

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Yimmugo 100 mg/ml, 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 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 62%

IgG2 32%

IgG3 4%

IgG4 1%

Der Höchstgehalt an IgA beträgt 500 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.

Yimmugo hat einen pH von 4,4–5,2 und eine Osmolalität von 280–380 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 Immundefizit (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 Immundefizienz (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 Abhän-

gigkeit 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 bei:

Primärer 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 aufeinanderfolgenden 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 inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP)

Anfangsdosis: 2 g/kg verteilt auf 2–5 aufeinanderfolgende Tage.

Erhaltungsdosis: 1 g/kg verteilt über 1–2 aufeinanderfolgende 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.

Multifokaler motorischer Neuropathie (MMN)

Anfangsdosis: 2 g/kg verteilt über 2–5 aufeinanderfolgende 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
<u>Substitutionstherapie:</u>		
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
<u>Immunmodulation:</u>		

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 aufeinanderfolgende 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.

Yimmugo 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 der ersten Infusion kann die Infusionsgeschwindigkeit, bei guter Verträglichkeit, allmählich auf maximal 2 ml/kg/h erhöht werden. Bei den folgenden Infusionen kann die Infusionsgeschwindigkeit, bei guter Verträglichkeit, allmählich auf maximal 6 ml/kg/h erhöht werden.

Substitutionstherapie:

Bei Patienten, die die Infusionsgeschwindigkeit von 6 ml/kg/h gut vertragen haben, kann die Geschwindigkeit allmählich auf maximal 8 ml/kg/h erhöht werden.

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. Yimmugo 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 mm³, 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 Hämolsine 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), sowie für das nicht umhüllte Hepatitis-A-Virus (HAV) und Parvovirus B19 angesehen.

Die klinische Erfahrung hat bestätigt, dass Hepatitis-A-Viren 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

Yimmugo 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

Die nachfolgende tabellarische Zusammenfassung entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und bevorzugter Begriff).

Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention bestimmt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in klinischen Studien mit Yimmugo, Indikationen PID und ITP (Die Häufigkeiten wurden pro behandelte Patienten (n=101) bzw. pro verabreichte Infusionen (n=1038) berechnet.)

Systemorganklasse (SOC) nach MedDRA	Nebenwirkung (Bevorzugter Begriff (PT) nach MedDRA)	Häufigkeit pro behandelter Patienten (n=101)	Häufigkeit pro verabreichter Infusionen (n=1038)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	sehr häufig	häufig
	Schwindelgefühl	häufig	gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	häufig	gelegentlich
	Schüttelfrost	häufig	gelegentlich
	Fieber	häufig	gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	häufig	gelegentlich
	Schmerzen Oberbauch	häufig	gelegentlich
	Mundschmerzen	häufig	gelegentlich
Untersuchungen	Blutdruck erhöht	häufig	gelegentlich
	Coombs Test positiv / Coombs-Test direkt positiv	häufig	gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautreaktion	häufig	gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	häufig	gelegentlich
	Schmerzen in einer Extremität	häufig	gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Dyspnoe	häufig	gelegentlich
	Schmerzen im Oropharynx	häufig	gelegentlich

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	häufig	gelegentlich
	(Intravaskuläre) Haemolyse	häufig	gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	häufig	gelegentlich
	Tinnitus	häufig	gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion	häufig	gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrheitszustand	häufig	gelegentlich
Gefäßkrankungen	Flush	häufig	gelegentlich

Die für Yimmugo berichteten Nebenwirkungen entsprechen dem 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: Immenserum und Immunglobuline: Immunglobuline, Immunglobuline, normal human, zur intravenösen 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

PID

In einer offenen, prospektiven, multizentrischen, multinationalen klinischen Prüfung wurden die klinische Wirksamkeit, die Sicherheit und die pharmakokinetischen Eigenschaften von Yimmugo als Substitutionstherapie bei Patienten mit PID an 67 Patienten (darunter 12 Kinder und 6 Jugendliche) untersucht. Die Patienten erhielten alle 3 oder 4 Wochen eine Dosis zwischen 200 mg und 800 mg pro kg Körpergewicht (KG) über einen Behandlungszeitraum von etwa 12 Monaten. Die Anfangsdosis und das Dosierungsintervall stimmten mit der vor der Studie erhaltenen IVIg-Behandlung des Patienten überein. Der primäre Endpunkt war die Anzahl schwerer bakterieller Infektionen (SBI) pro Patient und Jahr. Zu den sekundären Endpunkten gehörten das Auftreten von Infektionen jeglicher Art oder Schwere, die Zeit bis zum Abklingen der Infektionen, die Verwendung von Antibiotika, die Anzahl der versäumten Arbeits-/Schultage, die Anzahl und Tage der Krankenhausaufenthalte und die Anzahl der Fieberschübe. Bei einem erwachsenen Patienten trat ein Ereignis auf, das als akute schwere bakterielle Infektion eingestuft wurde, was zu einer unbereinigten SBI-Rate von 0,01 pro Patientenjahr führte. Die sekundären Endpunkte unterstützten die Wirksamkeit bei Patienten mit PID in allen bewerteten Altersgruppen. Die mittleren und medianen Gesamt-IgG-Talspiegel blieben während der gesamten Studie in beiden Behandlungsgruppen nahezu konstant und blieben deutlich über dem angestrebten minimalen Talspiegel von 5–6 g/l.

Während der Studie wurde kein tödliches unerwünschtes Ereignis beobachtet. Zwei schwerwiegende Nebenwirkungen traten unter der Behandlung mit Yimmugo bei erwachsenen Patienten auf (anaphylaktische Reaktion, Verschlechterung der Neutropenie). Die häufigsten infusionsbedingten unerwünschten Ereignisse waren Kopfschmerzen (13,4 %) und Müdigkeit (4,5 %). Es gab keine nicht-infusionsbedingten Nebenwirkungen.

ITP

In einer offenen, prospektiven, randomisierten, multizentrischen, multinationalen klinischen Prüfung wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Yimmugo an 34 erwachsenen Patienten mit ITP untersucht. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten Yimmugo in einer Gesamtdosis von 2 g/kg KG, verabreicht entweder als zwei Tagesdosen von 1 g/kg KG an 2 aufeinanderfolgenden Tagen oder eine Tagesdosis von 0,4 g/kg KG an 5 aufeinanderfolgenden Tagen (d.h. eine Gesamtdosis von 2 g/kg KG pro Behandlungszyklus). 18 der 34 Patienten (52,9 %) erreichten ein Ansprechen, definiert als Thrombozytenzahl $\geq 30 \times 10^9/l$ und mindestens einer Verdopplung der Ausgangszahl, bestätigt an mindestens zwei verschiedenen Zeitpunkten im Abstand von mindestens 7 Tagen, sowie das Fehlen von Blutungen. 18 der 19 Patienten mit Thrombozytenwerten $< 20 \times 10^9/l$ zu Studienbeginn erreichten innerhalb von 7 Tagen nach der ersten Infusion einen Anstieg der Thrombozytenzahl auf mindestens $50 \times 10^9/l$. Dies entspricht einer Ansprechrate von 94,7 %. Zusätzlich wurden die maximale Thrombozytenzahl, die Zeit bis zum Erreichen einer Thrombozytenzahl von mindestens $30 \times 10^9/l$, die Dauer dieser Reaktion (d.h. die Anzahl der Tage, an denen die Thrombozytenzahl über $30 \times 10^9/l$ blieb) und der Rückgang von Blutungen bei Patienten, die zu Studienbeginn Blutungen aufwiesen, beobachtet. Es gab keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen der 2-tägigen und 5-tägigen Behandlungsgruppe. Nach der Verabreichung von Yimmugo zeigte die mittlere Thrombozytenzahl im Verlauf ein für die Behandlung mit IVIg typisches Muster (d.h. einen kontinuierlichen Anstieg des Ausgangswertes bis Tag 8, gefolgt von dessen Rückgang).

Während der Studie traten keine tödlichen und keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Die häufigsten nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und (intravaskuläre) Hämolyse; beide mit einer Häufigkeit von 14,7 %, was jeweils 5 Patienten entspricht. Die häufigste infusionsbedingte Nebenwirkung war Kopfschmerzen (14,7 % aller Patienten). Nicht infusionsbedingte Nebenwirkungen traten bei 14,7 % der Patienten auf: Hämolyse (8,8 %), intravaskuläre Hämolyse (2,9 %) und positiver Coombs-Test (2,9 %).

Kinder und Jugendliche

Das Nutzen-Risiko-Profil von Yimmugo bei Patienten mit PID war in allen untersuchten Altersgruppen positiv.

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

Diese Halbwertszeit kann von Patient zu Patient variieren. Die pharmakokinetischen Parameter von Yimmugo wurden in einer klinischen Prüfung an 55 PID Patienten bestimmt. In dieser Studie betrug die mittlere Halbwertszeit 24,2-31,1 Tage, abhängig vom Behandlungsplan (siehe Tabelle unten).

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

Pharmakokinetische Parameter von Yimmugo in PID Patienten

	Q3W Behandlungsplan			Q4W Behandlungsplan		
	n	Mittelwert (SD)	gMW (CV [%])	n	Mittelwert (SD)	gMW (CV [%])
C_{max} (g/l)	10	30,0 (7,65)	29,1 (27,6)	45	26,5 (6,08)	25,9 (22,4)
t_{max} (Tage)*	10	0,22 (0,06 – 0,28)		45	0,20 (0,06 – 7,03)	
AUC_{tau} (Tage \times g/l)	10	374,3 (110,69)	358,8 (32,0)	42	398,5 (99,27)	388,0 (23,2)
$t_{1/2}$ (Tage)	7	24,2 (5,899)	N/D	25	31,1 (12,899)	N/D

*Für t_{max} ist der Median (Minimum – Maximum) angegeben.

Abkürzungen: AUC_{tau} = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve berechnet vom Beginn bis zum Ende des Dosierungsintervalls; C_{max} = maximale Serumkonzentration; CV = Variationskoeffizient; gMW = geometrischer Mittelwert; n = Anzahl der Patienten mit Daten; N/D = nicht bestimmt; Q3W = 3 Wochen (Behandlungsplan); Q4W = 4 Wochen (Behandlungsplan); SD = Standardabweichung; $t_{1/2}$ = terminale Eliminationshalbwertszeit; t_{max} = Zeit bis zur maximalen Serumkonzentration

Kinder und Jugendliche

Es wurde kein Unterschied in den pharmakokinetischen Parametern zwischen erwachsenen und kindlichen Studienpatienten mit PID beobachtet.

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.

An Ratten wurde eine Studie zur Toxizität bei einmaliger Verabreichung einschließlich sicherheitspharmakologischer Endpunkte durchgeführt. Unter den Bedingungen dieser Studie war die einmalige intravenöse Infusion von Yimmugo nicht mit Nebenwirkungen verbunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin, Polysorbat 80, 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

30 Monate

Während der Haltbarkeitsdauer kann das Produkt einmal für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt werden. Sobald das Arzneimittel aus dem Kühlschrank entnommen wurde, darf es nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden. Bitte vermerken Sie den Beginn der Lagerung bei Raumtemperatur auf dem Umkarton.

Das Arzneimittel sollte nach dem ersten Öffnen sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen des Arzneimittels bei Raumtemperatur, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus farblosem Glas (Typ-II-Glas) mit einem Bromobutyl-Gummistopfen verschlossen und mit einer Aluminium-Kunststoff Flip-Off-Kappe versiegelt.

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 50 ml, 100 ml oder 200 ml Lösung.

Packung mit 3 Durchstechflaschen mit 100 ml oder 200 ml Lösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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
Germany
Tel.: +49 6103 801 0
Fax: +49 6103 801 150
Email: mail@biotest.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PEI.H.12143.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11.11.2022

10. STAND DER INFORMATION

11/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. HERKUNFTSLÄNDER DES BLUTPLASMAS

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