

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hizentra®, 200 mg/ml Lösung zur subkutanen Injektion
 Hizentra®, 200 mg/ml Lösung zur subkutanen Injektion in Fertigspritzen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normales Immunglobulin vom Menschen (SC1g)

Ein ml enthält:
 Normales Immunglobulin vom Menschen 200 mg
 (Reinheit: mindestens 98 % ist Immunglobulin Typ G (IgG))

Durchstechflaschen

Jede Durchstechflasche mit 5 ml Lösung enthält: 1 g normales Immunglobulin vom Menschen

Jede Durchstechflasche mit 10 ml Lösung enthält: 2 g normales Immunglobulin vom Menschen

Jede Durchstechflasche mit 20 ml Lösung enthält: 4 g normales Immunglobulin vom Menschen

Jede Durchstechflasche mit 50 ml Lösung enthält: 10 g normales Immunglobulin vom Menschen

Fertigspritzen

Jede Fertigspritze mit 5 ml Lösung enthält: 1 g normales Immunglobulin vom Menschen
 Jede Fertigspritze mit 10 ml Lösung enthält: 2 g normales Immunglobulin vom Menschen

Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte):

IgG₁ 69 %
 IgG₂ 26 %
 IgG₃ 3 %
 IgG₄ 2 %

Der IgA-Gehalt beträgt max. 50 Mikrogramm/ml.

Hergestellt aus dem Plasma menschlicher Spender.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Hizentra enthält circa 250 mmol/L (Varianzbereich: 210 bis 290) L-Prolin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung zur subkutanen Injektion. Die Lösung ist klar und schwach gelb oder hellbraun.

Hizentra hat eine Osmolalität von etwa 380 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

- Primärer Immundefizienz mit geminderter Antikörperproduktion (s. Abschnitt 4.4).
- Hypogammaglobulinämie und wiederkehrenden bakteriellen Infektionen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), bei denen prophylaktische Antibiotika versagt haben oder kontraindiziert sind.

- Hypogammaglobulinämie und wiederkehrenden bakteriellen Infektionen bei Patienten mit multiplem Myelom (MM).
- Hypogammaglobulinämie bei Patienten vor und nach allogener hämatopoetischer Stammzellentransplantation (HSCT).

Immunmodulationstherapie bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0–18 Jahre):

- Hizentra ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) als Erhaltungstherapie nach Stabilisierung mit IVIg.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Dosierung und Verabreichungsschema sind von der Indikation abhängig.

Die Therapie ist durch medizinisches Fachpersonal, das in der Behandlung von Antikörpermangelkrankungen/CIDP mit SC1g erfahren ist, einzuleiten und zu überwachen.

Dosierung**Erwachsene und Kinder (0–18 Jahre)****Substitutionstherapie**

Das Präparat sollte subkutan verabreicht werden.

Bei der Substitutionstherapie muss die Dosis gegebenenfalls individuell für jeden Patienten anhand des klinischen Verlaufes sowie der Serum-IgG-Talspiegel angepasst werden. Die folgenden Dosisangaben gelten als Empfehlung.

Die Dosierung sollte zu einem IgG-Talspiegel (gemessen vor der nächsten Infusion) von mindestens 5 bis 6 g/l führen und darauf abzielen, dass das Serum-IgG innerhalb des Referenzintervalls der jeweiligen Altersgruppe zu liegen kommt. Eine Initialdosis von mindestens 0,2 bis 0,5 g/kg (1,0 bis 2,5 ml/kg) Körpergewicht kann erforderlich sein. Diese muss möglicherweise über mehrere Tage aufgeteilt werden. Sobald der IgG-Spiegel im Fließgleichgewicht (Steady-State) ist, werden Erhaltungsdosen in wiederholten Intervallen verabreicht, um eine monatliche Gesamtdosis im Bereich von 0,4 bis 0,8 g/kg (2,0 bis 4,0 ml/kg) Körpergewicht zu erreichen. Jede Einzeldosis kann gegebenenfalls an einer anderen Körperstelle injiziert werden.

Die Talspiegel sollten gemessen und unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufes des Patienten beurteilt werden. Abhängig vom klinischen Verlauf (z. B. Infektionsrate) sollte eine Anpassung der Dosis und/oder der Dosierungsintervalle in Betracht gezogen werden, um höhere Talspiegel zu erreichen.

Immunmodulationstherapie bei CIDP

Die Therapie mit Hizentra wird 1 Woche nach der letzten IVIg Infusion begonnen. Die empfohlene subkutane Dosis ist 0,2 bis 0,4 g/kg Körpergewicht pro Woche, die in 1 oder 2 Anwendungen an 1 oder 2 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden sollte. Die initiale subkutane Dosis kann 1:1 der vorhergehenden IVIg-Dosis (als wöchentliche Dosis berechnet) entsprechen.

Beispiel: eine 1 g/kg IVIg-Dosis, die alle 3 Wochen gegeben wurde, würde in eine 0,33 g/kg wöchentliche Hizentra-Dosis umgewandelt werden.

Die wöchentliche Dosis kann in kleinere Dosen und auf die gewünschte Anzahl wöchentlicher Anwendungen aufgeteilt werden. Für eine Dosierung alle zwei Wochen wird die wöchentliche Hizentra-Dosis verdoppelt.

Die Dosis muss möglicherweise angepasst werden, um das gewünschte klinische Ansprechen zu erreichen. Bei der Dosisanpassung sollte vorrangig das individuelle klinische Ansprechen des Patienten beachtet werden. Im Falle einer klinischen Verschlechterung kann die Dosis auf die empfohlene wöchentliche maximale Dosis von 0,4 g/kg erhöht werden. Die Hizentra-Erhaltungstherapie bei CIDP wurde nicht für Zeiträume von mehr als 18 Monaten untersucht. Die Dauer der Behandlung über 18 Monate hinaus sollte gemäß dem klinischen Ansprechen und dem bestehenden Bedarf einer fortgesetzten Therapie individualisiert werden.

Die Wirksamkeit von Hizentra wurde nach Umstellung von intravenösen Immunglobulinen (IVIg) im Vergleich zu Placebo gezeigt. Direkte Vergleichsdaten von Hizentra gegenüber IVIg sind nicht verfügbar. Siehe auch Abschnitt 5.1.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen (0–18 Jahre) unterscheidet sich nicht von der Dosierung bei Erwachsenen, da die Dosierung bei jeder Indikation nach Körpergewicht angegeben und an den klinischen Verlauf der oben genannten Erkrankungen angepasst wird.

Hizentra wurde bei 54 pädiatrischen Patienten zwischen 2 und < 12 Jahren und 45 Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit primärer Immundefizienz (PID) evaluiert. Es gab keine Notwendigkeit für eine pädiatrispezifische Dosierung, um die gewünschten Serum-IgG-Werte zu erreichen. Hizentra wurde nicht in CIDP-Studien mit pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren untersucht.

Anwendung bei älteren Patienten

Da die Dosierung nach Körpergewicht angegeben und an den klinischen Verlauf der oben genannten Erkrankungen angepasst wird, ist die empfohlene Dosis für ältere Patienten nicht anders als die für 18- bis 65-jährige Patienten.

In klinischen Studien wurde Hizentra bei 9 PID Patienten > 65 Jahren evaluiert, und es waren keine spezifischen Dosisanpassungen nötig, um die gewünschten Serum-IgG-Werte zu erreichen.

In klinischen Studien wurde Hizentra bei 61 CIDP Patienten > 65 Jahren evaluiert, und es waren keine spezifischen Dosisanpassungen nötig, um den gewünschten klinischen Verlauf zu erreichen.

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung

Behandlung zu Hause

Die subkutane Infusion für die Behandlung zu Hause ist von medizinischem Fachpersonal einzuleiten und zu überwachen, das

in der Anleitung von Patienten in häuslicher Therapie erfahren ist. Infusionsgeräte, die für die subkutane Anwendung von Immunglobulinen geeignet sind, können verwendet werden. Der Patient oder Betreuer muss über den Gebrauch von Infusionsvorrichtungen und das Führen eines Behandlungstagebuchs informiert werden. Er muss außerdem darüber aufgeklärt werden, wie er schwere unerwünschte Reaktionen erkennt und welche Maßnahmen zu ergreifen sind.

Hizentra kann an Stellen wie Bauch, Oberschenkel, Oberarm und/oder lateraler Hüfte injiziert werden.

Infusionsrate

Die empfohlene initiale Infusionsrate hängt von den individuellen Bedürfnissen des Patienten ab und sollte 20 ml pro Stunde und Stelle nicht überschreiten. Bei guter Verträglichkeit (siehe auch Abschnitt 4.4) kann die Infusionsrate bei den nächsten zwei Infusionen schrittweise auf bis zu 35 ml pro Stunde und Stelle gesteigert werden. Danach kann die Infusionsrate je nach Verträglichkeit weiter erhöht werden. Es kann mehr als ein Injektionsgerät gleichzeitig genutzt werden. Die Produktmenge, die an einer bestimmten Stelle infundiert wird, kann variieren. Bei Säuglingen und Kindern kann die Infusionsstelle nach je 5–15 ml gewechselt werden. Bei Erwachsenen können Dosen von bis zu 50 ml/Infusionsstelle gegeben werden. Die Anzahl der Infusionsstellen ist nicht begrenzt. Der Abstand zwischen den Infusionsstellen sollte mindestens 5 cm betragen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4). Patienten mit Hyperprolinämie Typ I oder II. Hizentra darf nicht intravasal injiziert werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hizentra ist für die subkutane Anwendung bestimmt. Falls Hizentra versehentlich in ein Blutgefäß appliziert wurde, können Patienten einen Schock entwickeln.

Die empfohlene Infusionsgeschwindigkeit sollte, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, genau befolgt werden. Die Patienten sollen während der Infusion engmaschig überwacht und hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen sorgfältig beobachtet werden.

Bestimmte unerwünschte Reaktionen können häufiger bei Patienten auftreten, die erstmalig normales Immunglobulin vom Menschen erhalten, oder in seltenen Fällen, wenn das Präparat (normales Immunglobulin vom Menschen) gewechselt wurde oder die Behandlung für mehr als acht Wochen unterbrochen wurde.

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

- keine Überempfindlichkeit gegenüber normalem Immunglobulin vom Menschen aufweisen, indem das Präparat zunächst

langsam injiziert wird (siehe Abschnitt 4.2);

- während der gesamten Infusionszeit sorgfältig auf Symptome hin überwacht werden. Insbesondere Patienten, die noch nie normales Immunglobulin vom Menschen erhalten haben, Patienten, bei denen ein Präparatewechsel erfolgt ist, oder deren letzte Infusion lange Zeit zurückliegt, sollten während der ersten Infusion und eine Stunde danach überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen festzustellen. Alle anderen Patienten sind für die Dauer von mindestens 20 Minuten nach der Verabreichung zu beobachten.

Bei Verdacht auf eine allergische oder anaphylaktische Reaktion ist die Injektion sofort abzubrechen. Im Falle eines Schocks sind die aktuellen medizinischen Standardmaßnahmen anzuwenden.

Überempfindlichkeit

Echte Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten. Sie können insbesondere bei Patienten mit Anti-IgA-Antikörpern auftreten, und bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit Vorsicht erfolgen. Patienten mit Anti-IgA-Antikörpern, bei denen die Behandlung mit subkutanen IgG-Präparaten die einzige Behandlungsmöglichkeit ist, sollten nur unter strenger ärztlicher Aufsicht auf Hizentra umgestellt werden.

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

Thromboembolie

Mit der Anwendung von Immunglobulinen wurden arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, tiefe Venenthrombose und Lungenembolie in Verbindung gebracht. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse (wie fortgeschrittenes Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus sowie Gefäß-erkrankungen oder thrombotische Ereignisse in der Vorgeschichte, Patienten mit erworbenen oder hereditären Thrombophilien, Patienten mit längerer Immobilisierung, Patienten mit schwerer Hypovolämie, Patienten mit Erkrankungen, die die Blutviskosität erhöhen). Die Patienten sollten über erste Anzeichen thromboembolischer Ereignisse wie Kurzatmigkeit, Schmerzen und Schwellung einer Extremität, fokale neurologische Ausfälle sowie Schmerzen in der Brust informiert werden und dazu angehalten werden, sich unverzüglich an ihren Arzt zu wenden falls solche Symptome bei ihnen auftreten. Vor der Anwendung von Immunglobulinen ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Syndrom der aseptischen Meningitis (AMS)

In Zusammenhang mit der Anwendung von IVIg bzw. SCIG wurde über das Auftreten von AMS berichtet. Das Syndrom beginnt in der Regel einige Stunden bis 2 Tage nach der Immunglobulin-Behandlung und äußert sich durch die folgenden Anzeichen und Symptome: starke Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Benommenheit, Fieber,

übermäßige Lichtempfindlichkeit, Übelkeit und Erbrechen. Patienten mit Anzeichen von AMS sollten einer gründlichen neurologischen Untersuchung einschließlich einer Untersuchung des Liquor cerebrospinalis unterzogen werden, um andere Ursachen einer Meningitis auszuschließen. Nach Beendigung der Immunglobulin-Behandlung verschwinden die Symptome meist innerhalb weniger Tage, ohne Folgeschäden zu hinterlassen.

Informationen zur Sicherheit in Bezug auf übertragbare Krankheitserreger

Standardmethoden 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 unbekannt Viren und andere Pathogene.

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam angesehen für umhüllte Viren wie z. B. HIV, HBV und HCV sowie für die nicht-umhüllten Viren wie 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 Hizentra an Patienten den Namen und die Chargennummer des Arzneimittels zu dokumentieren, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Arzneimittelcharge herstellen zu können.

Auswirkung auf serologische Untersuchungen

Nach der Infusion 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 und D kann einige serologische Tests auf Erythrozyten-Alloantikörper (Coombs-Test) verfälschen.

Natriumgehalt

Hizentra ist nahezu natriumfrei.

Kinder und Jugendliche

Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen gelten die gleichen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen.

Ältere Patienten

Für die Anwendung bei älteren Patienten gelten die gleichen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen.

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 drei Monaten vor der Impfung mit Virus-Lebend-Impfstoffen eingehalten werden. Im Falle von Masern kann die Beeinträchtigung bis zu einem Jahr anhalten. Deshalb sollten Patienten, die Masernimpfungen erhalten, ihren Antikörperstatus prüfen lassen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen können die gleichen Wechselwirkungen auftreten.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten können die gleichen Wechselwirkungen auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzt Daten aus prospektiven klinischen Studien zur Verwendung von normalem Immunglobulin vom Menschen bei Schwangeren vor. Die Verabreichung von Hizentra an schwangere Frauen sollte deshalb sorgfältig abgewogen werden. Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt erkennen, dass keine gesundheitsschädlichen Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft, den Fötus oder das Neugeborene zu erwarten sind.

Die Fortsetzung der Behandlung der schwangeren Frau gewährleistet die passive Immunität des Neugeborenen.

Stillzeit

Es liegen nur begrenzt Daten aus prospektiven klinischen Studien zur Verwendung von normalem Immunglobulin vom Menschen bei stillenden Müttern vor. Daher sollte Hizentra nur mit Vorsicht an stillende Mütter verabreicht werden. Klinische Erfahrungen mit Immunglobulinen zeigen jedoch, dass keine schädlichen Wirkungen auf Neugeborene zu erwarten sind. Immunglobuline werden in die Muttermilch ausgeschieden und können zur Übertragung schützender Antikörper auf das Neugeborene 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 Hizentra beeinträchtigt werden. Patienten, bei denen unter der Behandlung solche Nebenwirkungen auftreten, sollten erst wieder ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen, wenn die Nebenwirkungen abgeklungen sind.

Häufigkeit von unerwünschten Hizentra Arzneimittelwirkungen (UAW) aus klinischen Studien und von Spontanmeldungen nach Markteinführung, Melderate per Patient

Systemorganklasse (SOC, MedDRA)	(Bevorzugter Begriff gemäß MedDRA)	UAW Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Gelegentlich
	Anaphylaktische Reaktionen	Unbekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen (einschließlich Migräne)	Sehr häufig
	Schwindel	Häufig
	Syndrom der aseptischen Meningitis, Tremor (einschließlich psychomotorische Hyperaktivität)	Gelegentlich
	Brennen	Unbekannt
Herzerkrankungen	Tachykardie	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Häufig
	Hautrötung	Gelegentlich
	Embolische und thrombotische Ereignisse	Unbekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Sehr häufig
	Pruritus, Urtikaria	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Schmerzen im Bewegungsapparat (einschließlich Muskelspasmen und Muskelschwäche)	Sehr häufig
	Arthralgie	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Infusionsstelle	Sehr häufig
	Fieber, Müdigkeit (einschließlich Unwohlsein), Schmerzen im Brustraum, grippeähnliche Symptome, Schmerzen	Häufig
	Schüttelfrost (einschließlich Unterkühlung)	Gelegentlich
	Ulkus an der Infusionsstelle	Unbekannt
Untersuchungen	Erhöhtes Kreatinin im Blut	Gelegentlich

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unerwünschte Reaktionen wie Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Gelenkschmerzen, niedriger Blutdruck und leichte Schmerzen im unteren Rücken können gelegentlich auftreten.

In seltenen Fällen kann normales Immunglobulin vom Menschen einen plötzlichen Blutdruckabfall und in Einzelfällen einen anaphylaktischen Schock auslösen, selbst wenn Patienten keine Hypersensitivität bei früheren Gaben zeigten.

Lokale Reaktionen an den Infusionsstellen: Schwellung, Schmerzen, Rötung, Verhärtung, örtliche Hitze, Juckreiz, Hämatome oder Hautausschlag.

Informationen zur Sicherheit in Bezug auf übertragbare Krankheitserreger siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Liste der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) wurden in 7 Phase-III-Studien bei Patienten mit primärer Immundefizienz (n = 231) und 2 Phase-III-Studien bei Patienten mit CIDP (n = 197) mit Hizentra erhoben (insgesamt n = 428).

Die UAW, die in diesen klinischen Studien gemeldet wurden, sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC und

bevorzugte Begriffe) und Häufigkeit zusammengefasst und kategorisiert.

Die Häufigkeit je Patient wurde anhand der folgenden Kriterien beurteilt: Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100, < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) und Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000). Für Spontanmeldung nach Markteinführung ist die Melderate als unbekannt kategorisiert.

Siehe Tabelle oben

Kinder und Jugendliche

Klinische Studien mit Hizentra zeigten ein ähnliches Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen wie bei erwachsenen Patienten mit PID.

Hizentra wurde nicht in klinischen Studien an CIDP-Patienten unter 18 Jahren untersucht.

Ältere Patienten

Bei der Anwendung von Hizentra bei älteren Patienten können die gleichen Nebenwirkungen auftreten. Begrenzte Daten aus klinischen Prüfungen zeigen keinen Unterschied im Sicherheitsprofil bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten.

Nebenwirkungen, die nach der Zulassung von Hizentra gemeldet wurden, zeigen, dass das Sicherheitsprofil bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, ähnlich ist wie bei jüngeren Patienten.

Siehe dazu auch Abschnitt 4.4 für Einzelheiten zu den Risikofaktoren und Empfehlungen für die Überwachung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Telefon: +49 6103 770, Telefax: +49 6103 77 1234, Webseite: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Folgen von Überdosierung sind nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsensibilisierendes Immunglobulin G (IgG) mit einem breiten Spektrum von Antikörpern gegen infektiöse Erreger.

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

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält die IgG-Antikörper, wie sie in der gesunden Bevölkerung vorhanden sind. Es wird üblicherweise aus gemischtem Plasma von mindestens 1.000 Spendern hergestellt. Die IgG-Subklassenverteilung entspricht nahezu der des natürlichen menschlichen Plasmas.

Wirkmechanismus

Eine adäquate Dosierung von Hizentra kann unphysiologisch niedrige Immunglobulin-G-Spiegel in den Normbereich anheben und so gegen Infektionen helfen. Der Wirkmechanismus bei anderen Indikationen als der Substitution ist nicht vollständig aufgeklärt, jedoch spielen immunmodulierende Effekte eine Rolle.

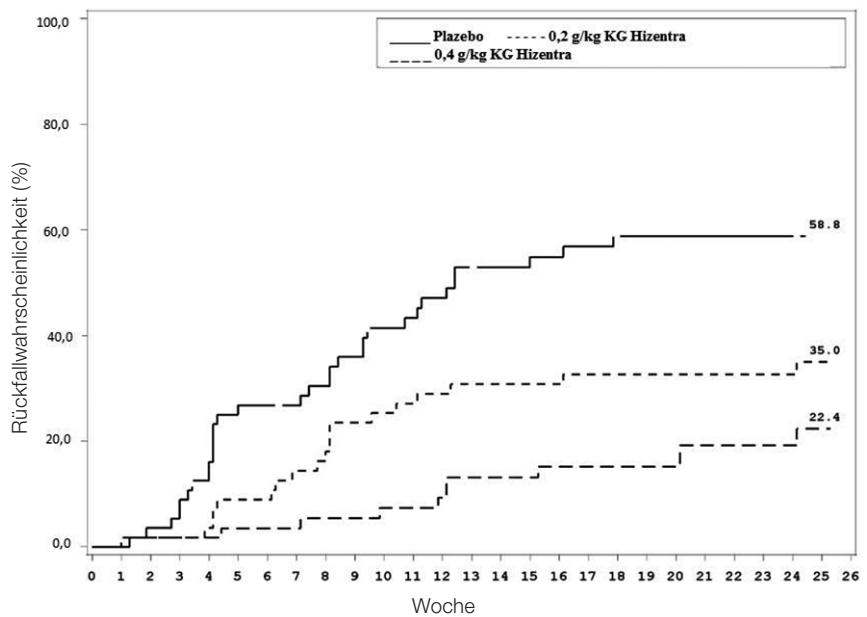
PID

In der europäischen Studie wurden insgesamt 51 Patienten mit primärer Immundefizienz im Alter zwischen 3 und 60 Jahren für bis zu 41 Wochen mit Hizentra behandelt. Die mittlere Dosis pro Woche betrug 0,12 g/kg Körpergewicht (KG). Während der gesamten Behandlungsdauer wurden dabei stabile IgG-Talspiegel mit mittleren Konzentrationen von 7,99 bis 8,25 g/l erreicht. Die Patienten erhielten insgesamt 1.831 wöchentliche Hizentra-Infusionen.

In der US-Studie wurden insgesamt 49 Patienten mit primärer Immundefizienz im Alter zwischen 5 und 72 Jahren für bis zu 15 Monate mit Hizentra behandelt. Die mittlere Dosis, die pro Woche verabreicht wurde, betrug 0,23 g/kg KG. Anhaltende IgG-Talspiegel mit einer mittleren Konzentration von 12,53 g/l wurden dabei während der gesamten Behandlungsdauer erreicht. Die Patienten erhielten insgesamt 2.264 wöchentliche Hizentra-Infusionen.

Bei Patienten, die im Rahmen der klinischen Studien Hizentra erhielten, wurden im fest-

Abbildung 2. Kaplan-Meier-Plot Zeit bis zum CIDP-Rückfall



gelegten Beobachtungszeitraum keine schweren bakteriellen Infektionen gemeldet.

CIDP

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Verträglichkeit von Hizentra bei Patienten mit CIDP wurde in einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, Plazebo-kontrollierten Phase-3-Parallelgruppenstudie geprüft [PATH, Polyneuropathy and Treatment with Hizentra]. 172 Erwachsene mit definitiver oder wahrscheinlicher CIDP, die zuvor mit IVIg behandelt wurden und darauf angesprochen haben, wurden wie folgt randomisiert: sie bekamen wöchentlich entweder 0,2 g/kg KG Hizentra oder 0,4 g/kg KG Hizentra behandelt und wurden 24 Wochen beobachtet. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 118,9 Tage in der Gruppe, die mit 0,2 g/kg KG Hizentra und 129 Tage in der Gruppe, die mit 0,4 g/kg KG Hizentra behandelt wurde (maximale Behandlung 167 beziehungsweise 166 Tage). Die Patienten nutzten durchschnittlich 4 Infusionsstellen (bis zu 8 Stellen) gleichzeitig. Insgesamt erhielten 57 Patienten 1514 Infusionen in der Plazebo-Gruppe, 57 Patienten 2007 Infusionen in der 0,2 g/kg KG Hizentra Gruppe und 58 Patienten 2218 Infusionen in der 0,4 g/kg KG Hizentra Gruppe (insgesamt 5739 Infusionen).

Der primäre Endpunkt der Studie war der Prozentsatz der Patienten, die einen CIDP-Rückfall hatten (definiert als ≥ 1 Punkt Zunahme auf der angepassten INCAT-Skala (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) im Vergleich zum Ausgangswert) oder die aus einem anderen Grund während des Hizentra-Behandlungszeitraums aus der Studie ausschieden.

Beide Hizentra-Dosierungen zeigten beim primären Endpunkt Überlegenheit gegenüber Plazebo. Ein signifikant niedrigerer Prozentsatz der Patienten, die mit Hizentra behandelt wurden (32,8% in der 0,4 g/kg KG und 38,6% in der 0,2 g/kg KG Gruppe) hatte einen CIDP-Rückfall oder war aus anderen Gründen aus der Studie ausge-

schieden im Vergleich zu 63,2% der Patienten, die mit Plazebo behandelt wurden ($p < 0,001$ beziehungsweise $p = 0,007$). Betrachtet man nur die Rückfälle, so waren die CIDP-Rückfallraten 19,0% für 0,4 g/kg KG Hizentra und 33,3% für 0,2 g/kg KG Hizentra im Vergleich zu 56,1% für Plazebo ($p < 0,001$ beziehungsweise $p = 0,012$). Demnach verhinderte Hizentra in dem 24-wöchigen Behandlungszeitraum einen Rückfall bei 81% beziehungsweise 67% der Patienten in den Gruppen mit 0,4 g/kg KG beziehungsweise 0,2 g/kg KG Hizentra, während in der Plazebo-Gruppe nur 44% der Patienten rückfallfrei blieben.

Die Zeit bis zum-CIDP Rückfall (Abbildung 2) wurde ausgewertet und die entsprechenden Wahrscheinlichkeiten für einen CIDP-Rückfall waren nach Kaplan-Meier-Schätzungen bei Plazebo 58,8%, bei 0,2/kg KG Hizentra 35,0%; und bei 0,4 g/kg KG Hizentra 22,4%. Die Hazard Ratios (95% CI) für die niedrige und hohe Dosis jeweils im Vergleich zu Plazebo waren 0,48 (0,27; 0,85) beziehungsweise 0,25 (0,12; 0,49). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit 0,2 g/kg KG und 0,4 g/kg KG Hizentra war statistisch nicht signifikant.

Siehe Abbildung 2 oben

Auf den Wirksamkeitsskalen (INCAT-Score, durchschnittliche Griffstärke und MRC-Summenscore (Medical Research Council)), blieben die Patienten in beiden Hizentra-Dosierungsgruppen stabil, während die Patienten in der Plazebogruppe eine Verschlechterung zeigten. Die Patienten in der hohen Hizentra-Dosierungsgruppe blieben im RODS-Wert (Rasch-built Overall Disability Scale) stabil. Die Patienten in beiden Hizentra-Dosierungsgruppen blieben bei den elektrophysiologischen Parametern stabil.

In eine offene multizentrische Anschlussstudie der Phase 3 über 48 Wochen wurden 82 CIDP Patienten aus der PATH-Studie aufgenommen. In der Anschlussstudie wurde die Langzeitsicherheit und -wirksam-

keit der Hizentra Erhaltungstherapie für die beiden wöchentlichen Dosierungen von 0,2 g/kg und 0,4 g/kg KG untersucht. 72 Studienteilnehmer erhielten Dosen von 0,4 g/kg und 73 Teilnehmer erhielten 0,2 g/kg während der Behandlungsphase. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 125,8 Tage (Varianzbereich: 1–330) mit 0,2 g/kg und 196,1 Tage (Varianzbereich: 1–330) mit 0,4 g/kg. Patienten, die mit 0,4 g/kg KG die PATH Studie ohne Rückfall beendeten und initial diese Dosis in der Anschlussstudie erhielten, hatten in der Anschlussstudie eine Rückfallrate von 5,6% (1 von 18 Patienten). Von allen Patienten die in der PATH Anschlussstudie 0,4 g/kg KG erhielten, hatten 9,7% (7 von 72 Patienten) einen Rückfall. Patienten, die mit 0,2 g/kg KG die PATH Zulassungsstudie ohne Rückfall beendeten und initial diese Dosis in der Anschlussstudie erhielten, hatten in der Anschlussstudie eine Rückfallrate von 50% (3 von 6 Patienten). Von allen Patienten die in der PATH Anschlussstudie 0,2 g/kg KG erhielten, hatten 47,9% (35 von 73 Patienten) einen Rückfall. Bei Patienten mit schrittweiser Dosisreduzierung von 0,4 g/kg auf 0,2 g/kg KG war die Vermeidung eines Rückfalls in 67,9% (19 von 28 Patienten) möglich; alle 9 Rückfall-Patienten erholten sich innerhalb von 4 Wochen nach Behandlung mit einer Dosis von 0,4 g/kg KG. Bei Patienten, die keinen Rückfall in der Anschlussstudie hatten, blieben Griffstärke, MRC Summenscore und RODS Wert stabil im Vergleich zum Ausgangswert.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Hizentra wurde bei Kindern und Jugendlichen von 2 bis 18 Jahren nachgewiesen. Hizentra wurde bei 54 pädiatrischen PID-Patienten von 2 bis < 12 Jahren und bei 45 Patienten von 12 bis < 18 Jahren untersucht. Es gab keine Unterschiede bei der Pharmakokinetik oder bei den Sicherheits- und Wirksamkeitsprofilen im Vergleich zu erwachsenen Studienteilnehmern. Es waren keine spezifischen Dosisanpassungen für Kinder und Jugendliche nötig, um die gewünschten Serum-IgG-Werte zu erreichen. Es wurden keine Unterschiede im Hinblick auf die pharmakodynamischen Eigenschaften zwischen der Anwendung bei Erwachsenen und der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit PID festgestellt. In CIDP-Studien mit Hizentra gab es keine Patienten unter 18 Jahren.

Ältere Patienten

Es wurden insgesamt keine Unterschiede bei der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen PID-Patienten, die älter als 65 Jahre waren und PID-Patienten, die zwischen 18 und 65 Jahre alt waren, festgestellt. In den klinischen Studien gab es 9 PID-Patienten > 65 Jahre, die mit Hizentra behandelt wurden.

Es wurden insgesamt keine Unterschiede bei der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen CIDP-Patienten, die älter als 65 Jahre waren und CIDP-Patienten, die zwischen 18 und 65 Jahren waren, festgestellt. In den klinischen Studien gab es 61 CIDP-Patienten > 65 Jahre, die mit Hizentra behandelt wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption und Verteilung

Bei subkutaner Verabreichung von Hizentra werden Spitzenwerte im Blutplasma des Empfängers nach ca. zwei Tagen erreicht.

Elimination

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

PID

In einer klinischen Studie mit Hizentra (n = 46) erreichten die Patienten stabile Talspiegel (Median 8,1 g/l) über einen Zeitraum von 29 Wochen, als sie wöchentliche mediane Dosen von 0,06 bis 0,24 g/kg KG erhielten.

Simulationen durch empirische pharmakokinetische Populationsmodelle weisen darauf hin, dass vergleichbare IgG-Expositionsniveaus ($AUC_{0-14\text{Tage}}$, $C_{\min, 14\text{Tage}}$) erhalten werden können, wenn Hizentra während der Erhaltungstherapie alle zwei Wochen mit der doppelten Wochendosis subkutan verabreicht wird.

Diese Simulationen weisen weiter darauf hin, dass vergleichbare Serum-IgG-Talspiegel erreicht werden können, wenn die wöchentliche Erhaltungsdosis von Hizentra häufiger als einmal pro Woche in anteiligen Mengen verabreicht wird (z. B. zweimal wöchentlich, dreimal wöchentlich, fünfmal wöchentlich oder täglich).

Die Simulation von 2–3 ausgelassenen Tagesdosen resultierte in einer medianen Abnahme der Serum-IgG-Werte von $\leq 4\%$ gegenüber einer durchgängigen täglichen Verabreichung. Das mediane Konzentrationsprofil erholte sich innerhalb von 2 bis 3 Tagen, wenn bei Wiederaufnahme der täglichen Anwendung die ausgelassenen Dosen nachgeholt wurden. Wurden die ausgelassenen Dosen bei Wiederaufnahme der täglichen Anwendung nicht nachgeholt, dauerte es bis zu 5–6 Wochen, bis die IgG-Talspiegel wieder den Steady-State erreichten.

Kinder und Jugendliche

In den Studien wurden bei den pharmakokinetischen Parametern keine Unterschiede zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten beobachtet.

Ältere Patienten

In den Studien wurden bei den pharmakokinetischen Parametern insgesamt keine Unterschiede zwischen PID-Patienten, die älter als 65 Jahre waren und PID-Patienten, die zwischen 18 und 65 Jahre alt waren, beobachtet.

CIDP

In der PATH-Studie erreichten die Patienten (n = 172) in den Behandlungsgruppen mit wöchentlichen Dosierungen von 0,2 g/kg KG beziehungsweise 0,4 g/kg KG über einen Zeitraum von 24 Wochen stabile Talspiegel. Die durchschnittliche (SD) IgG Talspiegel-Konzentration nach Hizentra-Behandlung betrug in der 0,4 g/kg KG Gruppe 20,4 (3,24) g/l und in der 0,2 g/kg KG Gruppe 15,4 (3,06) g/l. Simulationen mit populationspharmakokinetischen Modellen in der PATH-Studie weisen darauf hin, dass eine vergleichbare IgG-Exposition (C_{\max} , $AUC_{0-14\text{Tage}}$, $C_{\min, 14\text{Tage}}$) erreicht werden kann, wenn Hizentra den CIDP-Patienten

mit der doppelten Wochendosis alle zwei Wochen verabreicht wird. Diese Simulationen weisen weiter darauf hin, dass eine vergleichbare IgG-Exposition erreicht werden kann, wenn die wöchentliche Erhaltungsdosis von Hizentra in der CIDP-Patientenpopulation auf mehrere Einzeldosen verteilt wird (2- bis 7-mal pro Woche).

Kinder und Jugendliche

Hizentra wurde nicht in klinischen Studien an pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren mit CIDP untersucht.

Ältere Patienten

In den Studien wurden insgesamt keine Unterschiede bei den pharmakokinetischen Parametern zwischen CIDP-Patienten, die älter als 65 Jahre waren und CIDP-Patienten, die zwischen 18 und 65 Jahre alt waren, beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Die Sicherheit von Hizentra wurde in mehreren präklinischen Studien untersucht, wobei insbesondere der Hilfsstoff L-Prolin berücksichtigt wurde. 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
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.
Sobald eine Durchstechflasche oder Fertigspritze (im versiegelten Blister) geöffnet wurde, ist die Lösung sofort zu verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche oder Fertigspritze (im versiegelten Blister) im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen

5, 10 oder 20 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) und 50 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Typ-II-Glas), mit einem Stopfen (Halobutyl), einer Kappe (Aluminiumbördelverschluss) und einer Flip-off-Scheibe (Kunststoff).

Packungsgrößen mit 1, 10 oder 20 Durchstechflaschen:

- 1 g/5 ml
- 2 g/10 ml
- 4 g/20 ml
- 10 g/50 ml

Fertigspritzen

5 oder 10 ml Lösung in einer Fertigspritze (Cyclo-Olefin-Copolymer (COC)).

Packungsgrößen mit 1 oder 10 Fertigspritzen:

- 1 g/5 ml
- 2 g/10 ml

Alkoholtupfer, Nadeln und anderes Zubehör oder Materialien sind in der Packung nicht enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hizentra wird als gebrauchsfertige Lösung in Durchstechflaschen oder Fertigspritzen geliefert, die für die einmalige Anwendung bestimmt sind. Da die Lösung kein Konservierungsmittel enthält, sollte Hizentra baldmöglichst nach Öffnen der Durchstechflasche oder Fertigspritze (im versiegelten Blister) verbraucht/zur Infusion verwendet werden.

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

Die Lösung sollte klar und schwach gelb oder hellbraun sein.

Lösungen mit Trübungen oder Niederschlägen sind nicht zu verwenden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Durchstechflaschen

- EU/1/11/687/001
- EU/1/11/687/002
- EU/1/11/687/003
- EU/1/11/687/004
- EU/1/11/687/005
- EU/1/11/687/006
- EU/1/11/687/010
- EU/1/11/687/011
- EU/1/11/687/012
- EU/1/11/687/013
- EU/1/11/687/014

Fertigspritzen

- EU/1/11/687/015
- EU/1/11/687/016
- EU/1/11/687/017
- EU/1/11/687/018

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. April 2011

Datum der ersten Verlängerung:
18. Februar 2016

10. STAND DER INFORMATION

02/2019

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt