1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Intratect 100 g/l, Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ein ml enthält:
Normales Immunglobulin vom Menschen 100 mg (Reinheit mindestens 96% 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 100 ml enthält: 10 g normales Immunglobulin vom Menschen
Jede Durchstechflasche mit 200 ml enthält: 20 g normales Immunglobulin vom Menschen

Verteilung der IgG-Subklassen (Näherungswerte):
IgG1 57%
IgG2 37%
IgG3 3%
IgG4 3%

Der Höchstgehalt an IgA beträgt 1800 Mikrogramm/ml.

Hergestellt aus Plasma menschlicher Spender.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung
Die Lösung ist klar bis schwach opaleszierend und farblos bis schwach gelb.
Intratect 100 g/l hat einen pH von 5,0–5,6 und eine Osmolalität von 250–350 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Primären Immunmangelsyndromen (PID) mit eingeschränkter Antikörperproduktion.
- Sekundärem Immunmangel (SID) bei Patienten mit schweren oder rezidivierenden Infektionen, unwirksamer antimikrobieller Behandlung und entweder nachgewiesenem Versagen spezifischer Antikörper (PSAF)* oder einer IgG-Konzentration im Blut von < 4 g/l.

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die IVIg Therapie sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Störungen des Immunsystems erfahrenen Arztes eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung
Dosierung und Dosisregime richten sich nach der Indikation.
Die Dosierung sollte in Abhängigkeit von der klinischen Reaktion des Patienten individuell angepasst werden. Bei einer in Abhängigkeit vom Körpergewicht erfolgenden Dosierung muss die Dosierung für untergewichtige oder übergewichtige Patienten ggf. individuell angepasst werden.

Folgende Dosisregime können als Richtlinie gelten:

Substitutionstherapie bei primären Immunmangelsyndromen
Mit Hilfe des Dosierungsschemas sollte ein IgG-Talspiegel von mindestens 6 g/l oder ein innerhalb des für das Alter der Population geltenden normalen Referenzbereichs liegender IgG-Talspiegel erreicht werden (IgG-Bestimmung vor der nächsten Infusion). Nach Beginn der Behandlung werden 3–6 Monate benötigt, bis eine Gleichgewichtskonzentration (Steady-state-Konzentration für IgG) erreicht ist. Die empfohlene einmal verabreichte Initialdosis beträgt 0,4–0,8 g/kg, gefolgt von mindestens 0,2 g/kg alle 3–4 Wochen.

Die benötigte Dosis zur Aufrechterhaltung eines IgG-Talspiegels von 6 g/l beträgt 0,2–0,8 g/kg pro Monat. Nach Erreichen der Gleichgewichtskonzentration variiert das Dosierungsintervall von 3–4 Wochen.
IgG-Talspiegel sollten in Verbindung mit der Inzidenz von Infektionen gemessen und beurteilt werden. Um die Rate bakterieller Infektionen zu reduzieren, kann es nötig sein, die Dosis zu erhöhen und höhere Talspiegel anzustreben.

Substitutionstherapie bei sekundärem Immunmangel (wie in Abschnitt 4.1 definiert)
Die empfohlene Dosis beträgt 0,2–0,4 g/kg alle 3 bis 4 Wochen.
IgG-Talspiegel sollten in Verbindung mit der Inzidenz von Infektionen gemessen und beurteilt werden. Die Dosis ist ggf. anzupassen, um einen optimalen Schutz vor Infektionen zu erreichen: Bei Patienten mit andauernder Infektion muss die Dosis erhöht werden und wenn ein Patient infektionsfrei bleibt, kann eine Reduzierung der Dosis in Betracht gezogen werden.

Immunmodulation:

Primäre Immunthrombozytopenie
Es gibt zwei alternative Behandlungsschemata:

- 0,8–1 g/kg an Tag 1; diese Dosis kann einmal innerhalb von 3 Tagen wiederholt werden.
- 0,4 g/kg täglich an 2–5 aufeinander folgenden Tagen.

Die Behandlung kann bei einem Rückfall wiederholt werden.

Guillain-Barré-Syndrom
0,4 g/kg täglich über 5 Tage (mögliche Wiederholung der Dosierung im Falle eines Rückfalls).

Kawasaki-Syndrom
2,0 g/kg sollten als Einzeldosis verabreicht werden. Patienten sollten eine begleitende Behandlung mit Acetylsalicylsäure erhalten.

Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)
Anfangsdosis: 2 g/kg verteilt auf 2–5 aufeinander folgende Tage.
Erhaltungsdosis: 1 g/kg verteilt über 1–2 aufeinander folgende Tage alle 3 Wochen.
Der Behandlungseffekt ist nach jedem Zyklus zu beurteilen. Wenn nach 6 Monaten kein Behandlungseffekt festzustellen ist, ist die Behandlung abzubrechen.

Wenn die Behandlung effektiv ist, kann nach Ermessen des Arztes und basierend auf dem Ansprechen des Patienten und dem Ansprechen auf die Erhaltungstherapie eine Langzeittherapie in Betracht gezogen werden. Die Dosierung und die Intervalle sind ggf. unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufs anzupassen.

Multifokale motorische Neuropathie (MMN)
Anfangsdosis: 2 g/kg verteilt über 2–5 aufeinander folgende Tage.
Erhaltungsdosis: 1 g/kg alle 2 bis 4 Wochen oder 2 g/kg alle 4 bis 8 Wochen.
Der Behandlungseffekt ist nach jedem Zyklus zu beurteilen. Wenn nach 6 Monaten kein Behandlungseffekt festzustellen ist, ist die Behandlung abzubrechen.

Wenn die Behandlung effektiv ist, kann nach Ermessen des Arztes und basierend auf dem Ansprechen des Patienten und dem Ansprechen auf die Erhaltungstherapie eine Langzeittherapie in Betracht gezogen werden. Die Dosierung und die Intervalle sind ggf. unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufs anzupassen.

Die Dosierungsempfehlungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Indikation	Dosis	Häufigkeit der Infusionen
Substitutionstherapie:		
Primäre Immunmangelsyndrome	Anfangsdosis: 0,4–0,8 g/kg Erhaltungsdosis: 0,2–0,8 g/kg	alle 3–4 Wochen
Sekundärer Immunmangel (wie in Abschnitt 4.1 definiert)	0,2–0,4 g/kg	alle 3–4 Wochen
Immunmodulation:		
Primäre Immunthrombozytopenie	0,8–1 g/kg oder 0,4 g/kg/Tag	an Tag 1, falls erforderlich einmalige Wiederholungsgabe innerhalb von 3 Tagen für 2–5 Tage

Guillain-Barré-Syndrom	0,4 g/kg/Tag	für 5 Tage
Kawasaki-Syndrom	2 g/kg	als Einzeldosis zusammen mit Acetylsalicylsäure
Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)	Anfangsdosis: 2 g/kg Erhaltungsdosis: 1 g/kg	auf mehrere Dosen verteilt über 2–5 Tage alle 3 Wochen auf mehrere Dosen verteilt über 1–2 Tage
Multifokale motorische Neuropathie (MMN)	Anfangsdosis: 2 g/kg Erhaltungsdosis: 1 g/kg oder 2 g/kg	auf mehrere Dosen verteilt über 2–5 aufeinander folgende Tage alle 2–4 Wochen oder alle 4–8 Wochen auf mehrere Dosen verteilt über 2–5 Tage

Kinder und Jugendliche
Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen (0–18 Jahre) unterscheidet sich nicht von der für Erwachsene, da die Dosierung für jede Indikation in Bezug auf das Körpergewicht angegeben ist und entsprechend dem klinischen Ergebnis der oben genannten Erkrankungen angepasst werden muss.

Leberfunktionsstörung
Es liegen keine Nachweise vor, die eine Dosisanpassung erforderlich machen.

Nierenfunktionsstörung
Keine Dosisanpassung, sofern nicht klinisch gerechtfertigt, siehe Abschnitt 4.4.

Ältere Patienten
Keine Dosisanpassung, sofern nicht klinisch gerechtfertigt, siehe Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung
Intravenöse Anwendung.
Intratect 100 g/l wird intravenös mit einer Infusionsgeschwindigkeit von zunächst nicht mehr als 0,3 ml/kg/h über einen Zeitraum von 30 Minuten infundiert. Siehe Abschnitt 4.4. Bei Auftreten von Nebenwirkungen muss entweder die Infusionsgeschwindigkeit verringert oder die Infusion abgebrochen werden.
Bei guter Verträglichkeit kann die Infusionsgeschwindigkeit allmählich auf maximal 1,9 ml/kg/h erhöht werden.

Substitutionstherapie:
Bei Patienten, die die Infusionsgeschwindigkeit von 1,9 ml/kg/h gut vertragen haben, kann die Geschwindigkeit allmählich auf 6 ml/kg/h und bei weiterhin guter Verträglichkeit anschließend allmählich auf maximal 8 ml/kg/h erhöht werden.

Dosen und Infusionsgeschwindigkeiten müssen generell individuell an die Bedürfnisse des Patienten angepasst werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Immunglobuline vom Menschen) oder einen der in Abschnitt 4.4 und in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit selektivem IgA-Mangel, die Antikörper gegen IgA entwickelt haben, da die Verabreichung eines Präparats, das IgA enthält, zu einer Anaphylaxie führen kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.
Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Mögliche Komplikationen können oftmals vermieden werden, wenn sichergestellt wird, dass die Patienten

- nicht überempfindlich gegen normales Immunglobulin vom Menschen sind, indem das Produkt anfangs langsam (0,3 ml/kg/h entsprechend 0,005 ml/kg/min) verabreicht wird.
- während der gesamten Dauer der Infusion sorgfältig auf Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden. Insbesondere Patienten, welche erstmals humane Immunglobulin-Produkte erhalten, welche bisher mit einem anderen IVIg-Präparat behandelt wurden oder welche eine längere Behandlungspause hatten. Diese Patienten sollten während der gesamten Dauer der ersten Infusion sowie eine Stunde nach der ersten Infusion in einem kontrollierten medizinischen Umfeld überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen zu erkennen und sicherzustellen, dass Notfallmaßnahmen unverzüglich eingeleitet werden können, sollte dies erforderlich sein. Alle anderen Patienten sind nach der Verabreichung für mindestens 20 Minuten zu beobachten.

Bei allen Patienten erfordert die IVIg-Gabe:

- eine adäquate Hydratation vor Beginn der IVIg-Infusion,

- die Überwachung der Urinausscheidung,
- die Überwachung des Serumkreatininspiegels,
- das Vermeiden der gleichzeitigen Gabe von Schleifendiuretika (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Auftreten einer Nebenwirkung muss entweder die Infusionsgeschwindigkeit vermindert oder die Infusion abgesetzt werden. Die erforderliche Behandlung hängt von der Art und Schwere der Nebenwirkung ab.

Infusionsbedingte Reaktion
Bestimmte Nebenwirkungen (z. B. Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Schüttelfrost, Myalgie, Giemen, Tachykardie, Schmerzen im unteren Rücken, Übelkeit, Hypotonie) können im Zusammenhang mit der Infusionsgeschwindigkeit stehen. Die empfohlene Infusionsgeschwindigkeit, beschrieben im Abschnitt 4.2, muss streng befolgt werden. Die Patienten müssen während der gesamten Dauer der Infusion überwacht und auf Symptome unerwünschter Wirkungen beobachtet werden.

Nebenwirkungen können häufiger auftreten bei

- Patienten, die zum ersten Mal normales Immunglobulin vom Menschen erhalten oder, in seltenen Fällen, bei einem Wechsel des normalen Immunglobulin-Präparates oder nach einer längeren Behandlungspause.
- Patienten, mit einer aktiven Infektion oder einer zugrundeliegenden chronischen Entzündung.

Überempfindlichkeit
Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten.

Anaphylaxie kann auftreten bei Patienten:

- mit nicht nachweisbarem IgA, bei denen Anti-IgA-Antikörper vorliegen
- welche eine vorherige Behandlungen mit normalem Immunglobulin vom Menschen vertragen haben

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

Thromboembolie
Es gibt klinische Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der IVIg-Gabe und thromboembolischen Ereignissen wie Myokardinfarkt, apoplektischer Insult, Lungenembolie und tiefen Venenthrombosen. Es wird angenommen, dass bei Risikopatienten die hohe Zufuhr von Immunglobulinen zu einer relativen Zunahme der Blutviskosität führt. Vorsicht ist angebracht bei der Verschreibung und Infusion von IVIg bei folgenden Personen: adipöse Patienten sowie Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse (wie fortgeschrittenes Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus, bekannte Gefäßerkrankung oder thrombotische Episoden, Patienten mit erworbenen oder angeborenen thrombophilen Störungen, Patienten mit längerer körperlicher Immobilisation, Patienten mit schwerer Hypovolämie sowie Patienten mit Erkrankungen, welche die Viskosität des Blutes erhöhen).

IVIg-Präparate sollten bei Patienten, bei denen ein Risiko für thromboembolische Nebenwirkungen besteht, mit der geringstmöglichen Infusionsgeschwindigkeit und –dosis verabreicht werden.

Akutes Nierenversagen
Fälle von akutem Nierenversagen wurden bei Patienten beschrieben, die eine Therapie mit IVIg erhielten. In den meisten Fällen wurden Risikofaktoren erkannt, z.B. vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypovolämie, Übergewicht, nephrotoxische Begleitmedikation oder Alter über 65.

Vor und in angemessenen Intervallen nach der Infusion von IVIg sollten die Nierenparameter überprüft werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, bei welchen von einem potenziell erhöhten Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens ausgegangen wird. Bei bestehendem Risiko für akutes Nierenversagen sollten IVIg-Präparate mit der geringstmöglichen Infusionsgeschwindigkeit und -dosis verabreicht werden. Im Falle einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion sollte ein Absetzen des IVIg-Präparates erwogen werden.

Berichte über Nierenfunktionsstörungen und akutes Nierenversagen wurden zwar mit der Anwendung vieler zugelassener IVIg-Präparate mit verschiedenen sonstigen Bestandteilen wie Saccharose, Glucose und Maltose, in Verbindung gebracht, jedoch war der Anteil der Präparate mit Saccharose als Stabilisator unverhältnismäßig hoch. Bei Risikopatienten kann die Anwendung von IVIg-Präparaten ohne diese sonstigen Bestandteile erwogen werden. Intratect 100 g/l enthält keine Saccharose, Maltose oder Glucose.

Aseptisches Meningitis Syndrom (AMS)
AMS wurde im Zusammenhang mit der Behandlung mit IVIg berichtet.
Das Syndrom tritt in der Regel innerhalb weniger Stunden bis 2 Tage nach Beginn der IVIg-Behandlung auf. Liquoruntersuchungen sind mit einer Pleozytose von bis zu mehreren tausend Zellen pro mm^3, überwiegend der granulozytären Reihe, und erhöhten Proteinspiegeln bis zu mehreren Hundert mg/dl häufig positiv.
AMS kann bei einer hochdosierten IVIg-Behandlung (2 g/kg) häufiger auftreten.

Bei Patienten, die diese Anzeichen und Symptome aufweisen, sollte eine sorgfältige neurologische Untersuchung, einschließlich Liquordiagnostik, durchgeführt werden, um andere Ursachen der Meningitis auszuschließen.

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

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 Antiglobulin-Reaktion (Coombs-Test) und selten eine Hämolyse

hervorgerufen wird. Eine hämolytische Anämie kann sich infolge einer IVIg-Therapie aufgrund einer vermehrten Erythrozytensequestrierung entwickeln. Mit IVIg Behandelte sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hämolyse überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Neutropenie/Leukopenie
Nach der Behandlung mit IVIg wurden Fälle mit einem vorübergehenden Abfall der Neutrophilenzahl und/oder Episoden mit Neutropenie, manchmal mit schwerer Ausprägung, berichtet. Diese Symptomatik tritt in der Regel innerhalb von Stunden oder Tagen nach der Verabreichung von IVIg ein und bildet sich innerhalb von 7 bis 14 Tagen spontan zurück.

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)
Einige Meldungen weisen auf akute nicht kardiogene Lungenödeme, TRALI, bei mit IVIg behandelten Patienten hin. TRALI ist gekennzeichnet durch schwere Hypoxie, Dyspnoe, Tachypnoe, Zyanose, Fieber und Hypotonie. Die Symptome von TRALI entwickeln sich in der Regel während oder innerhalb von 6 Stunden nach der Transfusion, häufig innerhalb von 1–2 Stunden. Aus diesem Grund sind mit IVIg behandelte Patienten auf diese Symptome zu überwachen und die IVIg-Infusion ist beim Auftreten von pulmonalen Nebenwirkungen sofort abzubrechen. TRALI ist ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, der eine sofortige intensivmedizinische Behandlung erfordert.

Auswirkungen auf serologische Untersuchungen
Nach der Verabreichung eines Immunglobulins kann es durch den vorübergehenden Anstieg der verschiedenen, passiv übertragenen Antikörper im Blut des Patienten zu falsch positiven Testergebnissen bei serologischen Untersuchungen kommen.
Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozyten-Antigene, z. B. A, B und D, kann einige serologische Untersuchungen auf Erythrozyten-Antikörper wie den direkten Antiglobulintest (DAT, direkter Coombs-Test) verfälschen.

Übertragbare Krankheitserreger
Standardmaßnahmen zur Verhütung von Infektionen durch die Verabreichung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, beinhalten Spenderauswahl, Testung jeder Einzelspende und jedes Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und Einschluss effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Eliminierung von Viren. Dennoch kann die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Verabreichung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt worden sind, nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies trifft auch für bisher unbekannte oder neu auftretende Viren und andere Erreger zu.

Die ergriffenen Maßnahmen werden als wirksam gegenüber umhüllten Viren wie dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), dem Hepatitis-B-Virus (HBV) und dem Hepatitis-C-Virus (HCV) angesehen. Die Viruseliminierung/ -inaktivierung ist möglicherweise bei nicht umhüllten Viren wie Hepatitis-A-Virus (HAV) und Parvovirus B19 von begrenztem Wert.

Die klinische Erfahrung hat bestätigt, dass HAV oder Parvoviren B19 nicht durch Immunglobuline übertragen werden, weiterhin wird angenommen, dass der Gehalt an Antikörpern einen wichtigen Beitrag zur Virussicherheit leistet.

Kinder und Jugendliche
Die für Erwachsene genannten besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind auch für Kinder und Jugendliche zu beachten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Attenuierte Lebendimpfstoffe
Die Gabe von Immunglobulin kann für eine Dauer von mindestens 6 Wochen und bis zu 3 Monaten die Wirksamkeit von attenuierten Lebendimpfstoffen wie Masern-, Röteln-, Mumps- und Windpockenimpfstoffen beeinträchtigen. Nach der Gabe dieses Präparates ist vor der Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen eine Wartezeit von 3 Monaten einzuhalten. Bei Masernimpfung kann diese Beeinträchtigung bis zu einem Jahr fortbestehen. Daher sollte bei Patienten, die Masernimpfstoff erhalten, der Antikörperstatus überprüft werden.

Schleifendiuretika
Vermeidung der gleichzeitigen Gabe von Schleifendiuretika.

Kinder und Jugendliche
Es wird davon ausgegangen, dass die für Erwachsene genannten Wechselwirkungen auch bei Kindern und Jugendlichen auftreten können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Unbedenklichkeit dieses Arzneimittels bei der Anwendung während der Schwangerschaft wurde nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht, daher sollte es bei Schwangeren nur mit Vorsicht angewendet werden. IVIg-Präparate sind nachweislich plazentagängig, vermehrt im dritten Trimenon. Die lange klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt erkennen, dass keine schädlichen Auswirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft, den Fötus oder das Neugeborene zu erwarten sind.

Stillzeit
Die Unbedenklichkeit dieses Arzneimittels bei der Anwendung während der Schwangerschaft wurde nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht, daher sollte es bei stillenden Müttern nur mit Vorsicht angewendet werden. Immunglobuline gehen in die Muttermilch über. Es werden keine negativen Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Säuglinge erwartet.

Fertilität
Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt keine schädlichen Wirkungen auf die Fertilität erwarten.

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

Intratect 100 g/l hat einen geringfügigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit Maschinen zu bedienen. Patienten, bei welchen während der Behandlung Nebenwirkungen auftreten, sollten warten, bis diese abgeklungen sind, bevor sie sich ans Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Durch normale Immunglobuline vom Menschen verursachte Nebenwirkungen (Anordnung nach abnehmender Häufigkeit) umfassen (siehe auch Abschnitt 4.4):

- Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Arthralgie, Hypotonie und moderate Schmerzen im unteren Rücken
- reversible hämolytische Reaktionen; insbesondere bei Patienten mit den Blutgruppen A, B und AB und (in seltenen Fällen) hämolytische Anämie mit Transfusionspflicht
- (in seltenen Fällen) plötzlicher Blutdruckabfall und in Einzelfällen anaphylaktischer Schock, selbst wenn die Patienten bei vorheriger Anwendung keine Überempfindlichkeit gezeigt haben
- (in seltenen Fällen) vorübergehende Hautreaktionen (einschließlich kutanem Lupus erythematodes – Häufigkeit unbekannt)
- (in sehr seltenen Fällen) thromboembolische Reaktionen wie zum Beispiel Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie, tiefe Venenthrombosen
- Fälle reversibler aseptischer Meningitis
- Fälle eines Anstiegs des Serum-Kreatininspiegels und/oder akutes Nierenversagen
- Fälle transfusionsassoziierter akuter Lungeninsuffizienz (TRALI)

Informationen zur Sicherheit hinsichtlich übertragbarer Krankheitserreger: siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In abgeschlossenen Studien gemeldete Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen:
Es wurden drei klinische Studien mit Intratect (50 g/l) durchgeführt: zwei Studien bei Patienten mit primärem Immunmangelsyndrom (PID) und eine Studie bei Patienten mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP). In den beiden PID-Studien wurden insgesamt 68 Probanden mit Intratect (50 g/l) behandelt und hinsichtlich Arzneimittelsicherheit evaluiert; die Behandlungsdauer betrug jeweils 6 und 12 Monate. An der ITP-Studie nahmen 24 Patienten teil.
Die insgesamt 92 Probanden erhielten insgesamt 830 Intratect (50 g/l)-Infusionen, wobei insgesamt 51 unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auftraten.

Mit Intratect 100 g/l wurde eine klinische Studie an Patienten mit PID durchgeführt. 30 Patienten wurden mit Intratect 100 g/l über einen Zeitraum von 3 bis 6 Monaten behandelt und im Hinblick auf die Sicherheit evaluiert. Diese 30 Patienten erhielten insgesamt 165 Infusionen mit Intratect 100 g/l, wobei insgesamt bei 19 Infusionen (11,5 %) unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auftraten.

Die meisten dieser UAW waren mild bis mäßig stark ausgeprägt und selbstlimitierend. In den Studien wurden keine schwerwiegenden UAW registriert.

Die nachfolgende tabellarische Zusammenfassung entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und bevorzugter Begriff).
Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention bestimmt: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in klinischen Studien mit Intratect (50 g/l), Indikationen PID und ITP
(Die Häufigkeiten wurden pro verabreichte Infusionen (n=830) bzw. pro behandelte Patienten (n=92) berechnet.)

Systemorganklasse (SOC) nach MedDRA	**Nebenwirkung (Bevorzugter Begriff (PT) nach MedDRA)**	**Häufigkeit** *auf Grundlage verabreichter Infusionen (n=830)*	**Häufigkeit** *auf Grundlage behandelter Patienten (n=92)*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hämolyse (mild)	gelegentlich	häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	häufig	sehr häufig
	Geschmacksstörungen	gelegentlich	häufig
Gefäßerkrankungen	Hypertonie, Thrombophlebitis superficialis	gelegentlich	häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen	gelegentlich	häufig

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Papulöses Exanthem	gelegentlich	häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie	häufig	sehr häufig
	Schüttelfrost, Hitzegefühl	gelegentlich	häufig
Untersuchungen	Erhöhte Körpertemperatur, indirekter und direkter Coombs-Test positiv	gelegentlich	häufig

Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in einer klinischen Studie mit Intratect 100 g/l, Indikation PID *(Die Häufigkeiten wurden pro verabreichte Infusionen (n=165) bzw. pro behandelte Patienten (n=30) berechnet.)*

Systemorganklasse (SOC) nach MedDRA	Nebenwirkung (Bevorzugter Begriff (PT) nach MedDRA)	Häufigkeit *auf Grundlage verabreichter Infusionen (n=165)*	Häufigkeit *auf Grundlage behandelter Patienten (n=30)*
Erkrankungen des Immunsystems	Infusionsreaktionen	häufig	häufig
	Überempfindlichkeit	gelegentlich	häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	häufig	häufig
	Sensorische Störungen	gelegentlich	häufig
Herzerkrankungen	Palpitationen	häufig	häufig
Gefäßerkrankungen	Hyperämie, Hypertonie	gelegentlich	häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Bauchschmerzen	gelegentlich	häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Schmerzen in der Haut, Ausschlag	gelegentlich	häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen	häufig	häufig
	Myalgie	gelegentlich	häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unwohlsein	häufig	sehr häufig
	Erschöpfung, Schüttelfrost, Hypothermie	gelegentlich	gelegentlich

Angaben zu weiteren spontan gemeldeten Nebenwirkungen:
Häufigkeit: nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Herzerkrankungen: Angina pectoris
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Rigor
Erkrankungen des Immunsystems: Anaphylaktischer Schock, allergische Reaktionen
Untersuchungen: Blutdruckabfall
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Rückenschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums: Dyspnoe
Gefäßerkrankungen: Schock
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Leukopenie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Die für Intratect berichteten Nebenwirkungen liegen im erwarteten Profil für normale Immunglobuline vom Menschen.

Kinder und Jugendliche
Es wird davon ausgegangen, dass die bei Kindern und Jugendlichen auftretenden Nebenwirkungen hinsichtlich Häufigkeit, Art und Schweregrad den bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen entsprechen.

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 anzuzeigen über:

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

4.9 Überdosierung

Eine Überdosis kann zu einer Flüssigkeitsüberlastung und Hyperviskosität führen, insbesondere bei Risikopatienten wie Kindern, älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsera und Immunglobuline: Immunglobuline, Immunglobuline, normal human, zur intravasalen Anwendung, ATC-Code: J06BA02
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, welche in der normalen Bevölkerung vorkommen. Es wird gewöhnlich aus gepooltem Plasma von mindestens 1000 Spendern hergestellt. Seine IgG-Subklassenverteilung entspricht nahezu der des nativen humanen Plasmas. Ausreichende Dosen von diesem Arzneimittel können bei niedrigen Immunglobulin G-Plasmaspiegeln Normalwerte wiederherstellen.

Der Wirkungsmechanismus bei anderen Anwendungsgebieten als der Substitutionstherapie ist noch nicht vollständig aufgeklärt, schließt jedoch immunmodulatorische Wirkungen ein.

Kinder und Jugendliche
Es wird erwartet, dass die pharmakodynamischen Eigenschaften bei Kindern und Jugendlichen die gleichen sind wie bei Erwachsenen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Normales Immunglobulin vom Menschen ist in der Blutbahn des Empfängers nach intravenöser Verabreichung unmittelbar und vollständig bioverfügbar.

Verteilung
Es wird zwischen dem Plasma und der extravaskulären Flüssigkeit relativ rasch verteilt. Nach etwa 3 – 5 Tagen ist das Gleichgewicht zwischen intra- und extravaskulären Kompartiment erreicht.

Elimination
Intratect 100 g/l hat eine Halbwertzeit von ca. 34 Tagen. Diese Halbwertzeit kann von Patient zu Patient variieren, insbesondere bei primären Immunmangelsyndromen.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Immunglobuline sind normale Bestandteile des menschlichen Körpers. Studien zur chronischen Toxizität und zur embryo-fötalen Toxizität sind aufgrund der Induktion von und Interferenz mit Antikörpern nicht durchführbar. Wirkungen des Produkts auf das Immunsystem von Neugeborenen wurden nicht untersucht.
Klinischen Erfahrungen haben keine Hinweise auf tumorigene oder mutagene Effekte geliefert. Experimentelle Untersuchungen am Tier, besonders bei heterologen Spezies, werden daher nicht für notwendig erachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

In Ermangelung von Kompatibilitätsstudien darf dieses Arzneimittel weder mit anderen Arzneimitteln noch mit anderen IVIg-Produkten gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Nach Anbruch sofort verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml, 25 ml, 50 ml, 100 ml oder 200 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Typ II Glas) mit einem Stopfen (Brombutyl) und einer Kappe (Aluminium).

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 10 ml, 25 ml, 50 ml, 100 ml oder 200 ml Lösung.
Packung mit 3 Durchstechflaschen mit 100 ml oder 200 ml Lösung.
Klinikpackung mit 1 Durchstechflasche mit 100 ml oder 200 ml Lösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Die Lösung muss klar oder leicht opaleszent und farblos bis schwach gelb sein. Trübe Lösungen oder solche mit Bodensatz dürfen nicht verwendet werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstraße 5
63303 Dreieich
Deutschland
Tel.: + 49 6103 801-0
Fax: + 49 6103 801-150
Email: mail@biotest.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

PEI.H.11631.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20. November 2012 / 23.07.2015

10. STAND DER INFORMATION

05/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. HERKUNFTSLÄNDER DES BLUTPLASMAS

Deutschland, Kanada, Österreich, Slowakei, Tschechische Republik, Ungarn und USA.