweiten Infusion die Infusionsrate in Abständen von mindestens 10 Minuten auf maximal 80 ml/Stunde pro Infusionsstelle gesteigert werden. Bei darauffolgenden Infusionen kann die Rate auf bis zu maximal 160 ml/Stunde pro Infusionsstelle angepasst werden.

Hinweise zur Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline vom Menschen, insbesondere in sehr seltenen Fällen eines IgA-Mangels mit gleichzeitigem Vorliegen von Anti-IgA-Antikörpern.

Systemische Überempfindlichkeit gegen Hyaluronidase oder rekombinante humane Hyaluronidase.

HyQvia darf auf keinen Fall intravenös verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die empfohlenen Infusionsraten, die in Abschnitt 4.2 zusammengefasst sind, sollten eingehalten werden. Insbesondere zu Therapiebeginn sollte der Patient während der gesamten Infusionsdauer engmaschig überwacht und auf das Auftreten von Nebenwirkungen beobachtet werden.

Bestimmte Nebenwirkungen können bei Patienten, die erstmals mit normalem Immunglobulin vom Menschen behandelt werden, bzw. in seltenen Fällen auch bei Umstellung zwischen normalen Immunglobulinpräparaten vom Menschen oder nach längerer Behandlungsunterbrechung häufiger auftreten.

Chronische Hautveränderungen wurden in klinischen Studien nicht beobachtet. Patienten sollten daran erinnert werden, jede chronische Entzündung, Knotenbildung oder länger als ein paar Tage fortdauernde Entzündung an der Infusionsstelle zu melden.

Überempfindlichkeit gegen IG 10 %

Wirkliche Übersensibilitätsreaktionen sind selten. Sie können insbesondere in sehr seltenen Fällen von IgA-Mangel mit Anti-IgA-Antikörpern auftreten, weshalb bei der Behandlung betroffener Patienten Vorsicht geboten ist. Die IG 10 %-Komponente dieses Arzneimittels kann Spuren von IgA (maximaler Gehalt 140 Mikrogramm/ml) enthalten.

In seltenen Fällen kann die Gabe von normalem Immunglobulin vom Menschen einen Blutdruckabfall mit anaphylaktischer Reaktion hervorrufen. Dies kann auch bei Patienten auftreten, die die Behandlung mit normalem Immunglobulin vom Menschen bisher gut vertragen haben.

- Bei Patienten mit einem hohen Risiko für allergische Reaktionen sollte das Arzneimittel nur verabreicht werden, wenn entsprechende Möglichkeiten für die supportive Behandlung lebensbedrohlicher Reaktionen zur Verfügung stehen.
- Patienten sollten entsprechend unterwiesen werden, um die ersten Anzeichen einer Anaphylaxie bzw. Überempfindlichkeit (Nesselausschlag, Juckreiz, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Stenoseatmung und Hypotonie) zu erkennen.
- Je nach Schweregrad der auftretenden Reaktion bzw. je nach medizinischer Praxis könnten sich bestimmte Reaktionen durch entsprechende Prämedikation vermeiden lassen.
- Sind anaphylaktische Reaktionen oder schwere Überempfindlichkeit gegen humanes Immunglobulin bekannt, ist dies in der Patientenakte zu vermerken.

Mögliche Komplikationen lassen sich häufig vermeiden, wenn sichergestellt wird, dass:

- Patienten keine Überempfindlichkeit gegen normales Immunglobulin vom Menschen aufweisen, indem das Produkt bei der ersten Infusion langsam verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.2).
- der Patient während der gesamten Infusionsdauer sorgfältig auf eventuell auftretende Symptome überwacht wird. Insbesondere Patienten, die normales Im-

munglobulin vom Menschen zum ersten Mal erhalten, die von einem anderen Produkt umgestellt werden oder bei denen seit der letzten Infusion eine lange Behandlungspause vorliegt, sollten während der ersten Infusion sowie eine Stunde danach überwacht werden, um mögliche Anzeichen von Nebenwirkungen erkennen zu können. Alle anderen Patienten sind nach der Verabreichung mindestens 20 Minuten lang zu überwachen.

- Im Falle einer Heimbehandlung sollte eine Betreuungsperson anwesend sein, die in der Lage ist, Nebenwirkungen zu behandeln oder bei Auftreten schwerer Nebenwirkungen fachliche Hilfe anzufordern. Patienten in Heimselbstbehandlung und/oder deren Pflegepersonen sollten darauf geschult werden, die Frühzeichen von Übersensibilitätsreaktionen zu erkennen.

Im Falle einer Nebenwirkung muss entweder die Infusionsrate gesenkt oder die Infusion abgebrochen werden. Die erforderliche Behandlung hängt von der Art und Schwere der Nebenwirkung ab. Im Falle eines Schocks sollte eine Standard-Schocktherapie eingeleitet werden.

Überempfindlichkeit gegen Hyaluronidase

Bei jeglichem Verdacht auf allergische oder anaphylaktoide Reaktionen nach Verabreichung der rekombinanten humanen Hyaluronidase ist die Infusion unverzüglich abzubrechen und eine entsprechende medizinische Behandlung einzuleiten.

Ausbreitung lokalisierter Infektionen

Das Arzneimittel sollte nicht direkt oder in räumlicher Nähe einer infizierten Körperstelle oder einer Körperstelle mit akuter Entzündung infundiert werden, weil sonst die Gefahr besteht, dass sich die lokalisierte Infektion ausbreitet.

Reaktionen, die nach intervenöser Gabe von Immunglobulinen berichtet wurden

Bei Gabe von intravenös verabreichtem IG 10 % wurde über das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen (z. B. Myokardinfarkt, apoplektischer Insult, tiefe Venenthrombose und Lungenembolie), Nierenfunktionsstörungen bzw. Nierenversagen, aseptischem Meningitisyndrom und Hämolyse berichtet; derartige Ereignisse können auch bei Anwendung von HyQvia nicht ausgeschlossen werden.

Thrombotische Ereignisse und Hämolyse wurden auch im Zusammenhang mit subkutan verabreichten Immunglobulinpräparaten berichtet.

Thrombotische Ereignisse

- Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren oder bei Patienten, die einer Risikogruppe für thromboembolische Ereignisse angehören (z. B. fortgeschrittenes Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus mit Gefäßerkrankungen oder thrombotischen Episoden in der Anamnese, erworbene oder angeborene thrombophile Erkrankungen, längere Immobilisierung, schwere Hypovolämie, Erkrankungen mit erhöhter Viskosität des Blutes), sollten die Risikofaktoren in der Patientenakte vermerkt werden. Bei Risikopatienten sollte vor Behandlungsbeginn eine Überprüfung

aller Risikofaktoren, insbesondere auch der Viskosität, in Betracht gezogen werden.

- Die Patienten sollten über erste Symptome von thromboembolischen Ereignissen, einschließlich Kurzatmigkeit, Schmerzen und Schwellung einer Gliedmaße, fokal-neurologischer Störungen und Brustschmerzen, aufgeklärt und angewiesen werden, bei Auftreten dieser Symptome unverzüglich ihren Arzt zu kontaktieren.
- Die Patienten sollten vor der Anwendung von Immunglobulinen hinreichend hydriert sein.

Hämolytische Anämie

Immunglobulinpräparate können Blutgruppen-spezifische Antikörper enthalten, die als Hämolytine wirken können und in vivo eine Beschichtung der Erythrozyten mit Immunglobulin bewirken, was zu einer positiven direkten Antiglobulin-Reaktion (Coombs-Test) und in seltenen Fällen zu Hämolyse führt. Im Anschluss an eine Immunglobulinbehandlung kann es aufgrund einer erhöhten Sequestration der Erythrozyten zu einer hämolytischen Anämie kommen. Patienten, die mit Immunglobulinpräparaten behandelt werden, sind auf klinische Anzeichen einer Hämolyse hin zu überwachen.

Akutes Nierenversagen

Bei Behandlung mit intravenösem Immunglobulin wurde in Einzelfällen über das Auftreten von akutem Nierenversagen berichtet. In den meisten dieser Fälle lagen Risikofaktoren wie vorbestehende Nierenfunktionsstörungen, Diabetes mellitus, Hypovolämie, Übergewicht, die gleichzeitige Verabreichung nephrotoxischer Arzneimittel sowie ein Alter über 65 Jahre vor.

Bei Vorliegen von Nierenfunktionsstörungen sollte ein Absetzen der Therapie erwogen werden. Berichte über Nierenfunktionsstörungen und akutes Nierenversagen stehen zwar mit der Anwendung zahlreicher zugelassener intravenöser Immunglobulinpräparate mit unterschiedlichen Hilfsstoffen wie Saccharose, Glucose und Maltose in Zusammenhang, Präparate mit Saccharose als Stabilisator waren allerdings für einen unverhältnismäßig hohen Anteil der Gesamtfälle verantwortlich. Bei Risikopatienten sollte die Anwendung von Immunglobulinpräparaten in Betracht gezogen werden, die diese Hilfsstoffe nicht enthalten. HyQvia enthält keine Saccharose, Maltose oder Glucose.

Aseptisches Meningitisyndrom (AMS)

Zur intravenösen Immunglobulinbehandlung liegen Berichte über das Auftreten von aseptischem meningitischem Syndrom (AMS) vor. Nach Absetzen des intravenösen Immunglobulins klang das AMS innerhalb einiger Tage ohne Folgewirkungen ab. AMS tritt für gewöhnlich in einem Zeitraum von wenigen Stunden bis zu 2 Tagen nach der intravenösen Immunglobulingabe auf. Liquoruntersuchungen sind vielfach positiv, mit Pleozytose von bis zu mehreren tausend Zellen pro mm³, vorwiegend aus der Serie der Granulozyten, und erhöhtem Proteinspiegel von bis zu mehreren hundert mg/dl.

Es gibt Hinweise darauf, dass AMS bei hochdosierter (2 g/kg) intravenöser Immunglobulintherapie häufiger auftritt.

Angaben zu einigen in HyQvia enthaltenen Bestandteilen

HyQvia enthält keine Zucker. Die IG 10 %-Komponente enthält Spuren von Natrium. Die rekombinante humane Hyaluronidase enthält 0,16 mmol (3,68 mg) Natrium pro ml, die maximale Tagesdosis liegt bei etwa 120 mg. Dies könnte bei Patienten unter salzreicher Diät zu beachten sein.

Interferenzen bei serologischen Untersuchungen

Der nach Infusion von Immunglobulinen auftretende vorübergehende Anstieg verschiedener passiv übertragener Antikörper im Blut des Patienten kann bei serologischen Untersuchungen zu falsch positiven Ergebnissen führen.

Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozytenantigene (etwa A, B oder D) kann bei einigen serologischen Tests auf Erythrozyten-Antikörper, z. B. beim direkten Antiglobulintest (DAT, direkter Coombs-Test), zu Interferenzen führen.

Hinweise zur Sicherheit in Bezug auf übertragbare Erreger

Normales Immunglobulin vom Menschen und humanes Serumalbumin (in der rekombinanten humanen Hyaluronidase enthaltener Stabilisator) werden aus menschlichem Plasma hergestellt. Zu den Standardmaßnahmen zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Blutplasma hergestellt werden, gehören die selektive Auswahl der Spender, das Screening von Einzelspenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie wirksame Schritte zur Inaktivierung bzw. Abtrennung von Viren im Herstellungsverfahren. Dennoch kann bei der Verabreichung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma die Übertragung von Krankheitserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bislang unbekannte oder neu auftretende Viren und andere Pathogene.

Oben erwähnte Maßnahmen gelten als wirksam gegen umhüllte Viren wie das Humane Immundefizienzvirus (HIV), das Hepatitis-B-Virus (HBV) und das Hepatitis-C-Virus (HCV) sowie gegen nicht umhüllte Viren wie das Hepatitis-A-Virus (HAV) und das Parvovirus B19.

Umfangreiche klinische Erfahrungen weisen auf eine Hepatitis A-Virus- bzw. eine Parvovirus B19-übertragungsfreie Anwendung von Immunglobulinen hin. Auch wird angenommen, dass der Antikörpergehalt einen wichtigen Beitrag zur Virussicherheit leistet.

Es wird dringend empfohlen, jede Verabreichung von HyQvia zusammen mit dem Namen des Produkts und der Chargennummer zu dokumentieren, um die Verbindung zwischen Patient und Produktcharge nachverfolgen zu können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Impfstoffe mit abgeschwächten Lebendviren

Die Immunglobulingabe kann die Wirksamkeit von Impfstoffen mit abgeschwächten Lebendviren (etwa von Impfstoffen gegen Masern, Röteln, Mumps oder Windpocken) für einen Zeitraum von 6 Wochen bis zu 3 Monaten beeinträchtigen. Zwischen der Verabreichung von HyQvia und der Impfung mit einem Impfstoff mit abgeschwächten Lebendviren sollten 3 Monate liegen. Im Fall der Masernimpfung kann die Beeinträchtigung bis zu 1 Jahr lang bestehen. Bei Patienten, die sich einer Masernimpfung unterzogen haben, sollte daher der Antikörperstatus überprüft werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von HyQvia während der Schwangerschaft bei den Menschen wurde nicht in kontrollierten klinischen Prüfungen untersucht; deshalb sollte HyQvia schwangeren und stillenden Müttern nur mit Vorsicht verabreicht werden. Es wurde gezeigt, dass SCIg-Produkte die Plazenta passieren, mit zunehmendem Maß während des dritten Trimesters. Klinische Erfahrungen mit Immunglobulinen deuten darauf hin, dass keine schädlichen Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft oder auf Feten und Neugeborene zu erwarten sind.

Studien zur Entwicklung und reproduktiven Toxizität wurden für rekombinante humane Hyaluronidase bei Mäusen und Kaninchen durchgeführt. Nebenwirkungen für Schwangerschaft und Entwicklung des Fötus wurden mit Anti-rHuPH20-Antikörpern nicht festgestellt. In diesen Studien wurden mütterliche Antikörper gegen die rekombinante humane Hyaluronidase auf den Nachwuchs im Uterus übertragen. Die Auswirkungen der Antikörper gegen die rekombinante humane Hyaluronidase in HyQvia auf die Entwicklung menschlicher Embryonen oder Feten ist gegenwärtig nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

Falls eine Frau schwanger wird, sollte der behandelnde Arzt ihr empfehlen, sich in das Schwangerschaftsregister aufnehmen zu lassen.

Stillzeit

Immunglobuline gehen in die Muttermilch über und können dazu beitragen, das Neugeborene gegen Pathogene zu schützen, die über die Schleimhaut eindringen.

Fertilität

Es liegen derzeit keine klinischen Sicherheitsdaten zur Fertilität für HyQvia vor.

Klinische Erfahrungen mit Immunglobulinen deuten darauf hin, dass bei Anwendung von IG 10 % keine schädlichen Wirkungen auf die Fertilität zu erwarten sind.

Tierexperimentelle Studien mit Dosen, wie sie zur erleichterten Verabreichung von IG 10 % verwendet werden, haben keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen von rekombinanter humaner Hyaluronidase

im Sinne des Reproduktionspotentials gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

HyQvia hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen es während der Behandlung zu Nebenwirkungen (wie etwa Schwindelgefühl und Übelkeit) kommt, sollten warten, bis diese wieder abgeklungen sind, bevor Sie sich an das Steuer eines Fahrzeuges setzen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
 Die häufigsten Nebenwirkungen (0,203 pro Infusion) waren lokale Reaktionen. Die am häufigsten berichteten systemischen Nebenwirkungen waren Kopfschmerz, Müdigkeit und Fieber. Die meisten dieser Nebenwirkungen waren von leichtem bismäßigem Schweregrad.

Normales Immunglobulin vom Menschen

Es können gelegentlich Nebenwirkungen, wie etwa Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Arthralgie, verminderter Blutdruck sowie mäßig starke lumbale Rückenschmerzen, auftreten.

In seltenen Fällen kann es unter normalem Immunglobulin vom Menschen zu einem plötzlichen Blutdruckabfall und in Einzelfällen zu anaphylaktischem Schock kommen. Dies ist auch dann möglich, wenn der Patient bei früherer Anwendung des Arzneimittels keine Anzeichen einer Überempfindlichkeit entwickelt hat.

Unter normalem Immunglobulin vom Menschen sind Fälle von vorübergehender aseptischer Meningitis, vorübergehenden hämolytischen Reaktionen, einem Anstieg des Creatinin-Serumspiegels und/oder akutem Nierenversagen beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

In seltenen Fällen sind unter intravenös oder subkutan verabreichten Gammaglobulinpräparaten thromboembolische Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie und tiefe Venenthrombosen aufgetreten.

Lokale Reaktionen an der Infusionsstelle: Schwellung, Wundgefühl, Rötung, Induration, lokale Wärme, lokaler Schmerz, Juckreiz, Bluterguss und Ausschlag.

Folgende weitere Nebenwirkungen wurden bei Anwendung von subkutan verabreichten Immunglobulinpräparaten im Allgemeinen berichtet und sind nachstehend nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung („Preferred Term“) gemäß MedDRA nach Schweregrad aufgelistet:

Erkrankungen des Immunsystems: Über-sensibilitätsreaktion
 Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie, Tremor
 Herzerkrankungen: Tachykardie
 Gefäßerkrankungen: Hitzegefühl, Blässe, peripheres Kältegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums und des Mediastinums: Dyspnoe
 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: orale Parästhesie

Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes: Anschwellen des Gesicht, Urtikaria, allergische Dermatitis, Hyperhidrose, Pruritus

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Rückenschmerzen, muskuloskelettale Steifigkeit

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Unbehagen im Brustraum, Wärmegefühl

Untersuchungen: Erhöhte Alaninaminotransferase

Hinweise zur Virensicherheit siehe Abschnitt 4.4.

Rekombinante humane Hyaluronidase

Die häufigsten Nebenwirkungen, die seit der Zulassung ähnlicher subkutaner Formulierungen der rekombinanten humanen Hyaluronidase zur Unterstützung der Verteilung und Resorption von subkutan verabreichten Flüssigkeiten oder Arzneimitteln berichtet wurden, waren leichte Reaktionen an der Infusionsstelle wie Erytheme oder Schmerzen. Ödeme wurden in den meisten Fällen in Zusammenhang mit der subkutanen Verabreichung großer Flüssigkeitsmengen beobachtet.

Antikörper gegen rekombinante humane Hyaluronidase

Bei insgesamt 13 von 83 Probanden, die an der pivotalen Studie teilnahmen, kam es zumindest einmal im Verlauf der Studie zur Entwicklung von Antikörpern, die an die rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20) binden konnten. Diese Antikörper hatten jedoch keine die rekombinante humane Hyaluronidase neutralisierende Wirkung. Es konnte kein zeitlicher Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und dem Bestehen von Anti-rHuPH20-Antikörpern nachgewiesen werden. Es kam zu keinem Anstieg bei der Inzidenz oder Schwere von Nebenwirkungen bei Patienten, die Antikörper gegen rekombinante humane Hyaluronidase entwickelten.

Tabellarische Aufstellung von Nebenwirkungen

Die Sicherheit und Verträglichkeit von HyQvia wurde in einer Phase-3-Studie bei 83 Patienten mit primären Immundefekten (21 dieser Patienten waren zwischen 2 und 16 Jahre alt) untersucht. Die Infusionen wurden in Intervallen von 3 bis 4 Wochen verabreicht.

In der Tabelle auf Seite 5 sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklasse gemäß MedDRA und Häufigkeit zusammengefasst und kategorisiert.

Die Häufigkeit pro Infusion wurde anhand folgender Kriterien ermittelt: 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).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zu den im Rahmen der klinischen Studie beobachteten lokalen Reaktionen gehörten leichte Schwellungen an der Infusionsstelle, die infolge der großen Flüssigkeitsmenge (bei den meisten Infusionen) auftraten, aber nur dann als Nebenwirkungen eingestuft wurden, wenn sie Beschwerden verursachten. Lokale Reaktionen waren nur in zwei Fällen schwer. Bei einem dieser Fälle handelte es sich um Schmerz an der Infusionsstelle, beim zweiten um Schwellung an der Infusionsstelle. In zwei Fällen kam es zu vorübergehendem Genitalödem infolge Diffusion des Arzneimittels von der Infusionsstelle in den Abdominalraum; in einem dieser Fälle war das Ödem von schwerer Intensität. Zu Hautveränderungen, die im Verlauf der Studie nicht wieder abgeklungen wären, kam es nicht.

Kinder und Jugendliche

HyQvia wurde bei 21 pädiatrischen Patienten zwischen 4 und 16 Jahren untersucht (13 waren 4 bis < 12 Jahre alt und 8 waren 12 bis < 16 Jahre alt). Die Ergebnisse der Studien wiesen darauf hin, dass die Sicherheitsprofile bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten sowie die Art, Häufigkeit und Schwere oder Reversibilität von Nebenwirkungen ähnlich sind.

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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu den Folgen einer Überdosierung von HyQvia liegen keine Informationen vor. Bei intravenöser Verabreichung von Immunglobulinen kann eine Überdosierung zu Überwässerung und Hyperviskosität führen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe (normales Immunglobulin vom Menschen): Immunsera und Immunglobuline: Normale Immunglobuline vom Menschen, ATC-Code: J06BA

Wirkmechanismus

Die IG 10 %-Komponente ist für die therapeutische Wirkung des Arzneimittels verantwortlich. Die rekombinante humane Hyaluronidase unterstützt die Verteilung und Resorption des IG 10 %.

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält hauptsächlich Immunglobulin G (IgG) mit einem breiten Spektrum an opsonisierenden und neutralisierenden Antikörpern gegen infektiöse Erreger.

Nebenwirkungen von HyQvia

Systemorganklasse, MedDRA	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, ≤ 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, ≤ 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, ≤ 1/1.000)
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts			Erbrechen Übelkeit Schmerzen im Oberbauch Diarrhoe Mundschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Lokale Reaktionen (gesamt) • Unbehagen/ Schmerzen	Lokale Reaktionen: • Erythem • Schwellung/Ödem • Pruritus Ermüdung	Lokale Reaktionen: • Raumforderung an der Infusionsstelle • Knötchen • Infusionsstelle: • Wärme • Hämatom • Blutung Fieber Peripheres Ödem Schüttelfrost Unwohlsein Asthenie Gefühl anomal Gravitationsödem	
Untersuchungen			Antikörpertest positiv Coombs-Test positiv Lymphozytenzahl erniedrigt Leukozytenzahl erniedrigt Gewicht erniedrigt	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetitmangel	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Myalgie Arthralgie Leistschmerzen Schmerzen in den Extremitäten Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Migräne Schwindelgefühl Brennen	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Vulvovaginaler Pruritus Ödem im Genitalbereich	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums			Nasenverstopfung	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Erythem Makulo-papulöser Ausschlag	
Gefäßerkrankungen			Hypertonie Blutdruck erniedrigt	

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält IgG-Antikörper, die auch in der Normalbevölkerung vorhanden sind. Es wird in der Regel aus gepooltem humanem Plasma von nicht weniger als 1000 Spenden hergestellt. Die Verteilung der IgG-Subklassen entspricht in etwa der von nativem humanem Plasma. Die Gabe angemessener Dosen von normalem Immunglobulin vom Menschen kann zu einer Normalisierung pathologisch verminderter IgG-Spiegel führen.

Die rekombinante humane Hyaluronidase ist eine lösliche, rekombinante Form der humanen Hyaluronidase, die durch Hydrolyse von Hyaluronan die Permeabilität des Bindegewebes beeinflusst. Hyaluronan ist ein Polysaccharid, das in der extrazellulären Matrix des Bindegewebes sowie bestimmter spezialisierter Gewebe vorliegt.

Es wird durch die im Organismus vorhandene Hyaluronidase abgebaut und unterliegt im subkutanen Gewebe einem sehr raschen Umsatz. Die rekombinante humane Hyaluronidase beschleunigt den Abbau von Hyaluronan und erhöht damit vorübergehend die Permeabilität der interstitiellen Matrix. Dies wiederum beschleunigt die Verteilung und Resorption von IG 10% und steigert damit dessen Bioverfügbarkeit.

Infolge der natürlichen raschen Regeneration von Hyaluronan kommt es innerhalb von 24 bis 48 Stunden zu einer vollständigen Wiederherstellung der interstitiellen Barrierefunktion.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von HyQvia wurde in einer Phase 3-Studie an 83 Patienten mit primären Immundefekten untersucht. Die Patienten wurden (nach einer

kurzen Titrationsphase) in Behandlungsintervallen von 3 oder 4 Wochen über einen Zeitraum von insgesamt 12 Monaten mit HyQvia behandelt. Die HyQvia Dosis entsprach der zuvor verabreichten Dosis an intravenösem IG 10% (320 bis 1000 mg/kg alle 4 Wochen) und wurde individuell angepasst, um über den gesamten Verlauf der Studie angemessene IgG-Spiegel zu gewährleisten.

In dieser Studie lag die jährliche Rate validierter, akuter, schwerer bakterieller Infektionen unter HyQvia bei 0,025 (obere Grenze des einseitigen 99 %-Konfidenzintervalls: 0,046). Insgesamt war die Infektionsrate unter HyQvia niedriger als während der vorangegangenen 3 Monate intravenöser IG 10 %-Gabe: Die Punktschätzung der annualisierten Rate aller Infektionen lag bei 2,97 (95 %-Konfidenzintervall: 2,51 bis 3,47).

unter HyQvia und bei 4,51 (95 %-Konfidenzintervall: 3,50 bis 5,69) unter intravenöser IG 10 %-Infusion.

Fast alle Patienten erreichten unter HyQvia das bereits zuvor unter intravenöser IG 10 %-Gabe bestehende Dosierungsintervall. 78/83 Patienten (94 %) erreichten das bereits zuvor angewendete Dosierungsintervall von 3 oder 4 Wochen, bei einem Patienten verkürzte sich das Dosierungsintervall von 4 auf 3 Wochen, bei einem von 4 auf 2 Wochen und bei einem von 3 auf 2 Wochen (2 Patienten schieden während der Titrationsphase aus der Studie aus).

Die mediane Anzahl an Infusionsstellen pro Monat lag unter HyQvia bei 1,09 und war damit etwas niedriger als die mediane Anzahl der Infusionsstellen unter intravenösem IG 10 % (1,34) in dieser Studie und bedeutend niedriger als die mediane Anzahl der Infusionsstellen in einer Studie mit subkutan verabreichtem IG 10 % (21,43).

Kinder und Jugendliche

HyQvia wurde an 21 Kindern (13 im Alter zwischen 4 und < 12 Jahren und 8 im Alter zwischen 12 und < 16 Jahren) untersucht, die über ein Jahr lang behandelt wurden (wie in Abschnitt „Klinische Wirksamkeit und Sicherheit“ beschrieben). Hinsichtlich der Pharmakodynamik, Wirksamkeit und Sicherheit von HyQvia konnten zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten keine nennenswerten Unterschiede festgestellt werden. Allerdings sind diese Daten nicht hinreichend, um die Sicherheit und Wirksamkeit von HyQvia in dieser Altersgruppe nachzuweisen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für HyQvia eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung primärer Immundefekte als Modell für die Substitutionstherapie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der maximale IgG-Serumspiegel wird etwa 3 bis 5 Tage nach Verabreichung von HyQvia erreicht.

Den Ergebnissen der klinischen Studie mit HyQvia zufolge können IgG-Talspiegel im Serum durch Monatsdosen von 320 bis 1000 mg/kg, die in Intervallen von 3 oder 4 Wochen verabreicht werden, aufrecht erhalten werden.

Die Pharmakokinetik von HyQvia wurde in der Phase 3-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit an 60 Patienten mit primären Immundefekten im Alter ab 12 Jahren untersucht. Die Ergebnisse zur Pharmakokinetik von HyQvia im Vergleich zu dem in derselben Studie intravenös verabreichten IG 10 % sind in oben stehender Tabelle zusammengefasst.

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

Pharmakokinetische Parameter von HyQvia im Vergleich zu intravenös verabreichtem IG 10 %

Parameter	HyQvia Median (95 %- Konfidenzintervall) N = 60	IVIG 10 % Median (95 %- Konfidenzintervall) N = 68
C _{max} [g/l]	15,5 (14,5; 17,1)	21,9 (20,7; 23,9)
C _{min} [g/l]	10,4 (9,4; 11,2)	10,1 (9,5; 10,9)
AUC pro Woche [g*Tag/l]	90,52 (83,8; 98,4)	93,9 (89,1; 102,1)
T _{max} [in Tagen]	5,0 (3,3; 5,1)	0,1 (0,1; 0,1)
Scheinbare Clearance bzw. Clearance [ml/kg/Tag]	1,6 (1,4; 1,79)	1,4 (1,2; 1,4)
Terminale Halbwertszeit [in Tagen]	45,3 (41,0; 60,2)	35,7 (32,4; 40,4)

Kinder und Jugendliche

In Bezug auf die IgG-Talspiegel im Plasma konnten in der klinischen Studie mit HyQvia zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten keine Unterschiede festgestellt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Immunglobuline sind physiologische Körperbestandteile.

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität lassen die präklinischen Daten zur IG 10 %-Komponente von HyQvia keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Tierexperimentelle Studien zur Toxizität nach Mehrfachgabe, zur Genotoxizität und zur Reproduktionstoxizität sind aufgrund der Bildung von Antikörpern gegen heterologe Proteine und die daraus entstehenden Interferenzen nicht praktikabel. In-vitro-Studien zur Genotoxizität zeigten keine Mutagenität. Da klinische Erfahrungen keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial von Immunglobulinen liefern, wurden keine experimentellen Studien in heterogenen Arten durchgeführt.

Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität nach Mehrfachgabe und zur Entwicklungstoxizität der rekombinanten humanen Hyaluronidase oder der Antikörper gegen rekombinante humane Hyaluronidase lassen auf keine besonderen Gefahren für den Menschen schließen. Bei männlichen und weiblichen Meerschweinchen, bei denen die Bildung von Antikörpern gegen Hyaluronidase durch Immunisierung induziert wurde, kam es zu reversiblen Wirkungen auf die Fertilität. Bei der Maus sowie beim Kaninchen, Schaf und Cynomolgus-Affen führten Anti-Hyaluronidase-Antikörper allerdings zu keiner Beeinflussung der Reproduktion.

Studien zur Genotoxizität und Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt, da die Hyaluronidase die rekombinante Form eines natürlich vorkommenden Proteins ist. Eine Wechselwirkung mit der DNA oder anderem chromosomalem Material ist daher nicht zu erwarten. Auch eine zellverändernde oder das Wachstum normaler oder maligner Zellen fördernde Wirkung ist nicht gezeigt worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Durchstechflasche mit normalem Immunglobulin vom Menschen (IG 10 %)

Glycin

Wasser für Injektionszwecke

Durchstechflasche mit rekombinanter humaner Hyaluronidase (rHuPH20)

Natriumchlorid

Natriumphosphat, dibasisch

Humanalbumin

Dinatrium-Ethylendiamintetraacetat (EDTA)

Calciumchlorid

Natriumhydroxid (zur pH-Anpassung)

Salzsäure (zur pH-Anpassung)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Flaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Durchstechflasche mit normalem Immunglobulin vom Menschen (IG 10 %)

25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml oder 300 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Typ I-Glas) mit Gummistopfen (Bromobutylgummi).

Durchstechflasche mit rekombinanter humaner Hyaluronidase (rHuPH20)

1,25 ml, 2,5 ml, 5 ml, 10 ml oder 15 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Typ I-Glas) mit Gummistopfen (Chlorobutylgummi).

Packungsgröße:

1 Durchstechflasche mit IG 10 % und 1 Durchstechflasche mit rekombinanter humaner Hyaluronidase in einer Dual-Flaschen-Einheit.

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 Verwendung auf Zimmertemperatur erwärmt werden. IG 10 % ist eine klare oder leicht opaleszente farblose bis gelbliche Lösung. Die rekombinante humane Hyaluronidase ist eine klare farblose Lösung. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, nicht verwenden.

Nicht schütteln.

Die beiden Komponenten von HyQvia vor der Verabreichung nicht mischen.

Zur Entnahme der rekombinanten humanen Hyaluronidase aus der Durchstechflasche keine belüfteten Systeme verwenden.

Die Vorbereitung und Verabreichung von HyQvia hat unter aseptischen Bedingungen zu erfolgen. Sollten jeweils mehr als eine Durchstechflasche des Arzneimittels, IG 10 % oder rekombinante humane Hyaluronidase benötigt werden, um die für die Infusion erforderliche Dosis zu erreichen, sollten die IG 10 % und/oder die rekombinante humane Hyaluronidase vor der Verabreichung getrennt voneinander in geeigneten Lösungsbehältern vorbereitet werden. Der Inhalt nicht zur Gänze aufgebrauchter Durchstechflaschen ist zu verwerfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
A-1221 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/840/001 2,5 g/25 ml
EU/1/13/840/002 5 g/50 ml
EU/1/13/840/003 10 g/100 ml
EU/1/13/840/004 20 g/200 ml
EU/1/13/840/005 30 g/300 ml

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erstzulassung: 16. Mai 2013

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt