▼ 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.

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 %
IgG2 28 %
IgG3 3 %
IgG4 4 %
Der maximale IgA-Gehalt beträgt 300 Mikrogramm/ml.
Hergestellt aus dem Plasma menschlicher Spender.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Primären Immunmangelsyndromen (PID) mit eingeschränkter Antikörperbildung (siehe Abschnitt 4.4).
- Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach erfolgloser Antibiotikaprophylaxe.
- Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen bei Patienten mit multiplem Myelom in der Plateauphase, die nicht auf eine Pneumokokkenimpfung angesprochen haben.
- Hypogammaglobulinämie bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT).
- Angeborenem AIDS mit rezidivierenden bakteriellen Infektionen.

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

- Primärer Immunthrombozytopenie (ITP) bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder zur Korrektur der Thrombozytenzahl vor chirurgischen Eingriffen.
- Guillain-Barré-Syndrom.
- Kawasaki-Syndrom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Dosis und Dosierungsschema sind von der Indikation abhängig.
Bei der Substitutionstherapie kann eine individuelle Dosierung für jeden Patienten in Abhängigkeit von Pharmakokinetik und klinischem Ansprechen erforderlich sein. Die folgenden Dosierungsschemata sollen als Richtlinie dienen.

Substitutionstherapie bei primären Immunmangelsyndromen (PID)

Mit dem Dosierungsschema sollte ein IgG-Talspiegel (vor der nächsten Infusion bestimmt) von mindestens 5-6 g/l angestrebt werden. Nach Behandlungsbeginn sind drei bis sechs Monate erforderlich, bis sich ein Gleichgewicht (Steady State) einstellt. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt einmalig 0,4-0,8 g/kg Körpergewicht (KG), gefolgt von mindestens 0,2 g/kg KG alle drei bis vier Wochen.
Um einen Talspiegel von 5-6 g/l zu erreichen, ist eine Dosis im Bereich von 0,2-0,8 g/kg KG/Monat erforderlich. Nach Erreichen des Steady State liegt das Dosierungsintervall bei 3-4 Wochen.

Die Talspiegel sollten regelmäßig bestimmt und in Zusammenhang mit der Infektionshäufigkeit bewertet werden. Um die Infektionsrate zu reduzieren, kann es erforderlich sein, die Dosis zu erhöhen und einen höheren Talspiegel anzustreben.

Hypogammaglobulinämie und rezidivierende bakterielle Infektionen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach erfolgloser Antibiotikaprophylaxe; Hypogammaglobulinämie und rezidivierende bakterielle Infektionen bei Patienten mit multiplem Myelom in der Plateauphase, die nicht auf eine Pneumokokkenimpfung angesprochen haben; angeborenes AIDS mit rezidivierenden bakteriellen Infektionen

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

Hypogammaglobulinämie bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation

Die empfohlene Dosis beträgt 0,2-0,4 g/kg KG alle drei bis vier Wochen. Die Talspiegel sollten über 5 g/l gehalten werden.

Primäre Immunthrombozytopenie (ITP)

Es gibt zwei alternative Behandlungsschemata:

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

Bei einem Rezidiv kann die Behandlung wiederholt werden.

Guillain-Barré-Syndrom

0,4 g/kg KG/Tag über 5 Tage.

Kawasaki-Syndrom

Es sollten 1,6-2,0 g/kg KG in geteilten Dosen über zwei bis fünf Tage oder 2,0 g/kg KG als Einzeldosis verabreicht werden. Die Patienten sollten als Begleittherapie Acetylsalicylsäure erhalten.

Die Dosierungsempfehlungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Anwendungsgebiet	***Dosis***	***Häufigkeit der Infusion***
Substitutionstherapie bei primärem Immundefekt	Anfangsdosis: 0,4-0,8 g/kg KG anschließend: 0,2-0,8 g/kg KG	alle 3-4 Wochen, um einen IgG-Talspiegel von mindestens 5-6 g/l zu erreichen
Substitutionstherapie bei sekundärem Immundefekt	0,2-0,4 g/kg KG	alle 3-4 Wochen, um einen IgG-Talspiegel von mindestens 5-6 g/l zu erreichen
Angeborenes AIDS	0,2-0,4 g/kg KG	alle 3-4 Wochen
Hypogammaglobulinämie (< 4 g/l) bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation	0,2-0,4 g/kg KG	alle 3-4 Wochen, um einen IgG-Talspiegel von mindestens 5 g/l zu erreichen
Immunmodulation: Primäre Immunthrombozytopenie	0,8-1 g/kg KG oder 0,4 g/kg KG/Tag	am Tag 1; kann einmal innerhalb von 3 Tagen wiederholt werden für 2-5 Tage
Guillain-Barré-Syndrom	0,4 g/kg KG/Tag	für 5 Tage
Kawasaki-Syndrom	1,6-2 g/kg KG oder 2 g/kg KG	in geteilten Dosen über 2-5 Tage zusammen mit Acetylsalicylsäure; als Einzeldosis zusammen mit Acetylsalicylsäure

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.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Normales Immunglobulin vom Menschen wird als intravenöse Infusion mit einer initialen Infusionsgeschwindigkeit von 0,6 ml/kg KG/Std. über 30 Minuten verabreicht. Bei guter Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.4) kann die Infusionsgeschwindigkeit schrittweise auf maximal 4,8 ml/kg KG/Std. erhöht werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 4.4 genannten sonstigen Bestandteile.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bestimmte schwere Nebenwirkungen können mit der Infusionsgeschwindigkeit zusammenhängen. Die in Abschnitt 4.2 empfohlene Infusionsgeschwindigkeit ist genau zu befolgen. Die Patienten müssen während der gesamten Infusionsdauer engmaschig überwacht und sorgfältig hinsichtlich möglicher Symptome beobachtet werden.
Bestimmte Nebenwirkungen können in folgenden Situationen häufiger auftreten:

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

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

- nicht für normales Immunglobulin vom Menschen sensibilisiert sind, indem das Präparat zunächst langsam infundiert wird (0,6-1,2 ml/kg KG/Std.).
- während der gesamten Infusionsdauer sorgfältig überwacht werden. Insbesondere sollten Patienten, die normales Immunglobulin vom Menschen zum ersten Mal erhalten oder von einem alternativen IVIg-Präparat umgestellt wurden oder die Therapie lange unterbrochen haben, während der Erstinfusion und der ersten Stunde danach überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen festzustellen. Alle anderen Patienten sollten nach der Verabreichung mindestens 20 Minuten beobachtet werden.

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

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 Anomalie von Bedeutung ist.
Selten kann normales Immunglobulin vom Menschen einen Abfall des Blutdrucks mit anaphylaktischen Reaktionen auslösen, selbst bei Patienten, die eine Behandlung mit normalem menschlichem Immunglobulin zuvor vertragen hatten.
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 adipöse 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.
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.
Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für akutes Nierenversagen sollten IVIg-Präparate möglichst langsam und in möglichst niedriger Dosis verabreicht werden.
Aseptisches Meningitissyndrom (AMS)
Im Zusammenhang mit der IVIg-Behandlung wurde über das Auftreten des aseptischen Meningitissyndroms (AMS) berichtet. Das Absetzen der IVIg-Therapie führte innerhalb einiger Tage zur Remission des AMS ohne

Folgen. 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 mm^3, 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.

Hämolytische Anämie

IVIg-Präparate können Blutgruppenantikörper enthalten, die als Hämolysine 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).

Auswirkungen auf serologische Untersuchungen

Nach Infusion 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) beeinträchtigen.

Übertragbare Krankheitserreger

Standardmaßnahmen zur Prävention von Infektionen als Resultat 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 unbekannte 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.
Hinsichtlich der fehlenden Übertragung von Hepatitis A oder Parvovirus B19 durch Immunglobuline liegen ausreichende klinische Erfahrungen vor. Außerdem ist davon auszugehen, dass der Antikörpergehalt einen wesentlichen Beitrag zur viralen Sicherheit leistet.
Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Panzyga an einen Patienten den Namen des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung zu dokumentieren, um eine Verbindung zwischen Patient und Charge herstellen zu können.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält nicht mehr als 0,03 mmol (oder 0,69 mg) Natrium pro ml. Dies ist von Patienten, die eine kontrollierte Natriumdiät einhalten, zu berücksichtigen.

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

Lebendimpfstoffe

Die Verabreichung von Immunglobulin kann für eine Dauer von mindestens 6 Wochen und bis zu 3 Monaten die Wirksamkeit von 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.

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 werden in die Muttermilch ausgeschieden und können zum Schutz des Neugeborenen vor Pathogenen beitragen, die über die Schleimhäute eindringen.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Gelegentlich können Nebenwirkungen wie Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindel, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Arthralgie, niedriger Blutdruck und mäßige Rückenschmerzen auftreten.
Selten können normale Immunglobuline vom Menschen einen plötzlichen Abfall des Blutdrucks und in Einzelfällen einen anaphylaktischen Schock auslösen, selbst wenn der Patient keine Überempfindlichkeit gegen eine vorherige Behandlung gezeigt hat.
Fälle von reversibler aseptischer Meningitis sowie seltene Fälle von vorübergehenden Hautreaktionen wurden mit normalem Immunglobulin vom Menschen beobachtet. Reversible hämolytische Reaktionen wurden vor allem bei Patienten mit den Blutgruppen A, B und AB gesehen. Selten kann sich nach hochdosierter IVIg-Behandlung eine hämolytische Anämie entwickeln, die eine Transfusion erforderlich macht (siehe auch Abschnitt 4.4).
Ein Anstieg des Serumkreatininspiegels und/oder akutes Nierenversagen wurden beobachtet.
Sehr selten: thromboembolische Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie, tiefe Venenthrombosen.
Informationen zur Sicherheit in Bezug auf übertragbare Erreger siehe Abschnitt 4.4.

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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 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***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hämolyse†, Anämie, Leukopenie	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Aseptische Meningitis, Hypästhesie, Schwindel	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Augenjucken	Gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ohrenschmerzen	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Tachykardie	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
	Erbrechen, Bauchschmerzen, abdominelle Beschwerden	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Myalgie, muskuloskelettale Schmerzen oder Steifheit	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Häufig
	Schüttelfrost, Schmerzen im Brustraum, Schmerzen, Kältegefühl, Asthenie, Fatigue, Schmerzen an der Einstichstelle, Pruritus	Gelegentlich
Untersuchungen	Erhöhte Leberenzymwerte	Gelegentlich

†subklinischer Fall

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	Panzytopenie

Lymphsystems	
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, angioneurotisches Ödem, Gesichtsödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Flüssigkeitsüberladung, (Pseudo-)Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	Agitation, Verwirrtheitszustand, Angst, Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems	Schlaganfall, Koma, Bewusstlosigkeit, Krampfanfall, Enzephalopathie, Migräne, Sprachstörung, Photophobie, Parästhesie, Tremor
Herzerkrankungen	Herzstillstand, Angina pectoris, Bradykardie, Palpitationen, Zyanose
Gefäßerkrankungen	Peripheres Kreislaufversagen oder Kollaps, Phlebitis, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Respiratorische Insuffizienz, Apnoe, Apnoe, akutes Lungenversagen (ARDS), Lungenödem, Bronchospasmus, Dyspnoe, Hypoxie, pfeifende Atemgeräusche
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberfunktionsstörung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Steven-Johnson-Syndrom, Epidermolyse, Hautabschilferung, Erythem (multiformes), Ekzem, Urtikaria, Hautausschlag (erythematöser), (bullöse) Dermatitis, Pruritus, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen in den Extremitäten, Nackenschmerzen, Muskelspasmus
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Osmotische Nephropathie, Nierenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Einstichstelle, Beschwerden im Brustraum, Hitzewallung, grippeähnliche Erkrankung, Wärmegefühl, Flushing, Ödem, Lethargie, brennendes Gefühl, Hyperhidrose, Unwohlsein
Untersuchungen	Direkter Coombs-Test positiv, fälschlich erhöhte Erythrozytensedimentationsrate, verminderte Sauerstoffsättigung
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bezüglich der Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen, wie z. B. Überempfindlichkeitsreaktionen, Thromboembolie, akutes Nierenversagen, aseptisches Meningitissyndrom 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
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann zu Volumenüberlastung und Hyperviskosität führen, insbesondere bei Risikopatienten wie älteren Patienten und Patienten mit Herz- oder Nierenfunktionsstörung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsera 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 üblicherweise aus gepooltem Plasma von mindestens 1.000 Spendern hergestellt. Die Verteilung der Immunglobulin-G-Subklassen entspricht nahezu der von nativem Humanplasma. Adäquate Dosen dieses

Arzneimittels können abnorm niedrige Immunglobulin-G- Spiegel wieder in den Normbereich anheben.
Der Wirkmechanismus von Immunglobulinen bei anderen Indikationen als der Substitutionstherapie ist nicht vollständig aufgeklärt, schließt aber immunmodulatorische Effekte ein.

Klinische Studien

Bei 51 Patienten mit primären Immunmangelsyndromen_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 Personenjahr unter Behandlung.
Während des Studienverlaufs erhielten die Patienten insgesamt 17 oder 13 Infusionen von Panzyga, je nachdem, ob ihre regelmäßigen Therapieintervalle 3 oder 4 Wochen betrugen. Die Dosis lag bei 0,2-0,8 g/kg KG und wurde mit zunehmender Infusionsgeschwindigkeit bis zu maximal 0,08 ml/kg/min infundiert. Bei zwei Patienten kam es zu 4 SBIs. Bei insgesamt 49,2 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 Verlängerungsstudie 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 Verlängerungsstudie 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 Immunthrombozytopenie 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 ≥ 30 x 10^9/l und mindestens auf den doppelten Wert der Ausgangsthrombozytenzahl, bestätigt bei mindestens 2 getrennten Gelegenheiten im Abstand von mindestens 7 Tagen, und keine Blutung. Ein AR wurde bei 24 Patienten (66,7 %) beobachtet.
Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR) gemäß EMA-Richtlinie war definiert als das Erreichen von Thrombozytenzahlen ≥ 100 x 10^9/l, das bei mindestens 2 getrennten Besuchen im Abstand von mindestens 7 Tagen erfüllt sein musste, ohne neue Blutungen. Ein CR wurde bei 18 Patienten (50,0 %) beobachtet.
Ein Verlust von AR/CR traf 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 x 10^9/l (AR) bzw. < 100 x 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 angegeben. 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 primärem Immundefekt.
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 mit einem Vergleich zu Erwachsenen zusammengefasst.

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

	Kinder und Jugendliche		Erwachsene	Alle Altersgruppen
	Kinder	Jugendliche		
	≥ 2 bis	≥ 12 bis	≥ 16 bis	

		< 12 Jahre	< 16 Jahre	< 75 Jahre	
Parameter	Einheit	n = 13	n = 12	n = 26	n = 51
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]
$AUC_{0\text{-}tau}$	h□g/l	6957	6826	7224	7182
$t_{½}$	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 zur Sicherheitspharmakologie (kardiovaskuläre, respiratorische und bronchospastische Wirkungen, thrombogenes Potenzial) und zur Toxizität (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 Reprodukionstoxizität bei Tieren sind aufgrund der Induktion von Antikörpern und der Interferenz durch Entwicklung von Antikörpern gegen heterologe Proteine nicht durchführbar. Da die klinischen Erfahrungen keine Beweise 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 nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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 6 Monate bei Temperaturen zwischen +8 °C und +25 °C aufbewahrt werden, ohne während dieser Zeitspanne wieder im Kühlschrank gelagert zu werden. Danach 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 opaleszierend und farblos oder hellgelb sein.
Keine Lösungen verwenden, die trübe sind oder Ablagerungen aufweisen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.
Wegen der Möglichkeit einer bakteriellen Kontamination ist restlicher Inhalt zu verwerfen.

7. Inhaber der Zulassung

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.
Oberlaaer Strasse 235,
A-1100 Wien,
Österreich

8. Zulassungsnummer

236803

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

29. Februar 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.