

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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 Menschen100 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 Osmolalität von ungefähr 320 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Primären Immundefektsyndromen (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 gegen Pneumokokken-Polysaccharide 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.
- 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 Immunmangelzuständen begonnen und von diesem überwacht werden.

Dosierung

Dosierung und Verabreichungsschema sind von der Indikation abhängig.

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

Substitutionstherapie bei primären Immunmangelsyndromen (PID)

Das Verabreichungsschema sollte einen IgG-Talspiegel (vor der nächsten Infusion bestimmt) von mindestens 5 bis 6 g/l ergeben. Nach Behandlungsbeginn werden drei bis sechs Monate benötigt, um ein Gleichgewicht (Steady-State) einzustellen.

Die empfohlene Anfangsdosis besteht in der einmaligen Gabe von 0,4 bis 0,8 g/kg Körpergewicht (KG), gefolgt von mindestens 0,2 g/kg KG alle 3 bis 4 Wochen.

Um einen Talspiegel von 5 bis 6 g/l zu erreichen, ist eine Dosis im Bereich von 0,2 bis 0,8 g/kg KG/Monat erforderlich. Nach Erreichen des Steady-State beträgt das Dosisintervall 3 bis 4 Wochen. Die Talspiegel sollten bestimmt und in Verbindung mit dem klinischen Ansprechen des Patienten beurteilt werden. Je nach klinischem Ansprechen (z. B. Infektionsrate) kann eine Anpassung der Dosis und/oder des Dosisintervalls erwogen werden, um höhere Talspiegel zu erreichen.

Sekundäre Immundefekte (wie in 4.1 definiert):

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 ~~infekt-frei~~ 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.

Kawasaki-Syndrom

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

Die Patienten sollten begleitend Acetylsalicylsäure erhalten.

*Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)**

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

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 folgende Tabelle bietet einen Überblick über die Dosierungsempfehlungen:

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 5-6 g/l zu erreichen
Sekundärer Immundefekt	0,2 - 0,4 g/kg KG	alle 3 bis 4 Wochen
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	1,6 - 2 g/kg KG	in geteilten Dosen über 2 bis 5 Tage zusammen mit Acetylsalicylsäure
	oder 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.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

Patienten mit Hyperprolinämie Typ I oder II.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bestimmte unerwünschte Wirkungen können in den folgenden Situationen häufiger auftreten:

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

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

- nicht für normales Immunglobulin vom Menschen sensibilisiert sind, indem das Präparat zunächst sehr langsam infundiert wird (0,3 ml/kg KG/h),
- über den gesamten Infusionszeitraum hinweg sorgfältig im Hinblick auf mögliche Symptome überwacht werden. Insbesondere sollten Patienten, die normales Immunglobulin vom Menschen zum ersten Mal erhalten, bei Präparatewechsel, oder nach einer längeren Therapieunterbrechung, für die Dauer der Erstinfusion und während der ersten Stunde nach der Erstinfusion überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen zu bemerken. Alle übrigen Patienten sollten nach der Verabreichung mindestens 20 Minuten überwacht werden.

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

Bei Schocksymptomen ist die standardmäßige medizinische Schockbehandlung einzuleiten.

Bei allen Patienten erfordert die Verabreichung von IVIg:

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

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

Überempfindlichkeit

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

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

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

Hämolytische Anämie

IVIg-Produkte können Blutgruppenantikörper enthalten, die als 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.

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

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

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

Aseptisches Meningitissyndrom (AMS)

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

Das Absetzen der IVIg-Therapie führte innerhalb einiger Tage zur Remission des AMS ohne Folgeerscheinungen. Das Syndrom beginnt in der Regel wenige Stunden bis 2 Tage nach der Behandlung mit IVIg. Liquoruntersuchungen sind häufig positiv und zeigen eine Pleozytose von bis zu mehreren 1000 Zellen pro mm³, überwiegend aus der Reihe der Granulozyten, sowie erhöhte Proteinspiegel bis zu mehreren 100 mg/dl.

Ein AMS kann in Verbindung mit hochdosierter IVIg Behandlung (2 g/kg) häufiger auftreten.

Thromboembolien

Es gibt klinische Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von IVIg und thromboembolischen Ereignissen wie Myokardinfarkt, zerebrovaskulären Ereignissen (einschließlich Schlaganfall), Lungenembolie und tiefen Venenthrombosen. Es wird angenommen, dass diese Ereignisse bei Patienten mit erhöhtem Risiko im Zusammenhang mit einer relativen Zunahme der Blutviskosität stehen, die durch den ausgeprägten Einstrom von Immunglobulinen verursacht wird. Bei der Verordnung und Infusion von IVIg an adipöse Patienten und Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse (wie fortgeschrittenes Lebensalter, Hypertonie, Diabetes

mellitus und Gefäßerkrankungen oder thrombotischen Episoden in der Vorgeschichte, Patienten mit erworbener oder vererbter Thrombophilie, Patienten mit längerfristiger Immobilisierung, Patienten mit ausgeprägter Hypovolämie, Patienten mit Erkrankungen, die die Blutviskosität erhöhen) ist Vorsicht geboten.

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

Akute Niereninsuffizienz

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

Bei Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist zu erwägen, die IVIg-Therapie zu unterbrechen. Obwohl die Berichte über Nierenfunktionsstörungen und akute Niereninsuffizienz viele der zugelassenen IVIg-Präparate mit verschiedenen sonstigen Bestandteilen wie Saccharose, Glukose und Maltose betrafen, machten diejenigen Präparate, die als Stabilisator Saccharose enthielten, einen überproportional hohen Anteil an der Gesamtzahl der Fälle aus. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko sollte die Verwendung von IVIg-Präparaten erwogen werden, die keine Saccharose enthalten. Privigen enthält weder Saccharose noch Maltose oder Glukose.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine akute Niereninsuffizienz sollten IVIg-Präparate möglichst langsam und in möglichst niedriger Dosis verabreicht werden.

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

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

Die Patienten sollten auf pulmonale Nebenwirkungen untersucht werden. TRALI kann mit Sauerstofftherapie und adäquater Beatmungstherapie behandelt werden.

Auswirkungen auf serologische Untersuchungen

Nach der Injektion von Immunglobulinen kann der vorübergehende Anstieg der verschiedenen passiv übertragenen Antikörper im Blut des Patienten zu irreführenden positiven Testergebnissen bei serologischen Untersuchungen führen.

Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozyten-Antigene wie z. B. A, B, D kann einige serologische Tests auf Erythrozyten-Antikörper verfälschen, z. B. den direkten Antiglobulin-Test (DAT, Coombs-Test).

Übertragbare Krankheitserreger

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.

Es wird nachdrücklich empfohlen, bei jeder Verabreichung von Privigen an Patienten den Namen und die Chargennummer des Arzneimittels zu dokumentieren, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Arzneimittelcharge herstellen zu können.

Natriumgehalt

Privigen ist nahezu natriumfrei.

Kinder und Jugendliche

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

Kinder und Jugendliche

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt erkennen, dass keine schädigende Wirkung auf die Fertilität zu erwarten ist.

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

Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen können durch bestimmte Nebenwirkungen von Privigen beeinträchtigt werden. Patienten, bei denen unter der Behandlung Nebenwirkungen auftreten, sollten erst wieder ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen, wenn die Nebenwirkungen abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Unter normalem Immunglobulin vom Menschen, einschließlich Privigen, wurden Fälle von reversibler aseptischer Meningitis und seltene Fälle von vorübergehenden kutanen Reaktionen (einschließlich kutanem Lupus erythematosus – Häufigkeit nicht bekannt) beobachtet.

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Es wurden sechs 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. Die zwei ITP-Studien schlossen jeweils 57 Patienten und die zwei CIDP Studien 28 beziehungsweise 207 Patienten ein.

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

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die in den sechs 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.

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Unerwünschte Arzneimittelwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Aseptische Meningitis	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie, Hämolyse (einschließlich hämolytische Anämie), Leukopenie	Häufig
	Anisozytose (einschließlich Mikrozytose), Thrombozytose	Gelegentlich

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

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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: Immunsere und Immunglobuline: 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. Durch adäquate Dosierung dieses Arzneimittels lassen sich unphysiologisch niedrige Immunglobulin-G-Spiegel in den Normbereich anheben.

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Privigen wurde in 6 prospektiven, unverblindeten, einarmigen multizentrischen Studien beurteilt, die in Europa (ITP-, PID- und CIDP-Studien) und den USA (PID-Studie) durchgeführt wurden.

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. 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 1g/kg KG Privigen. An Tag 3 konnten die Patienten eine zweite Dosis von 1g/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 2g/kg KG über 2 - 5 Tage behandelt, gefolgt von 6 Erhaltungsdosen von 1g/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-Ansprechrage 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 Hizentra], 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 RODS-Wert (Rasch-built Overall Disability Scale), eine durchschnittliche Zunahme der Griffstärke um ≥ 8 kPa oder ein Anstieg im MRC-Summenscore (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 Ansprechrage 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.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Elimination

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).

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

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Die Sicherheit von Privigen wurde in mehreren präklinischen Studien untersucht, wobei insbesondere der Hilfsstoff L-Prolin berücksichtigt wurde. Einige veröffentlichte Studien zur Hyperprolinämie zeigten, dass die langfristige Anwendung von L-Prolin in hohen Dosen bei sehr jungen Ratten Auswirkungen auf die Entwicklung des Gehirns hatte. Dagegen wurde in Studien, in denen die Dosierung so gewählt wurde, dass sie die klinische Indikation von Privigen widerspiegelte, kein Einfluss auf die Entwicklung des Gehirns beobachtet. Basierend auf Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Prolin
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Stabilität nach erstmaligem Öffnen:

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

Stabilität nach Rekonstitution:

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

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

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

Packungsgrößen

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/08/446/001
EU/1/08/446/002
EU/1/08/446/003
EU/1/08/446/004
EU/1/08/446/005
EU/1/08/446/006
EU/1/08/446/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. April 2008
Datum der ersten Verlängerung: 28. November 2017

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10, 3000 Bern 22
Schweiz

oder

CSL Behring (Australia) Pty Ltd
189-209 Camp Road
Broadmeadows, Vic 3047
Australien

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2)

- **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG in der jeweils gültigen Fassung, wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risiko-Management-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Profiles führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, sollten beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Privigen 100 mg/ml Infusionslösung
Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Milliliter enthält:
Normales Immunglobulin vom Menschen 100 mg
IgG-Reinheit..... \geq 98 %
IgA..... \leq 25 Mikrogramm

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Erscheint in der rechten oberen Ecke der Hauptseite des Kartons und gibt Inhalt und Volumen des Behältnisses an

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: L-Prolin, Wasser für Injektionszwecke.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung (10 %)

Enthält 1 Durchstechflasche.

Enthält 3 Durchstechflaschen.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur intravenösen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pharmazeutischer Unternehmer:
CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/446/001 5 g/50 ml

EU/1/08/446/002 10 g/100 ml

EU/1/08/446/003 20 g/200 ml

EU/1/08/446/004 2,5 g/25 ml

EU/1/08/446/005 10 g/100 ml (Packungsgröße mit 3 Durchstechflaschen)

EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (Packungsgröße mit 3 Durchstechflaschen)

EU/1/08/446/007 40 g/400 ml

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Privigen 100 mg/ml Infusionslösung
Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Milliliter enthält:
Normales Immunglobulin vom Menschen 100 mg. IgG-Reinheit $\geq 98\%$. IgA ≤ 25 Mikrogramm.

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

Erscheint in der rechten oberen Ecke des Etiketts und gibt Inhalt und Volumen des Behältnisses an

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

L-Prolin, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung (10 %)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur intravenösen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CSL Behring GmbH, D-35041 Marburg, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/446/001 5 g/50 ml

EU/1/08/446/002 10 g/100 ml

EU/1/08/446/003 20 g/200 ml

EU/1/08/446/004 2,5 g/25 ml

EU/1/08/446/005 10 g/100 ml (Packungsgröße mit 3 Durchstechflaschen)

EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (Packungsgröße mit 3 Durchstechflaschen)

EU/1/08/446/007 40 g/400 ml

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Privigen 100 mg/ml (10 %) Infusionslösung Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Privigen und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Privigen beachten?
3. Wie ist Privigen anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Privigen aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Privigen und wofür wird es angewendet?

Was Privigen ist

Privigen gehört zur Arzneimittelgruppe der normalen Immunglobuline vom Menschen. Immunglobuline werden auch Antikörper genannt und sind Proteine im Blut, die Ihrem Körper bei der Bekämpfung von Infektionen helfen.

Wie Privigen wirkt

Privigen enthält Immunglobuline, die aus dem Blut gesunder Personen hergestellt wurden. Das Arzneimittel wirkt auf genau die gleiche Weise wie die natürlichen Immunglobuline im menschlichen Blut.

Wofür Privigen verwendet wird

Privigen wird zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre) in folgenden Situationen verwendet:

- A) zur Erhöhung ungewöhnlich niedriger Immunglobulin-Spiegel im Blut auf normale Werte (Ersatzbehandlung). Dabei handelt es sich um fünf Gruppen:
 1. Patienten mit angeborener eingeschränkter oder fehlender Fähigkeit, Immunglobuline zu bilden (primäre Immundefizienzsyndrome (PID)).
 2. Sekundäre Immundefekte (SID) bei Patienten, mit schweren oder wiederkehrenden Infektionen, ineffektiver antimikrobieller Behandlung und entweder nachgewiesenem ungenügendem Anstieg von Impfantikörpern oder IgG-Serumspiegel <4 g/l haben.
- B) Behandlung von bestimmten Entzündungskrankheiten (Immunmodulation). Es gibt 5 Gruppen:
 1. Patienten, die nicht genug Blutplättchen haben (primäre Immuntrombozytopenie (ITP)) und ein hohes Blutungsrisiko aufweisen oder bei denen in naher Zukunft ein operativer Eingriff vorgesehen ist.

2. Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom. Dabei handelt es sich um eine akute Erkrankung, die durch eine Entzündung der peripheren Nerven gekennzeichnet ist und eine ausgeprägte Muskelschwäche vor allem in den Beinen und Armen hervorruft.
3. Patienten mit Kawasaki-Syndrom. Dabei handelt es sich um eine akute Erkrankung, die vorwiegend kleine Kinder betrifft. Sie ist durch eine Entzündung der Blutgefäße im gesamten Körper gekennzeichnet.
4. Patienten mit chronisch entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP). Dies ist eine chronische Erkrankung, die durch eine Entzündung der peripheren Nerven gekennzeichnet ist und Muskelschwäche und/oder Taubheitsgefühl, vor allem in den Beinen und oberen Extremitäten, verursacht.
5. Patienten mit multifokaler motorischer Neuropathie. Dies ist eine langsam fortschreitende Erkrankung der motorischen Nerven mit Schwäche der Arme und Beine.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Privigen beachten?

- ➔ Lesen Sie diesen Abschnitt sorgfältig durch. Sie und Ihr Arzt müssen diese Informationen berücksichtigen, bevor Sie Privigen erhalten.

Privigen darf NICHT angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegen Immunglobuline vom Menschen oder Prolin sind.
- wenn Sie Antikörper gegen Immunglobuline vom Typ IgA in Ihrem Blut entwickelt haben.
- wenn Sie unter Hyperprolinämie Typ I oder II leiden (eine genetische Erkrankung, die hohe Konzentrationen der Aminosäure Prolin im Blut verursacht). Dabei handelt es sich um eine äußerst seltene Erkrankung. Weltweit sind nur wenige Familien bekannt, in denen diese Erkrankung auftritt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

In welchen Situationen kann das Risiko für Nebenwirkungen erhöht sein?

- ➔ Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn eine der unten aufgeführten Situationen auf Sie zutrifft:
- Sie erhalten dieses Arzneimittel in hohen Dosen entweder an einem Tag oder über mehrere Tage und Sie haben die Blutgruppe A, B oder AB und/oder Sie haben eine zugrunde liegende entzündliche Erkrankung. Unter diesen Umständen wurde häufig berichtet, dass Immunglobuline das Risiko des Abbaus von roten Blutkörperchen (Hämolyse) erhöhen.
 - Sie sind übergewichtig, älter, haben Diabetes, waren für eine lange Zeit bettlägerig, haben hohen Blutdruck, haben eine geringe Blutmenge (Hypovolämie), haben Probleme mit Ihren Blutgefäßen (vaskuläre Erkrankungen), haben eine erhöhte Neigung zu Blutgerinnseln (Thrombophilie oder thrombotische Episoden) oder eine Krankheit oder Erkrankung, die Ihr Blut verdickt (hyperviskoses Blut). Unter diesen Umständen können Immunglobuline das Risiko von Herzattacke (Herzinfarkt), Schlaganfall, Blutgerinnsel in der Lunge (Lungenembolie) oder Blockierung eines Blutgefäßes im Bein erhöhen, obwohl dies nur sehr selten auftritt.
 - Sie sind Diabetiker. Obwohl Privigen keinen Zucker enthält, ist dennoch die Verdünnung mit einer speziellen Zuckerlösung (5 % Glukose) möglich, die Ihren Blutzuckerspiegel beeinflussen könnte.
 - Sie haben oder hatten Probleme mit den Nieren oder nehmen Arzneimittel ein, die Ihre Nieren schädigen können (nephrotoxische Arzneimittel). Unter diesen Umständen können Immunglobuline das Risiko eines schweren raschen Verlusts der Nierenfunktion (akutes Nierenversagen) erhöhen, obwohl dies nur sehr selten auftritt. Ein Verlust der Nierenfunktion mit tödlichem Ausgang trat in Einzelfällen im Zusammenhang mit einer Hämolyse auf.

Welche Art von Überwachung ist während der Infusion erforderlich?

Zu Ihrer persönlichen Sicherheit erfolgt die Behandlung mit Privigen unter der Aufsicht Ihres Arztes oder von medizinischem Fachpersonal. Sie werden normalerweise über den gesamten

Infusionszeitraum sowie über mindestens 20 Minuten danach beobachtet. In bestimmten Situationen können besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sein. Beispiele dafür sind:

- Sie erhalten Privigen mit einer hohen Infusionsgeschwindigkeit *oder*
- Sie erhalten Privigen zum ersten Mal oder nach einer langen Behandlungspause (z. B. mehrere Monate).

In diesen Fällen wird man Sie über den gesamten Infusionszeitraum und mindestens 1 Stunde danach engmaschig beobachten.

Wann kann eine Verlangsamung oder ein Abbruch der Infusion erforderlich sein?

- Es kann sein, dass Sie überempfindlich (allergisch) gegen Immunglobuline sind, ohne dass Sie es wissen.
Allerdings sind echte allergische Reaktionen selten. Sie können auch dann auftreten, wenn Sie in der Vergangenheit Immunglobuline vom Menschen erhalten haben und diese gut vertragen haben. Es kann insbesondere dann der Fall sein, wenn Sie Antikörper gegen Immunglobuline vom Typ IgA entwickelt haben. In diesen seltenen Fällen kann es zu allergischen Reaktionen wie einem plötzlichen Blutdruckabfall oder Kreislaufschock kommen (siehe auch Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich“).
- In sehr seltenen Fällen kann eine transfusionsbedingte akute Lungenschädigung (TRALI) auftreten, nachdem ein Immunglobulinpräparat (einschließlich Privigen) verabreicht wurde. Dies führt zu einer Ansammlung von Flüssigkeit in den Lungenbläschen (nicht kardiogenes Lungenödem). TRALI kann man an schwerwiegenden Atemproblemen (Atemnotsyndrom) und unnormale niedrigen Sauerstoffwerten im Blut (Hypoxämie) bei normaler Herzfunktion (linksventrikuläre Funktion) und erhöhter Körpertemperatur (Fieber) erkennen. Die Symptome treten in der Regel innerhalb von 1 bis 6 Stunden nach der Behandlung auf.
 - ➔ Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal sofort, wenn Sie derartige Reaktionen während der Infusion von Privigen bemerken. Er oder sie wird entscheiden, ob die Infusionsgeschwindigkeit verringert oder die Infusion abgebrochen wird.

Blutuntersuchungen

- ➔ Bitte informieren Sie Ihren Arzt vor einer Blutuntersuchung über Ihre Behandlung mit Privigen.

Wenn Sie Privigen erhalten haben, können die Ergebnisse bestimmter Blutuntersuchungen (serologische Tests) über eine gewisse Zeit verfälscht werden.

Informationen zur Sicherheit in Bezug auf Infektionen

Privigen wird aus menschlichem Blutplasma (das ist der flüssige Bestandteil des Blutes) hergestellt. Bei der Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma werden bestimmte Maßnahmen getroffen, um zu verhindern, dass Infektionen auf den Patienten übertragen werden. Dazu gehören:

- die sorgfältige Auswahl der Blut- und Plasmaspender, um Personen mit einem erhöhten Infektionsrisiko hiervon auszuschließen,
- die Untersuchung jeder Spende und der Plasmapools auf Anzeichen von Viren/Infektionen,
- das Ergreifen von Maßnahmen bei der Verarbeitung von Blut oder Plasma, die Viren inaktivieren oder entfernen können.

Trotz dieser Maßnahmen lässt sich die Möglichkeit einer Übertragung von Infektionen nicht vollständig ausschließen, wenn Arzneimittel verabreicht werden, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt sind. Dies gilt auch für nicht bekannte oder neu auftretende Viren und andere Arten von Infektionen.

Die getroffenen Maßnahmen werden als effektiv für umhüllte Viren wie das Human-Immunodeficiency-Virus (HIV), das Hepatitis-B-Virus und das Hepatitis-C-Virus sowie für die nicht-umhüllten Hepatitis-A- und B-19-Viren betrachtet.

Immunglobuline wurden nicht mit Hepatitis-A- oder Parvovirus-B19-Infektionen in Zusammenhang gebracht, möglicherweise, weil Antikörper gegen diese Infektionen, welche im Produkt enthalten sind, eine Schutzwirkung haben.

- Es wird ausdrücklich empfohlen, jedes Mal, wenn Sie eine Dosis Privigen erhalten, den Namen und die Chargenbezeichnung des Präparats aufzuschreiben, um zu dokumentieren, welche Chargen verwendet wurden.

Anwendung von Privigen zusammen mit anderen Arzneimitteln

- ➔ Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Impfungen

- ➔ Vor einer Impfung informieren Sie den impfenden Arzt über Ihre Behandlung mit Privigen.

Wenn Sie Privigen erhalten haben, kann die Wirksamkeit bestimmter Impfungen beeinträchtigt sein. Dies gilt für Impfungen, bei denen abgeschwächte Virus-Lebendimpfstoffe verwendet werden wie Impfungen gegen Masern, Mumps, Röteln und Windpocken. Derartige Impfungen sollten auf einen Zeitpunkt mindestens 3 Monate nach der letzten Privigen-Infusion verschoben werden. Im Fall einer Masern-Impfung kann die Beeinträchtigung bis zu 1 Jahr andauern. Daher sollte der impfende Arzt die Wirksamkeit der Masern-Impfung kontrollieren.

Schwangerschaft und Stillzeit

- ➔ Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Privigen in der Schwangerschaft oder Stillzeit erhalten können.

Allerdings wurden Arzneimittel, die Antikörper enthalten, an schwangere und stillende Frauen verabreicht. Die Langzeiterfahrung zeigte, dass keine schädlichen Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft oder das Neugeborene zu erwarten sind.

Wenn Sie Privigen erhalten, während Sie stillen, treten die in diesem Arzneimittel enthaltenen Antikörper auch in die Muttermilch über. Das bedeutet, dass auch Ihr Kind die schützenden Antikörper erhalten kann.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es kann sein, dass während der Behandlung mit Privigen Nebenwirkungen auftreten, wie z. B. Schwindel oder Übelkeit, die Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können. In diesem Fall sollten Sie kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis diese Nebenwirkungen abgeklungen sind.

Privigen enthält Prolin

Sie dürfen es nicht anwenden, wenn Sie an Hyperprolinämie leiden (siehe auch Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Anwendung von Privigen beachten“).

- ➔ Informieren Sie Ihren Arzt vor der Behandlung.

3. Wie ist Privigen anzuwenden?

Privigen ist ausschließlich zur Infusion in eine Vene bestimmt (intravenöse Infusion). Es wird Ihnen durch Ihren Arzt oder medizinisches Fachpersonal verabreicht. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie unter Berücksichtigung Ihres Gewichts, den besonderen Umständen, die in Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ aufgelistet sind, und dem Ansprechen auf die Behandlung berechnen. Die Berechnung der Dosis für Kinder und jugendliche Patienten unterscheidet sich nicht von derjenigen für Erwachsene. Zu Beginn der Infusion erhalten Sie Privigen mit einer geringen

Infusionsgeschwindigkeit. Wenn Sie diese gut vertragen, kann Ihr Arzt die Infusionsgeschwindigkeit schrittweise erhöhen.

Wenn Sie eine größere Menge von Privigen erhalten haben, als Sie sollten

Eine Überdosierung ist sehr unwahrscheinlich, da Privigen normalerweise unter ärztlicher Aufsicht verabreicht wird. Wenn Sie trotzdem eine größere Menge Privigen erhalten, als Sie sollten, kann es sein, dass Ihr Blut zu dick (hyperviskös) wird, wodurch das Risiko Blutgerinnsel zu entwickeln ansteigt. Dies kann insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko vorkommen, wie zum Beispiel, wenn Sie älter sind oder wenn Sie an einer Herz- oder Nierenerkrankung leiden. Informieren Sie Ihren Arzt über bekannte Vorerkrankungen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Mögliche Nebenwirkungen lassen sich reduzieren oder sogar vermeiden, wenn Privigen mit geringer Infusionsgeschwindigkeit verabreicht wird. Diese Nebenwirkungen können auch auftreten, wenn Sie in der Vergangenheit Immunglobuline vom Menschen erhalten und diese gut vertragen haben.

In seltenen Fällen und in Einzelfällen wurden bei der Anwendung von Immunglobulin-Präparaten die folgenden Nebenwirkungen beschrieben:

- schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, wie ein plötzlicher Blutdruckabfall oder anaphylaktischer Schock (z. B. können Sie sich benommen oder schwindelig fühlen, beim Aufstehen ohnmächtig werden, Kälte in den Händen und Füßen, das Gefühl eines abnormen Herzschlags oder Schmerzen in der Brust verspüren oder verschwommen sehen), auch wenn Sie bei vorherigen Infusionen keine Überempfindlichkeit gezeigt haben,
 - ➔ Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal sofort, wenn Sie derartige Reaktionen während der Infusion von Privigen bemerken. Er oder sie wird entscheiden, ob die Infusionsgeschwindigkeit verringert oder die Infusion abgebrochen wird.
- Bildung von Blutgerinnseln, die mit dem Blutkreislauf davon getragen werden können (thromboembolische Reaktionen) und z. B. führen können zu: Myokardinfarkt (z. B. wenn Sie plötzliche Schmerzen in der Brust oder Atemnot haben), Schlaganfall (z. B. wenn Sie eine plötzlich auftretende Muskelschwäche, Verlust der Empfindung und/oder des Gleichgewichts, verminderte Aufmerksamkeit oder Schwierigkeiten beim Sprechen haben), Blutgerinnsel in den Lungenarterien (z. B. wenn Sie Schmerzen in der Brust, Atemnot haben oder Blut husten), tiefe Venenthrombose (z. B. wenn Sie eine Rötung haben, Wärme, Schmerzen, Empfindlichkeit fühlen oder eine Schwellung in einem oder beiden Beinen haben),
- Brustschmerzen, Beklemmungsgefühl in der Brust, Schmerzen beim Atmen aufgrund einer transfusionsbedingten Lungenschädigung (TRALI)
 - ➔ Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal sofort, wenn Sie eines der oben genannten Symptome haben. Jeder, der solche Symptome erlebt, sollte unverzüglich zur Beurteilung und Behandlung in die Notaufnahme eines Krankenhauses gebracht werden.
- vorübergehende nicht infektiöse Hirnhautentzündung (reversible aseptische Meningitis),
 - ➔ Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal sofort, wenn Sie einen steifen Nacken zusammen mit einem oder mehreren der folgenden Symptome haben: Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, abnormale Lichtempfindlichkeit, psychische Störungen.
- erhöhter Kreatininspiegel im Blut,
- Eiweiß im Urin,
- akutes Nierenversagen,
- vorübergehende Abnahme der roten Blutkörperchen (reversible hämolytische Anämie/Hämolyse), Anämie, Leukopenie, Anisozytose (einschließlich Mikrozytose).

Andere Nebenwirkungen (wie in klinischen Studien mit Privigen beobachtet):

Sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Patienten):

Kopfschmerzen (einschließlich Sinus-Kopfschmerzen, Migräne, Beschwerden im Kopfbereich, Spannungskopfschmerzen), Magenbeschwerden (Übelkeit), Schmerzen (einschließlich Rückenschmerzen, Schmerzen in den Gliedern, Gelenken und Knochen, Nackenschmerzen, Gesichtsschmerzen), Fieber (einschließlich Schüttelfrost), grippeähnliche Beschwerden (einschließlich Schnupfen, Halsschmerzen (Rachen-/Kehlkopfschmerzen), Bläschen in Mund und Rachen, Engegefühl im Hals).

Häufig (bei bis zu 1 von 10 Patienten):

Vorübergehende Erniedrigung der Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie), Abbau von roten Blutkörperchen (Hämolyse), verringerte Anzahl der weißen Blutkörperchen (Leukopenie), Überempfindlichkeit, Schwindel, hoher Blutdruck (Hypertonie), Hitzegefühl (einschließlich Hitzegefühl infolge verstärkter Durchblutung), erniedrigter Blutdruck, Atemnot (Dyspnoe einschließlich Brustschmerzen, Beklemmungsgefühl in der Brust, Schmerzen beim Atmen), Erbrechen, Durchfall (Diarrhoe), Bauchschmerzen, Hautreaktionen (einschließlich Ausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Hautrötung, Hautabschuppung), Muskelschmerzen (einschließlich Muskelkrämpfe und -steifheit), Müdigkeit (Erschöpfung), körperliche Schwäche (Asthenie), Muskelschwäche.

Bei Laboruntersuchungen können sich Veränderungen der Leberfunktion (erhöhter Bilirubinspiegel im Blut), sowie Veränderungen im Blutbild (positiver Coombs-Test, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase und erhöhte Blutlaktatdehydrogenase) zeigen.

Gelegentlich (bei bis zu 1 von 100 Patienten):

Vorübergehende nicht-ansteckende Hirnhautentzündung (reversible aseptische Meningitis), Unregelmäßigkeiten in der Form der roten Blutkörperchen (mikroskopischer Befund), erhöhte Anzahl der Blutplättchen (Thrombozytose), Schläfrigkeit, Zittern (Tremor), Herzklopfen, Erhöhung der Herzfrequenz, thromboembolische Ereignisse, Durchblutungsstörungen in den Beinen, die z. B. Schmerzen beim Gehen verursachen (periphere Gefäßerkrankung), Erhöhung von Serumeiweiß im Urin (Proteinurie), erhöhtes Blutkreatinin, Schmerzen an der Injektionsstelle.

➔ Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Bitte beachten Sie auch Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Anwendung von Privigen beachten“ für zusätzliche Einzelheiten über Umstände, die das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Privigen aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach ‚Verwendbar bis‘ oder ‚Verw. bis‘ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Da die Lösung kein Konservierungsmittel enthält, muss sie das medizinische Fachpersonal sofort nach dem Öffnen der Flasche verabreichen.
- Nicht über 25 °C lagern.

- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Lösung ist trüb oder enthält Schwebeteilchen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Privigen enthält

- Der **Wirkstoff** ist: normales Immunglobulin vom Menschen (Antikörper vom Typ IgG). Privigen enthält 100 mg/ml (10 %) Protein vom Menschen, wovon mindestens 98 % IgG sind. Der ungefähre Anteil der jeweiligen IgG-Subklasse beträgt:
 IgG₁ 69 %
 IgG₂ 26 %
 IgG₃ 3 %
 IgG₄ 2 %
 Dieses Arzneimittel enthält Spuren von IgA (nicht mehr als 25 Mikrogramm/ml). Privigen ist nahezu natriumfrei.
- Die **sonstigen Bestandteile** sind: die Aminosäure Prolin und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Privigen aussieht und Inhalt der Packung

Privigen ist eine Infusionslösung.

Die Lösung ist klar oder leicht schimmernd und farblos bis leicht gelblich.

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.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

CSL Behring GmbH

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

CSL Behring NV
 Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV
 Tél/Tel: +32 15 28 89 20

България

Ей енд Ди Фарма България ЕАД
 Тел: +359 2 810 3949

Magyarország

CSL Behring Kft.
 Tel: +36 1 213 4290

Česká republika

CSL Behring s.r.o.
 Tel: +420 702 137 233

Malta

AM Mangion Ltd.
 Tel: +356 2397 6333

Danmark

CSL Behring ApS

Nederland

CSL Behring B.V.

Tlf: +45 4520 1420

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Ελλάδα

CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

España

CSL Behring S.A.
Tel: +34 933 67 1870

France

CSL Behring SA
Tél: + 33 1 53 58 54 00

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: +385 1 631 1833

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

CSL Behring S.p.A.
Tel: +39 02 34964 200

Κύπρος

CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Lietuva

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Tel: + 31 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Polska

CSL Behring Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 213 22 65

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

Prisum International Trading srl
Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija

MediSanus d.o.o.
Tel: +386 1 25 71 496

Slovenská republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: +421 911 653 862

Suomi/Finland

CSL Behring AB
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom

CSL Behring UK Ltd.
Tel: +44 1444 447405

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Dosierung und Art der Anwendung

Die folgende Tabelle bietet einen Überblick über die Dosierungsempfehlungen:

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 5-6 g/l zu erreichen
Sekundärer Immundefekt	0,2 - 0,4 g/kg KG	alle 3 bis 4 Wochen
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	1,6 - 2 g/kg KG	in geteilten Dosen über 2 bis 5 Tage zusammen mit Acetylsalicylsäure
	oder 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

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

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

Bei Patienten mit primären Immundefizienzsyndromen (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.

Besondere Warnhinweise

Bei Auftreten von Nebenwirkungen muss entweder die Infusionsgeschwindigkeit reduziert oder die Infusion gestoppt werden.

Es wird nachdrücklich empfohlen, bei jeder Verabreichung von Privigen an einen Patienten den Namen und die Chargennummer des Präparats zu dokumentieren, um die Verbindung zwischen dem Patienten und der Produktcharge aufrecht zu erhalten.

Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den im folgenden Abschnitt aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Präparat sollte vor der Anwendung auf Raumtemperatur oder Körpertemperatur gebracht werden. Die Verabreichung von Privigen muss über einen entlüfteten Infusionsschlauch erfolgen. Den Stopfen immer in der Mitte im markierten Bereich durchstechen.

Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszierend und farblos bis leicht gelblich sein. Keine Lösung verwenden, die trübe ist oder Partikel aufweist.

Falls eine Verdünnung erwünscht ist, 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 Glukoselösung verdünnt werden. Bei der Verdünnung von Privigen muss streng aseptisch vorgegangen werden.

Nach Einstechen in die Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen muss der Inhalt sofort verwendet werden. Da die Lösung kein Konservierungsmittel enthält, muss Privigen so schnell wie möglich infundiert werden.

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