

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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

Panzyga, 100 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)

Ein ml enthält:

Normales Immunglobulin vom Menschen	100 mg
-------------------------------------	--------

(Reinheit von mindestens 95 % 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 60 ml enthält: 6 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):

IgG ₁	65 %
IgG ₂	28 %
IgG ₃	3 %
IgG ₄	4 %

Der maximale IgA-Gehalt beträgt 300 Mikrogramm/ml.

Hergestellt aus dem Plasma menschlicher Spender.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 69 mg Natrium pro Durchstechflasche mit 100 ml, entsprechend 3,45 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Die Lösung ist klar oder leicht opaleszent und farblos oder hellgelb. Der pH-Wert der Lösung liegt bei 4,5 bis 5,0, die Osmolalität beträgt ≥ 240 mosmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Primären Immunmangelkrankheiten (PID) mit eingeschränkter Antikörperbildung.
- Sekundären Immunmangelkrankheiten (SID) bei Patienten, die an schweren oder rezidivierenden Infektionen leiden, bei denen eine antimikrobielle Therapie unwirksam ist und die entweder ein nachgewiesenes Versagen spezifischer Antikörper (PSAF)* oder IgG-Serumspiegel von < 4 g/l aufweisen.

*PSAF = Nichterreichen eines mindestens zweifachen Anstiegs des IgG-Antikörpertiters für Impfstoffe mit Pneumokokken-Polysacchariden und Polypeptid-Antigenen.

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

- Primärer Immunthrombozytopenie (ITP) bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder zur Korrektur der Thrombozytenzahl vor chirurgischen Eingriffen
- Guillain-Barré-Syndrom
- Kawasaki-Syndrom (zusammen mit Acetylsalicylsäure; siehe Abschnitt 4.2)
- Chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP)
- Multifokaler motorischer Neuropathie (MMN)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Dosis und Dosierungsschema sind von der Indikation abhängig.

Die Dosis muss möglicherweise für jeden Patienten in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen individuell angepasst werden. Eine auf dem Körpergewicht basierende Dosis kann bei untergewichtigen und übergewichtigen Patienten eine Anpassung erfordern. Bei übergewichtigen Patienten sollte die Dosis auf dem physiologischen Standardkörpergewicht basieren.

Die folgenden Dosierungsschemata können als Richtlinie dienen.

Substitutionstherapie bei primären Immunmangelkrankheiten (PID)

Mit Hilfe des Dosisschemas sollte ein IgG-Talspiegel (IgG-Bestimmung vor der nächsten Infusion) von mindestens 6 g/l oder innerhalb des normalen altersabhängigen Referenzbereichs erzielt werden. Nach Beginn der Behandlung werden 3-6 Monate benötigt, um ein Gleichgewicht (Steady-State) zu erreichen. Die empfohlene Initialdosis besteht in der einmaligen Gabe von 0,4-0,8 g (4-8 ml)/kg Körpergewicht (KG), gefolgt von 0,2 g (2 ml)/kg KG alle 3 bis 4 Wochen.

Die benötigte Dosis zur Aufrechterhaltung eines IgG-Talspiegels von 6 g/l beträgt 0,2-0,8 g (2 – 8 ml)/kg KG pro Monat.

Nach Erreichen konstanter IgG-Talspiegel variiert das Dosierungsintervall zwischen 3 und 4 Wochen.

Die IgG-Talspiegel sollten in Abhängigkeit von der Infektionshäufigkeit bestimmt und beurteilt werden. Um die Rate bakterieller Infektionen zu reduzieren, kann es erforderlich sein, die Dosis zu erhöhen und einen höheren Talspiegel anzustreben.

Substitutionstherapie bei sekundären Immundefizienzkrankheiten (wie in Abschnitt 4.1 definiert)

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

Die IgG-Talspiegel sollten gemessen und in Zusammenhang mit der Infektionshäufigkeit beurteilt werden. Bei Bedarf ist die Dosis anzupassen, um einen optimalen Schutz vor Infektionen zu erreichen. Bei Patienten mit persistierender Infektion kann eine Dosissteigerung erforderlich sein. Bleibt der Patient infektionsfrei, kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

Primäre Immundefizienz (ITP)

Es gibt zwei alternative Behandlungsschemata:

- 0,8-1 g (8 – 10 ml)/kg KG am Tag 1; diese Dosis kann einmal innerhalb von 3 Tagen wiederholt werden
- 0,4 g (4 ml)/kg KG täglich über zwei bis fünf Tage.

Bei einem Rezidiv kann die Behandlung wiederholt werden.

Guillain-Barré-Syndrom:

0,4 g (4 ml)/kg KG/Tag über 5 Tage (im Falle eines Rezidivs Therapie möglicherweise wiederholen).

Kawasaki-Syndrom

Es sollten 2,0 g (16 – 20 ml)/kg KG als Einzeldosis verabreicht werden. Die Patienten sollten als Begleittherapie Acetylsalicylsäure erhalten.

Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

Initialdosis: 2 g/kg KG, verteilt über 2-5 aufeinanderfolgende Tage.

Erhaltungsdosen: 1 g/kg KG über 1-2 aufeinanderfolgende Tage alle 3 Wochen.

Die therapeutische Wirkung ist nach jedem Zyklus zu beurteilen; wird nach 6 Monaten keine therapeutische Wirkung beobachtet, ist die Behandlung abzusetzen.

Ist die Behandlung wirksam, liegt eine Langzeitbehandlung im Ermessen des Arztes und sollte auf dem Ansprechen des Patienten auf die Erhaltungstherapie basieren. Dosis und Dosierungsintervall sind gegebenenfalls an den individuellen Verlauf der Erkrankung anzupassen.

Multifokale motorische Neuropathie (MMN)

Initialdosis: 2g/kg KG über 2-5 aufeinanderfolgende Tage.

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

Die therapeutische Wirkung ist nach jedem Zyklus zu beurteilen; wird nach 6 Monaten keine therapeutische Wirkung beobachtet, ist die Behandlung abzusetzen.

Ist die Behandlung wirksam, liegt eine Langzeitbehandlung im Ermessen des Arztes und sollte auf dem Ansprechen des Patienten auf die Erhaltungstherapie basieren. Dosis und Dosierungsintervall sind gegebenenfalls an den individuellen Verlauf der Erkrankung anzupassen.

Die Dosierungsempfehlungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Anwendungsgebiet	Dosis	Infusionshäufigkeit
Substitutionstherapie		
Primäre Immundefizienzkrankheiten	Initialdosis: 0,4-0,8 g/kg KG Erhaltungsdosis: 0,2-0,8 g/kg KG	alle 3-4 Wochen
Sekundäre Immundefizienzkrankheiten (wie in Abschnitt 4.1 definiert)	0,2 – 0,4 g/kg KG	alle 3-4 Wochen
Immunsuppression		
Primäre Immundefizienzkrankheiten	0,8–1,0 g/kg KG oder 0,4 g/kg KG/Tag	am ersten Tag; möglicherweise einmalige Wiederholung innerhalb von 3 Tagen über 2-5 Tage
Guillain-Barré-Syndrom	0,4 g/kg KG/Tag	über 5 Tage
Kawasaki-Syndrom	2 g/kg KG	in einer Dosis gemeinsam mit Acetylsalicylsäure
Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)	Initialdosis: 2 g/kg KG Erhaltungsdosis: 1 g/kg KG	in verteilten Dosen über 2-5 Tage alle 3 Wochen über 1-2 Tage
Multifokale motorische Neuropathie (MMN)	Initialdosis: 2 g/kg KG Erhaltungsdosis: 1 g/kg KG oder 2 g/kg KG	in verteilten Dosen über 2-5 Tage alle 2-4 Wochen oder alle 4-8 Wochen über 2-5 Tage

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 oben genannten Krankheiten angepasst wird.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Hinweise auf eine erforderliche Dosisanpassung vor.

Nierenfunktionsstörung

Keine Dosisanpassung, es sei denn, es ist klinisch geboten, siehe Abschnitt 4.4.

Ältere Patienten

Keine Dosisanpassung, es sei denn, es ist klinisch geboten, siehe Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Panzyga wird als intravenöse Infusion mit einer initialen Infusionsgeschwindigkeit von 0,6 ml/kg KG pro Stunde über 30 Minuten verabreicht. Siehe Abschnitt 4.4. Bei einer Nebenwirkung muss entweder die Infusionsgeschwindigkeit verringert oder die Infusion abgesetzt werden. Bei guter Verträglichkeit kann die Infusionsgeschwindigkeit schrittweise auf maximal 4,8 ml/kg KG pro Stunde erhöht werden.

Bei PID-Patienten, die die Infusionsgeschwindigkeit von 4,8 ml/kg KG pro Stunde gut vertragen haben, kann diese schrittweise bis auf maximal 8,4 ml/kg KG pro Stunde erhöht werden.

Um am Ende der Infusion eventuell noch im Infusionsschlauch verbleibendes Produkt zu infundieren, kann der Infusionsschlauch mit einer Kochsalzlösung 0,9 % (9 mg/ml) oder mit einer Glukoselösung 5 % (50 mg/ml) gespült werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Immunglobuline vom Menschen) oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitte 4.4 und 6.1).

Bei Patienten mit selektivem IgA-Mangel, die Antikörper gegen IgA entwickelt haben, kann die Gabe eines IgA-haltigen Präparates zu Anaphylaxie führen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen der Name und die Chargennummer des verabreichten Präparates eindeutig dokumentiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

- keine Überempfindlichkeit gegenüber normalem Immunglobulin vom Menschen aufweisen, indem ihnen das Präparat zunächst langsam infundiert wird (0,6-1,2 ml/kg KG pro Stunde).
- während der gesamten Infusionsdauer sorgfältig überwacht werden. Insbesondere sollten Patienten, die normales Immunglobulin vom Menschen zum ersten Mal erhalten oder von einem anderen IVIg-Präparat umgestellt wurden oder eine längere Behandlungspause hatten, während der ersten Infusion und eine Stunde danach überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen festzustellen. Alle anderen Patienten sollten nach der Verabreichung mindestens 20 Minuten beobachtet werden.

Bei allen Patienten erfordert die Verabreichung von IVIg:

- ausreichende Hydrierung vor Beginn der IVIg-Infusion
- Überwachung der Urinausscheidung
- Überwachung des Serumkreatininspiegels
- Vermeidung der gleichzeitigen Anwendung von Schleifendiuretika.

Bei Auftreten von Nebenwirkungen muss entweder die Infusionsgeschwindigkeit reduziert oder die Infusion beendet werden. Die erforderliche Behandlung richtet sich nach Art und Schweregrad der Nebenwirkungen.

Infusionsreaktion

Bestimmte Nebenwirkungen (z. B. Kopfschmerzen, Flushing, Schüttelfrost, Myalgie, keuchende Atmung, Tachykardie, Schmerzen im unteren Rücken, Übelkeit und Hypotonie) können im Zusammenhang mit der Infusionsgeschwindigkeit stehen. Die unter Abschnitt 4.2 empfohlene Infusionsgeschwindigkeit muss genau eingehalten werden. Die Patienten müssen durchgehend während der Infusionszeit eng überwacht und hinsichtlich des Auftretens von Symptomen sorgfältig beobachtet werden.

Bestimmte Nebenwirkungen können häufiger auftreten:

- bei Patienten, die erstmals normales Immunglobulin vom Menschen erhalten, oder, in seltenen Fällen, bei einem Wechsel des Immunglobulin-Präparates oder nach einer längeren Behandlungspause
- bei Patienten mit einer unbehandelten Infektion oder einer zugrunde liegenden chronischen Entzündung

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten.

Eine Anaphylaxie kann auftreten

- bei Patienten mit nicht nachweisbarem IgA, die Antikörper gegen IgA entwickelt haben
- selbst bei bei Patienten, die eine vorangegangene Behandlung mit normalem Immunglobulin vom Menschen vertragen haben

Bei einem Schock sind die medizinischen Standardmaßnahmen für eine Schockbehandlung anzuwenden.

Thromboembolie

Es gibt klinische Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von IVIg und thromboembolischen Ereignissen wie Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Ereignisse (einschließlich Schlaganfall), Lungenembolie und tiefe Venenthrombosen. Es wird angenommen, dass diese Ereignisse bei Risikopatienten auf eine relative Zunahme der Blutviskosität durch den hohen Einstrom von Immunglobulin im Zusammenhang stehen. Bei der Verordnung und Infusion von IVIg an übergewichtige Patienten und Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse (wie fortgeschrittenes Lebensalter, Hypertonie, Diabetes mellitus und Gefäßerkrankungen oder thrombotische Episoden in der Anamnese, Patienten mit erworbenen oder hereditären thrombophilen Erkrankungen, Patienten mit längerfristiger Immobilisierung, ausgeprägter Hypovolämie, Erkrankungen, die die Blutviskosität erhöhen) ist Vorsicht geboten.

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

Akutes Nierenversagen

Bei Patienten, die eine IVIg-Therapie erhielten, wurden Fälle von akutem Nierenversagen beschrieben. In den meisten Fällen wurden Risikofaktoren wie vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypovolämie, Übergewicht, Begleittherapie mit nephrotoxischen Arzneimitteln oder Alter über 65 Jahre nachgewiesen.

Nierenparameter sind vor der Infusion von IVIg und anschließend in angemessenen Intervallen zu bestimmen. Dies gilt vor allem bei Patienten, bei denen ein potenziell erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens besteht. Bei Patienten mit einem Risiko für ein akutes Nierenversagen soll das IVIg-Präparat mit möglichst geringer Infusionsgeschwindigkeit und in möglichst niedriger Dosis verabreicht werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist ein Absetzen von IVIg zu erwägen.

Diese Berichte über Nierenfunktionsstörungen und akutes Nierenversagen wurden zwar mit der Anwendung vieler der zugelassenen IVIg-Präparate, die verschiedene Bestandteile wie Saccharose, Glucose und Maltose enthalten, in Verbindung gebracht, aber der Anteil der Präparate, die Saccharose als Stabilisator enthielten, war unverhältnismäßig groß. Bei Risikopatienten kann die Anwendung von IVIg-Präparaten erwogen werden, die diese Bestandteile nicht enthalten. Panzyga enthält weder Saccharose noch Maltose oder Glucose.

Aseptisches Meningitisyndrom (AMS)

Im Zusammenhang mit der IVIg-Behandlung wurde über das Auftreten des aseptischen Meningitisyndroms (AMS) berichtet. Das Syndrom beginnt in der Regel mehrere Stunden bis 2 Tage nach der Behandlung mit IVIg. Liquoruntersuchungen sind häufig positiv und zeigen eine Pleozytose von bis zu mehreren tausend Zellen pro mm³, überwiegend aus der Reihe der Granulozyten, sowie erhöhte Proteinspiegel bis zu mehreren hundert mg/dl.

Das AMS kann bei einer hochdosierten IVIg-Behandlung (2 g/kg KG) häufiger auftreten. Patienten mit derartigen Anzeichen und Symptomen sollten gründlich neurologisch untersucht werden, einschließlich Liquoruntersuchungen, um andere Ursachen der Meningitis auszuschließen.

Der Abbruch der IVIg-Behandlung führte zu einer Remission des AMS innerhalb weniger Tage ohne Folgeerscheinungen.

Hämolytische Anämie

IVIg-Präparate können Blutgruppenantikörper enthalten, die als Hämolsine wirken und in vivo eine Beladung der Erythrozyten mit Immunglobulin bewirken können, wodurch eine positive direkte Antiglobulinreaktion (Coombs-Test) und selten eine Hämolyse hervorgerufen werden. Nach einer IVIg-Therapie kann sich aufgrund einer erhöhten Erythrozytensequestrierung eine hämolytische Anämie entwickeln. IVIg-Empfänger sollten auf klinische Zeichen und Symptome einer Hämolyse überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Neutropenie/Leukopenie

Es wurde über eine vorübergehende Abnahme der Neutrophilenzahl und/oder gelegentlich schwere Neutropenieepisoden nach der Behandlung mit IVIg berichtet. Dies tritt typischerweise innerhalb von Stunden oder Tagen nach der IVIg-Verabreichung auf und gehen innerhalb von 7 bis 14 Tagen spontan wieder zurück.

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

Bei Patienten, die mit IVIg behandelt wurden, gab es einige Berichte über akute nicht kardiogene Lungenödeme [transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)]. TRALI ist durch schwere Hypoxie, Dyspnoe, Tachypnoe, Zyanose, Fieber und Hypotonie charakterisiert. Die Symptome der TRALI treten typischerweise während oder innerhalb von 6 Stunden nach einer Transfusion auf, oft auch innerhalb von 1-2 Stunden. Deshalb müssen IVIg-Empfänger auf diese Symptome überwacht werden und bei Auftreten pulmonaler Nebenwirkungen muss die IVIg-Infusion umgehend beendet werden. TRALI ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die eine sofortige intensivmedizinische Behandlung erfordert.

Auswirkungen auf serologische Untersuchungen

Nach der Verabreichung von Immunglobulin kann der vorübergehende Anstieg verschiedener passiv übertragener Antikörper im Blut des Patienten bei serologischen Untersuchungen zu irreführenden positiven Testergebnissen führen.

Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozytenantigene, z. B. A, B, D, kann einige serologische Tests auf Erythrozytenantikörper wie beispielsweise den direkten Antiglobulintest (DAT, direkter Coombs-Test) verfälschen.

Übertragbare Krankheitserreger

Standardmaßnahmen zur Prävention von Infektionen als Folge der Anwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt werden, umfassen die Spenderauswahl, die Testung von einzelnen Spenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie die Einbeziehung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Eliminierung von Viren. Trotz dieser Maßnahmen kann bei Verabreichung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt werden, die Möglichkeit der Übertragung von Krankheitserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für unbekannt oder neu auftretende Viren und andere Pathogene.

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

Es liegen ausreichende klinische Erfahrungen vor, dass Hepatitis A oder Parvovirus B19 durch Immunglobuline nicht übertragen werden, und es wird zudem davon ausgegangen, dass der Antikörpergehalt einen wesentlichen Beitrag zur Viursicherheit leistet.

Wichtige Informationen zu einigen sonstigen Bestandteilen von Panzyga

Dieses Arzneimittel enthält 69 mg Natrium pro Durchstechflasche mit 100 ml, entsprechend 3,45 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Attenuierte Lebendimpfstoffe

Die Verabreichung von Immunglobulin kann für eine Dauer von mindestens 6 Wochen und bis zu 3 Monaten die Wirksamkeit von attenuierten Lebendimpfstoffen wie beispielsweise gegen Masern, Röteln, Mumps und Varizellen beeinträchtigen. Nach Verabreichung dieses Arzneimittels ist vor der Impfung mit Lebendimpfstoffen eine Wartezeit von 3 Monaten einzuhalten. Bei einer Masernimpfung kann diese Beeinträchtigung bis zu 1 Jahr anhalten. Deshalb sollten Patienten, die gegen Masern geimpft werden, ihren Antikörperstatus überprüfen lassen.

Schleifendiuretika

Die gleichzeitige Anwendung von Schleifendiuretika ist zu vermeiden.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Wechselwirkungen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da die Sicherheit dieses Arzneimittels bei Anwendung während der Schwangerschaft nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht wurde, sollte es schwangeren Frauen und stillenden Müttern nur mit Vorsicht verabreicht werden. IVIg-Präparate sind besonders während des dritten Trimesters plazentagängig. Die klinischen Erfahrungen mit Immunglobulinen deuten darauf hin, dass keine schädlichen Auswirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft, den Fötus und das Neugeborene zu erwarten sind.

Stillzeit

Immunglobuline gehen in die Muttermilch über. Negative Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder sind nicht zu erwarten.

Fertilität

Die klinischen Erfahrungen mit Immunglobulinen deuten darauf hin, dass keine schädlichen Auswirkungen auf die Fertilität zu erwarten sind.

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

Panzyga hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch sollten Patienten, bei denen unter der Behandlung

Nebenwirkungen auftreten, erst wieder ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen, wenn die Nebenwirkungen abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Durch normale Immunglobuline vom Menschen verursachte Nebenwirkungen (in abnehmender Häufigkeit) umfassen (siehe auch Abschnitt 4.4):

- Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindel, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Arthralgie, niedriger Blutdruck und mäßige Schmerzen im unteren Rücken
- reversible hämolytische Reaktionen, insbesondere bei Patienten mit den Blutgruppen A, B und AB, sowie (selten) transfusionsbedürftige hämolytische Anämie
- (selten) plötzlicher Abfall des Blutdrucks und in Einzelfällen ein anaphylaktischer Schock, selbst wenn der Patient keine Überempfindlichkeit auf eine vorherige Behandlung gezeigt hatte
- (selten) transiente kutane Reaktionen (einschließlich kutaner Lupus erythematodes - Häufigkeit nicht bekannt)
- (sehr selten) thromboembolische Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie, tiefe Venenthrombosen
- Fälle von reversibler aseptischer Meningitis
- Fälle von erhöhtem Serumkreatininspiegel und/oder Auftreten eines akuten Nierenversagens
- Fälle von transfusionsassoziiertes akuter Lungeninsuffizienz (TRALI)

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle entspricht der MedDRA-Systemorganklassifikation (SOC und bevorzugter Begriff).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen wurden folgende Kategorien zugrunde gelegt: 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 ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Organklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Häufigkeit der Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Panzyga:

Systemorganklasse (SOC) gemäß MedDRA-Datenbank	Nebenwirkung	Häufigkeit pro Infusion	Häufigkeit pro Patient
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hämolyse†, Anämie, Leukopenie	Gelegentlich	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig	Sehr häufig
	----- Aseptische Meningitis, Hypästhesie, Schwindel	Gelegentlich	Häufig
Augenerkrankungen	Augenjucken	Gelegentlich	Häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ohrenschmerzen	Gelegentlich	Häufig
Herzerkrankungen	Tachykardie	Gelegentlich	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Gelegentlich	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Gelegentlich	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig	Sehr häufig
	----- Erbrechen, Bauchschmerzen, abdominelle Beschwerden	Gelegentlich	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Gelegentlich	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Myalgie, muskuloskelettale Schmerzen oder Steifheit	Gelegentlich	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Häufig	Sehr häufig
	----- Schüttelfrost, Schmerzen im Brustraum, Schmerzen, Kältegefühl, Asthenie, Fatigue, Pruritus an der Infusionsstelle	Gelegentlich	Häufig
Untersuchungen	Erhöhte Leberenzymwerte	Gelegentlich	Häufig

† subklinischer Fall

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung von Panzyga gemeldet.
Die Häufigkeit der nach Markteinführung gemeldeten Nebenwirkungen ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Systemorganklasse (SOC) gemäß MedDRA-Datenbank	Nebenwirkung (PT)	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Angst	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Hypästhesie, Parästhesie, Tremor	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Tachykardie	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hyperetonie	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten, Dyspnoe	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Diarrhö	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erythem, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Beschwerden im Brustraum, Schmerzen im Brustraum, Fatigue, Hitzegefühl, Unwohlsein	Nicht bekannt

Die folgenden Nebenwirkungen, über die bei Behandlung mit IVIg berichtet wurde, können auch nach Verabreichung von Panzyga auftreten:

Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktoide Reaktion, angioneurotisches Ödem, Gesichtsoedem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Flüssigkeitsüberladung, (Pseudo-)Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	Agitation, Verwirrtheitszustand, Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems	Schlaganfall, Koma, Bewusstlosigkeit, Krampfanfall, Enzephalopathie, Migräne, Sprachstörung, Photophobie
Herzerkrankungen	Herzstillstand, Angina pectoris, Bradykardie, Palpitationen, Zyanose
Gefäßerkrankungen	Peripheres Kreislaufversagen oder Kollaps, Phlebitis, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Respiratorische Insuffizienz, Apnoe, akutes Lungenversagen (ARDS), Lungenödem, Bronchospasmus, Hypoxie, pfeifende Atemgeräusche
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberfunktionsstörung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Steven-Johnson-Syndrom, Epidermolyse, Hautabschilferung, Ekzem, (bullöse) Dermatitis, Alopezie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Einstichstelle, Hitzewallung, grippeähnliche Erkrankung, Flushing, Ödem, Lethargie, brennendes Gefühl, Hyperhidrose

Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank	Nebenwirkungen
Untersuchungen	Direkter Coombs-Test positiv, fälschlich erhöhte Erythrozytensedimentationsrate, verminderte Sauerstoffsättigung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bezüglich der Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen, wie z. B. Überempfindlichkeitsreaktionen, Thromboembolie, akutes Nierenversagen, aseptisches Meningitisyndrom und hämolytische Anämie, siehe Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen waren die gleichen wie 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 über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

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 Überdosierung kann zu Volumenüberladung und Hyperviskosität führen, insbesondere bei Risikopatienten wie älteren Patienten und Patienten mit Herz- oder Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsere und Immunglobuline: normale Immunglobuline vom Menschen zur intravenösen Anwendung, ATC-Code: J06BA02.

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

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält die in der Normalbevölkerung vorliegenden IgG-Antikörper. Es wird aus gepooltem Plasma von mindestens 1.000 Spendern hergestellt. Die Verteilung der Immunglobulin-G-Subklassen entspricht annähernd der von normalem Humanplasma. Adäquate Dosen dieses Arzneimittels können abnormal niedrige Immunglobulin-G-Spiegel wieder in den Normbereich anheben.

Der Wirkmechanismus von Immunglobulinen bei anderen Indikationen als der Substitutionstherapie ist nicht vollständig aufgeklärt.

Klinische Studien

Bei 51 Patienten mit primären Immundefizienzsyndromen wurde eine prospektive, offene, nicht kontrollierte Studie durchgeführt. Die Patienten wurden in 3 Altersgruppen eingeteilt (≥ 2 Jahre und < 12 Jahre, ≥ 12 Jahre und < 16 Jahre sowie ≥ 16 Jahre und ≤ 75 Jahre). Der primäre Endpunkt der Studie war die Rate schwerer bakterieller Infektionen (SBI) pro Patientenexpositionsjahr. Während des Studienverlaufs erhielten die Patienten insgesamt 17 oder 13 Infusionen von Panzyga, je nachdem, ob ihre regelmäßigen Therapieintervalle 3 oder 4 Wochen betragen. Die Dosis lag bei 0,2-0,8 g/kg KG und wurde mit zunehmender Infusionsgeschwindigkeit von bis zu maximal 0,08 ml/kg/min infundiert. Bei zwei Patienten kam es zu 4 SBIs. Bei insgesamt 50,2 Patientenexpositionsjahren betrug dieser primäre Endpunkt 0,08 SBIs/Patientenexpositionsjahr mit einer oberen 99%-Konfidenzintervallgrenze von 0,5. Auch die anderen pro Patientenexpositionsjahr berechneten Wirksamkeitsparameter, wie andere Infektionen und Tage mit Anwendung von Antibiotika, Schul- oder Arbeitsfehlzeiten sowie Klinikeinweisung aufgrund einer Infektion stimmten mit dem überein, was für andere, zuvor entwickelte IVIGs veröffentlicht wurde.

Im Anschluss an diese Studie wurde eine Folgestudie durchgeführt, um die Verträglichkeit von Panzyga bei Verabreichung mit höheren Infusionsgeschwindigkeiten (von 0,08 ml/kg/min bis zu 0,14 ml/kg/min) zu beurteilen. Insgesamt wurden 21 Patienten in diese Folgestudie aufgenommen. Das Präparat wurde gut vertragen und alle Patienten schlossen die Studie wie geplant ab. Über Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde bei 2 Kindern und 2 Erwachsenen berichtet; die am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen waren Übelkeit und Kopfschmerzen.

Eine weitere prospektive, offene, nicht kontrollierte Studie wurde bei 40 Patienten mit Immuntrombozytopenie von mindestens 12-monatiger Dauer durchgeführt. Die Patienten erhielten an 2 aufeinanderfolgenden Tagen eine Tagesdosis von 1 g/kg KG. Alternatives Ansprechen (Alternative Response, AR) gemäß EMA-Richtlinie war definiert als eine Zunahme der Thrombozytenzahl auf $\geq 30 \times 10^9/l$ und mindestens auf den doppelten Wert der Ausgangsthrombozytenzahl, bestätigt ohne neue Blutungen bei mindestens 2 getrennten Besuchen im Abstand von mindestens 7 Tagen. Ein AR wurde bei 24 Patienten (66,7 %) beobachtet.

Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR) gemäß EMA-Richtlinie war definiert als das Erreichen von Thrombozytenzahlen $\geq 100 \times 10^9/l$, das ohne neue Blutungen bei mindestens 2 getrennten Besuchen im Abstand von mindestens 7 Tagen erfüllt sein musste. Ein CR wurde bei 18 Patienten (50,0 %) beobachtet.

Ein Verlust von AR/CR trat zu, wenn die Kriterien für AR/CR zwar erfüllt wurden, die Werte sich aber anschließend verschlechterten, d. h., wenn es zu einer Abnahme der Thrombozytenzahl auf $< 30 \times 10^9/l$ (AR) bzw. $< 100 \times 10^9/l$ (CR) oder einer Abnahme der Thrombozytenzahl auf weniger als das Doppelte des Ausgangswerts oder zu Blutungen kam. Hinsichtlich des AR kam es bei 11 der 24 Patienten (45,8 %), die die AR-Kriterien erfüllt hatten, zu einem Verlust des AR. Ein Verlust des CR wurde bei 14 der 18 Patienten (77,8 %), die die CR-Kriterien erfüllt hatten, beobachtet.

Aus klinischen Studien stammende Informationen zur Sicherheit: siehe Abschnitt 4.8.

Kinder und Jugendliche

Zwischen dem Anteil von Kindern und Jugendlichen mit Nebenwirkungen und dem bei Erwachsenen bestanden keine großen Unterschiede. Nebenwirkungen der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ wurden in allen Altersgruppen am häufigsten angetroffen, wurden jedoch bei einem höheren Prozentsatz der Kinder und Jugendlichen berichtet. Der gleiche Unterschied wurde bei Nebenwirkungen der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ beobachtet. Bei Patienten im Kindesalter wurde auch ein höherer Prozentsatz mit Nebenwirkungen aus der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ festgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Normales Immunglobulin vom Menschen ist im Kreislauf des Empfängers nach intravenöser Applikation sofort und vollständig verfügbar. Es wird relativ rasch zwischen Plasma und extravasaler Flüssigkeit verteilt. Nach etwa 3-5 Tagen ist das Gleichgewicht zwischen dem intra- und extravasalen Kompartiment erreicht.

Panzyga hat eine durchschnittliche Halbwertszeit von etwa 26-39 Tagen. Diese Halbwertszeit kann von Patient zu Patient variieren, insbesondere bei primären Immundefektkrankheiten.

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

Kinder und Jugendliche

Die Ergebnisse der pharmakokinetischen Studien in den Altersgruppen von Kindern und Jugendlichen sind in der folgenden Tabelle im Vergleich zu Erwachsenen zusammengefasst.

Überblick über pharmakokinetische Eigenschaften von Gesamt-IgG nach Verabreichung von Panzyga, aufgeteilt nach verschiedenen Altersgruppen (Medianwerte)

Parameter	Einheit	Kinder und Jugendliche		Erwachsene	Alle Altersgruppen	
		Kinder	Jugendliche			
		≥ 2 bis < 12 Jahre	≥ 12 bis < 16 Jahre	≥ 16 bis < 75 Jahre		n = 13
C _{max}	g/l	18,6	19,3	17,1	18,2	
C _{min} [Bereich]	g/l	10,7 [7,2-16,8]	9,3 [7,4-20,4]	10,1 [6,8-20,6]	9,9 [6,8-20,6]	
AUC _{0-tau}	h•g/l	6957	6826	7224	7182	
t _{1/2}	Tage	36	33	37	36	

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Immunglobuline sind normale Bestandteile des menschlichen Körpers.

Die Sicherheit von Panzyga wurde in mehreren präklinischen Studien pharmakologisch (kardiovaskuläre, respiratorische und bronchospastische Wirkungen, thrombogenes Potenzial) und toxikologisch (akute Toxizität, lokale Toleranz) nachgewiesen. Basierend auf diesen konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität bei Tieren sind aufgrund der Induktion von Antikörpern und der Beeinflussung heterologer Proteine durch die gebildeten Antikörper nicht durchführbar. Da die klinischen Erfahrungen keine Hinweise für ein karzinogenes Potenzial der Immunglobuline liefern, wurden keine experimentellen Studien zur Genotoxizität/Karzinogenität an heterologen Spezies durchgeführt.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel weder mit anderen Arzneimitteln noch mit anderen IVIg-Präparaten gemischt werden (Spülen des Infusionsschlauches s. 4.2.).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C). Nicht einfrieren. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das Präparat kann bis zu 12 Monate bei Temperaturen zwischen +8 °C und +25 °C aufbewahrt werden, ohne während dieser Zeitspanne wieder im Kühlschrank gelagert zu werden. Wird es innerhalb dieser Zeitspanne nicht verbraucht, muss es entsorgt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen:

1 g	in	10 ml	in einer 20-ml-Durchstechflasche
2,5 g	in	25 ml	in einer 30-ml-Durchstechflasche
5 g	in	50 ml	in einer 70-ml-Durchstechflasche
6 g	in	60 ml	in einer 70-ml-Durchstechflasche
10 g	in	100 ml	in einer 100-ml-Durchstechflasche
3 x 10 g	in	3 x 100 ml	in einer 100-ml-Durchstechflasche
20 g	in	200 ml	in einer 250-ml-Durchstechflasche
3 x 20 g	in	3 x 200 ml	in einer 250-ml-Durchstechflasche
30 g	in	300 ml	in einer 300-ml-Durchstechflasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Die Durchstechflaschen werden aus Glas vom Typ II hergestellt, die mit Brombutyl-Gummistopfen verschlossen und mit Flip-off-Kappen aus Aluminium versiegelt sind.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel sollte vor der Anwendung auf Raum- oder Körpertemperatur gebracht werden.

Die Lösung muss klar oder leicht opaleszent und farblos oder hellgelb sein.

Keine Lösungen verwenden, die trübe sind oder einen Bodensatz aufweisen.

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

Wegen der Möglichkeit einer bakteriellen Kontamination ist ein verbliebener Inhalt zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Octapharma GmbH
Elisabeth-Selbert-Str. 11
40764 Langenfeld

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PEI.H.11786.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Februar 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: {TT. Monat JJJJ}

10. STAND DER INFORMATION

05/2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

12. HERKUNFTSLAND DES BLUTPLASMAS

Deutschland, Belgien, Estland, Finnland, Kroatien, Litauen, Luxemburg, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Schweiz, Slowenien, Tschechische Republik, Ungarn, USA