

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IQYMUNE 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 95 % IgG)

Jede Durchstechflasche mit 20 mL enthält: 2 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.

Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte):

IgG1 60 – 70 %

IgG2 30 – 35 %

IgG3 2 %

IgG4 1 – 2 %

Der maximale IgA-Gehalt beträgt 28 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, farblos bis hellbraun.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

- Kongenitales AIDS mit rezidivierenden bakteriellen Infektionen.

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Substitutionstherapie sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Behandlung von Immunmangel 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 Immunmangelsyndromen

Durch das Dosisregime sollte ein IgG-Talspiegel von mindestens 5-6 g/l erreicht werden (gemessen vor der nächsten Infusion). Nach Behandlungsbeginn werden drei bis sechs 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 drei bis vier 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 angeschlagen haben; Hypogammaglobulinämie und rezidivierende bakterielle Infektionen bei Patienten mit in der Plateauphase befindlichem multiplen Myelom, die nicht auf eine Immunisierung gegen Pneumokokken angesprochen haben; kongenitales AIDS mit rezidivierenden bakteriellen 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 Immunthrombozytopenie

Es gibt zwei einander ausschließende Behandlungspläne:

- 0,8-1 g/kg am ersten Tag; diese Dosis kann einmal innerhalb von drei 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 fünf aufeinander folgenden Tagen.

Kawasaki-Syndrom

1,6-2,0 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

Initialdosis: **2 g/kg sollten auf mehrere Dosen verteilt über zwei bis fünf Tage gegeben werden**

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

Die Dosierungsempfehlungen sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Indikation	Dosis	Häufigkeit der Infusionen
Substitutionstherapie bei primärem Immundefizienz	- Initialdosis: 0,4-0,8 g/kg - anschließend: 0,2-0,8 g/kg	alle drei bis vier Wochen, um den IgG-Talspiegel über 5-6 g/L zu halten
Substitutionstherapie bei sekundärem Immundefizienz	0,2-0,4 g/kg	alle drei bis vier Wochen, um den IgG-Talspiegel über 5-6 g/L zu halten
Kongenitales AIDS	0,2-0,4 g/kg	alle drei bis vier Wochen
Hypogammaglobulinämie (< 4 g/L) bei Patienten nach einer allogenen, hämatopoetischen Stammzelltransplantation	0,2-0,4 g/kg	alle drei bis vier Wochen, um den IgG-Talspiegel über 5 g/L zu halten
Immunsuppression:		
Primäre Immundefizienz	0,8-1 g/kg oder 0,4 g/kg/T	am 1. Tag, ggf. innerhalb von drei Tagen einmal wiederholen für zwei bis fünf Tage
Guillain-Barré-Syndrom	0,4 g/kg/T	an 5 aufeinanderfolgenden Tagen
Kawasaki-Syndrom	1,6-2 g/kg oder 2 g/kg	auf mehrere Dosen verteilt über zwei bis fünf Tage zusammen mit Acetylsalicylsäure als Einzeldosis zusammen mit Acetylsalicylsäure
Multifokale motorische Neuropathie (MMN)	Initialdosis: 2 g/kg Erhaltungsdosis: 1 g/kg oder 2 g/kg	auf mehrere Dosen verteilt über zwei bis fünf Tage alle 2-4 Wochen oder alle 4-8 Wochen

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.

Normales Immunglobulin vom Menschen sollte während der ersten 30 Minuten mit einer anfänglichen Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 mL/kg/Stunde intravenös infundiert werden. Bei guter Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.4) kann die Infusionsrate schrittweise bis maximal 6 mL/kg/Stunde gesteigert werden. Klinische Daten einer geringen Anzahl Patienten mit PID und ITP zeigten, dass Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche eine Infusionsgeschwindigkeit von bis zu 8 mL/kg/Stunde gut vertragen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Überempfindlichkeit gegenüber Immunglobulinen vom Menschen, insbesondere bei Patienten mit Antikörpern gegen IgA.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bestimmte schwerwiegende Nebenwirkungen 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 Erstinfusion (0,5 mL/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 Nebenwirkung 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 Urinausscheidung
- Kontrolle des Serum-Kreatininspiegels
- Vermeidung einer Begleitmedikation mit Schleifendiuretika.

Überempfindlichkeit

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

Intravenöses Immunglobulin 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 Myokardinfarkt, 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. fortgeschrittenes Alter, Bluthochdruck, Diabetes mellitus und eine Anamnese mit vaskulärer Erkrankung oder thrombotischen Ereignissen, Patienten mit erworbener oder angeborener Thrombophilie, bei Patienten mit längeren Phasen einer Immobilität, bei Patienten mit schwerer Hypovolämie und bei Patienten mit Krankheiten, welche die Blutviskosität erhöhen) besondere Vorsicht angezeigt.

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

Akutes Nierenversagen

Fälle von akutem Nierenversagen wurden bei Patienten unter intravenöser Immunglobulin-Therapie berichtet. In den meisten Fällen wurden Risikofaktoren wie z. B. vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypovolämie, Übergewicht, nephrotoxische Begleitmedikation oder Alter über 65 Jahre 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. IQYMUNE 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.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist praktisch „natriumfrei“.

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 zwei 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.

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.)

Verminderung der Neutrophilenzahl

Eine zeitweise Verminderung der Neutrophilenzahl bzw. - manchmal schwere - Neutropenie-Episoden wurden nach der Behandlung mit IVIg berichtet. Diese tritt normalerweise innerhalb von Stunden oder Tagen nach der IVIg-Verabreichung auf und bessert sich spontan innerhalb von 7 bis 14 Tagen. In Studien mit IQYMUNE wurde kein Zusammenhang zwischen einem höheren Risiko für Infektion, insbesondere bei Patienten mit primärem Immundefizit, festgestellt.

Das mögliche Auftreten einer Verringerung der Neutrophilenzahl und/oder Neutropenie sollte berücksichtigt werden, wenn IQYMUNE bei Patienten mit Neutropenie oder Patienten mit einem Risiko, eine Neutropenie zu entwickeln, wie z. B. Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie oder multiplem Myelom oder die mit zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden, angewendet wird.

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 positiven 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.

Übertragbare Erreger

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 unbekannt 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 auf die **Dokumentationspflicht** gemäß Transfusionsgesetz bei jeder Verabreichung von IQYMUNE an einen Patienten hingewiesen. Der Name und die Chargenbezeichnung des Präparats sind zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen Patient und Produktcharge herzustellen*

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen beziehen sich sowohl auf Erwachsene als auch auf Kinder und Jugendliche.

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 sechs Wochen bis zu drei Monaten beeinträchtigen. Nach Verabreichung dieses Arzneimittels sollte daher ein Zeitraum von drei Monaten verstreichen, bevor eine Impfung mit Virus-Lebendimpfstoffen erfolgt. Bei Masern kann dieser Zeitraum bis zu ein Jahr andauern.

Deshalb sollte bei Patienten, die eine Masernimpfung erhalten, der Antikörperspiegel überprüft werden.

Kinder und Jugendliche

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

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 gehen 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 IQYMUNE 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 Nebenwirkungen wie Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Arthralgie, niedriger Blutdruck und mäßige 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 (einschließlich kutanem Lupus erythematosus - Häufigkeit nicht bekannt).

Reversible hämolytische Reaktionen wurden vor allem bei Patienten mit den Blutgruppen A, B und AB beobachtet. In seltenen Fällen kann sich nach einer hochdosierten IVIg-Behandlung eine transfusionsbedürftige hämolytische Anämie entwickeln (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

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

Hinweise zur Sicherheit in Bezug auf übertragbare Erreger siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

In Europa wurden drei klinische Studien mit IQYMUNE durchgeführt:

- eine klinische Studie mit 62 Patienten mit PID (36 Erwachsene und 26 Kinder und Jugendliche), die zwölf Monate lang alle drei bis vier Wochen behandelt wurden. Die Dosierung wurde während der Studie individuell angepasst, um einen Ziel-IgG-Talspiegel von $> 6\text{g/l}$ zu erreichen.
- eine klinische Studie mit 38 erwachsenen Patienten mit ITP, die an zwei aufeinander folgenden Tagen mit der empfohlenen Standarddosis von 1 g/kg/Tag behandelt wurden.
- eine klinische Studie mit 22 erwachsenen Patienten in der Erhaltungsphase ihrer MMN-Therapie. Die Patienten wurden für etwa 24 Wochen mit $1\text{ bis }2\text{ g/kg}$ alle 4 bis 8 Wochen behandelt.

Insgesamt erhielten 122 Patienten 1105 Infusionen mit IQYMUNE.

Fast alle beobachteten Nebenwirkungen waren von leichtem bis mäßigem Schweregrad.

In der nachfolgenden Tabelle werden die MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC) und bevorzugten Begriffe verwendet.

Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention bestimmt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die in klinischen Studien mit IQYMUNE berichtet wurden.

Systemorganklasse (SOC) gemäß MedDRA-Datenbank	Nebenwirkung	Häufigkeit pro Infusion (N = 1105 Infusionen)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	Häufig
	Leukopenie Lymphopenie Monozytopenie	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktoide Reaktion	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Häufig
	Schwindelgefühl	Gelegentlich
	Aseptische Meningitis	Selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Selten
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Gelegentlich
	Periphere Gefäßerkrankung	Selten
Gastrointestinale Erkrankungen	Übelkeit Erbrechen Abdominalschmerz	Gelegentlich
	Mundschmerzen	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag Pruritus	Gelegentlich
	Schwitzen Hautschmerzen	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen Arthralgie Schmerz in einer Extremität Myalgie	Gelegentlich
	Knochenschmerzen Muskuloskelettale Thoraxschmerzen Muskelspasmen	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber Ermüdung	Häufig
	Unwohlsein Grippeähnliche Erkrankung Peripheres Ödem Schüttelfrost	Gelegentlich
	Kältegefühl Schmerzen an der Katheterstelle	Selten
Untersuchungen	Kreatininclearance vermindert Körpertemperatur erhöht Blutdruck erhöht	Gelegentlich

	Kreatinin im Blut erhöht	Selten
Verletzung, Vergiftung und eingriffsbedingte Komplikationen	Infusionsbedingte Reaktion	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Halstrockenheit	Selten

Kinder und Jugendliche

In der PID-Studie unterschieden sich die Häufigkeit, die Art und der Schweregrad der Nebenwirkungen bei den 26 Kindern und Jugendlichen (≥ 24 Monate alt) und den 36 erwachsenen Patienten nicht.

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 (siehe Informationen unten) anzuzeigen.

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
 Paul-Ehrlich-Institut
 Paul-Ehrlich-Str. 51-59
 63225 Langen
 Tel: +49 6103 77 0
 Fax: +49 6103 77 1234
 Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Eine Überdosis kann, insbesondere bei Risikopatienten einschließlich älteren Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion, zu Überwässerung und Hyperviskosität führen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sera und Immunglobuline: Immunglobuline, normales Immunglobulin vom Menschen zur intravaskulären 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.

Die Wirksamkeit von IQYMUNE als Ersatztherapie wurde insgesamt bei 62 PID-Patienten (36 Erwachsenen und 26 Kindern und Jugendlichen), davon vier nicht vorbehandelte Patienten, untersucht.

Die immunmodulatorische Wirksamkeit von IQYMUNE wurde bei 38 erwachsenen Patienten mit chronischer primärer ITP mit einer Thrombozytenzahl von $< 30 \times 10^9/L$ und bei 22 erwachsenen Patienten mit MMN untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für IQYMUNE eine Freistellung von der Verpflichtung zur Durchführung von klinischen Studien

- in allen pädiatrischen Altersklassen für ITP gewährt.
- in der pädiatrischen Altersklasse von der Geburt bis maximal zum Alter von 24 Monaten für PID gewährt.
- in allen pädiatrischen Altersklassen für MMN gewährt.

Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Normales Immunglobulin vom Menschen ist nach intravenöser Verabreichung sofort und vollständig im Kreislauf des Empfängers bioverfügbar. Es verteilt sich relativ rasch zwischen Plasma und extravaskulärer Flüssigkeit; das Gleichgewicht zwischen Intra- und Extravasalraum ist nach etwa drei bis fünf Tagen erreicht.

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

Die pharmakokinetischen Analysen für IQYMUNE wurden in der PID-Studie mit 28 stabilisierten erwachsenen Patienten durchgeführt. Zur primären pharmakokinetischen Analyse wurde eine Populations-PK-Modellierung verwendet. Die mittlere Halbwertszeit von IQYMUNE betrug 33,6 Tage.

Diese Halbwertszeit kann, insbesondere bei primärem Immunmangel, von Patient zu Patient variieren.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine pharmakokinetischen Analysen mit IQYMUNE durchgeführt. Die bei den 26 Kindern und Jugendlichen (≥ 24 Monate alt) mit PID beobachteten Talspiegel waren vergleichbar mit denen der erwachsenen PID-Patienten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Immunglobuline sind normale Bestandteile des menschlichen Körpers.

Die Sicherheit von IQYMUNE wurde in verschiedenen, präklinischen Studien nachgewiesen. Präklinische Daten lassen keine toxikologischen Effekte (Einzeldosistoxizität bei Ratten, lokale Verträglichkeit bei Kaninchen) erkennen.

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität an Tieren sind aufgrund der Induktion und Wechselwirkung durch entstehende Antikörper gegen heterologe Proteine nicht durchführbar.

Da Immunglobuline menschliche Proteine ohne Anzeichen für kanzerogenes Potenzial sind, sind keine spezifischen präklinischen Studien durchgeführt worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glyzin
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate.
Nach dem Öffnen sofort anwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20, 50, 100 oder 200 mL Lösung in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit Stopfen (Elastomer), Kappe (Aluminium) und Flip-off-Verschluss (Polypropylen).

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 sollte vor der Anwendung Raum- oder Körpertemperatur haben.

Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent, farblos bis hellbraun sein. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, dürfen nicht verwendet werden.

Sobald das Behältnis unter aseptischen Bedingungen geöffnet wurde, sollte sein Inhalt unverzüglich verwendet werden. Da die Lösung keine Konservierungsstoffe enthält, sollte IQYMUNE so bald wie möglich verabreicht werden; die Lösung ist für den Einmalgebrauch bestimmt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies

3 Avenue des Tropiques
ZA de Courtaboeuf
91940 LES ULIS
FRANKREICH

Tel.: + 33(0) 1 69 82 70 10
Fax: + 33(0) 1 69 82 19 03

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PELH.11751.01.1.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.09.2015

10. STAND DER INFORMATION

10/2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. HERKUNFTSLÄNDER DES VERWENDETEN BLUTPLASMAS

Deutschland, Österreich, Tschechische Republik und USA.