

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Hizentra®, 200 mg/ml Lösung zur subkutanen Injektion

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Normales Immunglobulin vom Menschen (SClg)

Ein ml enthält:  
Plasmaprotein vom Menschen 200 mg  
(Reinheit von mindestens 98 % IgG)

Jede Durchstechflasche mit 5 ml Lösung enthält: 1 g Plasmaprotein vom Menschen  
Jede Durchstechflasche mit 10 ml Lösung enthält: 2 g Plasmaprotein vom Menschen  
Jede Durchstechflasche mit 20 ml Lösung enthält: 4 g Plasmaprotein vom Menschen  
Jede Durchstechflasche mit 50 ml Lösung enthält: 10 g Plasmaprotein vom Menschen

Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte):

IgG<sub>1</sub> 62–74 %  
IgG<sub>2</sub> 22–34 %  
IgG<sub>3</sub> 2–5 %  
IgG<sub>4</sub> 1–3 %

Der IgA-Gehalt beträgt max. 50 Mikrogramm/ml.

Hergestellt aus dem Plasma menschlicher Spender.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Hizentra enthält circa 250 mmol/L (Varianzbereich: 210 bis 290) L-Prolin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung zur subkutanen Injektion.

Die Lösung ist klar und schwach gelb oder hellbraun.

Hizentra hat eine Osmolalität von etwa 380 mOsmol/kg.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Substitutionstherapie bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0–18 Jahre) mit primärer Immundefizienz wie z. B.:

- kongenitale Agammaglobulinämie und Hypogammaglobulinämie
- allgemeine variable Immunmangelkrankheiten
- schwere kombinierte Immunmangelkrankheiten
- IgG-Subklassenmangel mit rezidivierenden Infektionen

Substitutionstherapie bei Myelom oder chronischer lymphatischer Leukämie mit schwerer sekundärer Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden Infektionen.

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Die Behandlung ist durch medizinisches Fachpersonal einzuleiten und anfangs zu überwachen, das in der Behandlung von Antikörpermangelkrankungen erfahren ist.

**Dosierung****Erwachsene und Kinder (0–18 Jahre)**

Die Dosis muss gegebenenfalls individuell für jeden Patienten anhand der pharmakokinetischen Parameter und des klinischen Verlaufes sowie der Serum-IgG-Talspiegel angepasst werden. Die folgenden Dosisingaben gelten als Empfehlung.

Die Dosierung bei subkutaner Anwendung sollte zu einem gleichmäßigen IgG-Plasmaspiegel führen. Eine Initialdosis von mindestens 0,2 bis 0,5 g/kg (1,0 bis 2,5 ml/kg) Körpergewicht kann erforderlich sein. Diese muss möglicherweise über mehrere Tage aufgeteilt werden. Sobald der IgG-Spiegel im Fließgleichgewicht (Steady-State) ist, werden Erhaltungsdosen in wiederholten Intervallen verabreicht, um eine monatliche Gesamtdosis im Bereich von 0,4 bis 0,8 g/kg (2,0 bis 4,0 ml/kg) Körpergewicht zu erreichen.

Die Talspiegel sollten gemessen und unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufes des Patienten beurteilt werden. Abhängig vom klinischen Verlauf (z. B. Infektionsrate) sollte eine Anpassung der Dosis und/oder der Dosierungsintervalle in Betracht gezogen werden, um höhere Talspiegel zu erreichen.

Da die Dosierung nach Körpergewicht angegeben und an den klinischen Verlauf der oben genannten Erkrankungen angepasst wird, weicht die Dosierung für pädiatrische Patienten nicht von der für Erwachsene ab.

Hizentra wurde bei 33 pädiatrischen Patienten (21 Kindern [3 bis 11 Jahre] und 12 Jugendlichen [12 bis 16 Jahre]) mit primärer Immundefizienz (PID) evaluiert. Es gab keine Notwendigkeit für eine pädiatrispezifische Dosierung, um die gewünschten Serum-IgG-Werte zu erreichen.

**Anwendung bei älteren Patienten**

Da die Dosierung nach Körpergewicht angegeben und an den klinischen Verlauf der oben genannten Erkrankungen angepasst wird, ist die empfohlene Dosis für ältere Patienten nicht anders als die für Erwachsene.

**Art der Anwendung****Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels**

Das Arzneimittel ist subkutan zu verabreichen. Hizentra kann an Stellen wie Bauch, Oberschenkel, Oberarm und lateraler Hüfte injiziert werden. Wenn hohe Dosen gegeben werden (> 25 ml), ist es ratsam, sie an mehreren Stellen zu verabreichen. Die empfohlene initiale Infusionsrate hängt von den individuellen Bedürfnissen des Patienten ab und sollte 15 ml pro Stunde und Stelle nicht überschreiten (siehe auch Abschnitt 4.4). Bei guter Verträglichkeit kann die Infusionsrate schrittweise auf bis zu 25 ml pro Stunde und Stelle gesteigert werden.

Die subkutane Immunglobulinapplikation kann mittels geeigneter, für die subkutane Applikation zugelassener Spritzenpumpen erfolgen.

Es können bis zu 4 Injektionsstellen gleichzeitig verwendet werden, vorausgesetzt, dass die maximale Infusionsrate für alle Stellen

in der Summe 50 ml/Stunde nicht übersteigt. Der Abstand zwischen den Injektionsstellen sollte mindestens 5 cm betragen.

Die subkutane Infusion für die Behandlung zu Hause ist von medizinischem Fachpersonal einzuleiten und anfangs zu überwachen, das in der Anleitung von Patienten in häuslicher Therapie erfahren ist. Der Patient oder eine Pflegekraft ist über die Infusionstechnik, das Führen eines Behandlungstagebuchs und die Maßnahmen aufzuklären, die im Falle von schweren unerwünschten Reaktionen zu ergreifen sind.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4). Patienten mit Hyperprolinämie Typ I oder II. Hizentra darf nicht intravasal injiziert werden.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Hizentra ist für die subkutane Anwendung bestimmt. Falls Hizentra versehentlich in ein Blutgefäß appliziert wurde, können Patienten einen Schock entwickeln.

Die empfohlene Infusionsgeschwindigkeit sollte, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, genau befolgt werden. Die Patienten sollen während der Infusion engmaschig überwacht und hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen sorgfältig beobachtet werden.

Bestimmte unerwünschte Reaktionen können häufiger bei Patienten auftreten, die erstmalig normales Immunglobulin vom Menschen erhalten, oder in seltenen Fällen, wenn das Präparat (normales Immunglobulin vom Menschen) gewechselt wurde oder die Behandlung für mehr als acht Wochen unterbrochen wurde.

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

- keine Überempfindlichkeit gegenüber normalem Immunglobulin vom Menschen aufweisen, indem das Präparat zunächst langsam injiziert wird (siehe Abschnitt 4.2);
- während der gesamten Infusionszeit sorgfältig auf Symptome hin überwacht werden. Insbesondere Patienten, die noch nie normales Immunglobulin vom Menschen erhalten haben, Patienten, bei denen ein Präparatwechsel erfolgt ist, oder deren letzte Infusion lange Zeit zurückliegt, sollten während der ersten Infusion und eine Stunde danach überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen festzustellen. Alle anderen Patienten sind für die Dauer von mindestens 20 Minuten nach der Verabreichung zu beobachten.

Bei Verdacht auf eine allergische oder anaphylaktische Reaktion ist die Injektion sofort abzubrechen. Im Falle eines Schocks sind die aktuellen medizinischen Standardmaßnahmen anzuwenden.

Überempfindlichkeit

Echte Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten. Sie können insbesondere bei Patienten mit Anti-IgA-Antikörpern auftreten, und bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit Vorsicht erfolgen. Patienten mit Anti-IgA-Antikörpern, bei denen die Behandlung mit subkutanen IgG-Präparaten die einzige Behandlungsmöglichkeit ist, sollten nur unter strenger ärztlicher Aufsicht auf Hizentra umgestellt werden.

Selten kann normales Immunglobulin vom Menschen einen Blutdruckabfall mit anaphylaktischen Reaktionen bewirken, selbst bei Patienten, die eine Behandlung mit normalem menschlichen Immunglobulin zuvor vertragen hatten.

Thromboembolie

Mit der Anwendung von Immunglobulinen wurden arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, tiefe Venenthrombose und Lungenembolie in Verbindung gebracht. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse (wie fortgeschrittenes Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus sowie Gefäßerkrankungen oder thrombotische Ereignisse in der Vorgeschichte, Patienten mit erworbenen oder hereditären Thrombophilien, Patienten mit längerer Immobilisierung, Patienten mit schwerer Hypovolämie, Patienten mit Erkrankungen, die die Blutviskosität erhöhen). Die Patienten sollten über erste Anzeichen thromboembolischer Ereignisse wie Kurzatmigkeit, Schmerzen und Schwellung einer Extremität, fokale neurologische Ausfälle sowie Schmerzen in der Brust informiert werden und dazu angehalten werden, sich unverzüglich an ihren Arzt zu wenden falls solche Symptome bei ihnen auftreten. Vor der Anwendung von Immunglobulinen ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Syndrom der aseptischen Meningitis (AMS)

In Zusammenhang mit der Anwendung von IVIG bzw. SCIG wurde über das Auftreten von AMS berichtet. Das Syndrom beginnt in der Regel einige Stunden bis 2 Tage nach der Immunglobulin-Behandlung und äußert sich durch die folgenden Anzeichen und Symptome: starke Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Benommenheit, Fieber, übermäßige Lichtempfindlichkeit, Übelkeit und Erbrechen. Patienten mit Anzeichen von AMS sollten einer gründlichen neurologischen Untersuchung einschließlich einer Untersuchung des Liquor cerebrospinalis unterzogen werden, um andere Ursachen einer Meningitis auszuschließen. Nach Beendigung der Immunglobulin-Behandlung verschwinden die Symptome meist innerhalb weniger Tage, ohne Folgeschäden zu hinterlassen.

Informationen zur Sicherheit in Bezug auf übertragbare Krankheitserreger

Standardmethoden zur Vermeidung von Infektionskrankheiten, die im Rahmen der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln auftreten können, umfassen die Auswahl der Spender, die Prüfung jeder einzelnen Spende und jedes Plasmapools auf spezifische Marker für Infektionen sowie die Einbeziehung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivie-

rung/Eliminierung von Viren. Trotz dieser Maßnahmen kann die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte Viren und andere Pathogene.

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam angesehen für umhüllte Viren wie z. B. HIV, HBV und HCV sowie für die nicht-umhüllten Viren wie HAV und Parvovirus B19.

Immunglobuline werden nicht in Zusammenhang gebracht mit Hepatitis A oder Parvovirus B19-Infektionen. Darüber hinaus wird angenommen, dass der Antikörpergehalt einen wichtigen Beitrag zur virologischen Sicherheit leistet.

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

Auswirkung auf serologische Untersuchungen

Nach der Injektion von Immunglobulinen kann der vorübergehende Anstieg der verschiedenen passiv übertragenen Antikörper im Blut des Patienten zu irreführenden positiven Testergebnissen bei serologischen Untersuchungen führen.

Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozyten-Antigene, wie z. B. A, B und D kann einige serologische Tests auf Erythrozyten-Alloantikörper (Coombs-Test) verfälschen.

Natriumgehalt

Hizentra ist nahezu natriumfrei.

Kinder und Jugendliche

Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen gelten die gleichen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen.

Ältere Patienten

Für die Anwendung bei älteren Patienten gelten die gleichen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**Impfungen mit abgeschwächten Virus-Lebend-Impfstoffen

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

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen können die gleichen Wechselwirkungen auftreten.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten können die gleichen Wechselwirkungen auftreten.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzt Daten aus prospektiven klinischen Studien zur Verwendung von normalem Immunglobulin vom Menschen bei Schwangeren vor. Die Verabreichung von Hizentra an schwangere Frauen sollte deshalb sorgfältig abgewogen werden. Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt erkennen, dass keine gesundheitsschädlichen Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft, den Fötus oder das Neugeborene zu erwarten sind.

Die Fortsetzung der Behandlung der schwangeren Frau gewährleistet die passive Immunität des Neugeborenen.

Stillzeit

Es liegen nur begrenzt Daten aus prospektiven klinischen Studien zur Verwendung von normalem Immunglobulin vom Menschen bei stillenden Müttern vor. Daher sollte Hizentra nur mit Vorsicht an stillende Mütter verabreicht werden. Klinische Erfahrungen mit Immunglobulinen zeigen jedoch, dass keine schädlichen Wirkungen auf Neugeborene zu erwarten sind. Immunglobuline werden in die Muttermilch ausgeschieden und können zur Übertragung schützender Antikörper auf das Neugeborene beitragen.

Fertilität

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

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

Hizentra hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unerwünschte Reaktionen wie Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Gelenkschmerzen, niedriger Blutdruck und leichte Schmerzen im unteren Rücken können gelegentlich auftreten.

In seltenen Fällen kann normales Immunglobulin vom Menschen einen plötzlichen Blutdruckabfall und in Einzelfällen einen anaphylaktischen Schock auslösen, selbst wenn Patienten keine Hypersensitivität bei früheren Gaben zeigten.

Lokale Reaktionen an den Infusionsstellen: Schwellung, Schmerzen, Rötung, Verhärtung, örtliche Hitze, Juckreiz, Hämatome oder Hautausschlag.

## Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in klinischen Studien zu Hizentra

Systemorganklasse (SOC, MedDRA)	Häufigkeit der UAW (Bevorzugter Begriff gemäß MedDRA)			
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Nasopharyngitis
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		Schwindel, Migräne, psychomotorische Hyperaktivität, Somnolenz
Herzerkrankungen				Tachykardie
Gefäßerkrankungen				Hämatom, Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Erbrechen	Abdominelles Unwohlsein, Bauchblähung, Bauchschmerzen, Schmerzen im Unterbauch, Schmerzen im Oberbauch, Durchfall, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Juckreiz	Kontaktdermatitis, Erythem, Hautausschlag, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Muskelschwäche, Schmerzen im Bewegungsapparat, Myalgie, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Hämaturie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektions/Infusionsstelle		Müdigkeit, Schmerzen	Schmerzen im Brustraum, Schüttelfrost, Kältegefühl, Unterkühlung, grippeähnliche Symptome, Unwohlsein, Fieber
Untersuchungen				erhöhte Aldolase, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut, erhöhter Blutlaktatdehydrogenasespiegel, erhöhter Blutdruck, erhöhte Körpertemperatur, Gewichtsverlust
Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen				Kontusion

Informationen zur Sicherheit in Bezug auf übertragbare Krankheitserreger siehe Abschnitt 4.4.

#### Tabellarische Liste der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) wurden in einer Phase-I-Studie mit gesunden Probanden (N = 28) und zwei Phase-III-Studien bei Patienten mit primärer Immundefizienz (n = 100) mit Hizentra erhoben. Die UAW, die in diesen drei klinischen Studien gemeldet wurden, sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit zusammengefasst und kategorisiert. Die Häufigkeit je Infusion wurde anhand der folgenden Kriterien beurteilt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) und selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000).

Neben den oben aufgeführten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) wurden nach der Zulassung von Hizentra die folgenden Nebenwirkungen beobachtet:

Erkrankungen des Immunsystems: anaphylaktische Reaktionen

Erkrankungen des Nervensystems: Syndrom der aseptischen Meningitis (AMS), Tremor, Brennen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ulkus an der Infusionsstelle

Gefäßerkrankungen: Thromboembolie

Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt (ist anhand der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### Kinder und Jugendliche

Bei der Anwendung von Hizentra bei Kindern und Jugendlichen können die gleichen Nebenwirkungen auftreten. Siehe dazu auch Abschnitt 4.4 für Einzelheiten zu den Risikofaktoren und Empfehlungen für die Überwachung.

#### Ältere Patienten

Bei der Anwendung von Hizentra bei älteren Patienten können die gleichen Nebenwirkungen auftreten. Begrenzte Daten aus klinischen Prüfungen zeigen keinen Unterschied im Sicherheitsprofil bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten.

Nebenwirkungen, die nach der Zulassung von Hizentra gemeldet wurden, zeigen, dass das Sicherheitsprofil bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, ähnlich ist wie bei jüngeren Patienten.

Siehe dazu auch Abschnitt 4.4 für Einzelheiten zu den Risikofaktoren und Empfehlungen für die Überwachung.

#### 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-Str. 51-59, 63225 Langen, Telefon: +49 6103 770, Telefax: +49 6103 77 1234, Webseite: www.pei.de anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Folgen von Überdosierung sind nicht bekannt.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: ImmunsERA und Immunglobuline: Immunglobuline, normal, vom Menschen, für extravasculäre Anwendung, ATC-Code: J06BA01.

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

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält die IgG-Antikörper, wie sie in der gesunden Bevölkerung vorhanden sind. Es wird üblicherweise aus gemischtem Plasma von mindestens 1.000 Spendern hergestellt. Die IgG-Subklassenverteilung entspricht nahezu der des natürlichen menschlichen Plasmas. Ausreichende Dosen dieses Arzneimittels können bei krankhaft niedrigen Immunglobulin-G-Spiegeln den normalen Wert wiederherstellen.

In der europäischen Studie wurden insgesamt 51 Patienten mit primärer Immundefizienz im Alter zwischen 3 und 60 Jahren für bis zu 41 Wochen mit Hizentra behandelt. Die mittlere Dosis pro Woche betrug 0,12 g/kg Körpergewicht. Während der gesamten Behandlungsdauer wurden dabei stabile IgG-Talspiegel mit mittleren Konzentrationen von 7,99 bis 8,25 g/l erreicht. Die Patienten erhielten insgesamt 1.831 wöchentliche Hizentra-Infusionen.

In der US-Studie wurden insgesamt 49 Patienten mit primärer Immundefizienz im Alter zwischen 5 und 72 Jahren für bis zu 15 Monate mit Hizentra behandelt. Die mittlere Dosis, die pro Woche verabreicht wurde, betrug 0,23 g/kg Körpergewicht. Anhaltende IgG-Talspiegel mit einer mittleren Konzentration von 12,53 g/l wurden dabei während der gesamten Behandlungsdauer erreicht. Die Patienten erhielten insgesamt 2.264 wöchentliche Hizentra-Infusionen.

Bei Patienten, die im Rahmen der klinischen Studien Hizentra erhielten, wurden im festgelegten Beobachtungszeitraum keine schweren bakteriellen Infektionen gemeldet.

**Kinder und Jugendliche**

Es wurden keine Unterschiede im Hinblick auf die pharmakodynamischen Eigenschaften zwischen der Anwendung bei Erwachsenen und der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen festgestellt.

**Ältere Patienten**

Es wurden keine Unterschiede im Hinblick auf die pharmakodynamischen Eigenschaften zwischen der Anwendung bei Erwachsenen und der Anwendung bei älteren Patienten festgestellt.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Bei subkutaner Verabreichung von Hizentra werden Spitzenwerte im Blutplasma des Empfängers nach ca. zwei Tagen erreicht.

In einer klinischen Studie mit Hizentra (n = 46) erreichten die Patienten stabile Talspiegel (Median 8,1 g/l) über einen Zeitraum von 29 Wochen, als sie wöchentliche

mediane Dosen von 0,06 bis 0,24 g/kg Körpergewicht erhielten.

Simulationen durch empirische pharmakokinetische Populationsmodelle weisen darauf hin, dass vergleichbare IgG-Expositionsniveaus ( $AUC_{0-14\text{Tage}}$ ,  $C_{\text{min}, 14\text{Tage}}$ ) erhalten werden können, wenn Hizentra während der Erhaltungstherapie alle zwei Wochen mit der doppelten Wochendosis subkutan verabreicht wird.

Diese Simulationen weisen weiter darauf hin, dass vergleichbare Serum-IgG-Talspiegel erreicht werden können, wenn die wöchentliche Erhaltungsdosis von Hizentra häufiger als einmal pro Woche in anteiligen Mengen verabreicht wird (z. B. zweimal wöchentlich, dreimal wöchentlich, fünfmal wöchentlich oder täglich).

Die Simulation von 2–3 ausgelassenen Tagesdosen resultierte in einer medianen Abnahme der Serum-IgG-Werte von  $\leq 4\%$  gegenüber einer durchgängigen täglichen Verabreichung. Das mediane Konzentrationsprofil erholte sich innerhalb von 2 bis 3 Tagen, wenn bei Wiederaufnahme der täglichen Anwendung die ausgelassenen Dosen nachgeholt wurden. Wurden die ausgelassenen Dosen bei Wiederaufnahme der täglichen Anwendung nicht nachgeholt, dauerte es bis zu 5–6 Wochen, bis die IgG-Talspiegel wieder den Steady-State erreichten.

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

**Kinder und Jugendliche**

In den Studien wurden keine Unterschiede bei den pharmakokinetischen Parametern zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten beobachtet.

**Ältere Patienten**

In den Studien wurden keine Unterschiede bei den pharmakokinetischen Parametern zwischen erwachsenen und älteren Patienten beobachtet.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Immunglobuline sind ein normaler Bestandteil des menschlichen Körpers. L-Prolin ist eine physiologische, nicht-essentielle Aminosäure.

Die Sicherheit von Hizentra wurde in mehreren präklinischen Studien untersucht, wobei insbesondere der Hilfsstoff L-Prolin berücksichtigt wurde. Basierend auf Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

L-Prolin  
Polysorbat 80  
Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

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

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate.

Sobald eine Durchstechflasche geöffnet wurde, ist die Lösung sofort zu verbrauchen.

**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**

5, 10 oder 20 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) und 50 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Typ-II-Glas), mit einem Stopfen (Halobutyl), einer Kappe (Aluminiumbördelverschluss) und einer Flip-off-Scheibe (Kunststoff).

Packungsgrößen mit 1, 10 oder 20 Durchstechflaschen:

1 g/5 ml  
2 g/10 ml  
4 g/20 ml  
10 g/50 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Hizentra wird als gebrauchsfertige Lösung in Durchstechflaschen geliefert, die für die einmalige Anwendung bestimmt sind. Da die Lösung kein Konservierungsmittel enthält, sollte Hizentra baldmöglichst nach Öffnen der Durchstechflasche verbraucht/zur Infusion verwendet werden.

Das Arzneimittel sollte vor der Anwendung Raumtemperatur oder Körpertemperatur erreicht haben.

Die Lösung sollte klar und schwach gelb oder hellbraun sein.

Lösungen mit Trübungen oder Niederschlägen sind nicht zu verwenden.

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

CSL Behring GmbH  
Emil-von-Behring-Straße 76  
D-35041 Marburg  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/11/687/001  
EU/1/11/687/002  
EU/1/11/687/003  
EU/1/11/687/004  
EU/1/11/687/005  
EU/1/11/687/006  
EU/1/11/687/010  
EU/1/11/687/011  
EU/1/11/687/012  
EU/1/11/687/013  
EU/1/11/687/014

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
14. April 2011

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2016

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt