

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KIOVIG 100 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)

Ein ml enthält:

Normales Immunglobulin vom Menschen100 mg
(Reinheitsgrad von mindestens 98 % 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
Jede Durchstechflasche mit 300 ml enthält: 30 g Normales Immunglobulin vom Menschen

Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte):

$\text{IgG}_1 \geq 56,9 \%$
 $\text{IgG}_2 \geq 26,6 \%$
 $\text{IgG}_3 \geq 3,4 \%$
 $\text{IgG}_4 \geq 1,7 \%$

Der maximale IgA-Gehalt beträgt 140 Mikrogramm/ml.

Hergestellt aus dem Plasma menschlicher Spender.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Die Lösung ist klar oder leicht opaleszent und farblos oder hellgelb.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Primären Immundefektsyndromen (PID) mit beeinträchtigter Antikörperproduktion (siehe Abschnitt 4.4).
- Sekundären Immundefekten (SID) bei Patienten, die an schweren oder rezidivierenden Infektionen leiden, oder bei denen eine antimikrobielle Behandlung unwirksam ist und die entweder ein **nachgewiesenes Versagen von spezifischen Antikörpern (proven specific antibody failure, PSAF)*** oder einen Serum-IgG-Spiegel von $< 4 \text{ g/l}$ aufweisen.

*PSAF = Fehlender Anstieg des IgG-Antikörpertiters gegen Pneumokokken-Polysaccharid- und Polypeptid-Antigen-Impfstoffe um mindestens das 2-Fache.

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

- Primäre Immunthrombozytopenie (ITP) bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder vor Operationen zur Korrektur der Thrombozytenzahl.
- Guillain-Barré-Syndrom.
- Kawasaki-Syndrom (in Verbindung mit Acetylsalicylsäure; siehe 4.2).
- Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP).
- Multifokale motorische Neuropathie (MMN).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Substitutionstherapie sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Behandlung von Immundefekten verfügt.

Dosierung

Dosis und Dosisregime sind abhängig von der Indikation.

Bei einer Substitutionstherapie kann eine individuelle Dosis für jeden Patienten in Abhängigkeit von der pharmakokinetischen und klinischen Reaktion notwendig sein. Die vom Körpergewicht abhängige Dosis muss möglicherweise bei unter- oder übergewichtigen Patienten angepasst werden.

Folgendes Dosisregime kann als Richtlinie gelten.

Substitutionstherapie bei primären Immundefektsyndromen

Durch den Dosisplan sollte ein IgG-Talspiegel von mindestens 5-6 g/l erreicht werden (gemessen vor der nächsten Infusion). Nach Behandlungsbeginn werden 3-6 Monate benötigt, um ein Gleichgewicht (Steady-State IgG-Spiegel) einzustellen. Die empfohlene, einmal verabreichte Initialdosis liegt bei 0,4-0,8 g/kg, gefolgt von mindestens 0,2 g/kg alle drei bis vier Wochen.

Um einen Talspiegel von 5-6 g/l aufrechtzuerhalten, ist eine Erhaltungsdosis von 0,2-0,8 g/kg pro Monat erforderlich. Das Dosisintervall kann nach Erreichen eines Steady-States 3 bis 4 Wochen betragen.

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.

Sekundäre Immundefekte (wie unter 4.1 definiert)

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

Die IgG-Talspiegel sollten in Verbindung mit der Inzidenz einer Infektion gemessen und beurteilt werden. Die Dosis sollte nach Bedarf angepasst werden, um optimalen Schutz gegen Infektionen zu bieten, bei Patienten mit persistierenden Infektionen kann eine Dosissteigerung erforderlich sein. Bleibt ein Patient infektionsfrei, kann eine Senkung der Dosis erwogen werden.

Primäre Immunthrombozytopenie

Es gibt zwei einander ausschließende Behandlungspläne:

- 0,8-1 g/kg am ersten Tag; diese Dosis kann einmal innerhalb von 3 Tagen wiederholt werden
- 0,4 g/kg täglich an zwei bis fünf aufeinander folgenden Tagen.

Die Behandlung kann bei einem Rückfall wiederholt werden.

Guillain-Barré-Syndrom

Jeweils 0,4 g/kg/Tag an 5 aufeinander folgenden Tagen (bei einem Rückfall muss die Dosierung möglicherweise wiederholt werden).

Kawasaki-Syndrom

2,0 g/kg sollten als Einzeldosis verabreicht werden. Die Patienten sollten gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure behandelt werden.

Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)

Initialdosis: 2 g/kg auf mehrere Dosen verteilt über zwei bis fünf aufeinander folgende Tage.

Erhaltungsdosen:

1 g/kg an 1 - 2 aufeinander folgenden Tagen, alle 3 Wochen.

Der Behandlungseffekt sollte nach jedem Zyklus beurteilt werden. Wenn nach 6 Monaten kein Behandlungseffekt feststellbar ist, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn die Behandlung wirksam ist, kann je nach Ansprechen des Patienten und Ansprechen auf die Erhaltungsdosis im Ermessen des Arztes eine langfristige Therapie erwogen werden. Die Dosierung und Behandlungsintervalle müssen möglicherweise dem individuellen Krankheitsverlauf angepasst werden.

Multifokale motorische Neuropathie (MMN)

Initialdosis: 2 g/kg über 2-5 aufeinander folgende Tage.

Erhaltungsdosis: 1 g/kg alle 2-4 Wochen oder 2 g/kg alle 4-8 Wochen über 2-5 Tage.

Der Behandlungseffekt sollte nach jedem Zyklus beurteilt werden. Wenn nach 6 Monaten kein Behandlungseffekt feststellbar ist, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn die Behandlung wirksam ist, kann je nach Ansprechen des Patienten und Ansprechen auf die Erhaltungsdosis im Ermessen des Arztes eine langfristige Therapie erwogen werden. Die Dosierung und Behandlungsintervalle müssen möglicherweise dem individuellen Krankheitsverlauf angepasst werden.

Die Dosierungsempfehlungen sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Indikation	Dosis	Häufigkeit der Injektionen
Substitutionstherapie bei primärem Immundefizit	Initialdosis: 0,4-0,8 g/kg Erhaltungsdosis: 0,2-0,8 g/kg	alle 3-4 Wochen, um den IgG-Talspiegel auf mindestens 5-6 g/l zu halten
Substitutionstherapie bei sekundärem Immundefizit	0,2-0,4 g/kg	alle 3-4 Wochen, um den IgG-Talspiegel auf mindestens 5-6 g/l zu halten
<u>Immunmodulation:</u>		
Primäre Immundefizienz	0,8-1 g/kg oder 0,4 g/kg/T	am 1. Tag, ggf. innerhalb von 3 Tagen einmal wiederholen für 2-5 Tage

Indikation	Dosis	Häufigkeit der Injektionen
Guillain-Barré-Syndrom	0,4 g/kg/T	für 5 Tage
Kawasaki-Syndrom	2 g/kg	als Einzeldosis zusammen mit Acetylsalicylsäure
Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)	Initialdosis: 2 g/kg Erhaltungsdosis: 1 g/kg	auf mehrere Dosen verteilt über 2-5 Tage alle 3 Wochen über 1-2 Tage
Multifokale motorische Neuropathie (MMN)	Initialdosis: 2 g/kg Erhaltungsdosis: 1 g/kg: oder 2 g/kg	auf mehrere Dosen verteilt über 2-5 Tage alle 2-4 Wochen oder alle 4-8 Wochen 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 gemäß dem klinischen Ergebnis der oben genannten Erkrankungen angepasst wird.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Nierenfunktionsstörung

Keine Dosisanpassung erforderlich, außer es ist klinisch gerechtfertigt, siehe Abschnitt 4.4.

Ältere Patienten

Keine Dosisanpassung erforderlich, außer es ist klinisch gerechtfertigt, siehe Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Während der ersten 30 Minuten sollte Normales Immunglobulin vom Menschen intravenös mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/kg KG/Stunde infundiert werden. Bei guter Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.4) kann sie allmählich auf maximal 6 ml/kg KG/Stunde gesteigert werden.

Klinische Daten von einer geringen Anzahl von Patienten zeigen, dass erwachsene Antikörpermangelpatienten eine Infusionsgeschwindigkeit von bis zu 8 ml/kg KG/Stunde gut vertragen. Weitere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, siehe Abschnitt 4.4.

Wird vor der Infusion eine Verdünnung benötigt, kann KIOVIG mit 5%iger Glukoselösung bis zu einer Endkonzentration von 50 mg/ml (5%iges Immunglobulin) verdünnt werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Infusionsbedingte Nebenwirkungen sollen durch Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit oder Abbrechen der Infusion behandelt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Unverträglichkeit gegenüber humanen Immunglobulinen, insbesondere bei Patienten mit Antikörpern gegen IgA.

Patienten mit einem selektiven IgA-Mangel, die Antikörper gegen IgA entwickelt haben, da die Verabreichung eines IgA-haltigen Produkts zu anaphylaktischen Reaktionen führen kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infusionsreaktion

Bestimmte schwerwiegende Unverträglichkeitsreaktionen (z. B. Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Keuchatmung, Tachykardie, Schmerzen im unteren Rücken, Übelkeit und Hypotonie) können mit der Infusionsgeschwindigkeit zusammenhängen. Die unter Abschnitt 4.2 empfohlene Infusionsgeschwindigkeit ist unbedingt einzuhalten. Die Patienten sind während der gesamten Infusionsdauer genau zu überwachen und im Hinblick auf eventuell auftretende Symptome sorgfältig zu beobachten.

Bestimmte Nebenwirkungen könnten häufiger auftreten:

- Bei hoher Infusionsgeschwindigkeit
- Bei Patienten, die Normales Immunglobulin vom Menschen das erste Mal erhalten, oder in seltenen Fällen, bei Präparatewechsel, oder wenn die Behandlung schon längere Zeit zurückliegt.
- Bei Patienten mit einer unbehandelten Infektion oder einer zugrundeliegenden chronischen Entzündung.

Warnhinweise für die Anwendung

Mögliche Komplikationen können oft vermieden werden, wenn Patienten:

- nicht gegen Normales Immunglobulin vom Menschen sensibilisiert sind, indem die Erstinjektion (0,5 ml/kg KG/Stunde) langsam verabreicht wird;
- über die Infusionsdauer sorgfältig auf etwaige Symptome überwacht werden. Insbesondere sollten Patienten, die das erste Mal Normales Immunglobulin vom Menschen erhalten, bei Präparatewechsel, oder nach einer längeren Therapieunterbrechung, sorgfältig für die Dauer der Erstinfusion und während der ersten Stunde nach der Erstinfusion im Krankenhaus überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen zu bemerken. Alle anderen Patienten sollten nach der Verabreichung mindestens 20 Minuten unter Beobachtung bleiben.

Bei allen Patienten ist im Zusammenhang mit der IVIg-Verabreichung Folgendes zu beachten:

- angemessene Hydratation vor der Einleitung der intravenösen Infusion von Immunglobulin
- Überwachung der Urinmenge
- Kontrolle des Serum-Kreatininspiegels
- Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose
- Beurteilung der Blutviskosität bei Patienten mit einem Risiko für Hyperviskosität
- Vermeidung einer Begleitmedikation mit Schleifendiuretika (siehe 4.5)

Im Falle einer Nebenwirkung muss entweder die Infusionsgeschwindigkeit gesenkt oder die Infusion abgebrochen werden. Die Art der Behandlung ist von der Art und der Schwere der Nebenwirkung abhängig.

Wenn die Verdünnung von KIOVIG auf niedrigere Konzentrationen bei Patienten mit Diabetes mellitus erforderlich ist, sollte die Verwendung einer 5%igen Glukoselösung zur Verdünnung überdacht werden.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten.

Zu einer Anaphylaxie kann es bei folgenden Patienten kommen:

- Patienten mit nicht nachweisbarem IgA, die Anti-IgA-Antikörper haben
- Patienten, die eine vorherige Behandlung mit normalem Immunglobulin vom Menschen vertragen haben

Im Falle eines Schocks muss die standardmäßige medizinische Behandlung durchgeführt werden.

Thromboembolie

Es liegen klinische Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von intravenösem Immunglobulin und thromboembolischen Ereignissen wie Herzinfarkt, Hirndurchblutungsstörungen (wie Schlaganfall), Lungenembolie und tiefen Venenthrombosen vor. Diese sind wahrscheinlich auf einen relativen Anstieg der Blutviskosität während des hohen Einstroms von Immunglobulin bei Risikopatienten zurückzuführen. Bei der Verschreibung und der Infusion von intravenösem Immunglobulin ist bei adipösen Patienten und Patienten mit bereits vorliegenden Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse (z. B. eine Anamnese mit Atherosklerose, mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren, fortgeschrittenes Alter, beeinträchtigt Herzminutenvolumen, Bluthochdruck, Behandlung mit Östrogenen, Diabetes mellitus und eine Anamnese mit vaskulärer Erkrankung oder thrombotischen Ereignissen, bei Patienten mit erworbener oder angeborener Thrombophilie, Hyperkoagulation, bei Patienten mit längeren Phasen einer Immobilität, bei Patienten mit schwerer Hypovolämie, bei Patienten mit Krankheiten, welche die Blutviskosität erhöhen, bei Patienten mit permanenten Gefäßkathetern und bei Patienten mit hoher Dosis und schneller Infusionsrate) besondere Vorsicht angezeigt.

Hyperproteinämie, eine erhöhte Serumviskosität und eine nachfolgende relative Pseudohyponatriämie können bei Patienten auftreten, die eine intravenöse Infusion mit Immunglobulinen erhalten. Ärzte sollten dies berücksichtigen, da die Einleitung einer Behandlung der echten Hyponatriämie (d. h. Reduzierung des serumfreien Wassers) bei diesen Patienten zu einer zunehmenden Erhöhung der Serumviskosität und einer möglichen Prädisposition für thromboembolische Ereignisse führen kann.

Bei Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Ereignisse sollte die Infusion von Immunglobulinen mit der niedrigsten Infusionsgeschwindigkeit und niedrigsten noch möglichen Dosis erfolgen.

Akutes Nierenversagen

Fälle von akutem Nierenversagen wurden bei Patienten unter intravenöser Immunglobulin-Therapie berichtet. Dazu zählen akutes Nierenversagen, akute Nierentubulusnekrose, proximale Tubulusnephropathie und osmotische Nephrose. In den meisten Fällen wurden Risikofaktoren wie z. B. vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypovolämie, Übergewicht, nephrotoxische Begleitmedikation, Alter über 65 Jahre, Sepsis, Hyperviskosität oder Paraproteinämie nachgewiesen.

Vor der Infusion von IVIg sowie in angemessenen Abständen nach der Infusion müssen die Nierenfunktionsparameter überprüft werden, insbesondere bei Patienten mit potentiell erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens. Bei Patienten mit Risiko für akutes Nierenversagen sollte die Infusion der intravenösen Immunglobuline mit der niedrigsten Infusionsgeschwindigkeit und der niedrigsten noch möglichen Dosis erfolgen. Bei Niereninsuffizienz sollte ein Abbruch der intravenösen Immunglobulintherapie in Erwägung gezogen werden.

Berichte von eingeschränkter Nierenfunktion und akutem Nierenversagen liegen für viele zugelassene Immunglobuline vor, die verschiedene Stabilisatoren wie Saccharose, Glukose und Maltose enthalten,

wobei diejenigen, die Saccharose als Stabilisator enthalten, in unverhältnismäßig hohem Anteil davon betroffen sind. Daher sollte bei Risikopatienten die Verwendung von intravenösen Immunglobulin-Produkten ohne diese Stabilisatoren in Erwägung gezogen werden. KIOVIG enthält weder Saccharose, Maltose noch Glukose.

Transfusionsbedingte akute Lungenverletzung (TRALI-Syndrom)

Es wurden Fälle von non-kardiogenen Pulmonalödemen (transfusionsbedingte akute Lungenverletzung, TRALI-Syndrom) bei Patienten berichtet, denen IVIg (einschließlich KIOVIG) verabreicht wurde. TRALI ist gekennzeichnet durch schwerwiegende Hypoxie, Dyspnoe, Tachypnoe, Zyanose, Fieber und Hypotonie. Die Symptome eines TRALI entwickeln sich typischerweise während oder innerhalb von 6 Stunden nach einer Transfusion, häufig innerhalb von 1-2 Stunden. Patienten, die IVIg erhalten, müssen daher auf pulmonale Nebenwirkungen hin überwacht werden und im Falle ihres Auftretens muss die IVIg-Infusion unverzüglich abgebrochen werden. Bei TRALI handelt es sich um einen potenziell lebensbedrohlichen Zustand, der eine sofortige intensiv-medizinische Behandlung erfordert.

Aseptische Meningitis (AMS)

Es wird berichtet, dass die aseptische Meningitis bei der Behandlung mit IVIg aufgetreten ist. Das Syndrom tritt in der Regel innerhalb weniger Stunden bis 2 Tage nach Beginn der IVIg-Behandlung auf. Liquoruntersuchungen sind häufig positiv mit Pleozytose bis zu mehreren Tausend Zellen pro mm³, überwiegend in den granulozytischen Reihen und erhöhten Proteinspiegel bis zu mehreren Hundert mg/dl. AMS kann häufiger bei einer hochdosierten IVIg-Behandlung (2 g/kg) auftreten.

Patienten mit entsprechenden Anzeichen und Symptomen sollten einer sorgfältigen neurologischen Untersuchung einschließlich Liquoruntersuchungen unterzogen werden, um andere Ursachen einer Meningitis auszuschließen.

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

Aus Daten, die in Anwendungsbeobachtungen nach der Markteinführung von KIOVIG gewonnen wurden, ist kein klarer Zusammenhang zwischen AMS und höheren Dosen ersichtlich. Ein vermehrtes Auftreten von AMS wurde bei Frauen beobachtet.

Hämolytische Anämie

IVIg-Mittel können Blutgruppenantikörper enthalten, die wie eine Hämolyse wirken und eine In-vivo-Beschichtung der roten Blutkörperchen mit Immunglobulin bewirken, wodurch eine direkte positive Antiglobulin-Reaktion (Coombs-Test) und selten eine Hämolyse hervorgerufen wird. Es kann zu einer hämolytischen Anämie nach einer IVIg-Behandlung kommen. Die Ursache ist eine erhöhte Sequestration von Erythrozyten. Patienten, die eine IVIg-Behandlung erhalten, sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hämolyse überwacht werden. (Siehe Abschnitt 4.8).

Neutropenie/Leukopenie

Es wurden vorübergehende Abnahmen der Neutrophilenzahlen und/oder (manchmal schwerwiegende) Episoden von Neutropenien nach der Behandlung mit IVIg beobachtet. Dies tritt typischerweise innerhalb von Stunden oder Tagen nach der Verabreichung der IVIg auf und geht innerhalb von 7 bis 14 Tagen spontan zurück.

Wechselwirkungen bei serologischen Untersuchungen

Nach Infusion von Immunglobulin 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 Erythrozytenantigene, z. B. A, B, D, kann einige serologische Untersuchungen auf Erythrozyten-Antikörper wie z. B. den direkten Antiglobulintest (DAT, direkter Coombs-Test) beeinträchtigen.

Die Verabreichung von KIOVIG kann zu falsch positiven Testergebnissen bei Untersuchungen führen, bei denen das Vorliegen von Beta-D-Glucanen zur Diagnose von Pilzinfektionen festgestellt werden soll. Dies kann Wochen nach der Infusion des Produkts andauern.

Übertragbare Erreger

KIOVIG wird aus humanem Plasma hergestellt. Standardmaßnahmen zur Vorbeugung von Infektionen, die sich durch den Einsatz von Arzneimitteln ergeben, die aus Blut oder Blutplasma hergestellt sind, schließen die Auswahl der Spender und das Screening der einzelnen Spenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie effektive Schritte zur Inaktivierung/Entfernung von Viren im Herstellungsverfahren ein. Dennoch kann bei der Verabreichung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma die Möglichkeit der Übertragung von Krankheitserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dasselbe gilt auch für bislang unbekannte oder neu aufgetretene Viren und andere Pathogene.

Die durchgeführten Maßnahmen werden als wirksam gegen umhüllte Viren wie HIV, HBV und HCV und gegen nicht-umhüllte Viren wie HAV und Parvovirus B19 betrachtet.

Die klinische Erfahrung zeigt, dass Hepatitis A oder Parvovirus B19 durch Immunglobuline nicht übertragen werden. Darüber hinaus wird angenommen, dass der Antikörpergehalt einen wichtigen Beitrag zur Virussicherheit leistet.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Kinder und Jugendliche

Es bestehen keine spezifischen Risiken für Kinder und Jugendliche in Bezug auf die o. g. unerwünschten Ereignisse. Pädiatrische Patienten können empfindlicher für eine Volumenerlastung sein (siehe Abschnitt 4.9).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Virus-Lebendimpfstoffe

Die Verabreichung von Immunglobulin kann die Wirkung von Virus-Lebendimpfstoffen wie Masern, Röteln, Mumps und Varizellen über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen bis zu 3 Monaten beeinträchtigen. Nach Verabreichung dieses Produktes soll daher ein Zeitraum von 3 Monaten verstreichen, bevor eine Impfung mit Virus-Lebendimpfstoffen erfolgt. Bei Masern kann dieser Zeitraum bis zu 1 Jahr andauern. Deshalb sollte bei Patienten, die eine Masernimpfung erhalten, der Antikörperspiegel überprüft werden.

Glukose

Die Verdünnung von KIOVIG mit einer 5%igen Glukoselösung kann zu erhöhten Glukosewerten im Blut führen.

Schleifendiuretika

Die gleichzeitige Anwendung von Schleifendiuretika sollte vermieden werden.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Wechselwirkungen beziehen sich sowohl auf Erwachsene als auch auf Kinder.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Sicherheit dieses Arzneimittels bei Anwendung während der Schwangerschaft liegen keine kontrollierten klinischen Studien vor. Daher sollte es Schwangeren und stillenden Müttern nur mit Vorsicht gegeben werden. IVIg-Produkte sind besonders während des letzten Drittels der Schwangerschaft plazentagängig. Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt jedoch keine schädlichen Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft oder den Fötus und das Neugeborene erwarten.

Stillzeit

Immunglobuline treten in die Muttermilch über und können zum Schutz des Neugeborenen vor Pathogenen beitragen, die über die Schleimhaut eindringen. Es sind keine negativen Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Säuglinge zu erwarten.

Fertilität

Gemäß bisheriger klinischer Erfahrung mit Immunglobulinen sind keine schädlichen Auswirkungen auf die Fertilität zu erwarten.

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

Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen kann durch einige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verabreichung von KIOVIG beeinträchtigt werden. Patienten, bei denen während der Behandlung Nebenwirkungen auftreten, sollten abwarten, bis sich diese gelegt haben, bevor sie sich ans Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Gelegentlich können unerwünschte Reaktionen wie Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindel, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Gelenkschmerzen, Hypotonie und leichte Schmerzen im unteren Rücken auftreten.

Selten kann normales Immunglobulin vom Menschen einen plötzlichen Blutdruckabfall verursachen und in Einzelfällen kann ein anaphylaktischer Schock auftreten, auch wenn der Patient bei früheren Verabreichungen keine Überempfindlichkeit gezeigt hat.

Im Zusammenhang mit normalem menschlichem Immunglobulin wurden Fälle von reversibler aseptischer Meningitis und seltene Fälle von transienten kutanen Reaktionen (einschließlich kutanem Lupus erythematosus – Häufigkeit nicht bekannt) beobachtet. Reversible, hämolytische Reaktionen wurden vor allem bei Patienten mit den Blutgruppen A, B und AB beobachtet. In seltenen Fällen kann sich nach einer hochdosierten IVIg-Behandlung eine transfusionsbedürftige hämolytische Anämie entwickeln (siehe auch Abschnitt 4.4).

Ein Anstieg des Serum-Kreatininspiegels und/oder akutes Nierenversagen wurde beobachtet.

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

Fälle von transfusionsbedingten akuten Lungenverletzungen (TRALI).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Tabellen entsprechen der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und bevorzugter Begriff). Tabelle 1 enthält eine Auflistung der in klinischen Studien erfassten Nebenwirkungen. In Tabelle 2 werden Nebenwirkungen, die im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen (nach Zulassung) erhoben wurden, dargestellt.

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).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1		
Häufigkeiten der Nebenwirkungen (ADRs) in klinischen Studien mit KIOVIG		
Systemorganklassen (SOC) gemäß MedDRA-Datenbank	Unerwünschte Reaktion	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bronchitis, Entzündung des Nasenrachenraums	Häufig
	Chronische Nebenhöhlenentzündung, Pilzinfektion, Infektion, Niereninfektion, Nasennebenhöhlenentzündung, Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfekte, bakterielle Harnwegsinfektion, aseptische Meningitis	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie, Lymphadenopathie	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion	Gelegentlich
Endokrine Erkrankungen	Schilddrüsenerkrankung	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit, Angstanfälle	Häufig
	Reizbarkeit	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Schwindel, Migräne, Parästhesien, Hypaesthesien	Häufig
	Gedächtnisverlust, Sprachstörungen, Geschmacksstörungen, Gleichgewichtsstörungen, Tremor	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Bindehautentzündung	Häufig
	Augenschmerzen, Augenschwellungen	Gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Schwindel, Flüssigkeitsansammlung im Mittelohr	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Tachykardie	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Sehr häufig
	Hitzegefühl	Häufig
	Peripheres Kältegefühl, Venenentzündungen	Gelegentlich

Tabelle 1 Häufigkeiten der Nebenwirkungen (ADRs) in klinischen Studien mit KIOVIG		
Systemorganklassen (SOC) gemäß MedDRA-Datenbank	Unerwünschte Reaktion	Häufigkeit
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Husten, Rhinorrhoe, Asthma, verstopfte Nase, Schmerzen im Oropharynx, Dyspnoe	Häufig
	Schwellungen im Mund- und Rachenraum	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Sehr häufig
	Durchfall, Erbrechen, Abdominalschmerz, Dyspepsie	Häufig
	Aufgetriebener Bauch	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautbindegewebes	Ausschlag	Sehr häufig
	Quetschungen, Juckreiz, Urtikaria, Dermatitis, Erythem	Häufig
	Angioödem, akute Urtikaria, kalter Schweiß, Lichtempfindlichkeitsreaktion, nächtliche Schweißausbrüche, Hyperhidrosis	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Gliederschmerzen, Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche	Häufig
	Muskelzucken	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Lokale Reaktionen (z. B. Schmerzen/Schwellungen/Reaktionen/Juckreiz an der Infusionsstelle), Fieber, Müdigkeit	Sehr häufig
	Schüttelfrost, Ödem, grippeähnliche Symptome, Brustkorbschmerzen, Brustkorbschmerz, Asthenie, Unwohlsein, Rigor	Häufig
	Brustenge, Hitzewallungen, Brennen, Schwellung	Gelegentlich
Untersuchungen	Erhöhter Blutcholesterinspiegel, erhöhter Blutkreatininspiegel, erhöhter Blut-Harnstoffspiegel, erniedrigte Leukozytenzahl, Alaninaminotransferase erhöht, erniedrigter Hämatokrit, erniedrigte Erythrozytenzahl, erhöhte Atemfrequenz	Gelegentlich

Tabelle 2 Post-Marketing Adverse Reactions (ARs)		
Systemorganklassen (SOC) gemäß MedDRA-Datenbank	Unerwünschte Reaktion	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hämolyse	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktischer Schock	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Transitorische ischämische Attacken, Schlaganfall	Nicht bekannt
Herzkrankungen	Myokardinfarkt	Nicht bekannt
Gefäßkrankungen	Hypotonie, tiefe Beinvenenthrombose	Nicht bekannt

Tabelle 2 Post-Marketing Adverse Reactions (ARs)		
Systemorganklassen (SOC) gemäß MedDRA-Datenbank	Unerwünschte Reaktion	Häufigkeit
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Lungenembolie, pulmonales Ödem	Nicht bekannt
Untersuchungen	Coombs-Test direkt positiv, erniedrigte Sauerstoffsättigung	Nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Transfusionsbedingte akute Lungeninsuffizienz	Nicht bekannt

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Muskelzucken und –schwäche wurden nur bei Patienten mit MMN berichtet.

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern entsprechen denen bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Hinweise zur Sicherheit auf übertragbare Erreger siehe Abschnitt 4.4.

4.9 Überdosierung

Überdosierung kann, insbesondere bei Risikopatienten einschließlich älteren Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion, zu Volumenüberlastung und Hyperviskosität führen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Kleinere Kinder unter 5 Jahren sind besonders gefährdet hinsichtlich des Auftretens einer Volumenüberlastung. Daher sollte die Dosierung bei dieser Population sorgfältig berechnet werden. Aufgrund vorbestehender kardialer Einschränkungen unterliegen Kinder mit Kawasaki-Syndrom einem besonders hohen Risiko für das Auftreten einer Volumenüberbelastung. Daher sollten die verabreichte Dosis und die Infusionsgeschwindigkeit sorgfältig kontrolliert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sera und Immunglobuline: Normales Immunglobulin vom Menschen zur intravenösen Anwendung, ATC-Code: J06BA02

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

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält das IgG-Antikörperspektrum, das in der Normalbevölkerung vorhanden ist. Es wird in der Regel aus gepooltem Plasma von mindestens 1.000 Spenden hergestellt. Die Verteilung der IgG-Subklassen entspricht nahezu der des natürlichen menschlichen Plasmas. Adäquate Dosen dieses Arzneimittels können abnormal verminderte Immunglobulin G-Spiegel wieder auf den Normbereich anheben.

Der Wirkmechanismus bei anderen Indikationen als der Substitutionstherapie ist nicht vollständig geklärt, schließt aber immunmodulatorische Effekte mit ein.

Kinder und Jugendliche

Es bestehen keine theoretischen oder beobachteten Unterschiede in der Wirkung von Immunglobulinen bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Normales Immunglobulin vom Menschen ist nach intravenöser Applikation sofort und vollständig im Kreislauf des Empfängers verfügbar. Es verteilt sich relativ rasch zwischen Plasma und extravaskulärer Flüssigkeit; das Gleichgewicht zwischen Intra- und Extravasalraum ist nach etwa 3-5 Tagen erreicht.

Die pharmakokinetischen Parameter für KIOVIG wurden in den beiden klinischen Studien mit PID-Patienten in Europa und den USA bestimmt. In diesen Studien wurden insgesamt 83 Patienten mit einem Mindestalter von 2 Jahren alle 21 bis 28 Tage 6 bis 12 Monate lang mit Dosen von 300 bis 600 mg/kg Körpergewicht behandelt. Die mittlere IgG-Halbwertszeit betrug nach der Verabreichung von KIOVIG 32,5 Tage. Diese Halbwertszeit kann, insbesondere bei primären Immundefekten, von Patient zu Patient variieren. Die pharmakokinetischen Parameter des Produktes sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst. Alle Parameter wurden unabhängig für die 3 Altersgruppen: Kinder (unter 12 Jahren, n=5), Jugendliche (13 bis 17 Jahre, n=10) und Erwachsene (über 18 Jahre, n=64) ermittelt. Die in den Studien erhaltenen Werte sind vergleichbar mit anderen humanen Immunglobulinen.

Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter von KIOVIG						
Parameter	Kinder (12 Jahre oder jünger)		Jugendliche (13 bis 17 Jahre)		Erwachsene (18 Jahre oder älter)	
	Mittelwert	95 % CI*	Mittelwert	95 % CI	Mittelwert	95 % CI
Gemessene Halbwertszeit (in Tagen)	41,3	20,2 bis 86,8	45,1	27,3 bis 89,3	31,9	29,6 bis 36,1
C _{min} (mg/dl)/(mg/kg) (Talspiegel)	2,28	1,72 bis 2,74	2,25	1,98 bis 2,64	2,24	1,92 bis 2,43
C _{max} (mg/dl)/(mg/kg) (Spitzenwert)	4,44	3,30 bis 4,90	4,43	3,78 bis 5,16	4,50	3,99 bis 4,78
<i>In-vivo</i> Recovery (%)	121	87 bis 137	99	75 bis 121	104	96 bis 114
gesteigerte Recovery (mg/dl)/(mg/kg)	2,26	1,70 bis 2,60	2,09	1,78 bis 2,65	2,17	1,99 bis 2,44
AUC _{0-21d} (g h/dl) (Fläche unter der Kurve)	1,49	1,34 bis 1,81	1,67	1,45 bis 2,19	1,62	1,50 bis 1,78

*CI – Konfidenzintervall

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.

Die Sicherheit von KIOVIG wurde in verschiedenen präklinischen Studien nachgewiesen. Präklinische Daten, basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität, zeigen kein besonderes Risiko für den Menschen.

Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität an Tieren sind aufgrund der Induktion und Wechselwirkung durch entstehende Antikörper gegen heterologe Proteine nicht durchführbar. Da keine klinischen Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial von Immunglobulinen vorliegen, sind keine experimentellen Studien mit heterogenen Spezies durchgeführt worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln oder anderen IVIg-Produkten gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem Verdünnen auf eine niedrigere Konzentration wird empfohlen das Produkt unverzüglich zu verwenden. Die Stabilität von KIOVIG nach Verdünnen mit einer 5%igen Glukoselösung auf eine Endkonzentration von 50 mg/ml (5 % Immunglobulin) wurde über 21 Tage bei 2°C bis 8°C und 28°C bis 30°C nachgewiesen. Diese Studien schlossen aber weder mikrobiologische Kontamination noch Sicherheitsaspekte mit ein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10, 25, 50, 100, 200 oder 300 ml Durchstechflaschen (Typ I Glas) mit Stopfen (Brombutyl).
Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Produkt vor Gebrauch auf Raum- oder Körpertemperatur bringen.

Wird eine verdünnte Lösung benötigt, empfiehlt sich die Verwendung einer 5%igen Glukoselösung. Um eine Lösung mit 50 mg/ml (5 %) Immunglobulin zu erhalten, muss KIOVIG 100 mg/ml (10 %) mit dem gleichen Volumen an Glukoselösung verdünnt werden. Es wird empfohlen während der Verdünnung das Risiko einer mikrobiellen Kontamination zu minimieren.

Vor Verabreichung soll das Produkt visuell auf Schwebeteilchen oder Verfärbung überprüft werden. Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent und farblos bis leicht gelb sein. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, dürfen nicht verwendet werden.

KIOVIG darf nur intravenös verabreicht werden. Andere Verabreichungsarten wurden nicht geprüft.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestraße 67
A-1221 Wien, Österreich
medinfoEMEA@takeda.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/05/329/001
EU/1/05/329/002
EU/1/05/329/003
EU/1/05/329/004
EU/1/05/329/005
EU/1/05/329/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 19. Januar 2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 06. Dezember 2010

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“/UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgium

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgium

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG in der jeweils gültigen Fassung, wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Nicht zutreffend.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Nicht zutreffend.

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“/DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

AUSSENKARTON (1 G, 2,5 G, 5 G, 10 G, 20 G UND 30 G)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KIOVIG 100 mg/ml Infusionslösung (10 %)
Normales Immunglobulin vom Menschen

2. WIRKSTOFF(E)

Protein vom Menschen, 100 mg/ml, mit einem IgG-Gehalt von mindestens 98 %.

Maximaler Immunglobulin A (IgA)-Gehalt: 140 Mikrogramm/ml.

1 g/10 ml
2,5 g/25 ml
5 g/50 ml
10 g/100 ml
20 g/200 ml
30 g/300 ml

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin
Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung (10 %)
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM/JJJJ}

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestraße 67
A-1221 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/05/329/001 1 g/10 ml
EU/1/05/329/002 2,5 g/25 ml
EU/1/05/329/003 5 g/50 ml
EU/1/05/329/004 10 g/100 ml
EU/1/05/329/005 20 g/200 ml
EU/1/05/329/006 30 g/300 ml

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

KIOVIG

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

DURCHSTECHFLASCHE/ETIKETT (5 G, 10 G, 20 G UND 30 G)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KIOVIG 100 mg/ml Infusionslösung
Normales Immunglobulin vom Menschen

2. WIRKSTOFF(E)

Protein vom Menschen, 100 mg/ml, mit einem IgG-Gehalt von mindestens 98 %.

Maximaler Immunglobulin A (IgA)-Gehalt: 140 Mikrogramm/ml.

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

30 g/300 ml

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin
Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung (10 %)
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM/JJJJ}

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestraße 67
A-1221 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/05/329/003 5 g/50 ml
EU/1/05/329/004 10 g/100 ml
EU/1/05/329/005 20 g/200 ml
EU/1/05/329/006 30 g/300 ml

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE/ETIKETT (1 G)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

KIOVIG 100 mg/ml Infusionslösung
Normales Immunglobulin vom Menschen
Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 g/10 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE/ETIKETT (2,5 G)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

KIOVIG 100 mg/ml Infusionslösung
Normales Immunglobulin vom Menschen
Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 g/25 ml

6. WEITERE ANGABEN

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

KIOVIG 100 mg/ml Infusionslösung Normales Immunglobulin vom Menschen

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in der Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist KIOVIG und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von KIOVIG beachten?
3. Wie ist KIOVIG anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist KIOVIG aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist KIOVIG und wofür wird es angewendet?

KIOVIG gehört zur Gruppe der sogenannten Immunglobuline. Diese Arzneimittel enthalten menschliche Antikörper, die auch in Ihrem Blut vorhanden sind. Antikörper helfen Ihrem Körper bei der Immunabwehr. Arzneimittel wie KIOVIG werden bei Patienten verwendet, die nicht genügend eigene Antikörper im Blut haben und zu häufigen Infektionen neigen. Sie können auch bei Patienten eingesetzt werden, die zusätzliche Antikörper zur Heilung bestimmter entzündlicher Erkrankungen benötigen (Autoimmunerkrankungen).

KIOVIG dient zur

Behandlung von Patienten, die über nicht genügend eigene Antikörper verfügen (Substitutionstherapie). Es gibt 2 verschiedene Gruppen:

1. Patienten mit angeborenem Mangel der Antikörperproduktion (primäre Immundefektsyndrome).
2. Patienten mit sekundären Immundefekten (SID), die an schweren oder wiederkehrenden Infektionen leiden, oder bei denen eine antimikrobielle Behandlung unwirksam ist und die entweder ein **nachgewiesenes Versagen von spezifischen Antikörpern (*proven specific antibody failure, PSAF*)*** oder einen Serum-IgG-Spiegel von < 4 g/l aufweisen.

*PSAF = Fehlender Anstieg des IgG-Antikörpertiters gegen Pneumokokken-Polysaccharid- und Polypeptid-Antigen-Impfstoffe um mindestens das 2-Fache

**Behandlung von Patienten mit bestimmten entzündlichen Erkrankungen (Immunmodulation).
Es gibt 5 Gruppen:**

1. Patienten, die nicht genügend Blutplättchen haben (primäre Immuntrombozytopenie, ITP) und bei denen ein hohes Blutungsrisiko besteht bzw. in naher Zukunft eine Operation vorgenommen wird.
2. Patienten mit einer Erkrankung, die zu mannigfachen Entzündungen der Nerven im gesamten Körper führt (Guillain-Barré-Syndrom).
3. Patienten mit einer Erkrankung, die zu vielfachen Entzündungen mehrerer Organe im Körper führt (Kawasaki-Syndrom).
4. Patienten, die an einer seltenen Krankheit leiden, die durch eine langsam fortschreitende asymmetrische Schwäche der Gliedmaßen ohne Gefühlsverlust (Multifokale motorische Neuropathie, MMN) gekennzeichnet ist.
5. Patienten, die an einer chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie (CIDP) leiden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von KIOVIG beachten?

KIOVIG darf nicht angewendet werden,

wenn Sie allergisch gegen Immunglobuline oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie z. B. einen Immunglobulin-A-Mangel haben, könnten Sie Antikörper gegen Immunglobulin A in Ihrem Blut haben. Da KIOVIG Spuren an Immunglobulin A enthält (maximal 0,14 mg/ml), könnten Sie eine allergische Reaktion entwickeln.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie KIOVIG anwenden.

Wie lange muss während der Infusion überwacht werden?

- Während der Infusion von KIOVIG werden Sie sorgfältig überwacht, um sicherzustellen, dass keine Reaktion auftritt. Ihr Arzt achtet darauf, dass die Infusionsgeschwindigkeit von KIOVIG für Sie geeignet ist.
- Wird KIOVIG mit hoher Geschwindigkeit verabreicht, oder Sie leiden an einem Zustand mit niedrigen Antikörperspiegeln im Blut (Hypo- oder Agammaglobulinämie), oder Sie haben dieses Arzneimittel erstmals oder nach einer längeren Therapieunterbrechung (z. B. mehrere Wochen) erhalten, könnte ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko bestehen. In diesen Fällen werden Sie während und eine Stunde nach der Infusion engmaschig überwacht.
- Haben Sie KIOVIG vorher bereits mehrmals und die letzte Behandlung erst vor kurzem erhalten, werden Sie während und mindestens 20 Minuten nach der Infusion überwacht.

Wann ist eine Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit oder ein Abbruch der Infusion erforderlich?

In seltenen Fällen kann Ihr Körper zuvor gegen bestimmte Antikörper reagiert haben und ist daher gegenüber Arzneimitteln, die Antikörper enthalten, empfindlich. Dies kann vor allem dann auftreten, wenn Sie an einem Immunglobulin A-Mangel leiden. In diesen seltenen Fällen können Sie allergische Reaktionen wie einen plötzlichen Blutdruckabfall oder einen Schock entwickeln, auch wenn Sie bereits früher Medikamente, die Antikörper enthalten, erhalten haben.

Verspüren Sie während der Infusion von KIOVIG eine solche Reaktion, sollten Sie umgehend Ihren Arzt informieren. Ihr Arzt wird entscheiden, ob die Infusionsrate verlangsamt werden kann, oder ob die Infusion sogar abgebrochen werden muss.

Besondere Patientengruppen

- Ihr Arzt wird besondere Vorsichtsmaßnahmen treffen, wenn Sie übergewichtig, älter oder Diabetiker(in) sind, an hohem Blutdruck oder zu geringem Blutvolumen (Hypovolämie) leiden, oder wenn Sie Probleme mit Ihren Blutgefäßen (vaskuläre Erkrankungen) haben. Unter diesen Umständen können Immunglobuline das Risiko auf einen Herzinfarkt, einen Schlaganfall, eine Lungenembolie oder eine tiefe Venenthrombose erhöhen; obwohl dies nur in seltenen Fällen beobachtet wurde.
Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie Diabetiker sind. Obwohl KIOVIG keinen Zucker enthält, kann es mit einer speziellen Zuckerlösung (Glukose 5 %) verdünnt werden, was dann Ihren Blutzuckerspiegel beeinflussen kann.
- Ihr Arzt wird besondere Vorsicht walten lassen, wenn Sie Nierenprobleme haben oder früher hatten oder wenn Sie Arzneimittel erhalten, die Ihre Nieren schädigen können (nephrotoxische Arzneimittel), da das sehr seltene Risiko eines akuten Nierenversagens besteht.
Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an einer Nierenkrankheit leiden. Ihr Arzt wird dann das passende intravenöse Immunglobulin für Sie auswählen.

Informationen über das Herkunftsmaterial von KIOVIG

KIOVIG wird aus menschlichem Plasma (dem flüssigen Anteil des Blutes) hergestellt. Bei der Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma wird eine Anzahl von Maßnahmen durchgeführt, um einer Übertragung von infektiösen Erregern auf Patienten vorzubeugen. Dazu gehören die sorgfältige Auswahl der Blut- und Plasmaspender - um sicherzustellen, dass Personen mit Infektionsrisiko ausgeschlossen werden - sowie die Testung jeder einzelnen Spende und der Plasmapools auf Virus- und Infektionsmarker. Die Hersteller dieser Produkte führen während der Verarbeitung von Blut oder Plasma auch Schritte zur Inaktivierung oder Entfernung von Viren durch. Trotzdem kann bei der Verabreichung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt werden, das Risiko von Infektionskrankheiten durch Übertragung von infektiösen Erregern, auch bislang unbekannter Natur, nicht völlig ausgeschlossen werden.

Die während der Herstellung von KIOVIG durchgeführten Maßnahmen werden für umhüllte Viren, wie das humane Immunschwächevirus (HIV), Hepatitis B- und Hepatitis C-Virus sowie für nicht-umhüllte Viren wie Hepatitis A und Parvovirus B19 als wirksam erachtet. KIOVIG enthält ebenso bestimmte Antikörper, die dazu beitragen können, einer Infektion mit dem Hepatitis A-Virus oder Parvovirus B19 vorzubeugen.

Anwendung von KIOVIG zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Wenn Sie in den vergangenen sechs Wochen oder bis zu drei Monaten geimpft wurden, kann die Infusion von Immunglobulinen wie KIOVIG die Wirkung von Virus-Lebendimpfstoffen, wie Masern, Röteln, Mumps oder Windpocken, beeinträchtigen. Daher soll nach der Verabreichung von Immunglobulinen ein Zeitraum von 3 Monaten verstreichen, bevor mit einem Virus-Lebendimpfstoff geimpft wird. Bei Masern kann dieser Zeitraum bis zu 1 Jahr dauern.

Auswirkungen auf Bluttests

KIOVIG enthält ein breites Spektrum verschiedener Antikörper, von denen einige das Ergebnis von Bluttests beeinflussen können. Wird nach der Verabreichung von KIOVIG ein Bluttest durchgeführt, informieren Sie bitte die Person, die das Blut abnimmt, oder Ihren Arzt darüber.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

- Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.
- Es liegen keine Daten für die Verwendung von KIOVIG bei Schwangeren oder stillenden Müttern vor. Dennoch wurden Arzneimittel, die Antikörper enthalten, bei Schwangeren oder Stillenden angewendet und es hat sich gezeigt, dass keine schädlichen Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft oder das Neugeborene zu erwarten sind.
- Erhalten Sie während der Stillzeit KIOVIG werden die Antikörper dieses Arzneimittels auch in der Muttermilch gefunden. Daher kann Ihr Kind vor bestimmten Infektionen geschützt sein.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Während der Behandlung mit KIOVIG kann es bei den Patienten zu Reaktionen (zum Beispiel Schwindelgefühl oder Übelkeit) kommen, die die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können. Wenn dies der Fall ist, sollten Sie warten, bis diese Reaktionen vorüber sind.

3. Wie ist KIOVIG anzuwenden?

KIOVIG ist zur intravenösen Verabreichung (Infusion in eine Vene) bestimmt. Die Infusion wird von Ihrem Arzt oder einer Krankenschwester verabreicht. Die Dosis und die Häufigkeit der Infusionen hängen von Ihrem Zustand und Ihrem Körpergewicht ab.

Zu Beginn Ihrer Infusion erhalten Sie KIOVIG mit einer geringen Infusionsgeschwindigkeit. Bei guter Verträglichkeit kann Ihr Arzt die Infusionsgeschwindigkeit schrittweise erhöhen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Für Kinder und Jugendliche (0-18 Jahre) gelten dieselben Indikationen und dieselbe Dosis und Häufigkeit der Infusionen wie für Erwachsene.

Wenn Sie eine größere Menge KIOVIG erhalten haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr KIOVIG erhalten haben als Sie sollten, könnte Ihr Blut zu dick (hyperviskös) werden. Dies kann vor allem dann auftreten, wenn Sie ein Risikopatient sind, z. B. ein älterer Patient sind oder Nierenprobleme haben. Nehmen Sie ausreichend Flüssigkeit zu sich, damit Sie nicht dehydrieren, und benachrichtigen Sie Ihren Arzt, wenn Sie bekanntermaßen unter medizinischen Problemen leiden.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bestimmte Nebenwirkungen, z. B. Kopfschmerzen oder Hitzegefühl, können durch eine Verringerung der Infusionsgeschwindigkeit reduziert werden.

Nachfolgend finden Sie eine Liste der im Zusammenhang mit KIOVIG gemeldeten Nebenwirkungen:

- Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen):
Kopfschmerzen, hoher Blutdruck, Übelkeit, Ausschlag, lokale Reaktionen (z. B. Schmerzen und Schwellungen oder andere Reaktionen an der Infusionsstelle), Fieber, Müdigkeit.
- Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen):
Bronchitis, Schnupfen, erniedrigte Erythrozytenzahl, geschwollene Lymphdrüsen, verminderter Appetit, Schlafstörungen, Angstanfälle, Schwindelgefühl, Migräne, Taubheitsgefühl oder Kribbeln auf der Haut oder in den Gliedmaßen, vermindertes Tastvermögen, Augenentzündung,

erhöhter Herzschlag, Hitzegefühl, Husten, laufende Nase, chronischer Husten oder Giemen (Asthma), verstopfte Nase, rauer Hals, Kurzatmigkeit, Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verdauungsstörung, Quetschungen, Juckreiz und Quaddeln, Dermatitis, gerötete Haut, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Gliederschmerzen, Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Schüttelfrost, Flüssigkeitsansammlung unter der Haut, grippeähnliche Symptome, Schmerzen oder Beschwerden in der Brust, Kraftlosigkeit oder Schwächegefühl, Unwohlsein, Rigor.

- Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen):
Chronische Naseninfektion, Pilzinfektionen, verschiedene Infekte (Entzündung des Nasenrachenraums, der Niere oder Blase), nicht-infektiöse Entzündung der Hirnhäute, schwere allergische Reaktionen, Erkrankungen der Schilddrüse, übermäßige Reaktion auf Stimuli, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Sprachstörungen, Geschmacksstörungen, Gleichgewichtsstörungen, unwillkürliches Zittern, Augenschmerzen, Augenschwellungen, Schwindel, Flüssigkeitsansammlung im Mittelohr, peripheres Kältegefühl, Venenentzündung, Schwellungen im Ohr und Rachenraum, aufgetriebener Bauch, schnelles Anschwellen der Haut, akute Hautentzündung, kalter Schweiß, erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegen Sonnenlicht, übermäßiges Schwitzen (auch im Schlaf), Muskelzucken, Überschuss an Serumprotein im Urin, Brustenge, Hitzewallungen, Brennen, Schwellungen, erhöhte Atemfrequenz, Beeinflussung des Ergebnisses von Bluttests.
- Häufigkeit der Nebenwirkung nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
Zerstörung der Erythrozyten, lebensbedrohlicher anaphylaktischer Schock, vorübergehende Durchblutungsstörung des Gehirns, Schlaganfall, niedriger Blutdruck, Herzinfarkt, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Flüssigkeitsansammlung in der Lunge, positive Ergebnisse beim Coombs Test, erniedrigte Sauerstoffsättigung im Blut, transfusionsbedingte akute Lungeninsuffizienz.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist KIOVIG aufzubewahren?

- Bewahren Sie das Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Lösung ist trübe oder verfärbt.
- Nicht über 25 °C lagern.
- Nicht einfrieren.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was KIOVIG enthält

- Der Wirkstoff ist: Normales Immunglobulin vom Menschen
- 1 ml KIOVIG enthält 100 mg humanes Protein mit einem Immunglobulin G (IgG)-Gehalt von mindestens 98 %.

- Die sonstigen Bestandteile sind: Glycin und Wasser für Injektionszwecke.

Wie KIOVIG aussieht und Inhalt der Packung

KIOVIG ist eine Infusionslösung in Durchstechflaschen zu 10, 25, 50, 100, 200 oder 300 ml. Die Lösung ist klar oder leicht opaleszent, farblos oder leicht gelb. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestraße 67
A-1221 Wien
Österreich

Hersteller

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart, 80
B-7860 Lessines
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS SA
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Art der Anwendung

- KIOVIG darf nur intravenös verabreicht werden. Andere Verabreichungsarten wurden nicht untersucht.
- Während der ersten 30 Minuten sollte KIOVIG mit einer anfänglichen Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/kg Körpergewicht/Stunde intravenös infundiert werden. Bei guter Verträglichkeit kann die Infusionsrate schrittweise bis maximal 6 ml/kg Körpergewicht/Stunde gesteigert werden. Klinische Daten einer geringen Anzahl von Patienten zeigen, dass erwachsene Antikörpermangelpatienten eine Infusionsgeschwindigkeit von bis zu 8 ml/kg Körpergewicht/Stunde gut vertragen.
- Wird vor der Infusion eine Verdünnung auf niedrigere Konzentrationen benötigt, kann KIOVIG mit 5%iger Glukose auf eine Endkonzentration von 50 mg/ml (5 % Immunglobulin) verdünnt werden.
- Infusionsbedingte Nebenwirkungen sollen durch Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit oder Abbrechen der Infusion behandelt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen

- Infusionsbedingte Nebenwirkungen sollen durch Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit oder Abbrechen der Infusion behandelt werden.
- Es wird empfohlen jede Verabreichung von KIOVIG mit Produktnamen und Chargennummer zu dokumentieren.

Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Besondere Lagerungshinweise

- Nach dem Verdünnen wird empfohlen KIOVIG unverzüglich zu verwenden. Die Stabilität von KIOVIG nach Verdünnung mit einer 5%igen Glukoselösung auf eine Endkonzentration von 50 mg/ml (5%iges Immunglobulin) wurde für 21 Tage bei 2 °C bis 8 °C und 28 °C bis 30 °C nachgewiesen. Diese Studien schlossen aber weder mikrobiologische Kontamination noch Sicherheitsaspekte ein.

Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

- Das Produkt vor Gebrauch auf Raum- oder Körpertemperatur bringen.
- Vor Verabreichung soll KIOVIG visuell auf Schwebeteilchen oder Verfärbung überprüft werden. Es dürfen nur klare oder leicht opaleszente, farblose bis leicht gelbe Lösungen verabreicht werden. Trübe oder verfärbte Lösungen nicht verwenden.
- Zum Verdünnen wird eine 5%ige Glukoselösung empfohlen. Um eine Lösung mit 50 mg/ml (5 %) Immunglobulin zu erhalten, muss KIOVIG 100 mg/ml (10 %) mit dem gleichen Volumen an Glukoselösung verdünnt werden. Es wird empfohlen, während der Verdünnung das Risiko einer mikrobiellen Kontamination zu minimieren.
- Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Dosisempfehlungen

Indikation	Dosis	Häufigkeit der Infusion
Substitutionstherapie bei primärem Immundefizienz	Initialdosis: 0,4-0,8 g/kg Erhaltungsdosis: 0,2-0,8 g/kg	alle 3-4 Wochen, um den IgG-Talspiegel auf mindestens 5-6 g/l zu halten
Substitutionstherapie bei sekundärem Immundefizienz	0,2-0,4 g/kg	alle 3-4 Wochen, um den IgG-Talspiegel auf mindestens 5-6 g/l zu halten
<u>Immunmodulation:</u>		
Primäre Immundefizienz	0,8-1 g/kg oder 0,4 g/kg/T	am 1. Tag, ggf. innerhalb von 3 Tagen einmal wiederholen für 2-5 Tage
Guillain-Barré-Syndrom	0,4 g/kg/T	für 5 Tage
Kawasaki-Syndrom	2 g/kg	als Einzeldosis zusammen mit Acetylsalicylsäure
Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)	Initialdosis: 2 g/kg Erhaltungsdosis: 1 g/kg	auf mehrere Dosen verteilt über 2-5 Tage alle 3 Wochen über 1-2 Tage
Multifokale motorische Neuropathie (MMN)	Initialdosis: 2 g/kg Erhaltungsdosis: 1 g/kg oder 2 g/kg	über 2-5 Tage alle 2-4 Wochen oder alle 4-8 Wochen über 2-5 Tage