

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 69 %
IgG₂ 26 %
IgG₃ 3 %
IgG₄ 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 Osmolarität von ungefähr 320 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

- Primären Immundefekten (PID) mit eingeschränkter Antikörperbildung (siehe Abschnitt 4.4).
- Sekundären Immundefekten (SID) bei Patienten, mit schweren oder wiederkehrenden Infektionen, ineffektiver antimikrobieller Behandlung und entweder nachgewiesenem ungenügendem Anstieg von Impfantikörpern (PSAF*) oder IgG-Serumspiegel von < 4 g/l.

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

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 (zusammen mit Acetylsalicylsäure; siehe Abschnitt 4.2.).
- Chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP). Es liegen nur begrenzte Erfahrungen über die Anwendung intravenöser Immunglobuline bei Kindern mit CIDP vor.
- Multifokaler motorischer Neuropathie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Dosierung und Verabreichungsschema sind von der Indikation abhängig.

Bei der Substitutionstherapie muss die Dosis abhängig vom klinischen Ansprechen für jeden Patienten individuell bestimmt werden. Die anhand des Körpergewichts berechnete Dosis muss bei untergewichtigen oder übergewichtigen Patienten möglicherweise angepasst werden.

Die folgenden Verabreichungsschemata sollen als Richtlinien dienen.

Substitutionstherapie bei primären Immundefektsyndromen (PID)

Das Verabreichungsschema sollte einen IgG-Talspiegel (vor der nächsten Infusion bestimmt) von mindestens 6 g/l oder im Normal- bzw. Referenzbereich der entsprechenden Altersgruppe 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 IgG-Talspiegel von 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 IgG-Talspiegel sollten bestimmt und in Verbindung mit dem Auftreten von Infektionen beurteilt werden. Um das Auftreten von bakteriellen Infektionen zu reduzieren, kann es erforderlich sein die Dosis zu erhöhen und höhere Talspiegel anzustreben.

Sekundäre Immundefekte (wie in 4.1 definiert):

Das Verabreichungsschema sollte einen IgG-Talspiegel (vor der nächsten Infusion bestimmt) von mindestens 6 g/l oder im Normal- bzw. Referenzbereich der entsprechenden Altersgruppe ergeben. Die empfohlene Dosis beträgt 0,2–0,4 g/kg KG alle drei bis vier Wochen.

IgG Talspiegel sollten gemessen und in Zusammenhang mit der Inzidenz von Infektionen bewertet werden. Die Dosis sollte bei Bedarf angepasst werden, um einen optimalen Schutz vor Infektionen zu erreichen.

Eine Dosiserhöhung kann bei Patienten mit persistierenden Infektionen erforderlich sein; eine Verringerung der Dosis kann in Betracht gezogen werden, wenn der Patient infektfrei bleibt.

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 (bei Rezidiv ist eine Wiederholung dieses Dosierungsschemas möglich).

Kawasaki-Syndrom

Es sollten 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.

Der Behandlungseffekt sollte nach jedem Zyklus beurteilt werden; wird nach 6 Monaten kein Behandlungseffekt festgestellt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn die Behandlung wirksam ist, sollte die Notwendigkeit einer Langzeitbehandlung vom Arzt auf Basis des Ansprechens des Patienten auf die Erhaltungstherapie beurteilt werden. Die Dosierung und die Intervalle müssen eventuell an den individuellen Krankheitsverlauf angepasst werden.

Multifokale motorische Neuropathie (MMN)

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

Erhaltungsdosis: 1 g/kg KG alle 2 bis 4 Wochen oder 2 g/kg KG alle 4 bis 8 Wochen. Der Behandlungseffekt sollte nach jedem Zyklus beurteilt werden. Wird nach 6 Monaten eine unzureichende Wirkung der Behandlung festgestellt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn die Behandlung wirksam ist, sollte die Notwendigkeit einer Langzeitbehandlung vom Arzt auf Basis des Ansprechens des Patienten beurteilt werden. Die Dosierung und die Intervalle müssen eventuell an den individuellen Krankheitsverlauf angepasst werden.

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.

| Anwendungsgebiet | Dosis | Häufigkeit der Injektionen |
|--|---------------------------------------|--|
| Substitutionstherapie | | |
| Primärer Immundefekt (PID) | Anfangsdosis: 0,4–0,8 g/kg KG | |
| | Erhaltungsdosis: 0,2–0,8 g/kg KG | alle 3 bis 4 Wochen, um IgG-Talspiegel von mindestens 6 g/l zu erreichen |
| Sekundärer Immundefekt | 0,2–0,4 g/kg KG | alle 3 bis 4 Wochen, um IgG-Talspiegel von mindestens 6 g/l zu erreichen |
| Immunmodulation | | |
| Primäre Immunthrombozytopenie (ITP) | 0,8–1 g/kg KG oder | an Tag 1, kann innerhalb von 3 Tagen einmal wiederholt werden |
| | 0,4 g/kg KG/Tag | über 2 bis 5 Tage |
| Guillain-Barré-Syndrom | 0,4 g/kg KG/Tag | über 5 Tage |
| Kawasaki-Syndrom | 2 g/kg KG | als Einzeldosis zusammen mit Acetylsalicylsäure |
| Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)* | Anfangsdosis: 2 g/kg KG | in geteilten Dosen über 2 bis 5 Tage |
| | Erhaltungsdosis 1 g/kg KG | alle 3 Wochen über 1 bis 2 Tage |
| Multifokale motorische Neuropathie | Anfangsdosis: 2 g/kg KG | über 2 bis 5 aufeinanderfolgende Tage |
| | Erhaltungsdosis: 1 g/kg KG oder | alle 2 bis 4 Wochen |
| | 2 g/kg KG | alle 4 bis 8 Wochen über 2 bis 5 Tage |

* Die Dosis basiert auf der Dosierung, die in den mit Privigen durchgeführten klinischen Studien verwendet wurde. Die Dauer der Behandlung über 25 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.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Hinweise auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung vor.

Nierenfunktionsstörung

Keine Dosisanpassung, sofern nicht klinisch notwendig; siehe Abschnitt 4.4.

Ältere Patienten

Keine Dosisanpassung, sofern nicht klinisch notwendig; siehe Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung. Privigen 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 4,8 ml/kg KG/h erhöht werden.

Bei Patienten mit primären Immundefektsyndromen (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 (Immunglobuline vom Menschen) oder

einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe auch Abschnitt 4.4).

Patienten mit selektivem IgA-Mangel, die Antikörper gegen IgA gebildet haben, da die Anwendung eines IgA enthaltenden Produkts zu einer Anaphylaxie führen kann. Patienten mit Hyperprolinämie Typ I oder II.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

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 Präparatwechsel, 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 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 (siehe Abschnitt 4.5).

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 dies der einzige relevante Befund 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.

Bei Schocksymptomen ist die standardmäßige medizinische Schockbehandlung einzuleiten.

Hämolytische Anämie

IVIg-Produkte können Blutgruppenantikörper enthalten, die als Hämolytine 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. Zum Herstellungsprozess von Privigen gehört eine Immunoaffinitätschromatographie

(IAC), mit der gezielt Antikörper gegen Blutgruppe A und B (Isoagglutinin A und B) reduziert werden. Klinische Daten zu Privigen, das unter Einsatz der IAC hergestellt wurde, zeigen eine statistisch signifikante Reduktion von hämolytischen Anämien (siehe Abschnitt 4.8, Abschnitt 5).

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.

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

Aseptisches Meningitisyndrom (AMS)

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

Das Syndrom beginnt in der Regel wenige Stunden bis 2 Tage nach der Behandlung mit IVlg. 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 IVlg-Behandlung (2 g/kg KG) häufiger auftreten.

Bei Patienten mit solchen Zeichen und Symptomen sollte eine gründliche neurologische Untersuchung, einschließlich Liquoruntersuchung, durchgeführt werden, um andere Ursachen einer Meningitis auszuschließen.

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

Thromboembolien

Es gibt klinische Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von IVlg 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 IVlg 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 Thrombo-

philie, Patienten mit längerfristiger Immobilität, Patienten mit ausgeprägter Hypovolämie, Patienten mit Erkrankungen, die die Blutviskosität erhöhen) ist Vorsicht geboten.

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

Akute Niereninsuffizienz

Bei Patienten, die eine IVlg-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.

Die Nierenwerte sollten vor der Infusion von IVlg insbesondere bei den Patienten kontrolliert werden, bei denen ein potenziell erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer akuten Niereninsuffizienz besteht, sowie mit Wiederholungen in geeigneten Abständen.

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

Obwohl die Berichte über Nierenfunktionsstörungen und akute Niereninsuffizienz viele der zugelassenen IVlg-Präparate mit verschiedenen sonstigen Bestandteilen wie Saccharose, Glukose und Maltose betreffen, 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 IVlg-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 IVlg-Präparate gemäß klinischer Einschätzung möglichst langsam und in möglichst niedriger Dosis verabreicht werden.

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

Bei mit IVlg behandelten Patienten wurden einige Fälle von akutem nicht-kardiogenem Lungenödem [transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)] berichtet. TRALI ist gekennzeichnet durch schwere Hypoxie, Dyspnoe, Tachypnoe, Zyanose, Fieber und Hypotonie. Die Symptome von TRALI treten typischerweise während oder innerhalb von 6 Stunden nach einer Transfusion auf, häufig innerhalb von 1–2 Stunden.

IVlg-Empfänger müssen daher auf pulmonale Nebenwirkungen überwacht werden, und die IVlg-Infusion muss bei pulmonalen Nebenwirkungen sofort gestoppt werden. TRALI ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die unverzüglich intensivmedizinisch behandelt werden muss.

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

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 unbekanntes 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.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 2,3 mg Natrium pro 100 ml, entsprechend 0,12 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

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 IVlg-Dosen bei Kindern, insbesondere Kindern mit Kawasaki-Krankheit, im Vergleich zu anderen IVlg-Indikationen bei Kindern mit einer erhöhten Meldequote 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 Masernimpfungen erhalten, ihren Antikörperstatus prüfen lassen.

Schleifendiuretika

Die gleichzeitige Anwendung von Schleifendiuretika ist zu vermeiden.

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 StillzeitSchwangerschaft

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

Privigen hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, u.a. Benommenheit (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, bei denen unter der Behandlung Nebenwirkungen auftreten, sollten erst wieder ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen, wenn die Nebenwirkungen abgeklungen sind.

4.8 NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

In seltenen Fällen kann normales Immunglobulin 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 wurden Fälle von reversibler asepti-

scher Meningitis und seltene Fälle von vorübergehenden kutanen Reaktionen (einschließlich kutanem Lupus erythematodes – Häufigkeit nicht bekannt) beobachtet.

Reversible hämolytische Reaktionen unter einer immunmodulatorischen Behandlung wurden insbesondere bei Patienten mit Blutgruppe A, B und AB beobachtet. In seltenen Fällen kann sich nach IVIg-Behandlungen 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: Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) und thromboembolische Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie und tiefe Venenthrombosen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Es wurden sieben klinische Studien zu Privigen durchgeführt, die Patienten mit PID, ITP und CIDP einschlossen. In der PID-Hauptstudie 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. Eine weitere klinische Studie umfasste 11 PID-Patienten in Japan. Zwei ITP-Studien schlossen jeweils 57 Patienten und zwei CIDP Studien 28 beziehungsweise 207 Patienten ein.

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

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die in den sieben Studien beschriebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, kategorisiert nach der MedDRA-Systemorganklassifikation (SOC), bevorzugtem 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 Tabelle auf Seite 5

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 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 Herz- oder Nierenfunktion.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsensibilisierendes Immunglobulin, Immunglobuline, 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. Eine adäquate Dosierung dieses Arzneimittels kann unphysiologisch niedrige Immunglobulin-G-Spiegel in den Normbereich anheben und so gegen Infektionen helfen.

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 7 prospektiven, unverblindeten, einarmigen multizentrischen Studien beurteilt, die in Europa (ITP-, PID- und CIDP-Studien), Japan (PID- und CIDP-Studien) und den USA (PID- und CIDP-Studien) durchgeführt wurden.

Weitere Daten zur Sicherheit wurden in einer nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach Zulassung (PASS), einer in den USA durchgeführten multizentrischen Beobachtungsstudie an Patienten mit unterschiedlichen immunologischen Erkrankungen, erhoben.

PID

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.

| MedDRA-Systemorganklasse (SOC) | Unerwünschte Wirkung | Häufigkeit pro Patient | Häufigkeit pro Infusion |
|--|---|------------------------|-------------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Aseptische Meningitis | Gelegentlich | Selten |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Anämie, Hämolyse (einschließlich hämolytische Anämie) ^β , Leukopenie | Häufig | Gelegentlich |
| | Anisozytose (einschließlich Mikrozytose) | Gelegentlich | Gelegentlich |
| | Thrombozytose | Gelegentlich | Selten |
| | Erniedrigte Neutrophilenzahl | Unbekannt | Unbekannt |
| Erkrankungen des Immunsystems | Überempfindlichkeit | Häufig | Gelegentlich |
| | Anaphylaktischer Schock | Unbekannt | Unbekannt |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen (einschließlich Sinus-Kopfschmerzen, Migräne, Beschwerden im Kopfbereich, Spannungskopfschmerzen) | Sehr häufig | Sehr häufig |
| | Benommenheit (einschließlich Schwindel) | Häufig | Gelegentlich |
| | Somnolenz | Gelegentlich | Gelegentlich |
| | Tremor | Gelegentlich | Selten |
| Herzerkrankungen | Palpitationen, Tachykardie | Gelegentlich | Selten |
| Gefäßerkrankungen | Hypertonie, Hautrötung mit Hitzegefühl (einschließlich hyperämisches Hitzegefühl) | Häufig | Gelegentlich |
| | Hypotonie | Häufig | Selten |
| | Thromboembolische Ereignisse, Vaskulitis (einschließlich periphere Gefäßerkrankung) | Gelegentlich | Selten |
| | Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz | Unbekannt | Unbekannt |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Dyspnoe (einschließlich Schmerzen im Brustraum, Beklemmungsgefühl in der Brust, Schmerzen beim Atmen) | Häufig | Gelegentlich |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Übelkeit, Erbrechen, Durchfall | Häufig | Häufig |
| | Bauchschmerzen | Häufig | Gelegentlich |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Hyperbilirubinämie | Häufig | Selten |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Hauterkrankungen (einschließlich Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, makulopapulöser Ausschlag, Erythem, Hautabschuppung) | Häufig | Häufig |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Myalgie (einschließlich Muskelspasmen, Steifheit des Bewegungsapparates, Schmerzen im Bewegungsapparat) | Häufig | Gelegentlich |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Proteinurie (erhöhter Serumkreatininspiegel) | Gelegentlich | Selten |
| | Akutes Nierenversagen | Unbekannt | Unbekannt |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Schmerzen (einschließlich Rückenschmerzen, Gliederschmerzen, Gelenkschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen im Gesicht), Fieber (einschließlich Schüttelfrost), grippeähnliche Symptome (einschließlich Nasopharyngitis, Halsschmerzen, Bläschen im Hals, Engegefühl im Halsbereich) | Sehr häufig | Häufig |
| | Müdigkeit | Häufig | Häufig |
| | Schwäche (einschließlich muskuläre Schwäche) | Häufig | Gelegentlich |
| | Schmerzen an der Injektionsstelle (einschließlich Beschwerden an der Injektionsstelle) | Gelegentlich | Selten |
| Untersuchungen | Erniedrigtes Hämoglobin (einschließlich erniedrigte rote Blutzellen, erniedrigter Hämatokrit), positiver (direkter) Coombs-Test, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Blutlaktatdehydrogenase | Häufig | Gelegentlich |

^β Die Häufigkeit wurde auf der Grundlage von Studien berechnet, die vor der Implementierung der Immunoaffinitätschromatographie zur Reduzierung der Isoagglutinine (IAC) bei der Herstellung von Privigen abgeschlossen wurden. In einer nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach Zulassung (*Post-Authorisation Safety Study*, PASS): „Anwendung von Privigen und hämolytische Anämie bei Erwachsenen und Kindern sowie Sicherheitsprofil von Privigen bei Kindern mit CIDP – eine krankenhausbasierte Kohorten-Beobachtungsstudie in den USA“, in der 7.759 mit Privigen behandelte Patienten nach Einführung der IAC mit 4 Fällen von hämolytischer Anämie ausgewertet wurden, im Vergleich zu 9.439 mit Privigen behandelten Patienten vor Einführung der IAC (Baseline) mit 47 Fällen von hämolytischer Anämie, konnte eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtrate wahrscheinlicher hämolytischer Anämien um 89% gezeigt werden, basierend auf einem Inzidenzratenverhältnis von 0,11, adjustiert für ambulantes/stationäres Setting, Alter, Geschlecht, Privigen-Dosis und Indikation für die Anwendung von Privigen (einseitiger p-Wert < 0,01). Wahrscheinliche Fälle hämolytischer Anämie waren definiert durch einen für hämolytische Anämie spezifischen ICD-9- bzw. ICD-10-Code (*International Classification of Diseases*). Mögliche Fälle hämolytischer Anämie umfassten nicht näher spezifizierte Transfusionsreaktionen, die anhand des ICD-9- bzw. ICD-10-Codes oder durch Sichtung der *Hospital Charge Descriptions* identifiziert wurden, und die in zeitlichem Zusammenhang mit einer Haptoglobinbestimmung oder einem direkten oder indirekten Coombs-Test zur Abklärung einer hämolytischen Anämie standen.

Die medianen Dosen, die gemäß den 3-wöchigen 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.

ITP

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.

CIDP

In der ersten CIDP Studie, einer prospektiven, multizentrischen offenen Studie (PRIMA-Studie zur Auswirkung von Privigen auf Mobilität und Autonomie), wurden 28 Patienten (13 Patienten mit und 15 Patienten ohne IVIG Vorbehandlung) 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 klinisch relevante 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 bis Behandlungswoche 4 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])).

In einer zweiten klinischen Studie, der prospektiven, multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten PATH-Studie [Polyneuropathy and Treatment with Hizenra], wurden 207 Patienten mit CIDP in der Prä-Randomisierungsphase mit Privigen behandelt. Patienten mit einer vorangehenden IVIg-Behandlung von mindestens 8 Wochen, bei denen eine IVIg-Abhängigkeit durch klinisch evidente Verschlechterung in einer bis zu 12-wöchigen IVIg-Absetzphase bestätigt wurde, erhielten eine Initialdosis von 2 g/kg KG Privigen, gefolgt von bis zu 4 Erhaltungsdosen von 1 g/kg KG Privigen alle 3 Wochen über einen Zeitraum von bis zu 13 Wochen.

Im Anschluss an die klinische Verschlechterung in der IVIg-Absetzphase wurde eine klinische Verbesserung der CIDP primär als Rückgang um ≥ 1 Punkt im adjustierten INCAT-Score definiert. Als weitere Kriterien für eine Verbesserung der CIDP-Symptomatik galten ein um ≥ 4 Punkte höherer RODES-Wert (Rasch-built Overall Disability Scale), eine durchschnittliche Zunahme der Griffstärke um ≥ 8 kPa oder ein Anstieg im MRC-Summscore (Medical Research Council) um ≥ 3 Punkte. Insgesamt kam es bei 91 % der Patienten (188 Patienten) bis Woche 13 zu einer Verbesserung in mindestens einem der oben genannten Kriterien.

Im adjustierten INCAT-Score betrug die Ansprechrates bis Woche 13 72,9 % (151 von 207 Patienten). Dabei sprachen 149 Patienten bereits bis Woche 10 auf die Privigen-Behandlung an. Insgesamt erreichten 43 der 207 Patienten gemäß adjustiertem INCAT Score besseren CIDP-Status als zu Studienbeginn.

Die mittlere Verbesserung am Ende der Privigen-Behandlung im Vergleich zum Status bei Behandlungsbeginn betrug 1,4 Punkte in der PRIMA-Studie (1,8 Punkte bei IVIg-vorbehandelten Patienten) und 1,2 Punkte in der PATH-Studie.

In der PRIMA-Studie betrug die Rate der Responder im MRC-Summscore (definiert als Anstieg um ≥ 3 Punkte) 85 % (87 % bei den Patienten ohne IVIg-Vorbehandlung und 82 % bei den Patienten mit IVIg-Vorbehandlung); in der PATH-Studie war die Rate 57 %. Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen im MRC-Summscore betrug 6 Wochen in der PRIMA-Studien (6 Wochen bei den Patienten ohne

IVIg-Vorbehandlung und 3 Wochen bei den Patienten mit IVIg-Vorbehandlung) und 9,3 Wochen in der PATH-Studie. Der MRC-Summscore verbesserte sich um 6,9 Punkte (7,7 Punkte bei den Patienten ohne IVIg-Vorbehandlung und 6,1 Punkte bei den Patienten mit IVIg-Vorbehandlung) und um 3,6 Punkte in der PATH-Studie.

Die Griffstärke der dominanten Hand verbesserte sich um 14,1 kPa in der PRIMA-Studie (17,0 kPa bei den Patienten ohne IVIg-Vorbehandlung und 10,8 kPa bei den Patienten mit IVIg-Vorbehandlung) und um 12,2 kPa in der PATH-Studie. Für die nicht-dominante Hand wurden in beiden Studien ähnliche Ergebnisse beobachtet.

Das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil in der PRIMA- und der PATH-Studie bei CIDP-Patienten war insgesamt vergleichbar.

Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS)

In einer krankenhausbasierten nicht interventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach Zulassung (PASS) wurde das Risiko für hämolytische Anämien nach Privigen-Behandlung bei Patienten mit unterschiedlichen immunologischen Erkrankungen vom 1. Januar 2008 bis zum 30. April 2019 beurteilt. Das Risiko für hämolytische Anämien wurde vor (Baseline) und nach der Implementierung einer Risikominimierungsmaßnahme, der Einführung der Immunoaffinitätschromatographie (IAC) in den Herstellungsprozess von Privigen, bewertet. Wahrscheinliche Fälle hämolytischer Anämie waren definiert durch einen für hämolytische Anämie spezifischen ICD-9- bzw. ICD-10-Code (*International Classification of Diseases*). (Mögliche Fälle hämolytischer Anämie umfassten nicht näher spezifizierte Transfusionsreaktionen, die anhand des ICD-9- bzw. ICD-10-Codes oder durch Sichtung der *Hospital Charge Descriptions* identifiziert wurden und die in zeitlichem Zusammenhang mit einer Haptoglobinstimmung oder einem direkten oder indirekten Coombs-Test zur Abklärung einer hämolytischen Anämie standen).

Eine statistisch signifikante Reduktion der Rate hämolytischer Anämien um 89 % (basierend auf einem Inzidenzratenverhältnis von 0,11; adjustiert für ambulantes/stationäres Setting, Alter, Geschlecht, Privigen-Dosis und Indikation für die Anwendung von Privigen; einseitiger p-Wert $< 0,01$) wurde nach Implementierung der IAC im Vergleich zum Vorwert festgestellt.

Siehe Tabelle auf Seite 7

Die Reduktion der Inzidenzrate wahrscheinlicher hämolytischer Anämien war nach der Implementierung von IAC im Vergleich zur Baseline bei den Patienten besonders ausgeprägt, die mit einer Privigen-Dosierung $\geq 0,75$ g/kg KG behandelt wurden.

Darüber hinaus wurden 28 Kinder und Jugendliche < 18 Jahre mit CIDP während des gesamten Studienzeitraums vom 1. Januar 2008 bis zum 30. April 2019 identifiziert. Bei keinem der pädiatrischen Patienten mit CIDP, die insgesamt 486 Privigen-Infusionen erhielten, kam es zu einer hämolytischen Anämie, AMS, akutem Nieren-

| | Baseline | IAC |
|--|---|---|
| Zeitraum [†] | 1. Januar 2008 bis 31. Dezember 2012 | 1. Oktober 2016 bis 30. April 2019 |
| Mediane Anti-A-Titer [‡] | 1:32 | 1:8 |
| Mediane Anti-B-Titer [‡] | 1:16 | 1:4 |
| Wahrscheinliche Fälle hämolytischer Anämie ^α | 47 | 4 |
| Anzahl der Patienten (n) | n = 9439 | n = 7759 |
| Rohwert der Inzidenzrate wahrscheinlicher hämolytischer Anämien ^α pro 10.000 Risiko-Patiententage | 0,74 95%-KI [§] : 0,54–0,98 | 0,08 95%-KI: 0,02–0,20 |
| Reduktion der Inzidenzrate wahrscheinlicher hämolytischer Anämien ^α im Vergleich zur Baseline | - | 89 % |
| Adjustiertes [§] Inzidenzratenverhältnis für hämolytische Anämien im Vergleich zur Baseline | - | 0,11 95%-KI: 0,04–0,31 einseitiger p-Wert: < 0,01 |

[†] Der Ausschluss von Plasmaspendern mit hohen Anti-A-Titern zwischen 1. Oktober 2013 und 31. Dezember 2015 als erste Maßnahme zur Risikominimierung für hämolytische Anämie zeigte eine Reduktion um 38 % bei der Inzidenz wahrscheinlicher hämolytischer Anämien im Vergleich zur Baseline und wurde anschließend durch IAC im Herstellungsprozess von Privigen ersetzt, wie oben gezeigt.

[‡] Mittels direkter Testmethoden gemäß Ph. Eur gemessene mediane Isoagglutinin-Titer

^α Wahrscheinlicher Fall von hämolytischer Anämie: definiert durch einen für hämolytische Anämie spezifischen ICD-9- bzw. ICD-10- Code und Auftreten im Zeitintervall zwischen der ersten Infusion bis zu 30 Tage nach der letzten Infusion, wenn > 1 Privigen-Infusion verabreicht wurde

[§] Konfidenzintervall

[§] Adjustiert für stationäres/ambulantes Setting, Alter, Geschlecht, Privigen-Dosis und Indikation zur Anwendung von Privigen

versagen, schwerer anaphylaktischer Reaktion oder einem thromboembolischen Ereignis. Zwei Patienten hatten eine mittelgradige anaphylaktische Reaktion, entsprechend 0,4 % aller Privigen-Anwendungen.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Unterschiede bei den pharmakodynamischen Eigenschaften und dem Sicherheitsprofil 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

IgG und IgG-Komplexe werden in Zellen des retikuloendothelialen Systems abgebaut. Die Halbwertszeit kann von Patient zu Patient variieren. 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).

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 Aus-

wirkungen 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
- Hydrochlorsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
- Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

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 Kontaminierung 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 Aluminiumbör-

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

delverschluss, 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:
28. November 2017

10. STAND DER INFORMATION

11.2020

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