

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Privigen 100 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)*

Ein Milliliter enthält:

Normales Immunglobulin vom Menschen 100 mg
(Reinheit von mindestens 98 % IgG)

Jede Durchstechflasche mit 25 ml Lösung enthält: 2,5 g normales Immunglobulin vom Menschen

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

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

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

Jede Durchstechflasche mit 400 ml Lösung enthält: 40 g normales Immunglobulin vom Menschen

Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte):

IgG₁ 67,8 %

IgG₂ 28,7 %

IgG₃ 2,3 %

IgG₄ 1,2 %

Der IgA-Gehalt beträgt maximal 25 Mikrogramm/ml.

* Hergestellt aus dem Plasma menschlicher Spender.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Privigen enthält etwa 250 mmol/l (Bereich: 210 bis 290) L-Prolin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Die Lösung ist klar oder leicht opaleszierend und farblos bis leicht gelblich. Privigen ist isotonisch und hat eine Osmolalität von ungefähr 320 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

- Primären Immunmangelsyndromen (PID) mit eingeschränkter Antikörperbildung (siehe Abschnitt 4.4).
- Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach erfolgloser Antibiotikaphylaxe.
- Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen bei Patienten mit multiplem Myelom in der Plateauphase, die nicht auf eine Pneumokokkenimpfung angesprochen haben.

- Hypogammaglobulinämie bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzellentransplantation (HSCT).
- Angeborenem AIDS mit rezidivierenden bakteriellen Infektionen.

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

- Primärer Immunthrombozytopenie (ITP) bei hohem Blutungsrisiko oder zur Korrektur der Thrombozytenzahlen vor Operationen.
- Guillain-Barré-Syndrom.
- Kawasaki-Syndrom.
- Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP). Es liegen nur begrenzte Erfahrungen über die Anwendung intravenöser Immunglobuline bei Kindern mit CIDP vor.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Dosierung und Verabreichungsschema sind von der Indikation abhängig.

Bei der Substitutionstherapie muss die Dosis abhängig von Pharmakokinetik und klinischem Ansprechen für jeden Patienten individuell bestimmt werden. Die folgenden Verabreichungsschemata sollen als Richtlinien dienen.

Substitutionstherapie bei primären Immunmangelsyndromen (PID)

Das Verabreichungsschema sollte einen IgG-Talspiegel (vor der nächsten Infusion bestimmt) von mindestens 5 bis 6 g/l ergeben. Nach Behandlungsbeginn werden drei bis sechs Monate benötigt, um ein Gleichgewicht (Steady-State) einzustellen. Die empfohlene Anfangsdosis besteht in der einmaligen Gabe von 0,4 bis 0,8 g/kg Körpergewicht (KG), gefolgt von mindestens 0,2 g/kg KG alle 3 bis 4 Wochen.

Um einen Talspiegel von 5 bis 6 g/l zu erreichen, ist eine Dosis im Bereich von 0,2 bis 0,8 g/kg KG/Monat erforderlich. Nach Erreichen des Steady-State beträgt das Dosisintervall 3 bis 4 Wochen.

Die Talspiegel sollten bestimmt und in Verbindung mit dem klinischen Ansprechen des Patienten beurteilt werden. Je nach klinischem Ansprechen (z.B. Infektionsrate) kann eine Anpassung der Dosis und/oder des Dosisintervalls erwogen werden, um höhere Talspiegel zu erreichen.

Hypogammaglobulinämie und rezidivierende bakterielle Infektionen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach erfolgloser Antibiotikaphylaxe; Hypogammaglobulinämie und rezidivierende bakterielle Infektionen bei Patienten mit multiplem Myelom in der Plateauphase, die nicht auf eine Pneumokokkenimpfung angesprochen haben; angeborenes AIDS mit rezidivierenden bakteriellen Infektionen

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

Hypogammaglobulinämie bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzellentransplantation (HSCT)

Die empfohlene Dosis beträgt 0,2 bis 0,4 g/kg KG alle 3 bis 4 Wochen. Die Talspiegel sollten über 5 g/l gehalten werden.

Primäre Immunthrombozytopenie (ITP)

Es gibt zwei alternative Behandlungsschemata:

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

Guillain-Barré-Syndrom

0,4 g/kg KG/Tag über 5 Tage.

Kawasaki-Syndrom

Es sollten 1,6 bis 2,0 g/kg KG in geteilten Dosen über 2 bis 5 Tage oder 2,0 g/kg KG als Einzeldosis verabreicht werden.

Die Patienten sollten begleitend Acetylsalicylsäure erhalten.

Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2 g/kg Körpergewicht, verteilt über 2 bis 5 aufeinander folgende Tage, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 1 g/kg Körpergewicht über 1 bis 2 aufeinander folgende Tage alle 3 Wochen.

Die Tabelle auf Seite 2 bietet einen Überblick über die Dosierungsempfehlungen.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Normales Immunglobulin vom Menschen wird als intravenöse Infusion mit einer initialen Infusionsgeschwindigkeit von 0,3 ml/kg KG/h über etwa 30 Minuten verabreicht. Bei guter Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.4) kann die Verabreichungsgeschwindigkeit schrittweise auf maximal 4,8 ml/kg KG/h erhöht werden.

Bei Patienten mit primären Immunmangelsyndromen (PID), die die Infusionsrate von 4,8 ml/kg KG/h gut vertragen haben, kann die Rate schrittweise weiter bis zu maximal 7,2 ml/kg KG/h erhöht werden.

Falls vor der Infusion eine Verdünnung erwünscht ist, kann Privigen mit einer 5%igen Glukoselösung auf eine Endkonzentration von 50 mg/ml (5 %) verdünnt werden. Die Anleitung finden Sie in Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe auch Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline vom Menschen, insbesondere bei Patienten mit Antikörpern gegen IgA. Patienten mit Hyperprolinämie.

Anwendungsgebiet	Dosis	Häufigkeit der Injektionen
Substitutionstherapie bei primärem Immundefekt (PID)	Anfangsdosis: 0,4–0,8 g/kg KG anschließend: 0,2–0,8 g/kg KG	alle 3 bis 4 Wochen, um IgG-Talspiegel von mindestens 5–6 g/l zu erreichen
Substitutionstherapie bei sekundärem Immundefekt	0,2–0,4 g/kg KG	alle 3 bis 4 Wochen, um IgG-Talspiegel von mindestens 5–6 g/l zu erreichen
bei angeborenem AIDS	0,2–0,4 g/kg KG	alle 3 bis 4 Wochen
Hypogammaglobulinämie (< 4 g/l) bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzellentransplantation	0,2–0,4 g/kg KG	alle 3 bis 4 Wochen, um IgG-Talspiegel über 5 g/l zu erreichen
Immunmodulation bei primärer Immunthrombozytopenie (ITP)	0,8–1 g/kg KG oder 0,4 g/kg KG/Tag	an Tag 1, kann innerhalb von 3 Tagen einmal wiederholt werden über 2 bis 5 Tage
bei Guillain-Barré-Syndrom	0,4 g/kg KG/Tag	über 5 Tage
bei Kawasaki-Syndrom	1,6–2 g/kg KG oder 2 g/kg KG	in geteilten Dosen über 2 bis 5 Tage zusammen mit Acetylsalicylsäure als Einzeldosis zusammen mit Acetylsalicylsäure
Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)*	Anfangsdosis: 2 g/kg KG Erhaltungsdosis 1 g/kg KG	in geteilten Dosen über 2 bis 5 Tage alle 3 Wochen über 1 bis 2 Tage

* Die Dosis basiert auf der Dosierung, die in der mit Privigen durchgeführten klinischen Studie verwendet wurde. Die Dauer der Behandlung über 24 Wochen hinaus sollte im Ermessen des Arztes liegen und auf dem Ansprechen des Patienten und dessen langfristigem Ansprechen auf die Erhaltungstherapie basieren. Die Dosierung und Intervalle sind möglicherweise dem individuellen Krankheitsverlauf entsprechend anzupassen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bestimmte schwere unerwünschte Wirkungen können von der Infusionsgeschwindigkeit abhängen. Die unter Abschnitt 4.2 empfohlene Infusionsgeschwindigkeit ist genau zu befolgen. Die Patienten müssen über den gesamten Zeitraum der Infusion engmaschig überwacht und sorgfältig auf Symptome hin beobachtet werden.

Bestimmte unerwünschte Wirkungen können in den folgenden Situationen häufiger auftreten:

- bei hoher Infusionsgeschwindigkeit,
- bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie oder Agammaglobulinämie mit oder ohne IgA-Mangel,
- bei Patienten, die zum ersten Mal normales Immunglobulin vom Menschen erhalten, oder in seltenen Fällen, wenn das Präparat gewechselt wird oder wenn die vorherige Infusion lange Zeit zurückliegt.

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

- nicht für normales Immunglobulin vom Menschen sensibilisiert sind, indem das Präparat zunächst sehr langsam infundiert wird (0,3 ml/kg KG/h),
- über den gesamten Infusionszeitraum hinweg sorgfältig im Hinblick auf mögliche Symptome überwacht werden. Insbesondere sollten Patienten, die normales Immunglobulin vom Menschen zum ersten Mal erhalten, bei Präparatewechsel,

oder nach einer längeren Therapieunterbrechung, für die Dauer der Erstinfusion und während der ersten Stunde nach der Erstinfusion überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen zu bemerken. Alle übrigen Patienten sollten nach der Verabreichung mindestens 20 Minuten überwacht werden.

Bei Auftreten von Nebenwirkungen muss entweder die Infusionsgeschwindigkeit reduziert oder die Infusion gestoppt werden. Die erforderliche Behandlung ist von Art und Schweregrad der Nebenwirkungen abhängig.

Bei Schocksymptomen ist die standardmäßige medizinische Schockbehandlung einzuleiten.

Bei allen Patienten erfordert die Verabreichung von IVIg:

- ausreichende Hydrierung vor Beginn der IVIg-Infusion
- Überwachung der Diurese
- Überwachung der Kreatinin-Serumspiegel
- Vermeidung der gleichzeitigen Anwendung von Schleifendiuretika

Bei Patienten, die unter Diabetes mellitus leiden und eine niedrigere Konzentration von Privigen benötigen, muss die im empfohlenen Verdünnungsmittel vorhandene Glukose berücksichtigt werden.

Überempfindlichkeit

Echte Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten. Sie können bei Patienten mit Anti-IgA-Antikörpern auftreten.

IVIg ist nicht angezeigt bei Patienten mit selektivem IgA-Mangel, wenn dieser die einzige zu berücksichtigende Anomalie ist.

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

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. Es sind Einzelfälle von Hämolyse-bedingter Nierenfunktionsstörung/Niereninsuffizienz oder disseminierter intravasaler Gerinnung und Tod aufgetreten.

Die Entwicklung einer Hämolyse ist mit folgenden Risikofaktoren assoziiert: hohe Dosen, verabreicht als Einzeldosis oder in Teildosen über mehrere Tage verteilt; andere Blutgruppe als Gruppe 0; zugrundeliegende Entzündung. Da diese Fälle häufig gemeldet wurden bei Patienten mit einer anderen Blutgruppe als Gruppe 0, die hohe Dosen aufgrund anderer Indikationen als PID erhalten, wird erhöhte Aufmerksamkeit empfohlen. Bei Patienten, die eine Substitutionstherapie wegen PID erhielten, wurde nur selten eine Hämolyse beobachtet.

IVIg-Empfänger sollten auf klinische Zeichen und Symptome von Hämolyse überwacht werden. Wenn Zeichen und/oder Symptome einer Hämolyse während oder nach einer IVIg-Infusion auftreten, sollte der behandelnde Arzt in Betracht ziehen, die IVIg-Therapie zu unterbrechen (siehe auch Abschnitt 4.8).

Aseptisches Meningitisyndrom (AMS)

In Verbindung mit einer IVIg-Behandlung wurde über das Auftreten eines aseptischen Meningitisyndroms berichtet.

Das Absetzen der IVIg-Therapie führte innerhalb einiger Tage zur Remission des AMS ohne Folgeerscheinungen. Das Syndrom beginnt in der Regel wenige Stunden bis 2 Tage nach der Behandlung mit IVIg. Liquoruntersuchungen sind häufig positiv und zeigen eine Pleozytose von bis zu mehreren 1000 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.

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 ausgeprägten Einstrom von Immunglobulinen verursacht wird. Bei der Verordnung und Infusion von IVIg an adipöse 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 vererbter Thrombophilie, Patienten mit längerfristiger Immobilisierung, Patienten mit ausgeprägter Hypovolämie, Patienten mit Erkrankungen, die die Blutviskosität erhöhen) ist Vorsicht geboten.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für thromboembolische Nebenwirkungen sollten IVIg-Präparate möglichst langsam und in möglichst niedriger Dosis verabreicht werden.

Akute Niereninsuffizienz

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

Bei Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist zu erwägen, die IVIg-Therapie zu unterbrechen.

Obwohl die Berichte über Nierenfunktionsstörungen und akute Niereninsuffizienz viele der zugelassenen IVIg-Präparate mit verschiedenen sonstigen Bestandteilen wie Saccharose, Glukose 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 sollte die Verwendung von IVIg-Präparaten erwogen werden, die keine Saccharose enthalten. Privigen enthält weder Saccharose noch Maltose oder Glukose. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine akute Niereninsuffizienz sollten IVIg-Präparate möglichst langsam und in möglichst niedriger Dosis verabreicht werden.

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

Ein nicht kardiogenes Lungenödem kann sehr selten während der Behandlung mit IVIg-Produkten, einschließlich Privigen, auftreten. TRALI ist gekennzeichnet durch schwere Atemnot, Lungenödem, Hypoxämie, normale linksventrikuläre Funktion und Fieber. Die Symptome treten typischerweise 1 bis 6 Stunden nach der Behandlung auf. Die Patienten sollten auf pulmonale Nebenwirkungen untersucht werden. TRALI kann mit Sauerstofftherapie und adäquater Beatmungstherapie behandelt werden.

Auswirkungen 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, D kann einige serologische Tests auf Erythrozyten-Antikörper verfälschen, z. B. den

direkten Antiglobulin-Test (DAT, Coombs-Test).

Übertragbare Krankheitserreger

Privigen wird aus menschlichem Plasma hergestellt. Standardmaßnahmen 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 Inaktivierung/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. Human-Immunschwäche-Virus (HIV), Hepatitis -B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV) und für die nicht umhüllten Viren wie Hepatitis-A-Virus (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 Privigen an Patienten den Namen und die Chargennummer des Arzneimittels zu dokumentieren, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Arzneimittelcharge herstellen zu können.

Natriumgehalt

Privigen ist nahezu natriumfrei.

Kinder und Jugendliche

Obwohl nur begrenzte Daten verfügbar sind, wird erwartet, dass die gleichen Warnungen, Vorsichtsmaßnahmen und Risikofaktoren für Kinder und Jugendliche gelten. In Berichten seit der Markteinführung wird beobachtet, dass Indikationen für hohe IVIG-Dosen bei Kindern, insbesondere Kindern mit Kawasaki-Krankheit, im Vergleich zu anderen IVIG-Indikationen bei Kindern mit einer erhöhten Meldderate hämolytischer Reaktionen verbunden sind.

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 3 Monaten vor der Impfung mit Virus-Lebend-Impfstoffen eingehalten werden. Im Falle von Masern kann die Beeinträchtigung bis zu 1 Jahr anhalten. Deshalb sollten Patienten, die Masern-

impfungen erhalten, ihren Antikörperstatus prüfen lassen.

Kinder und Jugendliche

Obwohl nur begrenzte Daten verfügbar sind, wird erwartet, dass die für Erwachsene aufgeführten Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ebenfalls auftreten können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Bei experimentellen Tierstudien mit dem Bestandteil L-Prolin wurde keine direkte oder indirekte Toxizität festgestellt, die Einfluss auf die Schwangerschaft oder die embryonale oder fötale Entwicklung haben könnte.

Stillzeit

Immunglobuline werden in die Muttermilch ausgeschieden und können zum Schutz des Neugeborenen vor Erregern mit Eintrittspforte über die Schleimhäute 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

Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen können durch bestimmte Nebenwirkungen von Privigen 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

Nebenwirkungen wie Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindel, Fieber, Erbrechen, allergischen Reaktionen, Übelkeit, Arthralgien, niedriger Blutdruck und mittelstarke Rückenschmerzen können im Zusammenhang mit der intravenösen Gabe von menschlichem Immunglobulin, einschließlich Privigen, auftreten.

In seltenen Fällen kann normales Immunglobulin, einschließlich Privigen, vom Menschen einen plötzlichen Blutdruckabfall und in Einzelfällen einen anaphylaktischen Schock auslösen, und zwar auch dann, wenn der Patient bei einer früheren Verabreichung keine Überempfindlichkeit gezeigt hat.

Unter normalem Immunglobulin vom Menschen, einschließlich Privigen, wurden Fälle von reversibler aseptischer Meningitis und seltene Fälle von vorübergehenden kutanen Reaktionen beobachtet.

Reversible hämolytische Reaktionen unter einer immunmodulatorischen Behandlung wurden insbesondere bei Patienten mit anderen Blutgruppen als Blutgruppe 0 beobachtet. In seltenen Fällen kann sich nach IVIg-Behandlungen, einschließlich Privigen, mit hohen Dosen eine hämolytische Anämie entwickeln, die eine Transfusion erforderlich macht (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden ein Anstieg des Kreatinin-Serumspiegels und/oder eine akute Niereninsuffizienz beobachtet.

Sehr selten: Transfusionsabhängige akute Lungeninsuffizienz und thromboembolische Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie und tiefe Venenthrombosen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Es wurden fünf klinische Studien zu Privigen durchgeführt, zwei an Patienten mit PID, zwei an Patienten mit ITP und eine an Patienten mit CIDP. In der PID-Pilotstudie wurden 80 Patienten eingeschlossen und mit Privigen behandelt. Davon schlossen 72 die 12-monatige Therapie ab. In die Erweiterungsstudie zu PID wurden 55 Patienten aufgenommen und mit Privigen behandelt. Die zwei ITP-Studien schlossen jeweils 57 Patienten und die CIDP Studie 28 Patienten ein.

Die meisten in den fünf klinischen Studien beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren leichter bis mittelschwerer Natur.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die in den fünf Studien beschriebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, kategorisiert nach der MedDRA-Systemor-

ganklassifikation (SOC), bevorzugter Begriff (PT) und Häufigkeit. 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 ($< 1/10.000$). Für spontane Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung von Privigen auftraten, wird die Häufigkeit als unbekannt angegeben.

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die unerwünschten Wirkungen nach abnehmender Frequenz sortiert.

Siehe unten stehende Tabelle

Informationen zur Sicherheit in Bezug auf übertragbare Erreger und weitere Einzelheiten zu Risikofaktoren siehe Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien mit Privigen an pädiatrischen Patienten unterschied sich die Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen nicht von denen erwachsener

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Unerwünschte Arzneimittelwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Aseptische Meningitis	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie, Leukopenie, Hämolyse (einschließlich hämolytische Anämie), Anisozytose (einschließlich Mikrozytose)	Häufig
	Thrombozytose	Gelegentlich
	Thromboembolische Ereignisse	Unbekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Häufig
	Anaphylaktischer Schock	Unbekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen (einschließlich Sinus-Kopfschmerzen, Migräne, Beschwerden im Kopfbereich)	Sehr häufig
	Benommenheit (einschließlich Schwindel)	Häufig
	Somnolenz, Tremor, Dysästhesie	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Palpitationen (einschließlich Tachykardie)	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypertonie (Bluthochdruck, Belastungshochdruck, erhöhter diastolischer Blutdruck), Hautrötung mit Hitzegefühl (einschließlich hyperämisches Hitzegefühl, nächtliches Schwitzen), Hypotonie	Häufig
	Periphere Gefäßerkrankung (einschließlich Vaskulitis)	Gelegentlich
	Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz	Unbekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe (einschließlich Schmerzen im Brustraum, Beklemmungsgefühl in der Brust, Schmerzen beim Atmen)	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall	Sehr häufig
	Bauchschmerzen (einschließlich Schmerzen im Oberbauch, Magenbeschwerden, Schmerzen im Unterbauch, Druckempfindlichkeit des Bauchs)	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Hyperbilirubinämie (einschließlich erhöhtes konjugiertes Bilirubin, erhöhtes unkonjugiertes Bilirubin)	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hauterkrankungen (einschließlich Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria)	Sehr häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie (einschließlich Muskelspasmen, Steifheit des Bewegungsapparates, Schmerzen im Bewegungsapparat)	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie (erhöhter Serumkreatininspiegel)	Gelegentlich
	Akutes Nierenversagen	Unbekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen (einschließlich Rückenschmerzen, Gliederschmerzen, Gelenkschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen im Gesicht), Erhöhte Körpertemperatur (einschließlich Fieber, Schüttelfrost, Hyperthermie) grippeähnliche Symptome (einschließlich Nasopharyngitis, Influenza, Halsschmerzen, Bläschen im Hals, Engegefühl im Halsbereich)	Sehr häufig
	Müdigkeit, Schwäche (einschließlich muskuläre Schwäche), Schmerzen an der Injektionsstelle (Infusionsstelle)	Häufig
Untersuchungen	positiver direkter Coombs-Test (positiver Coombs-Test), erniedrigtes Hämoglobin (einschließlich erniedrigter Hämatokrit, erniedrigtes Haptoglobin), erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Blutlaktatdehydrogenase, erhöhte Aspartataminotransferase	Häufig

Patienten. In Berichten seit der Markteinführung wird beobachtet, dass der Anteil an auftretenden Hämolysefällen im Vergleich zu allen Fallberichten bei Kindern etwas höher als bei Erwachsenen ist. Siehe Abschnitt 4.4 für Einzelheiten zu Risikofaktoren und Überwachungsempfehlungen.

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

Eine Überdosierung kann zu Hypervolämie und Hyperviskosität führen, und zwar insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko wie älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsensibilisierendes Immunglobulin, human, unspezifisch, 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 auftretenden IgG-Antikörper. Es wird üblicherweise aus gepooltem Plasma von nicht weniger als 1.000 Spendern hergestellt. Die Verteilung der Immunglobulin-G-Subklassen entspricht nahezu der von nativem Humanplasma. Durch adäquate Dosierung dieses Arzneimittels lassen sich unphysiologisch niedrige Immunglobulin-G-Spiegel in den Normbereich anheben.

Der Wirkmechanismus bei anderen Indikationen als der Substitution wurde nicht vollständig aufgeklärt, jedoch spielen immunmodulierende Effekte eine Rolle.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Privigen wurde in 5 prospektiven, unverblindeten, einarmigen multizentrischen Studien beurteilt, die in Europa (ITP-, PID- und CIDP-Studien) und den USA (PID-Studie) durchgeführt wurden.

An der PID-Zulassungsstudie nahmen insgesamt 80 Patienten im Alter zwischen 3 und 69 Jahren teil. 19 Kinder (3 bis 11 Jahre), 12 Jugendliche (12 bis 16 Jahre) und 49 Erwachsene wurden 12 Monate lang mit Privigen behandelt. Es wurden 1038 Infusionen verabreicht, 272 (bei 16 Patienten) -nach dem 3-wöchigen Verabreichungsschema und 766 (bei 64 Patienten) nach dem 4-wöchigen Verabreichungsschema. Die medianen Dosen, die gemäß den 3-wö-

chigen und 4-wöchigen Behandlungsschemata verabreicht wurden, waren fast identisch (428,3 vs. 440,6 mg IgG/kg KG).

An der PID-Erweiterungsstudie nahmen insgesamt 55 Patienten im Alter zwischen 4 und 81 Jahren teil. 13 Kinder (3 bis 11 Jahre), 8 Jugendliche (12 bis 15 Jahre) und 34 Erwachsene wurden 29 Monate lang mit Privigen behandelt. Es wurden 771 Infusionen verabreicht und die mediane verabreichte Dosis betrug 492,3 mg IgG/kg Körpergewicht.

In der ITP-Zulassungsstudie wurden insgesamt 57 Patienten im Alter zwischen 15 und 69 Jahren mit 2 Infusionen Privigen behandelt (insgesamt 114 Infusionen). Die geplante Dosis von 1 g/kg KG pro Infusion wurde bei allen Patienten (Medianwert 2 g IgG/kg KG) genau eingehalten.

In der zweiten ITP Studie wurden 57 Patienten mit ITP (Ausgangswert der Thrombozytenzahlen $\leq 30 \times 10^9/l$) mit Privigen behandelt. Die Patienten waren zwischen 18 und 65 Jahre alt und erhielten 1 g/kg KG Privigen. An Tag 3 konnten die Patienten eine zweite Dosis von 1 g/kg KG bekommen. Für Patienten mit einer Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9/l$ an Tag 3 war diese zweite Dosis obligatorisch. Insgesamt erhöhte sich die Thrombozytenzahl bei 42 Patienten (74 %) mindestens einmal auf $\geq 50 \times 10^9/l$ innerhalb von 6 Tagen nach der ersten Infusion, was im erwarteten Bereich lag. Eine zweite Dosis, die Patienten mit einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$ nach der ersten Dosis gegeben wurde, erbrachte einen relevanten zusätzlichen Nutzen, indem im Vergleich zu einer Einzeldosis stärkere und länger anhaltende Erhöhungen der Thrombozytenzahlen erreicht wurden. Unter den Patienten mit Thrombozytenzahlen von $< 50 \times 10^9/l$ nach der ersten Dosis, zeigten 30 % ein Ansprechen mit einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$ nach der obligatorischen zweiten Dosis.

In der CIDP Studie, einer multizentrischen offenen Studie (PRIMA-Studie zur Auswirkung von Privigen auf Mobilität und Autonomie), wurden Patienten (die zuvor entweder IVIG erhalten haben oder nicht) mit einer Privigen-Anfangsdosis von 2 g/kg KG über 2–5 Tage behandelt, gefolgt von 6 Erhaltungsdosen von 1 g/kg KG über 1–2 Tage alle drei Wochen. Bei vorbehandelten Patienten wurde IVIG bis zu einer bestätigten Verschlechterung vor Beginn der Behandlung mit Privigen abgesetzt. Auf der angepassten 10-Punkte-INCAT-Skala (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) wurde eine Verbesserung von mindestens

1 Punkt im Vergleich zum Ausgangswert bis Woche 25 der Behandlung bei 17 von 28 Patienten beobachtet. Die INCAT-Ansprechrates betrug 60,7 % (95 % Konfidenzintervall [42,41, 76,4]). 9 Patienten sprachen nach Erhalt der ersten Induktionsdosis an, 16 Patienten sprachen bis Woche 10 an.

Die Muskelkraft, gemessen durch den MRC-Wert (Medical Research Council), verbesserte sich bei allen Patienten um 6,9 Punkte (95 % Konfidenzintervall [4,11, 9,75]), bei zuvor behandelten Patienten um 6,1 Punkte (95 % Konfidenzintervall [2,72, 9,44]) und bei unbehandelten Patienten um 7,7 Punkte (95 % Konfidenzintervall [2,89, 12,44]). Die MRC-Responder-Rate, eine Steigerung von mindestens 3 Punkten, betrug 84,8 % und war bei zuvor behandelten (81,5 % [58,95, 100,00]) und unbehandelten (86,7 % [69,46, 100,00]) Patienten ähnlich.

Bei Patienten, die als INCAT-Non-Responder definiert waren, verbesserte sich die Muskelkraft um 5,5 Punkte (95 % Konfidenzintervall [0,6, 10,2]) im Vergleich zu INCAT-Respondern (7,4 Punkte (95 % Konfidenzintervall [4,0, 11,7])).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Unterschiede bei den pharmakodynamischen Eigenschaften zwischen erwachsenen und pädiatrischen Studienpatienten festgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Es wird relativ schnell zwischen dem Plasma und der extravasalen Flüssigkeit verteilt, wobei nach etwa 3–5 Tagen das Gleichgewicht zwischen dem intra- und dem extravasalen Kompartiment erreicht wird.

Elimination

Die pharmakokinetischen Parameter von Privigen wurden in einer klinischen Studie an PID-Patienten bestimmt (siehe Abschnitt 5.1). An der pharmakokinetischen Beurteilung nahmen 25 Patienten (Alter 13 bis 69 Jahre) teil. In dieser Studie betrug die mediane Halbwertszeit von Privigen bei Patienten mit PID 36,6 Tage. Eine zusätzliche klinische Studie wurde mit dreizehn PID-Patienten (Alter 3–65 Jahre) durchgeführt. In dieser Studie betrug die mediane Halbwertszeit von Privigen 31,1 Tage (siehe Tabelle unten). Die Halbwertszeit kann von Patient zu Patient variieren und zwar insbesondere bei solchen mit PID.

Pharmakokinetische Parameter von Privigen bei PID-Patienten

Parameter	Pivotstudie (N = 25) ZLB03_002CR Median (Spanne)	Verlängerungsstudie (N = 13) ZLB05_006CR Median (Spanne)
C _{max} (Spitzenwert, g/l)	23,4 (10,4–34,6)	26,3 (20,9–32,9)
C _{min} (Talspiegel, g/l)	10,2 (5,8–14,7)	12,3 (10,4–18,8) (3-wöchiger Plan) 9,4 (7,3–13,2) (4-wöchiger Plan)
t _{1/2} (Tage)	36,6 (20,6–96,6)	31,1 (14,6–43,6)

C_{max}, maximale Serumkonzentration; C_{min}, minimale Serumkonzentration (Talspiegel); t_{1/2}, Eliminationshalbwertszeit

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

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Unterschiede bei den pharmakokinetischen Eigenschaften zwischen erwachsenen und pädiatrischen Studienpatienten mit PID festgestellt. Es liegen keine Daten über pharmakokinetische Eigenschaften bei pädiatrischen Patienten mit CIDP vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Die Sicherheit von Privigen wurde in mehreren präklinischen Studien untersucht, wobei insbesondere der Hilfsstoff L-Prolin berücksichtigt wurde. Einige veröffentlichte Studien zur Hyperprolinämie zeigten, dass die langfristige Anwendung von L-Prolin in hohen Dosen bei sehr jungen Ratten Auswirkungen auf die Entwicklung des Gehirns hatte. Dagegen wurde in Studien, in denen die Dosierung so gewählt wurde, dass sie die klinische Indikation von Privigen widerspiegelte, kein Einfluss auf die Entwicklung des Gehirns beobachtet. 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
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln, Lösungs- oder Verdünnungsmitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Stabilität nach erstmaligem Öffnen:

Nach Einstechen in die Durchstechflasche soll der Inhalt sofort verwendet werden. Da die Lösung kein Konservierungsmittel enthält, soll Privigen sofort infundiert werden.

Stabilität nach Rekonstitution:

Falls das Produkt auf niedrigere Konzentrationen verdünnt wird (siehe Abschnitt 6.6), ist der sofortige Gebrauch nach der Verdünnung zu empfehlen. Die Anbruchstabilität von Privigen wurde nach einer Verdünnung mit einer 5%igen Glukoselösung auf eine Endkonzentration von 50 mg/ml (5%) für 10 Tage bei 30 °C gezeigt; der Aspekt der mikrobiellen Kontamination wurde jedoch nicht untersucht.

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 dem ersten Öffnen des Arzneimittels und nach dessen Verdünnung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

25 ml Lösung in einer einzelnen Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Stopfen (Elastomer) Kunststoffkappe mit Aluminiumbördelverschluss, Etikett mit integrierter Aufhängung.

50 oder 100 ml Lösung in einer einzelnen Durchstechflasche (Typ-I- oder Typ-II-Glas) mit Stopfen (Elastomer), Kunststoffkappe mit Aluminiumbördelverschluss, Etikett mit integrierter Aufhängung.

200 oder 400 ml Lösung in einer einzelnen Durchstechflasche (Typ-II-Glas) mit Stopfen (Elastomer) Kunststoffkappe mit Aluminiumbördelverschluss, Etikett mit integrierter Aufhängung.

Packungsgrößen:

1 Durchstechflasche (2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml oder 40 g/400 ml),
3 Durchstechflaschen (10 g/100 ml oder 20 g/200 ml).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Privigen wird als gebrauchsfertige Lösung in Durchstechflaschen geliefert, die für die einmalige Anwendung bestimmt sind. Das Präparat sollte vor der Anwendung auf Raumtemperatur (25 °C) gebracht werden. Die Verabreichung von Privigen muss über einen entlüfteten Infusionsschlauch erfolgen. Das Ausspülen der Infusionsschläuche mit physiologischer Kochsalzlösung oder 5%iger Glukoselösung ist erlaubt. Den Stopfen immer in der Mitte im markierten Bereich durchstechen.

Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszierend und farblos bis leicht gelblich sein. Lösungen mit Trübungen oder Niederschlägen sind nicht zu verwenden.

Falls eine Verdünnung gewünscht wird, sollte eine 5%ige Glukoselösung verwendet werden. Um eine Immunglobulinlösung von 50 mg/ml (5%) zu erhalten, sollte Privigen 100 mg/ml (10%) mit einer gleichen Menge der 5%igen Glukoselösung verdünnt werden. Bei der Verdünnung von Privigen muss streng aseptisch vorgegangen werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/08/446/001
EU/1/08/446/002
EU/1/08/446/003
EU/1/08/446/004
EU/1/08/446/005

EU/1/08/446/006
EU/1/08/446/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. April 2008

Datum der ersten Verlängerung:
13. März 2013

10. STAND DER INFORMATION

Mai 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