

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normales Immunglobulin vom Menschen (SCIg)

Ein ml enthält:

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

Durchstechflaschen

Jede Durchstechflasche mit 5 ml Lösung enthält: 1 g normales Immunglobulin vom Menschen
Jede Durchstechflasche mit 10 ml Lösung enthält: 2 g normales Immunglobulin vom Menschen
Jede Durchstechflasche mit 20 ml Lösung enthält: 4 g normales Immunglobulin vom Menschen
Jede Durchstechflasche mit 50 ml Lösung enthält: 10 g normales Immunglobulin vom Menschen

Fertigspritzen

Jede Fertigspritze mit 5 ml Lösung enthält: 1 g normales Immunglobulin vom Menschen
Jede Fertigspritze mit 10 ml Lösung enthält: 2 g normales Immunglobulin vom Menschen
Jede Fertigspritze mit 20 ml Lösung enthält: 4 g normales Immunglobulin vom Menschen

Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte):

IgG₁69 %
IgG₂26 %
IgG₃3 %
IgG₄2 %

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

Hergestellt aus dem Plasma menschlicher Spender.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung zur subkutanen Injektion.
Die Lösung ist klar und schwach gelb oder hellbraun.
Hizentra hat eine Osmolalität von etwa 380 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Primären Immundefektsyndromen (primary immunodeficiency syndromes, PID) mit geminderter Antikörperproduktion (s. Abschnitt 4.4).
- Sekundären Immundefekten (secondary immunodeficiencies, SID) bei Patienten mit schweren oder wiederkehrenden Infektionen, ineffektiver antimikrobieller Behandlung und entweder

nachgewiesenem ungenügendem Anstieg von Impfantikörpern (proven specific antibody failure, PSAF*) oder IgG-Serumspiegel von <4 g/l.

* PSAF = Ausbleiben eines mindestens 2-fachen Anstiegs der IgG-Antikörperkonzentration auf Pneumokokken-Polysaccharid- und Polypeptid-Antigen-Impfstoff.

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

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung und Verabreichungsschema sind von der Indikation abhängig.

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

Dosierung

Erwachsene und Kinder (0-18 Jahre)

Substitutionstherapie

Das Präparat sollte subkutan verabreicht werden.

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

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

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

Immunmodulationstherapie bei CIDP

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

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

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

Die Dosis muss möglicherweise angepasst werden, um das gewünschte klinische Ansprechen zu erreichen. Bei der Dosisanpassung sollte vorrangig das individuelle klinische Ansprechen des Patienten beachtet werden. Im Falle einer klinischen Verschlechterung kann die Dosis auf die

empfohlene wöchentliche maximale Dosis von 0,4g/kg erhöht werden. Die Hizentra-Erhaltungstherapie bei CIDP wurde nicht für Zeiträume von mehr als 18 Monaten untersucht. Die Dauer der Behandlung über 18 Monate hinaus sollte gemäß dem klinischen Ansprechen und dem bestehenden Bedarf einer fortgesetzten Therapie individualisiert werden.

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

Kinder und Jugendliche

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

Hizentra wurde bei 68 pädiatrischen Patienten zwischen 2 und <12 Jahren und 57 Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit PID evaluiert. Es gab keine Notwendigkeit für eine pädiatrispezifische Dosierung, um die gewünschten Serum-IgG-Werte zu erreichen. Hizentra wurde nicht in CIDP-Studien mit pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren untersucht.

Anwendung bei älteren Patienten

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

In klinischen Studien wurde Hizentra bei 13 PID Patienten >65 Jahren evaluiert, und es waren keine spezifischen Dosisanpassungen nötig, um die gewünschten Serum-IgG-Werte zu erreichen.

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

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung

Behandlung zu Hause

Die subkutane Infusion für die Behandlung zu Hause muss von medizinischem Fachpersonal eingeleitet und überwacht werden, das in der Anleitung von Patienten in häuslicher Therapie erfahren ist. Das medizinische Fachpersonal muss die geeignete Infusionsart (Infusion mit einem Infusionsgerät oder manuelle Infusion) je nach medizinischer Situation und Wunsch des einzelnen Patienten wählen. Infusionsgeräte, die für die subkutane Anwendung von Immunglobulinen geeignet sind, können verwendet werden. Der Patient oder Betreuer muss über den Gebrauch von Infusionsvorrichtungen und das Führen eines Behandlungstagebuchs informiert und geschult werden. Er muss außerdem darüber aufgeklärt werden, wie er schwere unerwünschte Reaktionen erkennt und welche Maßnahmen zu ergreifen sind.

Hizentra kann an Stellen wie Bauch, Oberschenkel, Oberarm und/oder lateraler Hüfte infundiert werden. Es kann mehr als ein Infusionsgerät gleichzeitig genutzt werden. Die Produktmenge, die an einer bestimmten Stelle infundiert wird, kann variieren. Bei Säuglingen und Kindern kann die Infusionsstelle nach je 5-15 ml gewechselt werden. Bei Erwachsenen können Dosen von bis zu 50 ml/Infusionsstelle gegeben werden. Die Anzahl der Infusionsstellen ist nicht begrenzt. Der Abstand zwischen den Infusionsstellen sollte mindestens 5 cm betragen.

Infusionsrate

Hizentra kann:

- mit einem Infusionsgerät oder
- manuell mit einer Spritze

infundiert werden.

Die empfohlene initiale Infusionsrate hängt von den individuellen Bedürfnissen des Patienten ab.

Infusion mit einem Infusionsgerät

Die initiale Infusionsrate sollte 20 ml pro Stunde und Stelle nicht überschreiten. Bei guter Verträglichkeit (siehe auch Abschnitt 4.4) kann die Infusionsrate bei den folgenden zwei Infusionen schrittweise auf bis zu 35 ml pro Stunde und Stelle gesteigert werden. Danach kann, sofern der Patient die initialen Infusionen mit der vollen Dosis pro Stelle und der maximalen Infusionsrate vertragen hat, eine Erhöhung der Infusionsrate nach dem Ermessen des Patienten und basierend auf der Beurteilung durch medizinisches Fachpersonal in Erwägung gezogen werden.

Manuelle Infusion

Die empfohlene initiale Infusionsrate sollte 0,5 ml pro Minute und Stelle nicht überschreiten (30 ml pro Stunde und Stelle). Bei guter Verträglichkeit (siehe auch Abschnitt 4.4) kann die Infusionsrate auf bis zu 2,0 ml pro Minute und Stelle (120 ml pro Stunde und Stelle) gesteigert werden. Danach kann, sofern der Patient die initialen Infusionen mit der vollen Dosis pro Stelle und maximalen Infusionsrate vertragen hat, eine Erhöhung der Infusionsrate nach dem Ermessen des Patienten und basierend auf der Beurteilung durch medizinisches Fachpersonal in Erwägung gezogen werden.

Eine 24 Gauge Nadel oder größer (d. h. niedrigere Gauge Nummer) kann nötig sein, damit der Patient eine höhere Infusionsgeschwindigkeit anwenden kann. Der Gebrauch von kleineren Nadeln (d.h. höhere Gauge Nummern) kann die manuelle Verabreichung von Hizentra erschweren. Pro Spritze darf lediglich eine Infusionsstelle genutzt werden. Sofern die Verabreichung einer weiteren Spritze Hizentra nötig ist, sollte eine neue sterile Nadel benutzt und die Infusionsstelle gewechselt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Hyperprolinämie Typ I oder II.

Hizentra darf nicht intravasal injiziert werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

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

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

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

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

- keine Überempfindlichkeit gegenüber normalem Immunglobulin vom Menschen aufweisen, indem das Präparat zunächst langsam injiziert wird (siehe Abschnitt 4.2);
- während der gesamten Infusionszeit sorgfältig auf Symptome hin überwacht werden. Insbesondere Patienten, die noch nie normales Immunglobulin vom Menschen erhalten haben,

Patienten, bei denen ein Präparatewechsel erfolgt ist, oder deren letzte Infusion lange Zeit zurückliegt, sollten während der ersten Infusion und eine Stunde danach überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen festzustellen. Alle anderen Patienten sind für die Dauer von mindestens 20 Minuten nach der Verabreichung zu beobachten.

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

Überempfindlichkeit

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

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

Thromboembolie

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

Syndrom der aseptischen Meningitis (AMS)

In Zusammenhang mit der Anwendung von IVIg bzw. SCIg wurde über das Auftreten von AMS berichtet. Das Syndrom beginnt in der Regel einige Stunden bis 2 Tage nach der Immunglobulin-Behandlung und äußert sich durch die folgenden Anzeichen und Symptome: starke Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Benommenheit, Fieber, übermäßige Lichtempfindlichkeit, Übelkeit und Erbrechen. Patienten mit Anzeichen von AMS sollten einer gründlichen neurologischen Untersuchung einschließlich einer Untersuchung des Liquor cerebrospinalis unterzogen werden, um andere Ursachen einer Meningitis auszuschließen. Nach Beendigung der Immunglobulin-Behandlung verschwinden die Symptome meist innerhalb weniger Tage, ohne Folgeschäden zu hinterlassen.

Informationen zur Sicherheit in Bezug auf übertragbare Krankheitserreger

Standardmethoden zur Vermeidung von Infektionskrankheiten, die im Rahmen der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln auftreten können, umfassen die Auswahl der Spender, die Prüfung jeder einzelnen Spende und jedes Plasmapools auf spezifische Marker für Infektionen sowie die Einbeziehung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Eliminierung von Viren. Trotz dieser Maßnahmen kann die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte Viren und andere Pathogene.

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam angesehen für umhüllte Viren wie z. B. HIV, HBV und HCV sowie für die nicht-umhüllten Viren wie HAV und Parvovirus B19.

Immunglobuline werden nicht in Zusammenhang gebracht mit Hepatitis A oder Parvovirus B19-Infektionen. Darüber hinaus wird angenommen, dass der Antikörpergehalt einen wichtigen Beitrag zur virologischen Sicherheit leistet.

Auswirkung auf serologische Untersuchungen

Nach der Infusion von Immunglobulinen kann der vorübergehende Anstieg der verschiedenen passiv übertragenen Antikörper im Blut des Patienten zu irreführenden positiven Testergebnissen bei serologischen Untersuchungen führen.

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

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) je Durchstechflasche/Spritze, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Impfungen mit abgeschwächten Virus-Lebend-Impfstoffen

Die Gabe von Immunglobulinen kann für einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen bis zu 3 Monaten die Wirksamkeit von Impfungen mit Virus-Lebend-Impfstoffen wie z. B. gegen Masern, Röteln, Mumps und Varizellen beeinträchtigen. Nach Verabreichung dieses Arzneimittels sollte ein Abstand von mindestens drei Monaten vor der Impfung mit Virus-Lebend-Impfstoffen eingehalten werden. Im Falle von Masern kann die Beeinträchtigung bis zu einem Jahr anhalten. Deshalb sollten Patienten, die Masernimpfungen erhalten, ihren Antikörperstatus prüfen lassen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen können die gleichen Wechselwirkungen auftreten.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten können die gleichen Wechselwirkungen auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

Es liegen nur begrenzt Daten aus prospektiven klinischen Studien zur Verwendung von normalem Immunglobulin vom Menschen bei stillenden Müttern vor. Daher sollte Hizentra nur mit Vorsicht an stillende Mütter verabreicht werden. Klinische Erfahrungen mit Immunglobulinen zeigen jedoch, dass keine schädlichen Wirkungen auf Neugeborene zu erwarten sind. Immunglobuline werden in die Muttermilch ausgeschieden und können zur Übertragung schützender Antikörper auf das Neugeborene beitragen.

Fertilität

Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt erkennen, dass keine schädigende Wirkung auf die Fertilität zu erwarten ist.

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

Hizentra hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, z. B. Schwindel (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, bei denen unter der Behandlung solche Nebenwirkungen auftreten, sollten erst wieder ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen, wenn die Nebenwirkungen abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

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

Tabellarische Liste der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Hizentra wurden in 7 Phase-III-Studien bei Patienten mit primären Immundefektsyndromen (n = 231), 2 Phase IV-Studien bei Patienten mit PID (n = 74), 1 Phase-III-Studie (n = 115) und 1 Anschlussstudie bei Patienten mit CIDP (n = 82) erhoben (insgesamt n = 502 Patienten; 26.646 Infusionen).

Die UAW, die in diesen klinischen Studien gemeldet wurden, sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC und bevorzugte Begriffe) und Häufigkeit zusammengefasst und kategorisiert.

Die Häufigkeit je Patient oder je Infusion wurde anhand der folgenden Kriterien beurteilt: 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 ($< 1/10.000$). Für Spontanmeldung nach Markteinführung ist die Melderate als unbekannt kategorisiert.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit abnehmender Häufigkeit dargestellt.

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

Systemorganklasse (SOC, MedDRA)	(Bevorzugter Begriff gemäß MedDRA)	UAW Häufigkeit pro Patient	UAW Häufigkeit pro Infusion
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Gelegentlich	Selten
	Anaphylaktische Reaktion	Unbekannt	Unbekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig	Gelegentlich
	Schwindel, Migräne	Häufig	Selten
	Tremor (einschließlich psychomotorische Hyperaktivität)	Gelegentlich	Selten
	Aseptische Meningitis	Gelegentlich	Sehr selten

Systemorganklasse (SOC, MedDRA)	(Bevorzugter Begriff gemäß MedDRA)	UAW Häufigkeit pro Patient	UAW Häufigkeit pro Infusion
	Brennen	Unbekannt	Unbekannt
Herzerkrankungen	Tachykardie	Gelegentlich	Sehr selten
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Häufig	Selten
	Hautrötung	Gelegentlich	Selten
	Embolische und thrombotische Ereignisse	Unbekannt	Unbekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall, Bauchschmerzen	Häufig	Gelegentlich
	Übelkeit, Erbrechen	Häufig	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Sehr häufig	Gelegentlich
	Pruritus, Urtikaria	Häufig	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Schmerzen im Bewegungsapparat, Arthralgie	Häufig	Gelegentlich
	Muskelspasmen und Muskelschwäche	Gelegentlich	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Infusionsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig
	Müdigkeit (einschließlich Unwohlsein), Fieber	Häufig	Gelegentlich
	Schmerzen im Brustraum, grippeähnliche Symptome, Schmerzen	Häufig	Selten
	Schüttelfrost (einschließlich Unterkühlung)	Gelegentlich	Selten
	Ulkus an der Infusionsstelle	Unbekannt	Unbekannt
Untersuchungen	Erhöhtes Kreatinin im Blut	Gelegentlich	Selten

Kinder und Jugendliche

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

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

Ältere Patienten

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

Nebenwirkungen, die nach der Zulassung von Hizentra gemeldet wurden, zeigen, dass das Sicherheitsprofil bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, ähnlich ist wie bei jüngeren Patienten. Siehe dazu auch Abschnitt 4.4 für Einzelheiten zu den Risikofaktoren und Empfehlungen für die Überwachung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Folgen von Überdosierung sind nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsere und Immunglobuline: Immunglobuline, normal, vom Menschen, für extravaskuläre Anwendung, ATC-Code: J06BA01.

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

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

Wirkmechanismus

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

PID

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

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

Bei Patienten, die im Rahmen der klinischen Studien Hizentra erhielten, wurden im festgelegten Beobachtungszeitraum keine schweren bakteriellen Infektionen gemeldet.

Um die Sicherheit und Verträglichkeit von höheren Infusionsgeschwindigkeiten, die bei manueller Infusion oder mit einer Infusionspumpe angewendet wurden, zu evaluieren, wurden 49 PID-Patienten im Alter von 2 bis 75 Jahren in eine offene, multizentrische, parallele, nicht randomisierte Phase-IV-Studie (HILO, Hizentra Label Optimization) eingeschlossen und für mindestens 12 Wochen behandelt (11 Kinder im Alter von 2 bis < 18, 35 Erwachsene im Alter von 18 – 65 und 3 ältere Patienten im Alter von > 65 Jahren). In der ersten Patientengruppe, die Hizentra mittels manueller Infusion erhielten (n = 16), wurden 2 bis 7 Infusionen pro Woche verabreicht, mit Infusionsgeschwindigkeiten von 30, 60 und 120 ml pro Stunde und Stelle (siehe Abschnitt 4.2). In der zweiten Patientengruppe, die Hizentra mittels einer Pumpe erhielten (n = 18), wurden wöchentliche Infusionen mit Infusionsgeschwindigkeiten von 25, 50, 75 und 100 ml pro Stunde und Stelle verabreicht. Zusätzlich wurden in einer dritten Gruppe Infusionsvolumina von 25, 40 und 50 ml pro Stelle untersucht, die mittels Pumpe bei wöchentlicher Dosierung verabreicht wurden (n = 15). In allen drei Gruppen wurde jeder Infusionsparameter 4 Wochen lang angewendet. Im Anschluss konnten diejenigen Patienten, die die jeweils erforderliche minimale Anzahl von validen Infusionen erreicht hatten, auf den nächst höheren Infusionsparameter wechseln.

Der primäre Endpunkt war der Prozentsatz der Patienten, die das jeweilige Infusionslevel erfolgreich absolvierten:

Gruppe **Infusionsparameter und Erfolgsraten (%)**

1. Manuelle Infusionsgeschwindigkeit	30 ml/ Stunde/Stelle	60 ml/ Stunde/Stelle	120 ml/ Stunde/Stelle	-
	100,0 %	100,0 %	87,5 %	-
2. Infusionsgeschwindigkeit mit Pumpe	25 ml/ Stunde/Stelle	50 ml/ Stunde/Stelle	75 ml/ Stunde/Stelle	100 ml/ Stunde/Stelle
	77,8 %	77,8 %	66,7 %	61,1 %
3. Infusionsvolumen mit Pumpe	25 ml/Stelle	40 ml/Stelle	50 ml/Stelle	-
	86,7 %	73,3 %	73,3 %	-

Erfolg: in den Gruppen mit Pumpe ein Patient, bei dem für den jeweiligen Infusionsparameter von 4 Infusionen mindestens 3 valide waren; in der manuellen Gruppe ein Patient, bei dem für den jeweiligen Infusionsparameter ≥ 60 % der Infusionen valide waren. Eine Infusion wurde als valide angesehen, wenn ≥ 95 % der geplanten Infusionsgeschwindigkeit bzw. des geplanten Volumens an mindestens einer Infusionsstelle erreicht wurden.

Insgesamt war die Anzahl von Infusionen ohne schwere lokale Reaktionen bezogen auf die Gesamtzahl der Infusionen („Verträglichkeit“) $\geq 0,98$ in allen Gruppen für alle Infusionsparameter. Bei keinem Patienten wurden klinisch relevante Unterschiede in den IgG-Serumkonzentrationen zwischen Baseline an Tag 1 und Studienende beobachtet.

CIDP

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

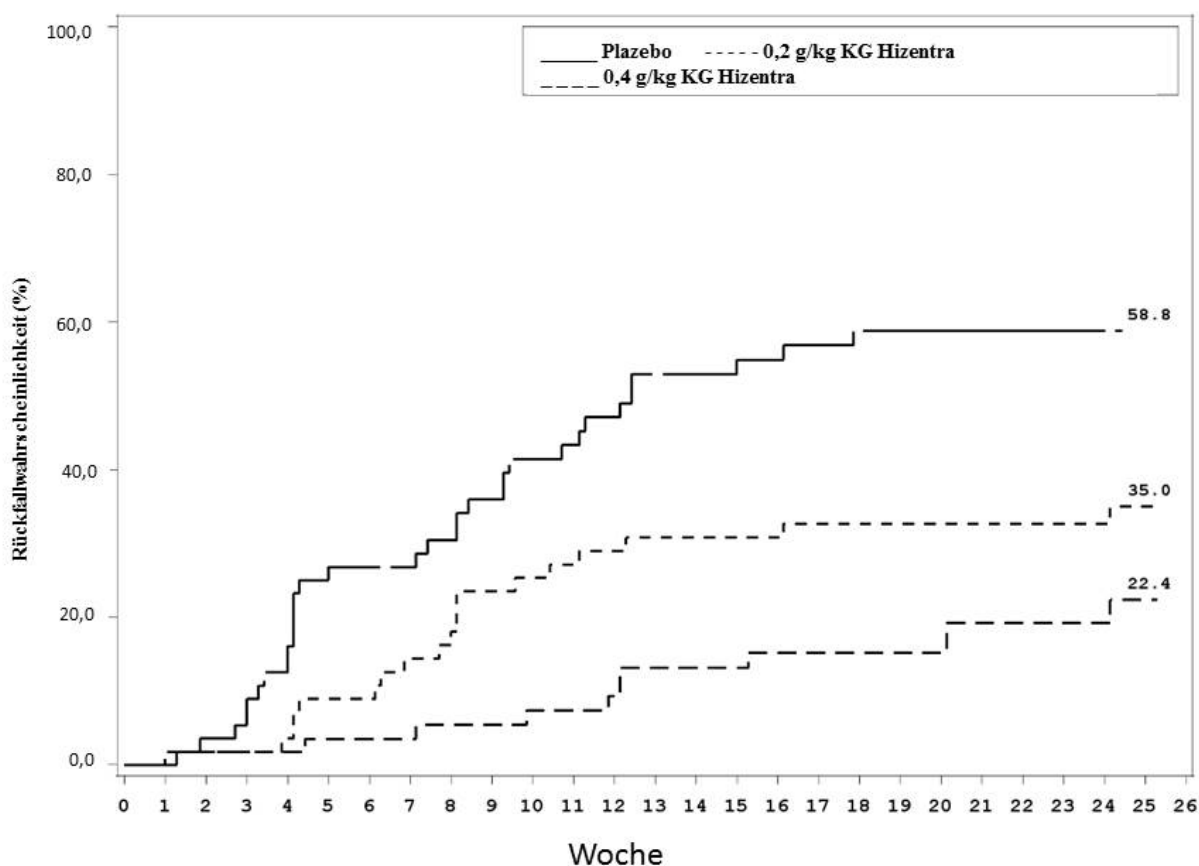
Der primäre Endpunkt der Studie war der Prozentsatz der Patienten, die einen CIDP-Rückfall hatten (definiert als ≥ 1 Punkt Zunahme auf der angepassten INCAT-Skala (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) im Vergleich zum Ausgangswert) oder die aus einem anderen Grund während des Hizentra-Behandlungszeitraums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

Beide Hizentra-Dosierungen zeigten beim primären Endpunkt Überlegenheit gegenüber Plazebo. Ein signifikant niedrigerer Prozentsatz der Patienten, die mit Hizentra behandelt wurden (32,8 % in der 0,4 g/kg KG und 38,6 % in der 0,2 g/kg KG Gruppe) hatte einen CIDP-Rückfall oder war aus anderen Gründen aus der Studie ausgeschieden im Vergleich zu 63,2 % der Patienten, die mit Plazebo behandelt wurden ($p < 0,001$ beziehungsweise $p = 0,007$). Betrachtet man nur die Rückfälle, so waren die CIDP-Rückfallraten 19,0 % für 0,4 g/kg KG Hizentra und 33,3 % für 0,2 g/kg KG Hizentra im Vergleich zu 56,1 % für Plazebo ($p < 0,001$ beziehungsweise $p = 0,012$). Demnach verhinderte Hizentra in dem 24-wöchigen Behandlungszeitraum einen Rückfall bei 81 % beziehungsweise 67 % der Patienten in den Gruppen mit 0,4 g/kg KG beziehungsweise 0,2 g/kg KG Hizentra, während in der Plazebo-Gruppe nur 44 % der Patienten rückfallfrei blieben.

Die Zeit bis zum-CIDP Rückfall (Abbildung 1) wurde ausgewertet und die entsprechenden Wahrscheinlichkeiten für einen CIDP-Rückfall waren nach Kaplan-Meier-Schätzungen bei Plazebo 58,8 %, bei 0,2 /kg KG Hizentra 35,0 %; und bei 0,4 g/kg KG Hizentra 22,4 %. Die Hazard Ratios (95% CI) für die niedrige und hohe Dosis jeweils im Vergleich zu Plazebo waren 0,48 (0,27; 0,85) beziehungsweise 0,25 (0,12; 0,49).

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit 0,2 g/kg KG und 0,4 g/kg KG Hizentra war statistisch nicht signifikant.

Abbildung 1. Kaplan-Meier-Plot Zeit bis zum CIDP-Rückfall



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

In eine offene multizentrische Anschlussstudie der Phase III über 48 Wochen wurden 82 CIDP Patienten aus der PATH-Studie aufgenommen. In der Anschlussstudie wurde die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit der Hizentra Erhaltungstherapie für die beiden wöchentlichen Dosierungen von 0,2 g/kg und 0,4 g/kg KG untersucht. 72 Studienteilnehmer erhielten Dosen von 0,4 g/kg und 73 Teilnehmer erhielten 0,2 g/kg während der Behandlungsphase. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 125,8 Tage (Varianzbereich: 1-330) mit 0,2 g/kg und 196,1 Tage (Varianzbereich: 1-330) mit 0,4 g/kg. Patienten, die mit 0,4 g/kg KG die PATH Studie ohne Rückfall beendeten und initial diese Dosis in der Anschlussstudie erhielten, hatten in der Anschlussstudie eine Rückfallrate von 5,6% (1 von 18 Patienten). Von allen Patienten die in der PATH Anschlussstudie 0,4 g/kg KG erhielten, hatten 9,7% (7 von 72 Patienten) einen Rückfall. Patienten, die mit 0,2 g/kg KG die PATH Zulassungsstudie ohne Rückfall beendeten und initial diese Dosis in der Anschlussstudie erhielten, hatten in der Anschlussstudie eine Rückfallrate von 50% (3 von 6 Patienten). Von allen Patienten die in der PATH Anschlussstudie 0,2 g/kg KG erhielten, hatten 47,9% (35 von 73 Patienten) einen Rückfall. Bei Patienten mit schrittweiser Dosisreduzierung von 0,4 g/kg auf 0,2 g/kg KG war die Vermeidung eines Rückfalls in 67,9% (19 von 28 Patienten) möglich; alle 9 Rückfall-Patienten erholten sich innerhalb von 4 Wochen nach Behandlung mit einer Dosis von 0,4 g/kg KG. Bei Patienten, die keinen Rückfall in der Anschlussstudie hatten, blieben Griffstärke, MRC Summscore und RODS Wert stabil im Vergleich zum Ausgangswert.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Hizentra wurde bei Kindern und Jugendlichen von 2 bis 18 Jahren nachgewiesen. Hizentra wurde bei 68 pädiatrischen PID-Patienten von 2 bis <12 Jahren und bei 57 Patienten von 12 bis <18 Jahren untersucht. Es gab keine Unterschiede bei der Pharmakokinetik oder bei den Sicherheits- und Wirksamkeitsprofilen im Vergleich zu erwachsenen Studienteilnehmern. Es waren keine spezifischen Dosisanpassungen für Kinder und Jugendliche nötig, um die gewünschten Serum-IgG-Werte zu erreichen. Es wurden keine Unterschiede im Hinblick auf die pharmakodynamischen Eigenschaften zwischen der Anwendung bei Erwachsenen und der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit PID festgestellt. In CIDP-Studien mit Hizentra gab es keine Patienten unter 18 Jahren.

Ältere Patienten

Es wurden insgesamt keine Unterschiede bei der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen PID-Patienten, die älter als 65 Jahre waren und PID-Patienten, die zwischen 18 und 65 Jahre alt waren, festgestellt. In den klinischen Studien gab es 13 PID-Patienten >65 Jahre, die mit Hizentra behandelt wurden. Es wurden insgesamt keine Unterschiede bei der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen CIDP-Patienten, die älter als 65 Jahre waren und CIDP-Patienten, die zwischen 18 und 65 Jahren waren, festgestellt. In den klinischen Studien gab es 61 CIDP-Patienten >65 Jahre, die mit Hizentra behandelt wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption und Verteilung

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

Elimination

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

PID

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

CIDP

In der PATH-Studie erreichten die Patienten (n = 172) in den Behandlungsgruppen mit wöchentlichen Dosierungen von 0,2 g/kg KG beziehungsweise 0,4 g/kg KG über einen Zeitraum von 24 Wochen stabile Talspiegel. Die durchschnittliche (SD) IgG Talspiegel-Konzentration nach Hizentra-Behandlung betrug in der 0,4 g/kg KG Gruppe 20,4 (3,24) g/l und in der 0,2 g/kg KG Gruppe 15,4 (3,06) g/l. Simulationen mit populationspharmakokinetischen Modellen in der PATH-Studie weisen darauf hin, dass eine vergleichbare IgG-Exposition (C_{max} , $AUC_{0-14Tage}$, $C_{min\ 14Tage}$) erreicht werden kann, wenn Hizentra den CIDP-Patienten mit der doppelten Wochendosis alle zwei Wochen verabreicht wird. Diese Simulationen weisen weiter darauf hin, dass eine vergleichbare IgG-Exposition erreicht werden kann, wenn die wöchentliche Erhaltungsdosis von Hizentra in der CIDP-Patientenpopulation auf mehrere Einzeldosen verteilt wird (2- bis 7-mal pro Woche).

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Die Sicherheit von Hizentra wurde in mehreren präklinischen Studien untersucht, wobei insbesondere der Hilfsstoff L-Prolin berücksichtigt wurde. Basierend auf Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Prolin
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke
Chlorwasserstoffsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche oder Fertigspritze (im versiegelten Blister) im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen

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

Packungsgrößen mit 1, 10 oder 20 Durchstechflaschen:

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

10 g/50 ml

Fertigspritzen

5, 10 oder 20 ml Lösung in einer Fertigspritze (Cyclo-Olefin-Copolymer (COC)) in einer Blisterpackung mit Sauerstoffabsorber.

Packungsgrößen mit 1 oder 10 Fertigspritzen:

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

Die Lösung sollte klar und schwach gelb oder hellbraun sein.

Lösungen mit Trübungen oder Niederschlägen sind nicht zu verwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel, Abfallmaterial und der Sauerstoffabsorber sind entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Durchstechflaschen

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

Fertigspritzen

EU/1/11/687/015
EU/1/11/687/016
EU/1/11/687/017
EU/1/11/687/018
EU/1/11/687/019
EU/1/11/687/020

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. April 2011
Datum der ersten Verlängerung: 18. Februar 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website 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**

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10, 3000 Bern 22
Schweiz

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

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 auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

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).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (Durchstechflasche)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hizentra 200 mg/ml Lösung zur subkutanen Injektion
normales Immunglobulin vom Menschen (SCIg)

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält:

Normales Immunglobulin vom Menschen 200 mg

IgG..... $\geq 98\%$

IgA..... ≤ 50 Mikrogramm

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

10 g/50 ml

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: L-Prolin, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 x 5 ml

1 x 10 ml

1 x 20 ml

1 x 50 ml

10 x 5 ml

10 x 10 ml

10 x 20 ml

10 x 50 ml

20 x 5 ml

20 x 10 ml

20 x 20 ml

Durchstechflasche(n)



5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Ausschließlich für die subkutane 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

Nicht intravasal injizieren.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton 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

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/687/001 1 x 5 ml Durchstechflasche
EU/1/11/687/002 10 x 5 ml Durchstechflaschen
EU/1/11/687/003 20 x 5 ml Durchstechflaschen
EU/1/11/687/004 1 x 10 ml Durchstechflasche
EU/1/11/687/005 10 x 10 ml Durchstechflaschen
EU/1/11/687/006 20 x 10 ml Durchstechflaschen
EU/1/11/687/010 1 x 20 ml Durchstechflasche
EU/1/11/687/011 10 x 20 ml Durchstechflaschen
EU/1/11/687/012 20 x 20 ml Durchstechflaschen
EU/1/11/687/013 1 x 50 ml Durchstechflasche
EU/1/11/687/014 10 x 50 ml Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Hizentra

1 g

2 g

4 g

10 g

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

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

PC

SN

NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (Fertigspritze)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hizentra 200 mg/ml Lösung zur subkutanen Injektion in Fertigspritze
normales Immunglobulin vom Menschen (SCIg)

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält:

Normales Immunglobulin vom Menschen 200 mg

IgG..... $\geq 98\%$

IgA..... ≤ 50 Mikrogramm

1 g/5 ml

2 g/10 ml

4 g/20 ml

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: L-Prolin, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 x 5 ml

1 x 10 ml

1 x 20 ml

10 x 5 ml

10 x 10 ml

10 x 20 ml

Fertigspritze(n)



5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Ausschließlich für die subkutane 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

Nicht intravasal injizieren.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze (im versiegelten Blister) im Umkarton 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

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/687/015 1 x 5 ml Fertigspritze
EU/1/11/687/016 10 x 5 ml Fertigspritzen
EU/1/11/687/017 1 x 10 ml Fertigspritze
EU/1/11/687/018 10 x 10 m Fertigspritzen
EU/1/11/687/019 1 x 20 ml Fertigspritze
EU/1/11/687/020 10 x 20 ml Fertigspritzen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Hizentra

1 g

2 g

4 g

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

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

PC

SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

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

Hizentra 200 mg/ml Lösung zur subkutanen Injektion
normales Immunglobulin vom Menschen (SCIg)
Ausschließlich für die subkutane Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

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

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE

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

Hizentra 200 mg/ml Lösung zur subkutanen Injektion in Fertigspritze
normales Immunglobulin vom Menschen (SCIg)
Ausschließlich für die subkutane Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

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

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Hizentra 200 mg/ml Injektionslösung zur subkutanen Anwendung Normales Immunglobulin vom Menschen (SCIg = Subkutanes Immunglobulin).

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 oder Apotheker.
- 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 oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Hizentra und wofür wird es angewendet?

Was Hizentra ist

Hizentra gehört zur Arzneimittelklasse der Immunglobuline vom Menschen. Immunglobuline werden auch als Antikörper bezeichnet und sind Blutproteine, die Ihrem Körper bei der Bekämpfung von Infektionen helfen.

Wie Hizentra wirkt

Hizentra enthält Immunglobuline, die aus dem Blut gesunder Menschen gewonnen wurden. Sie werden vom Immunsystem des menschlichen Körpers hergestellt und können Ihrem Körper bei der Bekämpfung von Infektionen, die durch Bakterien oder Viren hervorgerufen werden, helfen oder Ihr Immunsystem ins Gleichgewicht bringen (Immunmodulation). Das Arzneimittel wirkt genauso wie die Immunglobuline, die natürlicherweise in Ihrem Blut vorhanden sind.

Wofür Hizentra verwendet wird

Ersatztherapie

Hizentra wird verwendet, um abnormal niedrige Immunglobulin-Spiegel in Ihrem Blut wieder auf ein normales Niveau anzuheben (Ersatztherapie). Das Arzneimittel wird bei Erwachsenen und Kindern (0-18 Jahre) in den folgenden Situationen verwendet:

1. Behandlung von Patienten mit einer angeborenen verringerten Fähigkeit oder Unfähigkeit, Immunglobuline zu produzieren (Primäres Immundefektsyndrom). Dazu gehören Erkrankungen wie z. B.:
 - Immunglobulinmangel (Hypogammaglobulinämie) oder das Fehlen von Immunglobulin (Agammaglobulinämie) im Blut
 - Kombination aus Immunglobulinmangel, häufigen Infektionen und Unfähigkeit zur Bildung ausreichender Mengen von Antikörpern nach Impfungen (allgemeine variable Immunmangelkrankheiten)
 - Kombination aus Immunglobulinmangel oder das Fehlen von Immunglobulin und fehlenden oder nicht funktionierenden Immunzellen (schwere kombinierte Immunmangelkrankheiten)

- Fehlen bestimmter Immunglobulin G-Subklassen, was zu wiederkehrenden Infektionen führt.
2. Behandlung von Patienten mit verringerter Konzentration oder gestörter Funktion von Immunglobulinen, die aufgrund eines geschwächten Immunsystems infolge anderer Erkrankungen oder Behandlungen unter schweren oder wiederkehrenden Infektionen leiden (sekundäre Immundefekte).

Immunmodulationstherapie bei Patienten mit CIDP

Hizentra wird auch für Patienten mit chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIPD), einer Form von Autoimmunkrankheit, eingesetzt. CIDP ist durch chronische Entzündung der peripheren Nerven charakterisiert. Diese ruft Muskelschwäche und/oder Taubheit hauptsächlich in den Beinen und Armen hervor. Man geht davon aus, dass Angriffe der körpereigenen Abwehr diese Entzündung in Gang halten und die in Hizentra vorhandenen Immunglobuline die Nerven vor solchen Attacken schützen (Immunmodulationstherapie).

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

Hizentra darf nicht infundiert werden:

- ▶ wenn Sie allergisch gegen Immunglobuline von Menschen, Polysorbat 80 oder L-Prolin sind.
 - ➔ Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal vor der Behandlung, wenn Sie in der Vergangenheit einen dieser Bestandteile nicht gut vertragen haben.
- ▶ wenn Sie unter Hyperprolinämie leiden (eine genetisch bedingte Krankheit, die hohe Spiegel der Aminosäure Prolin im Blut verursacht).
- ▶ in ein Blutgefäß.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- ➔ Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Hizentra anwenden.

Sie können ohne es zu wissen allergisch (überempfindlich) auf Immunglobuline reagieren. Echte allergische Reaktionen sind jedoch selten. Sie können sogar auftreten, wenn Sie zuvor Immunglobuline erhalten und sie gut vertragen haben.

Sie können besonders dann auftreten, wenn in Ihrem Blut nicht genug des Immunglobulins Typ A (IgA) vorhanden ist (IgA-Mangel).

- ➔ Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal vor der Behandlung, wenn Sie einen Immunglobulin Typ-A-(IgA)-Mangel haben. Hizentra enthält Restmengen an IgA, die zu einer allergischen Reaktion führen könnten.

In diesen seltenen Fällen können allergische Reaktionen wie ein plötzlicher Blutdruckabfall oder Kreislaufchock auftreten (siehe auch Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

- ➔ Wenn Sie während der Infusion von Hizentra derartige Reaktionen bemerken, beenden Sie die Infusion und wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder suchen Sie das nächste Krankenhaus auf.
- ➔ Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit Herz- oder Gefäßerkrankungen hatten, wenn bei Ihnen Blutgerinnsel aufgetreten sind, wenn Ihr Blut dickflüssig ist oder Sie längere Zeit in Ihrer Bewegung eingeschränkt waren. Diese Umstände können das Risiko einer Blutgerinnselbildung nach der Anwendung von Hizentra erhöhen. Informieren Sie Ihren Arzt auch darüber, welche Medikamente Sie anwenden. Einige Präparate, wie solche, die das Hormon Östrogen enthalten (wie beispielsweise die „Pille“ zur Empfängnisverhütung), können das Risiko einer Blutgerinnselbildung erhöhen. Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen nach der Anwendung von Hizentra Anzeichen und Symptome wie zum Beispiel Kurzatmigkeit, Schmerzen in der Brust, Schmerzen und Schwellung eines Armes oder Beines, Schwäche oder Taubheitsgefühl einer Körperseite auftreten.
- ➔ Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen nach der Anwendung von Hizentra die folgenden Anzeichen und Symptome auftreten: starke Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit,

Benommenheit, Fieber, übermäßige Lichtempfindlichkeit, Übelkeit und Erbrechen. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob weitere Tests erforderlich sind und ob die Anwendung von Hizentra fortgesetzt werden kann.

Ihr medizinischer Betreuer kann mögliche Komplikationen vermeiden, wenn sichergestellt wird, dass

- ▶ Sie nicht überempfindlich auf normales menschliches Immunglobulin reagieren. Das Arzneimittel muss anfangs langsam infundiert werden. Die in Abschnitt 3 „Wie ist Hizentra anzuwenden“ empfohlene Infusionsrate muss genau eingehalten werden.
- ▶ Sie während des Infusionszeitraums hinsichtlich des Auftretens von Symptomen genau beobachtet werden, insbesondere, falls:
 - Sie normales Immunglobulin vom Menschen zum ersten Mal erhalten
 - Sie zuvor ein anderes Immunglobulin verwendet haben
 - seit der letzten Infusion ein längerer Zeitraum vergangen ist (mehr als acht Wochen).In diesen Fällen wird empfohlen, dass Sie während der ersten Infusion und der darauf folgenden Stunde überwacht werden. Treffen die oben genannten Punkte nicht auf Sie zu, wird empfohlen, dass Sie bis mindestens 20 Minuten nach der Infusion überwacht werden.

Anwendung von Hizentra 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.
- ➔ Sie dürfen keine anderen Arzneimittel mit Hizentra mischen.
- ➔ Informieren Sie den impfenden Arzt vor einer Impfung über Ihre Behandlung mit Hizentra. Hizentra kann die Wirkung einiger Virus-Lebendimpfstoffe wie z. B. Masern, Röteln, Mumps und Windpocken beeinträchtigen. Daher kann es nach Gabe dieses Arzneimittels bis zu drei Monate dauern, bevor Sie mit einem Lebendimpfstoff geimpft werden können. Im Fall einer Masernimpfung kann die Beeinträchtigung über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr andauern.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

- ➔ Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder stillen. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Hizentra während Ihrer Schwangerschaft oder Stillzeit erhalten können.

Es liegen keine kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung in der Schwangerschaft vor. Allerdings erhalten schwangere und stillende Frauen seit Jahren Arzneimittel, die Immunglobuline enthalten, ohne dass bisher negative Wirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf oder das Neugeborene beobachtet wurden.

Wenn Sie stillen und Hizentra anwenden, ist das Immunglobulin aus dem Arzneimittel auch in der Muttermilch enthalten. Daher kann ihr Neugeborenes vor bestimmten Infektionen geschützt sein.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es kann sein, dass während der Behandlung mit Hizentra Nebenwirkungen auftreten, wie z. B. Schwindel oder Übelkeit, die Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können. In diesem Fall sollten Sie kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis diese Nebenwirkungen abgeklungen sind.

Hizentra enthält Prolin

Sie dürfen Hizentra nicht anwenden, wenn Sie an Hyperprolinämie leiden (siehe auch Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Anwendung von Hizentra beachten“). Informieren Sie Ihren Arzt bitte vor Beginn der Behandlung.

Weitere wichtige Informationen zu Hizentra

Bluttests

Nach der Gabe von Hizentra können die Ergebnisse bestimmter Bluttests (serologische Tests) über einen bestimmten Zeitraum beeinträchtigt werden.

- ➔ Informieren Sie Ihren Arzt über die Anwendung von Hizentra, bevor ein Bluttest vorgenommen wird.

Informationen darüber, woraus Hizentra hergestellt wird

Hizentra wird aus menschlichem Blutplasma (das ist der flüssige Bestandteil des Blutes) hergestellt. Bei der Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma werden bestimmte Maßnahmen ergriffen, um eine Übertragung von Infektionen auf den Patienten zu verhindern. Diese Maßnahmen umfassen:

- die sorgfältige Auswahl der Blut- und Plasmaspender. Damit sollen solche Spender ausgeschlossen werden, die ein infektiöses Risiko tragen.
- die Testung jeder einzelnen Spende und jedes Plasmapools auf Anzeichen für Viren/Infektionen.

Die Hersteller dieser Arzneimittel führen während der Verarbeitung von Blut oder Plasma auch Schritte zur Inaktivierung oder Entfernung von Viren durch. Die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Anwendung solcher Arzneimittel kann trotz dieser Maßnahmen nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte oder neu auftretende Viren und für andere Arten von Krankheitserregern.

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam angesehen für umhüllte Viren wie z. B. das humane Immunschwächevirus (HIV, das AIDS-Virus), Hepatitis-B-Virus und das Hepatitis-C-Virus (Leberentzündung) und für die nicht-umhüllten Viren Hepatitis-A-Virus und Parvovirus B19.

- ➔ Es wird nachdrücklich empfohlen, jedes Mal, wenn Sie eine Dosis Hizentra erhalten, die Bezeichnung und die Chargennummer des Arzneimittels zu vermerken, um die Verwendung der Chargen verfolgen zu können (siehe Abschnitt 3 „Wie ist Hizentra anzuwenden?“).

Hizentra enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) je Durchstechflasche/Spritze, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Hizentra anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung

Ihr Arzt wird die für Sie richtige Dosierung anhand Ihres Gewichts und der Reaktion auf die Behandlung ermitteln.

Die Dosierung und das Dosierungsintervall sollten nicht ohne Absprache mit Ihrem Arzt geändert werden.

Wenn Sie denken, dass Sie Hizentra häufiger oder weniger häufig erhalten sollten, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie denken, dass Sie eine Dosierung ausgelassen haben, sprechen Sie so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt.

Ersatztherapie

Ihr Arzt wird festlegen, ob Sie eine Anfangsdosis (für Erwachsene und Kinder) von mindestens 1 bis 2,5 ml pro kg Körpergewicht – verteilt über mehrere Tage – benötigen. Anschließend werden Erhaltungsdosen in wiederholten Intervallen verabreicht, von täglich bis einmal alle zwei Wochen, um eine kumulative monatliche Dosis von 2-4 ml pro kg Körpergewicht zu erreichen. Ihr Arzt kann die Dosierung an Ihr Ansprechen auf die Behandlung anpassen.

Immunmodulationstherapie

Ihr Arzt wird die Therapie mit Hizentra eine Woche nach der letzten intravenösen Immunglobulininfusion beginnen. Er wird Ihnen eine wöchentliche Dosis von 1,0 bis 2,0 ml/kg Körpergewicht unter die Haut (subkutan) infundieren. Ihr Arzt wird die wöchentliche Hizentra-Dosis festlegen. Die wöchentliche Erhaltungsdosis kann in kleinere Dosen aufgeteilt werden, die dann

mehrmals pro Woche gegeben werden. Im Fall einer Dosierung alle zwei Wochen wird Ihr Arzt die wöchentliche Dosis verdoppeln. Ihr Arzt kann die Dosierung je nach Ihrem Ansprechen auf die Behandlung anpassen.

Art und Weg der Anwendung

Im Fall einer häuslichen Behandlung wird diese von medizinischem Fachpersonal eingeleitet, das in der Behandlung von Immunglobulinmangel bzw. CIDP mit SCIG und der Anleitung von Patienten in häuslicher Behandlung erfahren ist.

Sie werden über folgende Punkte unterrichtet und geschult:

- aseptische Infusionstechniken
- das Führen eines Behandlungstagebuchs
- Maßnahmen, die im Falle von schweren unerwünschten Wirkungen zu ergreifen sind.

Infusionsstellen

- Verabreichen Sie Hizentra nur unter die Haut.
- Hizentra kann an Stellen wie Bauch, Oberschenkel, Oberarm und seitlicher Hüfte infundiert werden. Wenn hohe Dosen gegeben werden (>50 ml), versuchen Sie, sie auf mehrere Stellen zu verteilen.
- Sie können mehrere Injektionsstellen gleichzeitig verwenden, die Anzahl ist nicht begrenzt. Der Abstand zwischen den Injektionsstellen sollte mindestens 5 cm betragen.
- Falls Sie ein Infusionsgerät benutzen (z. B. eine Pumpe), kann mehr als ein Infusionsgerät gleichzeitig verwendet werden.
- Falls Sie die manuelle Infusion mit Hilfe einer Spritze durchführen, sollten Sie nur eine Infusionsstelle pro Spritze benutzen. Wenn Sie eine weitere Spritze Hizentra benötigen, sollten Sie eine neue sterile Injektionsnadel benutzen und die Infusionsstelle wechseln.
- Das Volumen, das in eine bestimmte Stelle infundiert wird, kann unterschiedlich sein.

Infusionsgeschwindigkeit(en)

Ihr Arzt wird die für Sie geeignete Infusionstechnik und Infusionsrate unter Berücksichtigung Ihrer individuellen Dosis, Anwendungshäufigkeit und Verträglichkeit bestimmen.

Infusion mit einem Infusionsgerät:


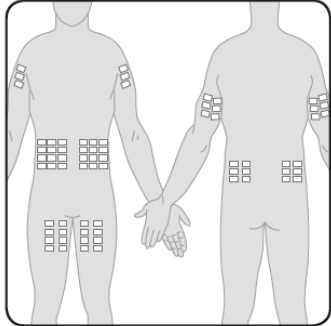

Die empfohlene initiale Infusionsgeschwindigkeit beträgt bis zu 20 ml/Stunde/Stelle. Wenn das Arzneimittel gut vertragen wird, können Sie die Infusionsgeschwindigkeit schrittweise auf 35 ml/Stunde/Stelle für die folgenden zwei Infusionen erhöhen. Danach kann die Infusionsrate je nach Verträglichkeit weiter erhöht werden.

Manuelle Infusion:

Die empfohlene initiale Infusionsgeschwindigkeit beträgt bis zu 0,5 ml/Minute/Stelle (30 ml/Stunde/Stelle). Wenn das Arzneimittel gut vertragen wird, können Sie die Infusionsgeschwindigkeit bei den folgenden Infusionen auf bis zu 2,0 ml/Minute/Stelle (120 ml/Stunde/Stelle) erhöhen. Danach kann die Infusionsrate je nach Verträglichkeit weiter erhöht werden.

Anweisungen für die Anwendung

Führen Sie bitte die folgenden Schritte durch und wenden Sie sterile Techniken an, um Hizentra zu verabreichen.	
1	Reinigen der Oberfläche Reinigen Sie einen Tisch oder eine andere ebene Fläche gründlich mit einem sterilen Tuch.
2	Stellen Sie die Materialien zusammen Stellen Sie Hizentra und das andere Zubehör und die für die Infusion benötigten Materialien auf eine saubere ebene Fläche.
3	Waschen und trocknen Sie gründlich Ihre Hände

4	<p>Überprüfen Sie die Durchstechflaschen Überprüfen Sie Hizentra auf sichtbare Partikel oder Verfärbungen der Lösung sowie das Verfalldatum, bevor Sie Hizentra anwenden. Verwenden Sie keine Lösungen mit Trübungen oder Partikeln. Verwenden Sie keine Lösungen, die eingefroren waren. Verabreichen Sie die Hizentra-Lösung, wenn sie Raumtemperatur oder Körpertemperatur hat. Sobald eine Durchstechflasche geöffnet wurde, verwenden Sie die Lösung sofort.</p>
5	<p>Vorbereitung von Hizentra zur Infusion</p> <p><i>Desinfizieren Sie den Flaschenstopfen</i> – Entfernen Sie die Schutzkappe von der Durchstechflasche und legen Sie den Mittelpunkt des Gummistopfens frei. Desinfizieren Sie den Stopfen mit einem Alkoholtupfer oder einem Desinfektionsmittel und lassen Sie ihn trocknen.</p> <p><i>Füllen Sie Hizentra in eine Infusionspritze um</i> – Bringen Sie eine Transfervorrichtung oder Nadel mit Hilfe steriler Techniken an einer sterilen Spritze an. Wenn Sie eine Transfervorrichtung (belüfteter Spike) verwenden, folgen Sie den Anleitungen des Herstellers. Wenn Sie eine Nadel benutzen, ziehen Sie den Spritzenkolben zurück und ziehen Sie Luft in die Spritze. Die Luftmenge sollte der Menge Hizentra entsprechen, die Sie entnehmen wollen. Führen Sie dann die Nadel durch den Mittelpunkt des Flaschenstopfens und zur Vermeidung von Schaumbildung geben Sie die Luft in den oberen Bereich der Flasche (nicht in die Flüssigkeit). Danach entnehmen Sie die gewünschte Menge Hizentra. Wenn Sie mehrere Durchstechflaschen benötigen, um auf die gewünschte Dosis zu kommen, wiederholen Sie diesen Schritt.</p> 
6	<p>Bereiten Sie den Schlauch/das Nadelset vor Befestigen Sie den Administrationsschlauch oder das Nadelset an der Spritze. Füllen Sie den Katheterschlauch vorsichtig mit Lösung, um die enthaltene Luft zu entfernen.</p>
7	<p>Bereiten Sie die Infusionsstelle(n) vor Suchen Sie die Infusionsstelle(n) aus – Die Anzahl und Lage der Infusionsstellen hängt von der zu verabreichenden Gesamtmenge ab. Die Infusionsstellen sollten mindestens 5 cm voneinander entfernt sein. Die Anzahl an Infusionsstellen, die Sie gleichzeitig verwenden können, ist nicht begrenzt.</p>  <p>Reinigen Sie die Infusionsstelle(n) mit Hilfe eines Desinfektionsmittels. Lassen Sie jede Stelle trocknen, bevor Sie fortfahren.</p>
8	<p>Nadel einstechen Nehmen Sie die Haut zwischen 2 Finger und stechen Sie die Nadel in das Unterhautgewebe.</p> <p>Befestigen Sie die Nadel auf der Haut – Wenn nötig, benutzen Sie Verbandmull und Klebeband oder durchsichtiges Verbandmaterial, um die Nadel zu fixieren.</p> 

9	<p>Verabreichen Sie Hizentra Starten Sie die Infusion. Wenn Sie eine Infusionspumpe benutzen, folgen Sie bitte den Anleitungen des Herstellers.</p>
10	<p>Dokumentieren Sie die Infusion Vermerken Sie die folgenden Daten in Ihrem Behandlungstagebuch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • das Datum der Anwendung, • die Chargennummer des Arzneimittels und • die verabreichte Menge, die Infusionsrate, die Anzahl und Lage der Infusionsstellen.
11	<p>Reinigung Entsorgen Sie nicht verwendetes Arzneimittel und alle benutzten Infusionsmaterialien entsprechend den lokalen Anforderungen.</p>

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie eine größere Menge von Hizentra erhalten haben, als Sie sollten

Wenn Sie annehmen, dass Sie zu viel Hizentra erhalten haben, sprechen Sie sobald wie möglich mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Hizentra vergessen haben

Wenn Sie annehmen, dass eine Dosis vergessen wurde, sprechen Sie sobald wie möglich mit Ihrem Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen verursachen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

- ▶ Es kann in Einzelfällen vorkommen, dass Patienten allergisch (überempfindlich) gegen Immunglobuline sind, und es kann zu allergischen Reaktionen wie einem plötzlichen Blutdruckabfall oder Kreislaufchock kommen (der Patient kann sich z.B. benommen oder schwindelig fühlen, beim Aufstehen in Ohnmacht fallen, kalte Hände und Füße haben, einen abnormalen Herzschlag oder Schmerzen in der Brust bemerken, oder verschwommen sehen).
 - ▶ In Einzelfällen können Schmerzen und/oder Schwellung eines Armes oder Beines mit Wärmeentwicklung in dem betroffenen Bereich, Verfärbung eines Armes oder Beines, Kurzatmigkeit ohne erkennbare Ursache, Schmerzen oder Brustbeschwerden, die beim tiefen Einatmen schlimmer werden, schneller Herzschlag ohne erkennbare Ursache, Taubheitsgefühl oder Schwäche einer Körperseite, plötzliche Verwirrtheit oder Sprach- und Verständnisprobleme auftreten, die alle auf eine Blutgerinnselbildung hinweisen können.
 - ▶ In Einzelfällen können starke Kopfschmerzen mit Übelkeit, Erbrechen, Nackensteifigkeit, Fieber und übermäßige Lichtempfindlichkeit auftreten, die Anzeichen für ein AMS-Syndrom (aseptischen Meningitis), eine vorübergehende und reversible nicht-infektiöse Entzündung der Hirn- und Rückenmarkshäute, sein können.
- ➔ Wenn Sie während der Infusion von Hizentra derartige Reaktionen bemerken, beenden Sie die Infusion sofort und suchen Sie unverzüglich das nächste Krankenhaus auf.

Bitte lesen Sie zum Risiko von allergischen Reaktionen, Blutgerinnselbildung und AMS-Syndrom auch unter Abschnitt 2 dieser Gebrauchsinformation nach.

Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien beobachtet wurden, sind mit abnehmender Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung beobachtet wurden, ist nicht bekannt:

Die folgenden Nebenwirkungen treten **sehr häufig** auf (bei mehr als 1 von 10 Patienten):

- Kopfschmerzen
- Hautausschlag
- Reaktionen an der Infusionsstelle

Die folgenden Nebenwirkungen treten **häufig** auf (bei 1 bis 10 von 100 Patienten):

- Schwindelgefühl
- Migräne
- Erhöhter Blutdruck (Hypertonie)
- Durchfall
- Bauchschmerzen
- Unwohlsein (Übelkeit)
- Erbrechen
- Juckreiz (Pruritus)
- Nesselsucht (Urtikaria)
- Schmerzen der Muskulatur und Knochen (Schmerzen des Bewegungsapparates)
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Fieber
- Müdigkeit (Ermüdungssyndrom), einschließlich allgemeines Unwohlsein
- Brustschmerzen
- Grippeähnliche Symptome
- Schmerzen

Die folgenden Nebenwirkungen treten **gelegentlich** auf (bei 1 bis 10 von 1.000 Patienten):

- Überempfindlichkeit
- Zittern (Tremor, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität)
- Schneller Herzschlag (Tachykardie)
- Hautrötung
- Muskelkrämpfe
- Muskelschwäche
- Schüttelfrost, einschließlich niedrige Körpertemperatur
- Abnormale Ergebnisse von Bluttests, die darauf hindeuten können, dass die Leber- und Nierenfunktion beeinträchtigt ist

In Einzelfällen kann ein Ulkus (schlecht heilende Wunde) an der Infusionsstelle oder Brennen auftreten.

- ▶ Sie können mögliche Nebenwirkungen reduzieren, wenn Sie Hizentra mit geringer Geschwindigkeit infundieren.

Nebenwirkungen wie diese können auch dann auftreten, wenn Sie bereits früher mit Immunglobulinen vom Menschen behandelt wurden und diese gut vertragen haben.

Siehe dazu auch Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Anwendung von Hizentra beachten“ für zusätzliche Hinweise zu Umständen, die das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen können.

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 Hizentra aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „Verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
- Da die Lösung kein Konservierungsmittel enthält, müssen Sie sie baldmöglichst nach Öffnen der Durchstechflasche verbrauchen/zur Infusion verwenden.
- Nicht über 25 °C lagern.
- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche in der geschlossenen Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Hizentra enthält

- Der **Wirkstoff** ist normales Immunglobulin vom Menschen. Ein ml enthält 200 mg normales Immunglobulin vom Menschen, das zu mindestens 98 % aus Immunglobulin Typ G (IgG) besteht.
Die ungefähre prozentuale Zusammensetzung der IgG-Subklassen lautet:
IgG169 %
IgG226 %
IgG33 %
IgG42 %
Dieses Arzneimittel enthält Spuren von IgA (nicht mehr als 50 Mikrogramm/ml).
- Die **sonstigen Bestandteile** sind L-Prolin, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Hizentra aussieht und Inhalt der Packung

Hizentra ist eine Lösung zur subkutanen Injektion (200 mg/ml). Die Farbe kann von schwach gelb bis hellbraun variieren.

Hizentra ist erhältlich in Durchstechflaschen mit 5, 10, 20 oder 50 ml Inhalt.

Hizentra ist auch in 5, 10 und 20 ml Fertigspritzen erhältlich.

Packungsgrößen

Packungen mit 1, 10 oder 20 Durchstechflaschen

Hizentra ist auch in Packungen mit 1 oder 10 Fertigspritzen erhältlich.

Bitte beachten Sie, dass keine Alkoholtupfer, Nadeln und anderes Zubehör oder Materialien in der Packung enthalten sind.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Straße 76

D-35041 Marburg

Deutschland

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

België/Belgique/Belgien

CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

България

МагнаФарм България
Тел: +359 2 810 3949

Česká republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: + 420 702 137 233

Danmark

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

España

CSL Behring S.A.
Tel: +34 933 67 1870

France

CSL Behring SA
Tél: + 33 1 53 58 54 00

Hrvatska

Marti Farm d.o.o.
Tel: +385 1 5588297

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

CSL Behring S.p.A.
Tel: +39 02 34964 200

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Magyarország

CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland

CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Polska

CSL Behring Sp. z o.o.
Tel: +48 22 213 22 65

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

Prisum International Trading srl
Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija

NEOX s.r.o. - podružnica v Sloveniji
Tel: +386 41 42 0002

Slovenská republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: +421 911 653 862

Suomi/Finland

CSL Behring AB
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Κύπρος
CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

United Kingdom (Northern Ireland)
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254

Latvija
CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva
CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Hizentra 200 mg/ml Injektionslösung zur subkutanen Anwendung in Fertigspritzen Normales Immunglobulin vom Menschen (SCIg = Subkutanes Immunglobulin).

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 oder Apotheker.
- 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 oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Hizentra und wofür wird es angewendet?

Was Hizentra ist

Hizentra gehört zur Arzneimittelklasse der Immunglobuline vom Menschen. Immunglobuline werden auch als Antikörper bezeichnet und sind Blutproteine, die Ihrem Körper bei der Bekämpfung von Infektionen helfen.

Wie Hizentra wirkt

Hizentra enthält Immunglobuline, die aus dem Blut gesunder Menschen gewonnen wurden. Sie werden vom Immunsystem des menschlichen Körpers hergestellt und können Ihrem Körper bei der Bekämpfung von Infektionen, die durch Bakterien oder Viren hervorgerufen werden, helfen oder Ihr Immunsystem ins Gleichgewicht bringen (Immunmodulation). Das Arzneimittel wirkt genauso wie die Immunglobuline, die natürlicherweise in Ihrem Blut vorhanden sind.

Wofür Hizentra verwendet wird

Ersatztherapie

Hizentra wird verwendet, um abnormal niedrige Immunglobulin-Spiegel in Ihrem Blut wieder auf ein normales Niveau anzuheben (Ersatztherapie). Das Arzneimittel wird bei Erwachsenen und Kindern (0-18 Jahre) in den folgenden Situationen verwendet:

1. Behandlung von Patienten mit einer angeborenen verringerten Fähigkeit oder Unfähigkeit, Immunglobuline zu produzieren (Primäres Immundefektsyndrom). Dazu gehören Erkrankungen wie z. B.:
 - Immunglobulinmangel (Hypogammaglobulinämie) oder das Fehlen von Immunglobulin (Agammaglobulinämie) im Blut
 - Kombination aus Immunglobulinmangel, häufigen Infektionen und Unfähigkeit zur Bildung ausreichender Mengen von Antikörpern nach Impfungen (allgemeine variable Immunmangelkrankheiten)
 - Kombination aus Immunglobulinmangel oder das Fehlen von Immunglobulin und fehlenden oder nicht funktionierenden Immunzellen (schwere kombinierte Immunmangelkrankheiten)

- Fehlen bestimmter Immunglobulin G-Subklassen, was zu wiederkehrenden Infektionen führt.
2. Behandlung von Patienten mit verringerter Konzentration oder gestörter Funktion von Immunglobulinen, die aufgrund eines geschwächten Immunsystems infolge anderer Erkrankungen oder Behandlungen unter schweren oder wiederkehrenden Infektionen leiden (sekundäre Immundefekte).

Immunmodulationstherapie bei Patienten mit CIDP

Hizentra wird auch für Patienten mit chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIPD), einer Form von Autoimmunkrankheit, eingesetzt. CIDP ist durch chronische Entzündung der peripheren Nerven charakterisiert. Diese ruft Muskelschwäche und/oder Taubheit hauptsächlich in den Beinen und Armen hervor. Man geht davon aus, dass Angriffe der körpereigenen Abwehr diese Entzündung in Gang halten und die in Hizentra vorhandenen Immunglobuline die Nerven vor solchen Attacken schützen (Immunmodulationstherapie).

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

Hizentra darf nicht infundiert werden:

- ▶ wenn Sie allergisch gegen Immunglobuline von Menschen, Polysorbat 80 oder L-Prolin sind.
 - ➔ Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal vor der Behandlung, wenn Sie in der Vergangenheit einen dieser Bestandteile nicht gut vertragen haben.
- ▶ wenn Sie unter Hyperprolinämie leiden (eine genetisch bedingte Krankheit, die hohe Spiegel der Aminosäure Prolin im Blut verursacht).
- ▶ in ein Blutgefäß.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- ➔ Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Hizentra anwenden.

Sie können ohne es zu wissen allergisch (überempfindlich) auf Immunglobuline reagieren. Echte allergische Reaktionen sind jedoch selten. Sie können sogar auftreten, wenn Sie zuvor Immunglobuline erhalten und sie gut vertragen haben.

Sie können besonders dann auftreten, wenn in Ihrem Blut nicht genug des Immunglobulins Typ A (IgA) vorhanden ist (IgA-Mangel).

- ➔ Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal vor der Behandlung, wenn Sie einen Immunglobulin Typ-A-(IgA)-Mangel haben. Hizentra enthält Restmengen an IgA, die zu einer allergischen Reaktion führen könnten.

In diesen seltenen Fällen können allergische Reaktionen wie ein plötzlicher Blutdruckabfall oder Kreislaufschock auftreten (siehe auch Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

- ➔ Wenn Sie während der Infusion von Hizentra derartige Reaktionen bemerken, beenden Sie die Infusion und wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder suchen Sie das nächste Krankenhaus auf.
- ➔ Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit Herz- oder Gefäßerkrankungen hatten, wenn bei Ihnen Blutgerinnsel aufgetreten sind, wenn Ihr Blut dickflüssig ist oder Sie längere Zeit in Ihrer Bewegung eingeschränkt waren. Diese Umstände können das Risiko einer Blutgerinnselbildung nach der Anwendung von Hizentra erhöhen. Informieren Sie Ihren Arzt auch darüber, welche Medikamente Sie anwenden. Einige Präparate, wie solche, die das Hormon Östrogen enthalten (wie beispielsweise die „Pille“ zur Empfängnisverhütung), können das Risiko einer Blutgerinnselbildung erhöhen. Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen nach der Anwendung von Hizentra Anzeichen und Symptome wie zum Beispiel Kurzatmigkeit, Schmerzen in der Brust, Schmerzen und Schwellung eines Armes oder Beines, Schwäche oder Taubheitsgefühl einer Körperseite auftreten.
- ➔ Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen nach der Anwendung von Hizentra die folgenden Anzeichen und Symptome auftreten: starke Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit,

Benommenheit, Fieber, übermäßige Lichtempfindlichkeit, Übelkeit und Erbrechen. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob weitere Tests erforderlich sind und ob die Anwendung von Hizentra fortgesetzt werden kann.

Ihr medizinischer Betreuer kann mögliche Komplikationen vermeiden, wenn sichergestellt wird, dass

- ▶ Sie nicht überempfindlich auf normales menschliches Immunglobulin reagieren. Das Arzneimittel muss anfangs langsam infundiert werden. Die in Abschnitt 3 „Wie ist Hizentra anzuwenden“ empfohlene Infusionsrate muss genau eingehalten werden.
- ▶ Sie während des Infusionszeitraums hinsichtlich des Auftretens von Symptomen genau beobachtet werden, insbesondere, falls:
 - Sie normales Immunglobulin vom Menschen zum ersten Mal erhalten
 - Sie zuvor ein anderes Immunglobulin verwendet haben
 - seit der letzten Infusion ein längerer Zeitraum vergangen ist (mehr als acht Wochen).In diesen Fällen wird empfohlen, dass Sie während der ersten Infusion und der darauf folgenden Stunde überwacht werden. Treffen die oben genannten Punkte nicht auf Sie zu, wird empfohlen, dass Sie bis mindestens 20 Minuten nach der Infusion überwacht werden.

Anwendung von Hizentra 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.
- ➔ Sie dürfen keine anderen Arzneimittel mit Hizentra mischen.
- ➔ Informieren Sie den impfenden Arzt vor einer Impfung über Ihre Behandlung mit Hizentra. Hizentra kann die Wirkung einiger Virus-Lebendimpfstoffe wie z. B. Masern, Röteln, Mumps und Windpocken beeinträchtigen. Daher kann es nach Gabe dieses Arzneimittels bis zu drei Monate dauern, bevor Sie mit einem Lebendimpfstoff geimpft werden können. Im Fall einer Masernimpfung kann die Beeinträchtigung über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr andauern.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

- ➔ Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder stillen. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Hizentra während Ihrer Schwangerschaft oder Stillzeit erhalten können.

Es liegen keine kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung in der Schwangerschaft vor. Allerdings erhalten schwangere und stillende Frauen seit Jahren Arzneimittel, die Immunglobuline enthalten, ohne dass bisher negative Wirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf oder das Neugeborene beobachtet wurden.

Wenn Sie stillen und Hizentra anwenden, ist das Immunglobulin aus dem Arzneimittel auch in der Muttermilch enthalten. Daher kann ihr Neugeborenes vor bestimmten Infektionen geschützt sein.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es kann sein, dass während der Behandlung mit Hizentra Nebenwirkungen auftreten, wie z. B. Schwindel oder Übelkeit, die Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können. In diesem Fall sollten Sie kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis diese Nebenwirkungen abgeklungen sind.

Hizentra enthält Prolin

Sie dürfen Hizentra nicht anwenden, wenn Sie an Hyperprolinämie leiden (siehe auch Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Anwendung von Hizentra beachten“). Informieren Sie Ihren Arzt bitte vor Beginn der Behandlung.

Weitere wichtige Informationen zu Hizentra

Bluttests

Nach der Gabe von Hizentra können die Ergebnisse bestimmter Bluttests (serologische Tests) über einen bestimmten Zeitraum beeinträchtigt werden.

- ➔ Informieren Sie Ihren Arzt über die Anwendung von Hizentra, bevor ein Bluttest vorgenommen wird.

Informationen darüber, woraus Hizentra hergestellt wird

Hizentra wird aus menschlichem Blutplasma (das ist der flüssige Bestandteil des Blutes) hergestellt. Bei der Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma werden bestimmte Maßnahmen ergriffen, um eine Übertragung von Infektionen auf den Patienten zu verhindern. Diese Maßnahmen umfassen:

- die sorgfältige Auswahl der Blut- und Plasmaspender. Damit sollen solche Spender ausgeschlossen werden, die ein infektiöses Risiko tragen.
- die Testung jeder einzelnen Spende und jedes Plasmapools auf Anzeichen für Viren/Infektionen.

Die Hersteller dieser Arzneimittel führen während der Verarbeitung von Blut oder Plasma auch Schritte zur Inaktivierung oder Entfernung von Viren durch. Die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Anwendung solcher Arzneimittel kann trotz dieser Maßnahmen nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte oder neu auftretende Viren und für andere Arten von Krankheitserregern.

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam angesehen für umhüllte Viren wie z. B. das humane Immunschwächevirus (HIV, das AIDS-Virus), Hepatitis-B-Virus und das Hepatitis-C-Virus (Leberentzündung) und für die nicht-umhüllten Viren Hepatitis-A-Virus und Parvovirus B19.

- ➔ Es wird nachdrücklich empfohlen, jedes Mal, wenn Sie eine Dosis Hizentra erhalten, die Bezeichnung und die Chargennummer des Arzneimittels zu vermerken, um die Verwendung der Chargen verfolgen zu können (siehe Abschnitt 3 „Wie ist Hizentra anzuwenden?“).

Hizentra enthält Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) je Durchstechflasche/Spritze, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Hizentra anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung

Ihr Arzt wird die für Sie richtige Dosierung anhand Ihres Gewichts und der Reaktion auf die Behandlung ermitteln.

Die Dosierung und das Dosierungsintervall sollten nicht ohne Absprache mit Ihrem Arzt geändert werden.

Wenn Sie denken, dass Sie Hizentra häufiger oder weniger häufig erhalten sollten, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie denken, dass Sie eine Dosierung ausgelassen haben, sprechen Sie so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt.

Ersatztherapie

Ihr Arzt wird festlegen, ob Sie eine Anfangsdosis (für Erwachsene und Kinder) von mindestens 1 bis 2,5 ml pro kg Körpergewicht – verteilt über mehrere Tage – benötigen. Anschließend werden Erhaltungsdosen in wiederholten Intervallen verabreicht, von täglich bis einmal alle zwei Wochen, um eine kumulative monatliche Dosis von 2-4 ml pro kg Körpergewicht zu erreichen. Ihr Arzt kann die Dosierung an Ihr Ansprechen auf die Behandlung anpassen.

Immunmodulationstherapie

Ihr Arzt wird die Therapie mit Hizentra eine Woche nach der letzten intravenösen Immunglobulininfusion beginnen. Er wird Ihnen eine wöchentliche Dosis von 1,0 bis 2,0 ml/kg Körpergewicht unter die Haut (subkutan) infundieren. Ihr Arzt wird die wöchentliche Hizentra-Dosis festlegen. Die wöchentliche Erhaltungsdosis kann in kleinere Dosen aufgeteilt werden, die dann

mehrmals pro Woche gegeben werden. Im Fall einer Dosierung alle zwei Wochen wird Ihr Arzt die wöchentliche Dosis verdoppeln. Ihr Arzt kann die Dosierung je nach Ihrem Ansprechen auf die Behandlung anpassen.

Art und Weg der Anwendung

Im Fall einer häuslichen Behandlung wird diese von medizinischem Fachpersonal eingeleitet, das in der Behandlung von Immunglobulinmangel bzw. CIDP mit SCIG und der Anleitung von Patienten in häuslicher Behandlung erfahren ist.

Sie werden über folgende Punkte unterrichtet und geschult:

- aseptische Infusionstechniken
- das Führen eines Behandlungstagebuchs
- Maßnahmen, die im Falle von schweren unerwünschten Wirkungen zu ergreifen sind.

Infusionsstellen

- Verabreichen Sie Hizentra nur unter die Haut.
- Hizentra kann an Stellen wie Bauch, Oberschenkel, Oberarm und seitlicher Hüfte infundiert werden. Wenn hohe Dosen gegeben werden (>50 ml), versuchen Sie, sie auf mehrere Stellen zu verteilen.
- Sie können mehrere Injektionsstellen gleichzeitig verwenden, die Anzahl ist nicht begrenzt. Der Abstand zwischen den Injektionsstellen sollte mindestens 5 cm betragen.
- Falls Sie ein Infusionsgerät benutzen (z. B. eine Pumpe), kann mehr als ein Infusionsgerät gleichzeitig verwendet werden.
- Falls Sie die manuelle Infusion mit Hilfe einer Spritze durchführen, sollten Sie nur eine Infusionsstelle pro Spritze benutzen. Wenn Sie eine weitere Spritze Hizentra benötigen, sollten Sie eine neue sterile Injektionsnadel benutzen und die Infusionsstelle wechseln.
- Das Volumen, das in eine bestimmte Stelle infundiert wird, kann unterschiedlich sein.

Infusionsgeschwindigkeit(en)

Ihr Arzt wird die für Sie geeignete Infusionstechnik und Infusionsrate unter Berücksichtigung Ihrer individuellen Dosis, Anwendungshäufigkeit und Verträglichkeit bestimmen.

Infusion mit einem Infusionsgerät:


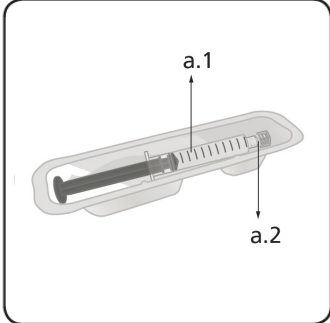
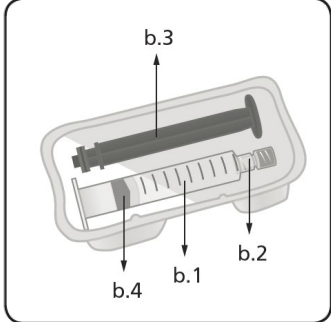
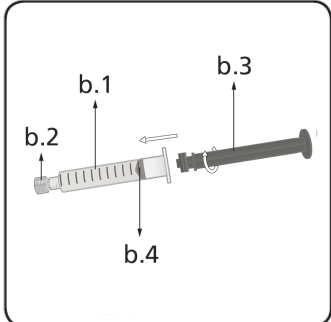
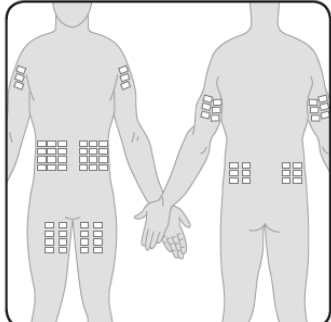
Die empfohlene initiale Infusionsgeschwindigkeit beträgt bis zu 20 ml/Stunde/Stelle. Wenn das Arzneimittel gut vertragen wird, können Sie die Infusionsgeschwindigkeit schrittweise auf 35 ml/Stunde/Stelle für die folgenden zwei Infusionen erhöhen. Danach kann die Infusionsrate je nach Verträglichkeit weiter erhöht werden.


Manuelle Infusion:

Die empfohlene initiale Infusionsgeschwindigkeit beträgt bis zu 0,5 ml/Minute/Stelle (30 ml/Stunde/Stelle). Wenn das Arzneimittel gut vertragen wird, können Sie die Infusionsgeschwindigkeit bei den folgenden Infusionen auf bis zu 2,0 ml/Minute/Stelle (120 ml/Stunde/Stelle) erhöhen. Danach kann die Infusionsrate je nach Verträglichkeit weiter erhöht werden.

Anweisungen für die Anwendung

Führen Sie bitte die folgenden Schritte durch und wenden Sie sterile Techniken an, um Hizentra zu verabreichen.	
1	Reinigen der Oberfläche Reinigen Sie einen Tisch oder eine andere ebene Fläche gründlich mit einem sterilen Tuch.
2	Stellen Sie die Materialien zusammen Stellen Sie Hizentra und das andere Zubehör und die für die Infusion benötigten Materialien auf eine saubere ebene Fläche.
3	Waschen und trocknen Sie gründlich Ihre Hände

<p>4</p>	<p>Überprüfen Sie die Fertigspritzen Überprüfen Sie Hizentra auf sichtbare Partikel oder Verfärbungen der Lösung sowie das Verfallsdatum, bevor Sie Hizentra anwenden. Verwenden Sie keine Lösungen mit Trübungen oder Partikeln. Verwenden Sie keine Lösungen, die eingefroren waren. Verabreichen Sie die Hizentra-Lösung, wenn sie Raumtemperatur oder Körpertemperatur hat. Sobald der Blister einer Fertigspritze geöffnet wurde, verwenden Sie die Lösung sofort. Bitte entsorgen Sie den (unter der Spritze befindlichen) Sauerstoffabsorber.</p>	
<p>5</p>	<p>Vorbereitung von Hizentra zur Infusion Die 5 ml, 10 ml und 20 ml Fertigspritzen werden bereits gebrauchsfertig geliefert. Die 5-ml- und 10-ml-Fertigspritzen (a.1) sind fertig montiert.</p> <p>Schrauben Sie für die 20-ml-Fertigspritze (b.1) die Kolbenstange (b.3) vor der Verwendung auf den Spritzenstopper mit Innengewinde (b.4).</p> <p>Alle Fertigspritzen haben einen Standard Luer-Lock-Anschluss (a.2 und b.2), d.h. ein Gewinde an der Spitze der Spritze, das einen dichten Abschluss bildet.</p> <p>Wenn Sie eine Spritzenpumpe verwenden, kann die Hizentra Fertigspritze direkt in die Spritzenpumpe eingelegt werden, sofern die Hizentra-Fertigspritze mit den Anforderungen der Pumpe übereinstimmt.</p> <p>Wenn die Fertigspritze direkt in die Pumpe eingelegt werden kann, gehen Sie zu Schritt 6.</p> <p>Wenn die Größe der Hizentra Fertigspritze nicht den Anforderungen der Pumpe entspricht, kann der Inhalt der Fertigspritze in eine andere Spritze mit richtiger Größe überführt werden.</p>	  
<p>6</p>	<p>Bereiten Sie den Schlauch/das Nadelset vor Befestigen Sie den Administrationsschlauch oder das Nadelset an der Spritze. Füllen Sie den Katheterschlauch vorsichtig mit Lösung, um die enthaltene Luft zu entfernen.</p>	
<p>7</p>	<p>Bereiten Sie die Infusionsstelle(n) vor Suchen Sie die Infusionsstelle(n) aus – Die Anzahl und Lage der Infusionsstellen hängt von der zu verabreichenden Gesamtmenge ab. Die Infusionsstellen sollten mindestens 5 cm voneinander entfernt sein. Die Anzahl an Infusionsstellen, die Sie gleichzeitig verwenden können, ist nicht begrenzt.</p> <p>Reinigen Sie die Infusionsstelle(n) mit Hilfe eines Desinfektionsmittels. Lassen Sie jede Stelle trocknen, bevor Sie</p>	

	fortfahren.	
8	<p>Nadel einstechen Nehmen Sie die Haut zwischen 2 Finger und stechen Sie die Nadel in das Unterhautgewebe.</p>	
9	<p>Verabreichen Sie Hizentra Starten Sie die Infusion. Wenn Sie eine Infusionspumpe benutzen, folgen Sie bitte den Anleitungen des Herstellers.</p>	
10	<p>Dokumentieren Sie die Infusion Vermerken Sie die folgenden Daten in Ihrem Behandlungstagebuch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • das Datum der Anwendung, • die Chargennummer des Arzneimittels und • die verabreichte Menge, die Infusionsrate, die Anzahl und Lage der Infusionsstellen. 	
11	<p>Reinigung Entsorgen Sie nicht verwendetes Arzneimittel und alle benutzten Infusionsmaterialien zusammen mit dem Sauerstoffabsorber entsprechend den lokalen Anforderungen.</p>	

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie eine größere Menge von Hizentra erhalten haben, als Sie sollten

Wenn Sie annehmen, dass Sie zu viel Hizentra erhalten haben, sprechen Sie sobald wie möglich mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Hizentra vergessen haben

Wenn Sie annehmen, dass eine Dosis vergessen wurde, sprechen Sie sobald wie möglich mit Ihrem Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen verursachen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

- ▶ Es kann in Einzelfällen vorkommen, dass Patienten allergisch (überempfindlich) gegen Immunglobuline sind, und es kann zu allergischen Reaktionen wie einem plötzlichen Blutdruckabfall oder Kreislaufschock kommen (der Patient kann sich z.B. benommen oder schwindelig fühlen, beim Aufstehen in Ohnmacht fallen, kalte Hände und Füße haben, einen abnormalen Herzschlag oder Schmerzen in der Brust bemerken, oder verschwommen sehen).
- ▶ In Einzelfällen können Schmerzen und/oder Schwellung eines Armes oder Beines mit Wärmeentwicklung in dem betroffenen Bereich, Verfärbung eines Armes oder Beines, Kurzatmigkeit ohne erkennbare Ursache, Schmerzen oder Brustbeschwerden, die beim tiefen Einatmen schlimmer werden, schneller Herzschlag ohne erkennbare Ursache, Taubheitsgefühl oder Schwäche einer Körperseite, plötzliche Verwirrtheit oder Sprach- und Verständnisprobleme auftreten, die alle auf eine Blutgerinnselbildung hinweisen können.
- ▶ In Einzelfällen können starke Kopfschmerzen mit Übelkeit, Erbrechen, Nackensteifigkeit, Fieber und übermäßige Lichtempfindlichkeit auftreten, die Anzeichen für ein AMS-Syndrom

(aseptische Meningitis), eine vorübergehende und reversible nicht-infektiöse Entzündung der Hirn- und des Rückenmarkshäute, sein können.

➔ Wenn Sie während der Infusion von Hizentra derartige Reaktionen bemerken, beenden Sie die Infusion sofort und suchen Sie unverzüglich das nächste Krankenhaus auf.

Bitte lesen Sie zum Risiko von allergischen Reaktionen, Blutgerinnselbildung und AMS-Syndrom auch unter Abschnitt 2 dieser Gebrauchsinformation nach.

Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien beobachtet wurden, sind mit abnehmender Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung beobachtet wurden, ist nicht bekannt:

Die folgenden Nebenwirkungen treten **sehr häufig** auf (bei mehr als 1 von 10 Patienten):

- Kopfschmerzen
- Hautausschlag
- Reaktionen an der Infusionsstelle

Die folgenden Nebenwirkungen treten **häufig** auf (bei 1 bis 10 von 100 Patienten):

- Schwindelgefühl
- Migräne
- Erhöhter Blutdruck (Hypertonie)
- Durchfall
- Bauchschmerzen
- Unwohlsein (Übelkeit)
- Erbrechen
- Juckreiz (Pruritus)
- Nesselsucht (Urtikaria)
- Schmerzen der Muskulatur und Knochen (Schmerzen des Bewegungsapparates)
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Fieber
- Müdigkeit (Ermüdungssyndrom), einschließlich allgemeines Unwohlsein
- Brustschmerzen
- Grippeähnliche Symptome
- Schmerzen

Die folgenden Nebenwirkungen treten **gelegentlich** auf (bei 1 bis 10 von 1.000 Patienten):

- Überempfindlichkeit
- Zittern, (Tremor, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität)
- Schneller Herzschlag (Tachykardie)
- Hautrötung
- Muskelkrämpfe
- Muskelschwäche
- Schüttelfrost, einschließlich niedrige Körpertemperatur
- Abnormale Ergebnisse von Bluttests, die darauf hindeuten können, dass die Leber- und Nierenfunktion beeinträchtigt ist

In Einzelfällen kann ein Ulkus (schlecht heilende Wunde) an der Infusionsstelle oder Brennen auftreten.

➔ Sie können mögliche Nebenwirkungen reduzieren, wenn Sie Hizentra mit geringer Geschwindigkeit infundieren.

Nebenwirkungen wie diese können auch dann auftreten, wenn Sie bereits früher mit Immunglobulinen vom Menschen behandelt wurden und diese gut vertragen haben.

Siehe dazu auch Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Anwendung von Hizentra beachten“ für zusätzliche Hinweise zu Umständen, die das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen können.

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 Hizentra aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Fertigspritze nach „Verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
- Da die Lösung kein Konservierungsmittel enthält, müssen Sie sie baldmöglichst nach Öffnen des Blisters der Fertigspritze verbrauchen/zur Infusion verwenden.
- Nicht über 25 °C lagern.
- Nicht einfrieren.
- Die Fertigspritze (im versiegelten Blister) in der geschlossenen Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Hizentra enthält

- Der **Wirkstoff** ist normales Immunglobulin vom Menschen. Ein ml enthält 200 mg normales Immunglobulin vom Menschen, das zu mindestens 98 % aus Immunglobulin Typ G (IgG) besteht.
Die ungefähre prozentuale Zusammensetzung der IgG-Subklassen lautet:
IgG169 %
IgG226 %
IgG33 %
IgG42 %
Dieses Arzneimittel enthält Spuren von IgA (nicht mehr als 50 Mikrogramm/ml).
- Die **sonstigen Bestandteile** sind L-Prolin, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Hizentra aussieht und Inhalt der Packung

Hizentra ist eine Lösung zur subkutanen Injektion (200 mg/ml). Die Farbe kann von schwach gelb bis hellbraun variieren.

Hizentra ist erhältlich in Fertigspritzen mit 5, 10 ml oder 20 ml Inhalt. Jede Fertigspritze befindet sich in einer Blisterpackung, die einen Sauerstoffabsorber zum Schutz vor Verfärbung enthält. Bitte entsorgen Sie den Sauerstoffabsorber.

Hizentra ist auch erhältlich in Durchstechflaschen mit 5, 10, 20 oder 50 ml Inhalt.

Packungsgrößen

Packungen mit 1 oder 10 Fertigspritzen.

Hizentra ist auch erhältlich in Packungen mit 1, 10 oder 20 Durchstechflaschen.

Bitte beachten Sie, dass keine Alkoholtupfer, Nadeln und anderes Zubehör oder Materialien in der Packung enthalten sind.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

CSL Behring GmbH

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

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

België/Belgique/Belgien

CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

България

МагнаФарм България
Тел: +359 2 810 3949

Magyarország

CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Česká republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: + 420 702 137 233

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Danmark

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Nederland

CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Polska

CSL Behring Sp. z o.o.
Tel: +48 22 213 22 65

España

CSL Behring S.A.
Tel: +34 933 67 1870

France

CSL Behring SA
Tél: + 33 1 53 58 54 00

Hrvatska

Marti Farm d.o.o.
Tel: +385 1 5588297

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

CSL Behring S.p.A.
Tel: +39 02 34964 200

Κύπρος

CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

Prisum International Trading srl
Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija

NEOX s.r.o. - podružnica v Sloveniji
Tel: +386 41 42 0002

Slovenská republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: +421 911 653 862

Suomi/Finland

CSL Behring AB
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom (Northern Ireland)

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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