

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KIOVIG 100 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)

Ein ml enthält:

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

Jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält: 1 g Normales Immunglobulin vom Menschen

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

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

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

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

Jede Durchstechflasche mit 300 ml enthält: 30 g Normales Immunglobulin vom Menschen

Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte):

IgG₁ ≥ 56,9 %IgG₂ ≥ 26,6 %IgG₃ ≥ 3,4 %IgG₄ ≥ 1,7 %

Der maximale IgA-Gehalt beträgt 140 Mikrogramm/ml.

Hergestellt aus dem Plasma menschlicher Spender.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Die Lösung ist klar oder leicht opaleszent und farblos oder hellgelb.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**Substitutionstherapie bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (0–18 Jahre) bei:

- Primären Immundefektsyndromen mit beeinträchtigter Antikörperproduktion (siehe Abschnitt 4.4).
- Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, bei denen prophylaktisch verabreichte Antibiotika nicht angesprochen haben.
- Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen bei Patienten mit in der Plateauphase befindlichem multiplen Myelom, die nicht auf eine Pneumokokkenimmunisierung angesprochen haben.
- Hypogammaglobulinämie bei Patienten nach einer allogenen, hämatopoetischen Stammzellentransplantation (HSZT).

- Kongenitales AIDS und rezidivierende bakterielle Infektionen.

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

- Primäre Immuntrombozytopenie (ITP) bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder vor Operationen zur Korrektur der Thrombozytenzahl.
- Guillain-Barré-Syndrom.
- Kawasaki-Syndrom.
- Multifokale motorische Neuropathie (MMN).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Substitutionstherapie sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Behandlung von Immundefekten verfügt.

Dosierung

Dosis und Dosisregime sind abhängig von der Indikation.

Bei einer Substitutionstherapie kann eine individuelle Dosis für jeden Patienten in Abhängigkeit von der pharmakokinetischen und klinischen Reaktion notwendig sein. Folgendes Dosisregime kann als Richtlinie gelten.

Substitutionstherapie bei primären Immundefektsyndromen

Durch den Dosisplan sollte ein IgG-Talspiegel von mindestens 5–6 g/l erreicht werden (gemessen vor der nächsten Infusion). Nach Behandlungsbeginn werden 3–6 Monate benötigt, um ein Gleichgewicht einzustellen. Die empfohlene, einmal verabreichte Initialdosis liegt bei 0,4–0,8 g/kg, gefolgt von mindestens 0,2 g/kg alle drei bis vier Wochen.

Um einen Talspiegel von 5–6 g/l aufrechtzuerhalten, ist eine Erhaltungsdosis von 0,2–0,8 g/kg pro Monat erforderlich. Das Dosisintervall kann nach Erreichen eines Steady-States 3 bis 4 Wochen betragen.

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

Hypogammaglobulinämie und rezidivierende bakterielle Infektionen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, bei denen prophylaktisch verabreichte Antibiotika nicht angesprochen haben; Hypogammaglobulinämie und rezidivierende bakterielle Infektionen bei Patienten mit in der Plateauphase befindlichem multiplen Myelom, die nicht auf eine Pneumokokkenimmunisierung angesprochen haben; kongenitales AIDS und rezidivierende bakterielle Infektionen

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

Hypogammaglobulinämie bei Patienten nach einer allogenen, hämatopoetischen Stammzellentransplantation

Die empfohlene Dosis liegt bei 0,2–0,4 g/kg alle drei bis vier Wochen. Die Talspiegel sollten über 5 g/l gehalten werden.

Primäre Immuntrombozytopenie

Es gibt zwei einander ausschließende Behandlungspläne:

- 0,8–1 g/kg am ersten Tag; diese Dosis kann einmal innerhalb von 3 Tagen wiederholt werden
- 0,4 g/kg täglich an zwei bis fünf aufeinander folgenden Tagen.

Die Behandlung kann bei einem Rückfall wiederholt werden.

Guillain-Barré-Syndrom

Jeweils 0,4 g/kg/Tag an 5 aufeinander folgenden Tagen.

Kawasaki-Syndrom

1,6–2 g/kg sollten auf mehrere Dosen verteilt über zwei bis fünf Tage gegeben werden oder 2,0 g/kg als Einzeldosis. Die Patienten sollten gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure behandelt werden.

Multifokale motorische Neuropathie (MMN)

Initialdosis: 2 g/kg über 2–5 Tage

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

Die Dosierungsempfehlungen sind in folgender Tabelle auf Seite 2 zusammengefasst.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Während der ersten 30 Minuten sollte Normales Immunglobulin vom Menschen intravenös mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/kg KG/Stunde infundiert werden. Bei guter Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.4) kann sie allmählich auf maximal 6 ml/kg KG/Stunde gesteigert werden. Klinische Daten von einer geringen Anzahl von Patienten zeigen, dass erwachsene Antikörpermangelpatienten eine Infusionsgeschwindigkeit von bis zu 8 ml/kg KG/Stunde gut vertragen. Weitere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, siehe Abschnitt 4.4.

Wird vor der Infusion eine Verdünnung benötigt, kann KIOVIG mit 5%iger Glukoselösung bis zu einer Endkonzentration von 50 mg/ml (5%iges Immunglobulin) verdünnt werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Infusionsbedingte Nebenwirkungen sollen durch Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit oder Abbrechen der Infusion behandelt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Unverträglichkeit gegenüber humanen Immunglobulinen, insbesondere bei Patienten mit Antikörpern gegen IgA.

Die Dosierungsempfehlungen sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Indikation	Dosis	Häufigkeit der Injektionen
Substitutionstherapie bei primärem Immundefizit	Initialdosis: 0,4–0,8 g/kg anschließend 0,2–0,8 g/kg	alle 3–4 Wochen, um den IgG-Tal- spiegel auf mindestens 5–6 g/l zu halten
Substitutionstherapie bei sekundärem Immundefizit	0,2–0,4 g/kg	alle 3–4 Wochen, um den IgG-Tal- spiegel auf mindestens 5–6 g/l zu halten
Kongenitales AIDS	0,2–0,4 g/kg	alle 3–4 Wochen
Hypogammaglobulinämie (< 4 g/l) bei Patienten nach einer allogenen, hämatopoetischen Stammzellen- transplantation	0,2–0,4 g/kg	alle 3–4 Wochen, um den IgG-Tal- spiegel über 5 g/l zu halten
Immunmodulation:		
Primäre Immundefizienz	0,8–1 g/kg oder 0,4 g/kg/T	am 1. Tag, ggf. innerhalb von 3 Tagen einmal wiederholen für 2–5 Tage
Guillain-Barré-Syndrom	0,4 g/kg/T	für 5 Tage
Kawasaki-Syndrom	1,6–2 g/kg oder 2 g/kg	auf mehrere Dosen verteilt über 2–5 Tage, zusammen mit Acetyl- salicylsäure als Einzeldosis zusammen mit Acetylsalicylsäure
Multifokale motorische Neuropathie (MMN)	Initialdosis: 2 g/kg Erhaltungsdosis: 1 g/kg: oder 2 g/kg	über 2–5 Tage alle 2–4 Wochen oder alle 4–8 Wochen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bestimmte schwerwiegende Unverträglichkeitsreaktionen können mit der Infusionsgeschwindigkeit zusammenhängen. Die unter Abschnitt 4.2 empfohlene Infusionsgeschwindigkeit ist unbedingt einzuhalten. Die Patienten sind während der gesamten Infusionsdauer genau zu überwachen und im Hinblick auf eventuell auftretende Symptome sorgfältig zu beobachten.

Bestimmte Nebenwirkungen könnten häufiger auftreten:

- Bei hoher Infusionsgeschwindigkeit
- Bei Patienten, die Normales Immunglobulin vom Menschen das erste Mal erhalten, oder in seltenen Fällen, bei Präparatewechsel, oder wenn die Behandlung schon längere Zeit zurückliegt.

Mögliche Komplikationen können oft vermieden werden, wenn Patienten:

- nicht gegen Normales Immunglobulin vom Menschen sensibilisiert sind, indem die Erstinjektion (0,5 ml/kg KG/Stunde) langsam verabreicht wird;
- über die Infusionsdauer sorgfältig auf etwaige Symptome überwacht werden. Insbesondere sollten Patienten, die das erste Mal Normales Immunglobulin vom Menschen erhalten, bei Präparatewechsel, oder nach einer längeren Therapieunterbrechung, sorgfältig für die Dauer der Erstinfusion und während der ersten Stunde nach der Erstinfusion überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen zu bemerken. Alle anderen Patienten

sollten nach der Verabreichung mindestens 20 Minuten unter Beobachtung bleiben.

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

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

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

- angemessene Hydratation vor der Einleitung der intravenösen Infusion von Immunglobulin
- Überwachung der Urinmenge
- Kontrolle des Serum-Kreatininspiegels
- Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose
- Beurteilung der Blutviskosität bei Patienten mit einem Risiko für Hyperviskosität
- Vermeidung einer Begleitmedikation mit Schleifendiuretika

Wenn die Verdünnung von KIOVIG auf niedrigere Konzentrationen bei Patienten mit Diabetes mellitus erforderlich ist, sollte zur Verdünnung eine 5%ige Glukoselösung überdacht werden.

Überempfindlichkeit

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

munglobulin darf nicht bei Patienten mit einem selektiven IgA-Mangel eingesetzt werden, wenn IgA-Mangel die alleinige Abnormalität ist. Selten kann Normales Immunglobulin vom Menschen einen Abfall des Blutdrucks mit einer anaphylaktischen Reaktion hervorrufen, sogar bei Patienten, die die Behandlung mit normalem Immunglobulin vom Menschen gut vertragen haben.

Thromboembolie

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

Hyperproteinämie, eine erhöhte Serumviskosität und eine nachfolgende relative Pseudohyponatriämie können bei Patienten auftreten, die eine intravenöse Infusion mit Immunglobulinen erhalten. Ärzte sollten dies berücksichtigen, da die Einleitung einer Behandlung der echten Hyponatriämie (d.h. Reduzierung des serumfreien Wassers) bei diesen Patienten zu einer zunehmenden Erhöhung der Serumviskosität und einer möglichen Prädisposition für thromboembolische Ereignisse führen kann.

Bei Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Ereignisse sollte die Infusion von Immunglobulinen mit der niedrigsten Infusionsgeschwindigkeit und niedrigsten, noch möglichen Dosis erfolgen.

Akutes Nierenversagen

Fälle von akutem Nierenversagen wurden bei Patienten unter intravenöser Immunglobulin-Therapie berichtet. Dazu zählen akutes Nierenversagen, akute Nierentubulusnekrose, proximale Tubulusnephropathie und osmotische Nephrose. In den meisten Fällen wurden Risikofaktoren wie z.B. vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypovolämie, Übergewicht, nephrotoxische Begleitmedikation, Alter über 65 Jahre, Sepsis, Hyperviskosität oder Paraproteinämie nachgewiesen.

Bei einer Niereninsuffizienz sollte ein Abbruch der intravenösen Immunglobulin-Behandlung in Betracht gezogen werden.

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

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

Transfusionsbedingte akute Lungenverletzung (TRALI-Syndrom)

Es wurde von non-kardiogenen Pulmonalödemen (transfusionsbedingte akute Lungenverletzung, TRALI-Syndrom) bei Patienten berichtet, denen IVIg (einschließlich KIOVIG) verabreicht wurde.

Aseptische Meningitis (AMS)

Es wird berichtet, dass die aseptische Meningitis bei der Behandlung mit IVIg aufgetreten ist. Der Abbruch der IVIg-Behandlung führte zu einer Remission der AMS innerhalb weniger Tage ohne Folgeschäden. Das Syndrom tritt in der Regel innerhalb weniger Stunden bis 2 Tage nach Beginn der IVIg-Behandlung auf. Liquorstudien mit Pleozytose sind bis zu mehreren Tausend Zellen pro mm³ häufig positiv, überwiegend in den granulozytischen Reihen und erhöhte Proteinspiegel bis zu mehreren Hundert mg/dl.

AMS kann häufiger bei einer hochdosierten IVIg-Behandlung (2 g/kg) auftreten.

Aus Daten, die in Anwendungsbeobachtungen nach der Markteinführung von KIOVIG gewonnen wurden, ist kein klarer Zusammenhang zwischen AMS und höheren Dosen ersichtlich. Ein vermehrtes Auftreten von AMS wurde bei Frauen beobachtet.

Hämolytische Anämie

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

Wechselwirkungen bei serologischen Untersuchungen

Nach Infusion von Immunglobulin kann es durch den vorübergehenden Anstieg der verschiedenen, passiv übertragenen Antikörper im Blut des Patienten zu falsch po-

sitiven Testergebnissen bei serologischen Untersuchungen kommen.

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

Die Verabreichung von KIOVIG kann zu falsch positiven Testergebnissen bei Untersuchungen führen, bei denen das Vorliegen von Beta-D-Glucanen zur Diagnose von Pilzinfektionen festgestellt werden soll. Dies kann Wochen nach der Infusion des Produkts andauern.

Übertragbare Erreger

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

Die durchgeführten Maßnahmen werden als wirksam gegen umhüllte Viren wie HIV, HBV und HCV und gegen nicht-umhüllte Viren wie HAV und Parvovirus B19 betrachtet.

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

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

Kinder und Jugendliche

Es bestehen keine spezifischen Risiken für Kinder und Jugendliche in Bezug auf die o. g. unerwünschten Ereignisse. Pädiatrische Patienten können empfindlicher für eine Volumenüberlastung sein (siehe Abschnitt 4.9).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Virus-Lebendimpfstoffe

Die Verabreichung von Immunglobulin kann die Wirkung von Virus-Lebendimpfstoffen wie Masern, Röteln, Mumps und Varizellen über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen bis zu 3 Monaten beeinträchtigen. Nach Verabreichung dieses Produktes soll daher ein Zeitraum von 3 Monaten verstreichen, bevor eine Impfung mit Virus-Lebendimpfstoffen erfolgt. Bei Masern kann dieser Zeitraum bis zu 1 Jahr andauern. Deshalb sollte bei Patienten, die eine Masernimp-

fung erhalten, der Antikörperspiegel überprüft werden.

Die Verdünnung von KIOVIG mit einer 5%igen Glukoselösung kann zu erhöhten Glukosewerten im Blut führen.

Kinder und Jugendliche

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Sicherheit dieses Arzneimittels bei Anwendung während der Schwangerschaft liegen keine kontrollierten klinischen Studien vor. Daher sollte es Schwangeren und stillenden Müttern nur mit Vorsicht gegeben werden. IVIg-Produkte sind besonders während des letzten Drittels der Schwangerschaft, plazentagängig. Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt jedoch keine schädlichen Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft oder den Fötus und das Neugeborene erwarten.

Stillzeit

Immunglobuline treten in die Muttermilch über und können zum Schutz des Neugeborenen vor den Pathogenen beitragen, die über die Schleimhaut eindringen.

Fertilität

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

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

Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen kann durch einige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verabreichung von KIOVIG beeinträchtigt werden. Patienten, bei denen während der Behandlung Nebenwirkungen auftreten, sollten abwarten, bis sich diese gelegt haben, bevor sie sich ans Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Gelegentlich können unerwünschte Reaktionen wie Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindel, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Gelenkschmerzen, Hypotonie und leichte Schmerzen im unteren Rücken auftreten.

Selten kann normales Immunglobulin vom Menschen einen plötzlichen Blutdruckabfall verursachen und in Einzelfällen kann ein anaphylaktischer Schock auftreten, auch wenn der Patient bei früheren Verabreichungen keine Überempfindlichkeit gezeigt hat.

Fälle von reversibler, aseptischer Meningitis und seltene Fälle von vorübergehenden Hautveränderungen wurden unter der Verabreichung von normalem Immunglobulin vom Menschen beobachtet. Reversible, hämolytische Reaktionen wurden vor allem bei Patienten mit den Blutgruppen A, B und AB beobachtet. In seltenen Fällen kann sich

KIOVIG 100 mg/ml Infusionslösung

Baxalta

nach einer hochdosierten IVIg-Behandlung eine transfusionsbedürftige hämolytische Anämie entwickeln (siehe auch Abschnitt 4.4).

Ein Anstieg des Serum-Kreatininspiegels und/oder akutes Nierenversagen wurde beobachtet.

Sehr selten: Thromboembolische Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie und tiefe Venenthrombosen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Tabellen entsprechen der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und bevorzugter Begriff). Tabelle 1 enthält eine Auflistung der in klinischen Studien erfassten Nebenwirkungen. In Tabelle 2 auf Seite 5 werden Nebenwirkungen, die im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen (nach Zulassung) erhoben wurden, dargestellt.

Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention bestimmt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1 und Tabelle 2 auf Seite 5

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Muskelzucken und -schwäche wurden nur bei Patienten mit MMN berichtet.

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern entsprechen denen bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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.

Hinweise zur Sicherheit auf übertragbare Erreger siehe Abschnitt 4.4.

4.9 Überdosierung

Überdosierung kann, insbesondere bei Risikopatienten einschließlich älteren Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion, zu Volumenüberlastung und Hyperviskosität führen.

Kinder und Jugendliche

Kleinere Kinder unter 5 Jahren sind besonders gefährdet hinsichtlich des Auftretens einer Volumenüberlastung. Daher sollte die Dosierung bei dieser Population sorgfältig berechnet werden. Aufgrund vorbestehen-

Tabelle 1 Häufigkeiten der Nebenwirkungen (ADRs) in klinischen Studien mit KIOVIG

Systemorganklassen (SOC) gemäß MedDRA-Datenbank	Unerwünschte Reaktion	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bronchitis, Entzündung des Nasenrachens	Häufig
	Chronische Nebenhöhlenentzündung, Pilzinfektion, Infektion, Niereninfektion, Nasennebenhöhlenentzündung, Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfekte, bakterielle Harnwegsinfektion, aseptische Meningitis	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie, Lymphadenopathie	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion	Gelegentlich
Endokrine Erkrankungen	Schilddrüsenerkrankung	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit, Angstanfälle	Häufig
	Reizbarkeit	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Schwindel, Migräne, Parästhesien, Hypästhesien	Häufig
	Gedächtnisverlust, Sprachstörungen, Geschmacksstörungen, Gleichgewichtsstörungen, Tremor	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Bindehautentzündung	
	Augenschmerzen, Augenschwellungen	Gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Schwindel, Flüssigkeitsansammlung im Mittelohr	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Tachykardie	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Sehr häufig
	Hitzegefühl	Häufig
	Peripheres Kältegefühl, Venenentzündungen	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Husten, Rhinorrhoe, Asthma, verstopfte Nase, Schmerzen im Oropharynx, Dyspnoe	Häufig
	Schwellungen im Mund- und Rachenraum	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Sehr häufig
	Durchfall, Erbrechen, Abdominalschmerz, Dyspepsie	Häufig
	Aufgetriebener Bauch	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautbindegewebes	Ausschlag	Sehr häufig
	Quetschungen, Juckreiz, Urtikaria, Dermatitis, Erythem	Häufig
	Angioödem, akute Urtikaria, kalter Schweiß, Lichtempfindlichkeitsreaktion, nächtliche Schweißausbrüche, Hyperhidrosis	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Gliederschmerzen, Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche	Häufig
	Muskelzucken	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Lokale Reaktionen (z. B. Schmerzen/Schwellungen/Reaktionen/Juckreiz an der Infusionsstelle), Fieber, Müdigkeit	Sehr häufig
	Schüttelfrost, Ödem, grippeähnliche Symptome, Brustkorbbeschwerden, Brustkorbschmerz, Asthenie, Unwohlsein, Rigor	Häufig
	Brustenge, Hitzewallungen, Brennen, Schwellung	Gelegentlich

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklassen (SOC) gemäß MedDRA-Datenbank	Unerwünschte Reaktion	Häufigkeit
Untersuchungen	Erhöhter Blutcholesterinspiegel, erhöhter Blutkreatininspiegel, erhöhter Blut-Harnstoffspiegel, erniedrigte Leukozytenzahl, Alanin-aminotransferase erhöht, erniedrigter Hämatokrit, erniedrigte Erythrozytenzahl, erhöhte Atemfrequenz	Gelegentlich

Tabelle 2 Post-Marketing Adverse Reactions (ARs)

Systemorganklassen (SOC) gemäß MedDRA-Datenbank	Unerwünschte Reaktion	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hämolyse	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktischer Schock	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Transitorische ischämische Attacken, Schlaganfall	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Myokardinfarkt	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hypotonie, Myokardinfarkt, tiefe Beinvenenthrombose	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Lungenembolie, pulmonales Ödem	Nicht bekannt
Untersuchungen	Coombs-Test direkt positiv, erniedrigte Sauerstoffsättigung	Nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Transfusionsbedingte akute Lungeninsuffizienz	Nicht bekannt

Tabelle 3

Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter von KIOVIG						
Parameter	Kinder (12 Jahre oder jünger)		Jugendliche (13 bis 17 Jahre)		Erwachsene (18 Jahre oder älter)	
	Mittelwert	95% CI*	Mittelwert	95% CI	Mittelwert	95% CI
Gemessene Halbwertszeit (in Tagen)	41,3	20,2 bis 86,8	45,1	27,3 bis 89,3	31,9	29,6 bis 36,1
C _{min} (mg/dl)/(mg/kg) (Talspiegel)	2,28	1,72 bis 2,74	2,25	1,98 bis 2,64	2,24	1,92 bis 2,43
C _{max} (mg/dl)/(mg/kg) (Spitzenwert)	4,44	3,30 bis 4,90	4,43	3,78 bis 5,16	4,50	3,99 bis 4,78
In-vivo Recovery (%)	121	87 bis 137	99	75 bis 121	104	96 bis 114
gesteigerte Recovery (mg/dl)/(mg/kg)	2,26	1,70 bis 2,60	2,09	1,78 bis 2,65	2,17	1,99 bis 2,44
AUC _{0-24h} (g · h/dl) (Fläche unter der Kurve)	1,49	1,34 bis 1,81	1,67	1,45 bis 2,19	1,62	1,50 bis 1,78

* CI – Konfidenzintervall

der kardialer Einschränkungen unterliegen Kinder mit Kawasaki Syndrom einem besonders hohen Risiko für das Auftreten einer Volumenüberbelastung. Daher sollten die verabreichte Dosis und die Infusionsgeschwindigkeit sorgfältig kontrolliert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sera und Immunglobuline: Normales Immunglobulin vom Menschen zur intravenösen Anwendung, ATC-Code: J06BA02

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

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält das IgG-Antikörperspektrum, das in der Normalbevölkerung vorhanden ist. Es wird in der Regel aus gepooltem Plasma von mindestens 1.000 Spenden hergestellt. Die Verteilung der IgG-Subklassen entspricht nahezu der des natürlichen menschlichen Plasmas. Adäquate Dosen dieses medizinischen Produkts können abnormal verminderte Immunglobulin G-Spiegel wieder auf den Normbereich anheben.

Der Wirkmechanismus bei anderen Indikationen als der Substitutionstherapie ist nicht vollständig geklärt, schließt aber immunmodulatorische Effekte mit ein.

Kinder und Jugendliche

Es bestehen keine theoretischen oder beobachteten Unterschieden der Wirkung von Immunglobulinen bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Normales Immunglobulin vom Menschen ist nach intravenöser Applikation sofort und vollständig im Kreislauf des Empfängers verfügbar. Es verteilt sich relativ rasch zwischen Plasma und extravaskulärer Flüssigkeit; das Gleichgewicht zwischen Intra- und Extravaskularraum ist nach etwa 3–5 Tagen erreicht.

Die pharmakokinetischen Parameter für KIOVIG wurden in den beiden klinischen Studien mit PID-Patienten in Europa und den USA bestimmt. In diesen Studien wurden insgesamt 83 Patienten mit einem Mindestalter von 2 Jahren alle 21 bis 28 Tage 6 bis 12 Monate lang mit Dosen von 300 bis 600 mg/kg Körpergewicht behandelt. Die mittlere IgG-Halbwertszeit betrug nach der Verabreichung von KIOVIG 32,5 Tage. Diese Halbwertszeit kann, insbesondere bei primären Immundefekten, von Patient zu Patient variieren. Die pharmakokinetischen Parameter des Produktes sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst. Alle Parameter wurden unabhängig für die 3 Altersgruppen: Kinder (unter 12 Jahren, n = 5), Jugendliche (13 bis 17 Jahre, n = 10) und Erwachsene (über 18 Jahre, n = 64) ermittelt. Die in den Studien erhaltenen Werte sind vergleichbar mit anderen humanen Immunglobulinen.

Siehe Tabelle 3

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Immunglobuline sind normale Bestandteile des menschlichen Körpers.

Die Sicherheit von KIOVIG wurde in verschiedenen, nicht-klinischen Studien nachgewiesen. Präklinischen Daten basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität zeigen kein besonderes Risiko für den Menschen.

Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität an Tieren sind aufgrund der Induktion und Wechselwirkung durch entstehende Antikörper gegen heterologe Proteine nicht durchführbar. Da keine klinischen Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial von Immunglobulinen vorliegen, sind keine experimentellen Studien mit heterogenen Spezies durchgeführt worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glyzin
Wasser für Injektionszwecke

KIOVIG 100 mg/ml Infusionslösung

Baxalta

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem Verdünnen auf eine niedrigere Konzentration wird empfohlen das Produkt unverzüglich zu verwenden. Die Stabilität von KIOVIG nach Verdünnen mit einer 5 %igen Glukoselösung auf eine Endkonzentration von 50 mg/ml (5 % Immunglobulin) wurde über 21 Tage bei 2 °C bis 8 °C und 28 °C bis 30 °C nachgewiesen. Diese Studien schlossen aber weder mikrobiologische Kontamination noch Sicherheitsaspekte mit ein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10, 25, 50, 100, 200 oder 300 ml Durchstechflaschen (Typ I Glas) mit Stopfen (Brombutyl).

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Produkt vor Gebrauch auf Raum- oder Körpertemperatur bringen.

Wird eine verdünnte Lösung benötigt, empfiehlt sich die Verwendung einer 5 %igen Glukoselösung. Um eine Lösung mit 50 mg/ml (5 %) Immunglobulin zu erhalten muss KIOVIG 100 mg/ml (10 %) mit dem gleichen Volumen an Glukoselösung verdünnt werden. Es wird empfohlen während der Verdünnung das Risiko einer mikrobiellen Kontamination zu minimieren.

Vor Verabreichung soll das Produkt visuell auf Schwebeteilchen oder Verfärbung überprüft werden. Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent und farblos bis leicht gelb sein. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, dürfen nicht verwendet werden.

KIOVIG darf nur intravenös verabreicht werden. Andere Verabreichungsarten wurden nicht geprüft.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter AG
Industriestraße 67
A-1221 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/05/329/001
EU/1/05/329/002
EU/1/05/329/003
EU/1/05/329/004
EU/1/05/329/005
EU/1/05/329/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
19. Januar 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
06. Dezember 2010

10. STAND DER INFORMATION

September 2015

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