

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Privigen 100 mg/ml Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg).

Ein Milliliter enthält:

Plasmaprotein vom Menschen .....100 mg  
(Reinheit von mindestens 98 % IgG)

Eine Durchstechflasche mit 25 ml enthält: 2,5 g

Eine Durchstechflasche mit 50 ml enthält: 5 g

Eine Durchstechflasche mit 100 ml enthält: 10 g

Eine Durchstechflasche mit 200 ml enthält: 20 g

Verteilung der IgG-Subklassen (Durchschnittswerte):

IgG<sub>1</sub> ..... 67,8 %

IgG<sub>2</sub> ..... 28,7 %

IgG<sub>3</sub> ..... 2,3 %

IgG<sub>4</sub> ..... 1,2 %

Der IgA-Gehalt beträgt maximal 0,025 mg/ml.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

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

Privigen ist isotonisch und hat eine Osmolalität von 320 mOsmol/kg.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Substitutionstherapie bei

- Primären Immunmangelsyndromen (PID) wie:
  - Kongenitale Agammaglobulinämie und Hypogammaglobulinämie
  - Allgemeine variable Immunmangelkrankheiten
  - Schwere kombinierte Immunmangelkrankheiten
  - Wiskott-Aldrich-Syndrom
- Myelom oder chronische lymphatische Leukämie (CLL) mit schwerer sekundärer Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden Infektionen.
- Kindern mit angeborenem AIDS und rezidivierenden Infektionen.

#### Immunmodulation

- Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) bei Kindern oder Erwachsenen mit einem hohen Blutungsrisiko oder zur Korrektur der Thrombozytenzahlen vor Operationen.
- Guillain-Barré-Syndrom.
- Kawasaki-Syndrom.

## Allogene Knochenmarktransplantation

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

#### Dosierung

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

#### Substitutionstherapie bei primären Immundefizienzen

Das Verabreichungsschema sollte einen IgG-Talspiegel (vor der nächsten Infusion bestimmt) von mindestens 4 bis 6 g/l ergeben. Nach Behandlungsbeginn werden 3 - 6 Monate benötigt, um ein Gleichgewicht (steady-state) einzustellen. Die empfohlene Anfangsdosis liegt bei 0,4 bis 0,8 g/kg Körpergewicht (KG), gefolgt von mindestens 0,2 g/kg KG alle drei Wochen.

Um einen Talspiegel von 6 g/l zu erreichen, ist eine Dosis im Bereich von 0,2 bis 0,8 g/kg KG/Monat erforderlich. Nach Erreichen des Steady-States beträgt das Dosisintervall zwei bis vier Wochen. Es sollten die Talspiegel bestimmt werden, um die Dosis und das Dosisintervall anzupassen.

#### Substitutionstherapie beim Myelom oder bei der chronischen Lymphozyten-Leukämie mit schwerer sekundärer Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden Infektionen; Substitutionstherapie bei Kindern mit AIDS und rezidivierenden Infektionen

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

#### Idiopathische thrombozytopenische Purpura

Zur Behandlung einer akuten Episode 0,8 bis 1 g/kg KG an Tag eins (diese Dosis kann einmal innerhalb von drei Tagen wiederholt werden) oder 0,4 g/kg KG pro Tag über zwei bis fünf Tage. Bei Eintreten eines Rezidivs kann die Behandlung wiederholt werden.

#### Guillain-Barré-Syndrom

0,4 g/kg KG/Tag über drei bis sieben Tage.

Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt.

#### Kawasaki-Syndrom

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

Die Patienten sollten begleitend Acetylsalicylsäure erhalten.

#### Allogene Knochenmarktransplantation:

Die Behandlung mit normalem Immunglobulin vom Menschen kann als Teil der Konditionierungsbehandlung sowie nach der Transplantation erfolgen.

Bei der Behandlung von Infektionen und zur Prophylaxe einer Graft-versus-Host-Reaktion wird die Dosis individuell bestimmt. Die Anfangsdosis beträgt normalerweise 0,5 g/kg KG/Woche. Die Behandlung wird sieben Tage vor der Transplantation begonnen und über bis zu drei Monate nach der Transplantation fortgesetzt.

Bei anhaltend unzureichender Antikörperbildung wird eine Dosis von 0,5 g/kg KG/Monat empfohlen, bis sich die Antikörper-Spiegel normalisiert haben.

Die folgende Tabelle bietet einen Überblick über die Dosierungsempfehlungen:

Anwendungsgebiet	Dosis	Häufigkeit der Injektionen
<u>Substitutionstherapie</u>		
– Bei primärem Immundefekt	Anfangsdosis: 0,4–0,8 g/kg KG  anschließend: 0,2–0,8 g/kg KG	alle zwei bis vier Wochen, um IgG-Talspiegel von mindestens 4–6 g/l zu erreichen
– Bei sekundärem Immundefekt	0,2–0,4 g/kg KG	alle drei bis vier Wochen, um IgG-Talspiegel von mindestens 4–6 g/l zu erreichen
– Bei Kindern mit AIDS	0,2–0,4 g/kg KG	alle drei bis vier Wochen
<u>Immunmodulation</u>		
– Idiopathische thrombozytopenische Purpura	0,8–1 g/kg KG  oder 0,4 g/kg KG/d	an Tag eins, kann innerhalb von drei Tagen einmal wiederholt werden  über zwei bis fünf Tage
– Guillain-Barré-Syndrom	0,4 g/kg KG/d	über drei bis sieben Tage
– Kawasaki-Syndrom	1,6–2 g/kg KG  oder 2 g/kg KG	in geteilten Dosen über zwei bis fünf Tage zusammen mit Acetylsalicylsäure  als Einzeldosis zusammen mit Acetylsalicylsäure
<u>Allogene Knochenmarktransplantation</u>		
– Behandlung von Infektionen und Prophylaxe einer Graft-versus-Host-Reaktion	0,5 g/kg KG	Wöchentlich, von sieben Tage vor bis zu drei Monaten nach der Transplantation
– Persistierend unzureichende Antikörperbildung	0,5 g/kg KG	monatlich, bis sich die Antikörperspiegel normalisiert haben

#### Art der Anwendung

Normales Immunglobulin vom Menschen wird als intravenöse Infusion verabreicht. Die initiale Infusionsgeschwindigkeit beträgt 0,3 ml/kg KG/h. Bei guter Verträglichkeit kann die Verabreichungsgeschwindigkeit schrittweise auf 4,8 ml/kg KG/h erhöht werden.

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

#### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegenüber homologen Immunglobulinen, insbesondere in den sehr seltenen Fällen eines IgA-Mangels, wenn der Patient Antikörper gegen IgA aufweist.

Patienten mit Hyperprolinämie.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bestimmte unerwünschte Wirkungen können in den folgenden Situationen häufiger auftreten:

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

Echte Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten. Sie können in den sehr seltenen Fällen eines IgA-Mangels mit Anti-IgA-Antikörpern auftreten.

In seltenen Fällen kann normales Immunglobulin vom Menschen einen Blutdruckabfall mit anaphylaktischer Reaktion induzieren, und zwar auch dann, wenn die Patienten frühere Behandlungen mit normalem Immunglobulin vom Menschen vertragen haben.

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

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

Es gibt klinische Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von IVIg und thromboembolischen Ereignissen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie und tiefen Venenthrombosen. Es wird angenommen, dass diese Ereignisse bei Patienten mit erhöhtem Risiko im Zusammenhang mit einer relativen Zunahme der Blutviskosität stehen, die durch den ausgeprägten Einstrom von Immunglobulinen verursacht wird. Bei der Verordnung und Infusion von IVIg an adipöse Patienten und Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse (wie fortgeschrittenes Lebensalter, Hypertonie, Diabetes mellitus und Gefäßerkrankungen oder thrombotischen Episoden in der Vorgeschichte, Patienten mit erworbener oder vererbter Thrombophilie, Patienten mit längerfristiger Immobilisierung, Patienten mit ausgeprägter Hypovolämie sowie Patienten mit Erkrankungen, die die Blutviskosität erhöhen) ist Vorsicht geboten.

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

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist zu erwägen, IVIg abzusetzen.

Auch wenn diese Berichte über Nierenfunktionsstörungen und akute Niereninsuffizienz mit der Anwendung vieler der zugelassenen IVIg-Präparate verbunden waren, machten solche, die als Stabilisator Saccharose enthielten, einen überproportional hohen Anteil an der Gesamtzahl aus. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko können IVIg-Präparate erwogen werden, die keine Saccharose enthalten. Privigen enthält weder Saccharose noch andere Zuckerarten.

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

Bei allen Patienten erfordert die Verabreichung von IVIg:

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

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

Bei Schocksymptomen ist die standardmäßige medizinische Schockbehandlung einzuleiten.

#### Informationen zur Sicherheit in Bezug auf übertragbare Krankheitserreger

Zu den Standardmaßnahmen zur Vorbeugung von Infektionen, die durch die Anwendung von Arzneimitteln verursacht werden, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt werden, gehören die Auswahl der Spender, das Screening von einzelnen Spenden und von Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie die Anwendung effektiver Maßnahmen zur Inaktivierung/Entfernung von Viren im Herstellungsprozess. Trotzdem lässt sich bei Verabreichung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, die Möglichkeit einer Übertragung infektiöser Erreger nicht vollständig ausschließen. Dies gilt auch für unbekannte oder neu auftretende Viren und andere Erreger.

Die getroffenen Maßnahmen werden als effektiv für umhüllte Viren wie HIV, HBV und HCV und für die nicht umhüllten Viren HAV und B19V betrachtet.

Die klinische Erfahrung bestätigt das Fehlen einer Übertragung von Hepatitis A und B19V durch Immunglobuline und darüber hinaus wird angenommen, dass der Antikörpergehalt in relevanter Weise zur virologischen Sicherheit beiträgt.

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

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Attenuierte Virus-Lebendimpfstoffe

Die Verabreichung von Immunglobulinen kann die Wirksamkeit von attenuierten Virus-Lebendimpfstoffen wie solchen gegen Masern, Mumps, Röteln und Windpocken über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen bis zu drei Monaten beeinträchtigen. Nach Verabreichung dieses Präparats sollte vor einer Impfung mit attenuierten Virus-Lebendimpfstoffen ein Abstand von drei Monaten eingehalten werden. Bei Masern kann die Beeinträchtigung über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr fortbestehen. Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die eine Masernimpfung erhalten, der Antikörperspiegel kontrolliert werden.

##### Beeinflussung von serologischen Testverfahren

Nach Infusion von Immunglobulinen kann der vorübergehende Anstieg der unterschiedlichen passiv übertragenen Antikörper im Blut des Patienten zu irreführenden positiven Ergebnissen bei serologischen Tests führen.

Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozyten-Antigene wie z.B. A, B, D kann einige serologische Tests auf erythrozytäre Alloantikörper (z.B. Coombs-Test) beeinflussen.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Über die Sicherheit dieses Arzneimittels bei Anwendung während der Schwangerschaft liegen keine kontrollierten klinischen Studien vor. Daher ist bei der Verabreichung des Arzneimittels an schwangere und stillende Frauen Vorsicht geboten. Die klinischen Erfahrungen mit Immunglobulinen weisen darauf hin, dass keine schädlichen Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft, den Foetus oder das Neugeborene zu erwarten sind.

Immunglobuline treten in die Muttermilch über und können zur Übertragung protektiver Antikörper auf das Neugeborene beitragen.

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

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Unter intravenös verabreichtem normalem Immunglobulin vom Menschen kann es gelegentlich zu Nebenwirkungen wie Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Fieber, Erbrechen, allergischen Reaktionen, Übelkeit, Arthralgien, niedrigem Blutdruck und mittelstarken Kreuzschmerzen kommen.

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

Unter normalem Immunglobulin vom Menschen wurden Fälle von reversibler aseptischer Meningitis, Einzelfälle von reversibler hämolytischer Anämie/Hämolyse und seltene Fälle von vorübergehenden kutanen Reaktionen beobachtet.

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

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

Es wurden drei klinische Studien zu Privigen durchgeführt, zwei an Patienten mit primärem Immundefekt (PID) und eine an Patienten mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP). In der PID-Pivotstudie wurden 80 Patienten eingeschlossen und mit Privigen behandelt. Davon schlossen 72 die zwölfmonatige Therapie ab. In die Erweiterungsstudie zu PID wurden 55 Patienten aufgenommen und mit Privigen behandelt. Die ITP-Studie schloss 57 Patienten ein.

Die meisten in den drei klinischen Studien beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) waren leichter bis mittelschwerer Natur.

Die folgende Tabelle bietet einen Überblick über die in den drei Studien beschriebenen UAW eingeteilt nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit. Die Häufigkeit je Infusion wurde nach den folgenden Definitionen beurteilt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

## Häufigkeit von Unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in klinischen Studien zu Privigen

MedDRA-Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff gemäß MedDRA	Häufigkeitskategorie der UAW
Untersuchungen	erhöhtes konjugiertes Bilirubin, erhöhter unkonjugierter Blutbilirubinspiegel, positiver direkter Coombs-Test, positiver Coombs-Test, erhöhter Blutlaktatdehydrogenasespiegel, erniedrigter Hämatokrit, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhter Blutkreatininspiegel, erniedrigter Blutdruck, erhöhter Blutdruck, erhöhte Körpertemperatur, erniedrigtes Hämoglobin	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie, Anisozytose	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Benommenheit/Schwindel, Beschwerden im Kopfbereich, Somnolenz, Tremor, Sinus-Kopfschmerzen	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe, oropharyngeale Bläschen, Schmerzen beim Atmen, Engegefühl im Hals	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit	Häufig
	Durchfall, Schmerzen im Oberbauch	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Juckreiz, Hauterkrankungen, nächtliche Schweißausbrüche, Nesselfieber	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Häufig
	Nackenschmerzen, Gliederschmerzen, Steifheit des Bewegungsapparates, Muskelspasmen, Schmerzen im Bewegungsapparat, Myalgie	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen, Hypertonie, Hypotonie	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schüttelfrost, Müdigkeit, Fieber	Häufig
	Schmerzen im Brustraum, allgemeine Symptome, Asthenie, grippeähnliche Symptome, Hyperthermie, Schmerzen, Schmerzen an der Injektionsstelle	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	Hyperbilirubinämie	Gelegentlich

Zur Sicherheit in Bezug auf übertragbare Krankheitserreger siehe Abschnitt 4.4.

### 4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann zu Hypervolämie und Hyperviskosität führen, und zwar insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko wie älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immenser und Immunglobuline: Immunglobuline, human, unspezifisch, zur intravasalen Anwendung, ATC-Code: J06BA02.

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

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält die in der Normalbevölkerung auftretenden IgG-Antikörper. Es wird üblicherweise aus gepooltem Plasma von nicht weniger als 1.000 Spendern hergestellt. Die Verteilung der Immunglobulin-G-Subklassen entspricht nahezu der von nativem Humanplasma. Durch adäquate Dosierung dieses Arzneimittels lassen sich unphysiologisch niedrige Immunglobulin-G-Spiegel in den Normbereich anheben.

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

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

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Normales Immunglobulin vom Menschen ist nach intravenöser Verabreichung unverzüglich und vollständig im Kreislauf des Empfängers bioverfügbar. Es wird relativ schnell zwischen dem Plasma und der extravasalen Flüssigkeit verteilt, wobei das Gleichgewicht zwischen dem intra- und dem extravasalen Kompartiment nach etwa drei bis fünf Tagen erreicht wird.

Die pharmakokinetischen Parameter von Privigen wurden in einer klinischen Studie an PID-Patienten bestimmt (siehe Abschnitt 5.1). An der pharmakokinetischen Beurteilung nahmen 25 Patienten (Alter 13 bis 69 Jahre) teil (siehe Tabelle). Die mediane Halbwertszeit von Privigen betrug bei Patienten mit primärem Immundefekt 36,6 Tage. Diese Halbwertszeit kann von Patient zu Patient variieren und zwar insbesondere beim primären Immundefekt.

#### Pharmakokinetische Parameter von Privigen bei 25 PID-Patienten

Parameter	Pivotstudie (N= 25) ZLB03_002CR Median (Spanne)	Verlängerungsstudie (N=13) ZLB05_006CR Median (Spanne)
C <sub>max</sub> (Spitzenwert, g/l)	23,4 (10,4-34,6)	26,3 (20,9-32,9)
C <sub>min</sub> (Talspiegel, g/l)	10,2 (5,8-14,7)	12,3 (10,4-18,8) (3-wöchiger Plan) 9,4 (7,3-13,2) (4-wöchiger Plan)
t <sub>1/2</sub> (Tage)	36,6 (20,6-96,6)	31,1 (14,6-43,6)

C<sub>max</sub>, maximale Serumkonzentration; C<sub>min</sub>, minimale Serumkonzentration (Talspiegel); t<sub>1/2</sub>, Eliminationshalbwertszeit

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Die Sicherheit von Privigen wurde in mehreren präklinischen Studien untersucht, wobei insbesondere der Hilfsstoff L-Prolin berücksichtigt wurde. Einige veröffentlichte Studien zur Hyperprolinämie

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

L-Prolin  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln als den in Abschnitt 6.6 genannten gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

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

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

Packungsgrößen:

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Privigen wird als gebrauchsfertige Lösung in Durchstechflaschen geliefert, die für die einmalige Anwendung bestimmt sind. Das Präparat sollte vor der Anwendung Raumtemperatur oder Körpertemperatur erreicht haben. Die Verabreichung von Privigen muss über einen entlüfteten Infusionsschlauch erfolgen. Den Stopfen immer in der Mitte im markierten Bereich durchstechen.

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

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

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

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

#### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

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

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

25. April 2008

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.