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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xembify 200 mg/ml Injektionslösung zur subkutanen Anwendung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normales Immunglobulin vom Menschen (SCIg)

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

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

Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte):
IgG1 ..... 62 %
IgG2 ..... 30 %
IgG3 ..... 4,3 %
IgG4 ..... 3,2 %

Der maximale Immunglobulin A (IgA)-Gehalt beträgt 160 Mikrogramm/ml.

Aus dem Plasma menschlicher Spender hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung zur subkutanen Anwendung
Die Lösung ist klar bis leicht opaleszent und farblos oder hellgelb oder hellbraun.
Xembify hat einen ungefähren Osmolalitätsbereich von 280 bis 404 mOsmol/kg und einen pH-Wert im Bereich von 4,1 bis 4,8.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Primären Immundefektsyndromen (PID) mit verminderter Antikörperbildung (siehe Abschnitt 4.4).
- Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), bei denen prophylaktische Antibiotika versagt haben oder kontraindiziert sind.

- Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen bei Patienten mit multiplem Myelom (MM).
- Hypogammaglobulinämie bei Patienten vor und nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Substitutionstherapie sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Immundefekten erfahrenen Arztes eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Dosierung und Dosierungsschema sind abhängig von der Indikation.

Substitutionstherapie

Das Arzneimittel ist für die subkutane Anwendung vorgesehen.

Bei der Substitutionstherapie kann je nach pharmakokinetischem und klinischem Ansprechen eine individuelle Dosisanpassung für jeden Patienten notwendig sein. Die nachfolgenden Dosierungsangaben gelten als Empfehlung.

Die Dosierung sollte zu einem IgG-Talspiegel (gemessen vor der nächsten Infusion) von mindestens 5 bis 6 g/l führen und darauf abzielen, dass das Serum-IgG innerhalb des altersspezifischen Referenzbereichs liegt. Dazu kann eine Initialdosis von mindestens 0,2 bis 0,5 g/kg (1 bis 2,5 ml/kg) Körpergewicht (KG) erforderlich sein. Diese Dosis muss unter Umständen auf mehrere Tage verteilt gegeben werden, wobei die Tageshöchstdosis bei 0,1 bis 0,15 g/kg KG liegt.

Nach der Einstellung von Steady-State-IgG-Spiegeln werden die Erhaltungsdosen in regelmäßigen Intervallen (etwa einmal wöchentlich) gegeben, um eine kumulative monatliche Dosis von 0,4-0,8 g/kg KG zu erreichen. Für die Injektion jeder Einzeldosis kann gegebenenfalls eine andere Körperstelle verwendet werden.

Die Talspiegel sollten im Zusammenhang mit der Infektionshäufigkeit bestimmt und bewertet werden. Zur Reduktion der Häufigkeit von Infektionen kann es notwendig sein, die Dosierung zu erhöhen und höhere Talspiegel anzustreben.

Ältere Patienten

Da die Dosierung nach dem Körpergewicht erfolgt und dem klinischen Verlauf der oben genannten Erkrankungen angepasst wird, unterscheidet sich die Dosierung für ältere Patienten nicht von der bei Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren.

In klinischen Studien wurde Xembify bei 5 Patienten mit primären Immundefekten im Alter von >65 Jahren untersucht und es waren keine spezifischen Dosisanpassungen notwendig, um die gewünschten Serum-IgG-Spiegel zu erreichen.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre) unterscheidet sich nicht von der bei Erwachsenen, da die Dosierung für jede Indikation nach dem Körpergewicht erfolgt und bei Indikationen für die Substitutionstherapie an den klinischen Verlauf angepasst wird.

Xembify wurde bei 43 Kindern und Jugendlichen mit primären Immundefekten im Alter von 2 bis 16 Jahren untersucht, darunter 28 Patienten im Alter bis zu 12 Jahren. Es waren keine

Dosisanpassungen speziell für Kinder und Jugendliche erforderlich, um die gewünschten IgG-Serumspiegel zu erreichen.

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung.

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. Dazu können für die subkutane Anwendung von Immunglobulinen geeignete Infusionspumpen verwendet werden. Der Patient oder eine Betreuungsperson muss im Gebrauch der Infusionspumpe, der Infusionstechniken, im Führen eines Behandlungstagebuchs sowie im Erkennen von schweren Nebenwirkungen und in den in solchen Fällen zu ergreifenden Maßnahmen geschult werden.

Xembify kann in Körperstellen wie Abdomen, Oberschenkel, Oberarm und seitlichem Hüftbereich infundiert werden.
Die empfohlene anfängliche Infusionsrate ist abhängig von den individuellen Bedürfnissen des Patienten. Die Anpassung der Infusionsrate und des Infusionsvolumens pro Infusionsstelle richtet sich nach der Verträglichkeit.

Es wird empfohlen, eine initiale Infusionsgeschwindigkeit von 10 ml/h/Infusionsstelle zu nutzen. Sofern dies gut vertragen wird (siehe Abschnitt 4.4), kann die Infusionsgeschwindigkeit während der beiden ersten Infusionen in Intervallen von mindestens 10 Minuten auf maximal 20 ml/h/Infusionsstelle für pädiatrische Patienten und auf 25 ml/h/Infusionsstelle für erwachsene Patienten erhöht werden.

Bei guter Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.4) nach zwei Infusionen kann die Infusionsgeschwindigkeit schrittweise auf 35 ml/h/Infusionsstelle gesteigert werden.

Es können mehrere Pumpen gleichzeitig verwendet werden. Die Menge des in eine bestimmte Infusionsstelle infundierten Arzneimittels ist unterschiedlich. Bei Kleinkindern und Kindern können die Infusionsstellen alle 5-15 ml gewechselt werden. Bei Erwachsenen können Dosen über 30 ml je nach Wunsch des Patienten auf mehrere Stellen verteilt werden. Die Zahl der Infusionsstellen ist nicht begrenzt. Die Infusionsstellen sollten mindestens 5 cm auseinanderliegen. Die Infusionsstellen sollten regelmäßig gewechselt werden. Körperstellen über Knochenvorsprüngen sollten vermieden werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4). Xembify darf nicht intravasal oder intramuskulär verabreicht werden.

Patienten, die in der Vergangenheit eine anaphylaktische oder schwere systemische Reaktion auf die Anwendung von Immunglobulin vom Menschen gezeigt haben.

Patienten mit IgA-Mangel und Antikörpern gegen IgA sowie bekannter Überempfindlichkeit gegen Immunglobulin vom Menschen.

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.

Wenn Xembify versehentlich in ein Blutgefäß infundiert wird, kann es bei dem betroffenen Patienten zu einem Schock kommen.

Die unter Abschnitt 4.2 empfohlene Infusionsgeschwindigkeit muss genau eingehalten werden. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen und während der gesamten Infusionsdauer sorgfältig auf etwaige Symptome zu beobachten.

Bestimmte Nebenwirkungen können häufiger bei Patienten auftreten, die erstmalig normales Immunglobulin vom Menschen erhalten, oder, in seltenen Fällen, wenn das normale humane Immunglobulin-Präparat gewechselt wurde oder wenn ein längerer Abstand zur vorausgegangenen Infusion bestand.

Mögliche Komplikationen lassen sich häufig vermeiden, wenn:
- das Arzneimittel am Anfang langsam infundiert wird (mit maximal 25 ml/h/Infusionsstelle);
- die Patienten während der gesamten Infusionsdauer sorgfältig auf eventuell auftretende Symptome beobachtet werden. Insbesondere Patienten, die bisher noch nicht mit normalem Immunglobulin vom Menschen behandelt wurden, Patienten, die von einem anderen Immunglobulinpräparat umgestellt wurden, oder solche, die eine längere Behandlungspause seit der letzten Infusion hatten, sollten für die Dauer der Erstinfusion und während der ersten Stunde nach der Erstinfusion überwacht werden, um mögliche unerwünschte Wirkungen zu erkennen.

Alle anderen Patienten sollen nach der Behandlung mindestens 20 Minuten unter Beobachtung bleiben.

Bei Nebenwirkungen ist entweder die Infusionsrate zu senken oder die Infusion abzubrechen. Die erforderliche Behandlung ist von der Art und Schwere der Nebenwirkung abhängig. Allergische oder anaphylaktische Reaktionen erfordern einen sofortigen Abbruch der Infusion.
Im Falle eines Schocks ist eine Standard-Schocktherapie einzuleiten.

Überempfindlichkeit

Echte Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten. Sie können insbesondere bei Patienten mit Anti-IgA-Antikörpern auftreten, und bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit besonderer Vorsicht erfolgen. Patienten mit Anti-IgA-Antikörpern, für die eine Behandlung mit subkutanen IgG-Präparaten die einzige Option ist, sollten nur unter engmaschiger ärztlicher Aufsicht mit Xembify behandelt werden.

In seltenen Fällen kann die Gabe von normalem Immunglobulin vom Menschen einen Blutdruckabfall mit anaphylaktischer Reaktion hervorrufen; dies kann auch bei Patienten der Fall sein, die die Behandlung mit normalem Immunglobulin vom Menschen bisher gut vertragen haben.

Thromboembolie

Mit der Anwendung von Immunglobulinen wurden arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, tiefe Venenthrombose und Lungenembolie in Verbindung gebracht. Die Patienten sollten vor der Anwendung von Immunglobulinen ausreichend hydriert sein. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse (wie Östrogenbehandlung, fortgeschrittenes Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus und Anamnese mit vaskulärer Erkrankung oder thrombotischen Ereignissen, erworbene oder angeborene Thrombophilie, längere Phasen von Immobilisierung, schwere Hypovolämie und Krankheiten, welche die Blutviskosität erhöhen).

Die Patienten sollten über die ersten Symptome von thromboembolischen Ereignissen einschließlich Dyspnoe, Schmerzen und Schwellung einer Gliedmaße, fokal-neurologische Störungen und thorakale Schmerzen aufgeklärt und angewiesen werden, bei Auftreten dieser Symptome unverzüglich ihren Arzt zu kontaktieren.

Aseptisches Meningitis-Syndrom (AMS)

Es liegen Berichte über das Auftreten eines Aseptischen Meningitis-Syndroms in Zusammenhang mit der subkutanen Immunglobulinbehandlung vor. Die Symptome treten in der Regel innerhalb weniger Stunden bis 2 Tage nach der Behandlung auf. Bei Frauen kann das AMS häufiger vorkommen als bei Männern. Folgende Symptome sind kennzeichnend für das AMS: Starke Kopfschmerzen, Meningismus, Benommenheit, Fieber, Photophobie, Nausea und Vomitus. Patienten mit Anzeichen und Symptomen eines AMS sollten einer eingehenden neurologischen Untersuchung einschließlich Liquoruntersuchungen unterzogen werden, um andere Meningitis-Ursachen auszuschließen. Ein Abbruch der Immunglobulinbehandlung kann zu einer Remission des AMS innerhalb von mehreren Tagen ohne Folgeschäden führen.
Die Patienten sollten über die ersten Symptome eines AMS aufgeklärt werden. Ein AMS kann bei einer hochdosierten Behandlung und/oder bei schneller Infusion häufiger auftreten.

Nierenfunktionsstörungen/Nierenversagen

Bei Behandlung mit Immunglobulin, insbesondere Präparaten, die Saccharose enthalten (Xembify enthält keine Saccharose), wurde über schwere renale Nebenwirkungen berichtet. Dazu zählen akutes Nierenversagen, akute Tubulusnekrose, proximale tubuläre Nephropathie und osmotische Nephrose. Zu den Faktoren, welche das Risiko für Nierenkomplikationen erhöhen, zählen u. a. vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypovolämie, nephrotoxische Begleitmedikationen, Alter über 65 Jahre, Sepsis, Hyperviskosität und Paraproteinämie.

Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung sollten ebenfalls überwacht werden, insbesondere Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz oder einem Risiko für akutes Nierenversagen.

Interferenzen bei serologischen Untersuchungen

Der nach Injektion von Immunglobulinen auftretende vorübergehende Anstieg verschiedener passiv übertragener Antikörper im Blut des Patienten kann bei serologischen Untersuchungen zu falsch-positiven Ergebnissen führen.
Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozyten-Antigene, z. B. A, B oder D, kann bei einigen serologischen Tests auf Erythrozyten-Antikörper, z. B. beim direkten Antiglobulintest (DAT, direkter Coombs-Test), zu Interferenzen führen. Im Fall von hohen Dosen oder bei einer anderen Blutgruppe als 0 kann eine Hämolyse auftreten; daher wird eine Überwachung empfohlen.

Übertragbare Erreger

Standardmaßnahmen zur Verhinderung der Übertragung von Infektionen durch Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Blutplasma schließen die Auswahl der Spender und die Prüfung jeder einzelnen Spenden und jedes Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie effektive Schritte zur Inaktivierung/Entfernung von Viren im Herstellungsverfahren ein. Dennoch kann bei der Verabreichung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma die Möglichkeit der Übertragung von Krankheitserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bislang unbekannte oder neu auftretende Viren und andere Pathogene.

Die durchgeführten Maßnahmen werden als wirksam gegen behüllte Viren wie das humane Immunschwächevirus (HIV), das Hepatitis-B-Virus (HBV), das Hepatitis-C-Virus (HCV) und gegen das nicht-behüllte Hepatitis-A-Virus (HAV) erachtet. Die ergriffenen Maßnahmen können jedoch gegen nicht-behüllte Viren wie das Parvovirus B19 nur von begrenzter Wirksamkeit sein.

Die klinische Erfahrung hat hinreichend gezeigt, dass Hepatitis A oder Parvovirus B19 durch Immunglobuline nicht übertragen werden. Es wird angenommen, dass der Antikörpergehalt einen Beitrag zur Virussicherheit leistet.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Behandlung eines Patienten mit Xembify Name und Chargennummer des Präparats zu dokumentieren, um die Rückverfolgbarkeit der Produktcharge zu gewährleisten.

Kinder und Jugendliche

Die aufgelisteten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Attenuierte Virus-Lebendimpfstoffe

Die Behandlung mit Immunglobulin kann die Wirksamkeit von abgeschwächten Virus-Lebendimpfstoffen wie Impfstoffen gegen Masern, Röteln, Mumps und Varizellen über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen bis zu 3 Monaten beeinträchtigen. Nach der Anwendung dieses Arzneimittels sollte daher ein Zeitraum von 3 Monaten verstreichen, bevor eine Impfung mit attenuierten Virus-Lebendimpfstoffen erfolgt. Bei Masern kann dieser Zeitraum bis zu 1 Jahr dauern. Deshalb sollte bei Patienten, die eine Masernimpfung erhalten, der Antikörperstatus überprüft werden.

Kinder und Jugendliche

Die genannten Wechselwirkungen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche.

Ältere Patienten

Die genannten Wechselwirkungen gelten auch für ältere Patienten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Sicherheit dieses Arzneimittels bei Anwendung während der Schwangerschaft liegen keine kontrollierten klinischen Studien vor. Daher sollte es Schwangeren und stillenden Müttern nur mit Vorsicht gegeben werden.

Für Immunglobulinpräparate wurde gezeigt, dass sie die Plazenta passieren, und zwar verstärkt während des letzten Drittels der Schwangerschaft. Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt jedoch keine schädlichen Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft oder den Fötus und das Neugeborene erwarten.

Stillzeit

Immunglobuline gehen in die Muttermilch über und können dadurch zum Schutz des Neugeborenen vor Krankheitserregern, welche Schleimhäute als Eintrittspforte nutzen, beitragen.

Fertilität

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

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

Xembify hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, z. B. wegen Schwindelgefühls (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, bei denen unerwünschte

Wirkungen während der Behandlung auftreten, sollten warten bis diese abgeklungen sind, bevor sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Es können gelegentlich Nebenwirkungen wie Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Fieber, Nausea, Vomitus, allergische Reaktionen, Arthralgien, Hypotonie sowie moderate Lumbalgien, auftreten.

In seltenen Fällen kann es unter normalem Immunglobulin vom Menschen zu einem plötzlichen Blutdruckabfall und in Einzelfällen zum anaphylaktischen Schock kommen. Dies ist auch dann möglich, wenn der Patient bei früherer Anwendung des Arzneimittels keine Anzeichen einer Überempfindlichkeit gezeigt hat.

Lokale Reaktionen an der Infusionsstelle: Schwellung, Wundgefühl, Rötung, Induration, lokale Überwärmung, Pruritus, Hämatom und Exanthem können häufig auftreten.

Zu Sicherheitsinformationen über übertragbare Erreger siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Xembify bei subkutaner Anwendung wurde in zwei prospektiven, unverblindeten, nicht kontrollierten Multizenterstudien der Phase III an 110 männlichen oder weiblichen Studienteilnehmern im Alter von 2-72 Jahren mit primären Immundefekten untersucht, die bisher mit IVIg/SCIg behandelt wurden. Von den Teilnehmern nahmen 49 an der nordamerikanischen Studie teil und 61 an der europäischen Studie.

In beiden Studien zusammen brachen insgesamt acht Studienteilnehmer die Xembify-Behandlung wegen unerwünschter Wirkungen ab; alle diese unerwünschten Wirkungen waren leicht bis mittelschwer, mit Ausnahme einer Aortenklappeninsuffizienz aufgrund einer angeborenen Anomalie.

Die nachfolgende Tabelle verwendet die MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und bevorzugter Begriff).

Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention bestimmt: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet (alle nicht schwerwiegend)

Häufigkeit von Nebenwirkungen (UAW) unter Xembify, die in klinischen Studien bei mindestens 1 % der Patienten aufgetreten sind, mit Angabe der Häufigkeiten pro Infusion

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit pro Patient[a] (N=110 Patienten)	Häufigkeit pro Infusion[b] (N=4098 Infusionen)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Rhinitis	3 (2,7 %) häufig	4 (0,0010) gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	4 (3,6 %) häufig	4 (0,0010) gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	3 (2,7 %) häufig	3 (0,0007) selten
	Nausea	2 (1,8 %) häufig	2 (0,0005) selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Papel	2 (1,8 %) häufig	2 (0,0005) selten
	Pruritus	2 (1,8 %) häufig	2 (0,0005) selten

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit pro Patient[a] (N=110 Patienten)	Häufigkeit pro Infusion[b] (N=4098 Infusionen)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgien	3 (2,7 %) häufig	3 (0,0007) selten
	Lumbalgien	3 (2,7 %) häufig	3 (0,0007) selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Lokale Reaktion an der Infusionsstelle	35 (31,8 %) sehr häufig	125 (0,0305) häufig
	Fieber	2 (1,8 %) häufig	4 (0,0010) gelegentlich
Untersuchungen	Immunglobulin G im Blut erniedrigt	2 (1,8 %) häufig	2 (0,0005) selten

[a] Die Häufigkeit pro Studienteilnehmer wird berechnet, indem die Anzahl der Studienteilnehmer mit UAW, mit Ausnahme von Infektionen, für die zumindest die Möglichkeit eines ursächlichen Zusammenhangs mit Xembify bestand, durch die Gesamtzahl der Studienteilnehmer geteilt wird.

[b] Die Häufigkeit pro Infusion wird berechnet, indem die Anzahl der Infusionen mit UAW, mit Ausnahme von Infektionen, für die zumindest die Möglichkeit eines ursächlichen Zusammenhangs mit Xembify bestand, durch die Gesamtzahl der Infusionen geteilt wird.

Erfahrung nach der Markteinführung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen der Anwendung von Xembify nach der Markteinführung festgestellt und gemeldet: Lokale Reaktion an der Infusionsstelle wie Erythem und Schwellung, Dyspnoe, Fatigue, Schmerzen, Nausea und Kopfschmerzen. Es ist nicht immer möglich, die Häufigkeit dieser Reaktionen zuverlässig zu schätzen.

Kinder und Jugendliche

Es wird davon ausgegangen, dass Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen gleich sind wie bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51 – 59, 63225 Langen, Telefon: +49 6103 77 0, Telefax: +49 6103 77 1234, Website: http://www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Folgen einer Überdosierung sind nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsera und Immunglobuline: normale Immunglobuline vom Menschen zur extravaskulären Anwendung, ATC-Code: J06BA01

Wirkmechanismus

Xembify liefert ein breites Spektrum an opsonierenden und neutralisierenden Immunglobulin-G (IgG)-Antikörpern gegen bakterielle, virale, parasitäre und mykoplasmatische Erreger und deren Toxine. Die Rolle dieser Antikörper und der Wirkmechanismus von Xembify sind noch nicht vollständig geklärt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält hauptsächlich Immunglobulin G (IgG) mit einem breiten Spektrum an Antikörpern gegen infektiöse Erreger.
Normales Immunglobulin vom Menschen enthält IgG-Antikörper, die in der Normalbevölkerung vorhanden sind. Es wird in der Regel aus gepooltem Plasma von mindestens 1000 Spendern hergestellt. Die Verteilung der Immunglobulin-G-Subklassen entspricht nahezu der des natürlichen menschlichen Plasmas. Adäquate Dosen dieses Arzneimittels können abnormal verminderte Immunglobulin-G-Spiegel wieder in den Normbereich anheben.

Klinische Wirksamkeit bei primärem Immundefekt

In der europäischen Studie wurden insgesamt 61 Patienten mit primären Immundefekt-Syndromen im Alter zwischen 2 und 69 Jahren bis zu 52 Wochen lang mit Xembify behandelt. Die jede Woche gegebene Durchschnittsdosis betrug 125,5 mg/kg KG. Während des Behandlungszeitraums wurden damit anhaltende IgG-Talspiegel mit einer Durchschnittskonzentration von 947,64 mg/dl erreicht. Die Studienteilnehmer erhielten insgesamt 3045 wöchentliche Infusionen mit Xembify. Die jährliche Rate schwerwiegender bakterieller Infektionen (SBI) lag bei 0,017 pro Patientenjahr (obere Grenze des einseitigen 99 %-Konfidenzintervalls: 0,036), dies entsprach einem Teilnehmer mit Pneumonie, die ambulant mit oralen Antibiotika behandelt wurde und nach 4 Tagen abklang.

In der nordamerikanischen Studie wurden insgesamt 49 Patienten mit primären Immundefekt-Syndromen im Alter zwischen 2 und 72 Jahren über bis zu 24 Wochen mit Xembify behandelt. Die jede Woche gegebene Durchschnittsdosis betrug 178,9 mg/kg KG. Während des Behandlungszeitraums wurden damit anhaltende IgG-Talspiegel mit einer Durchschnittskonzentration von 1244,84 mg/dl erreicht. Die Studienteilnehmer erhielten insgesamt 1053 wöchentliche Infusionen mit Xembify. Die jährliche Rate schwerwiegender bakterieller Infektionen unter der Behandlung mit Xembify lag bei 0,049 pro Patientenjahr (obere Grenze des einseitigen 99 %-Konfidenzintervalls: 0,110), dies entsprach einem Teilnehmer mit Sepsis infolge eines Katzenbisses.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xembify wurde bei Kindern und Jugendlichen nachgewiesen. Xembify wurde bei 28 Kindern mit primärem Immundefekt im Alter von 2 bis 12 Jahren (je einschließlich) sowie bei 15 Jugendlichen über 12 Jahren bis unter 17 Jahren untersucht. Hinsichtlich der Pharmakokinetik und der Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile konnten im Vergleich zu erwachsenen Patienten keine Unterschiede festgestellt werden. Zur Erreichung der gewünschten IgG-Serumspiegel waren keine speziellen Dosisanpassungen für Kinder und Jugendliche erforderlich. Hinsichtlich der pharmakodynamischen Eigenschaften konnten zwischen erwachsenen und pädiatrischen Studienteilnehmern mit primärem Immundefekt keine Unterschiede festgestellt werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xembify eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei primärem Immundefekt bei Frühgeborenen und/oder termingerecht geborenen Kindern (0-27 Tage) sowie bei Säuglingen und Kleinkindern (28 Tage bis 23 Monate) gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Ältere Patienten

Insgesamt wurden keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen Patienten mit primärem Immundefekt >65 Jahren und Patienten mit primärem Immundefekt im Alter von 18 bis 65 Jahren beobachtet. In den klinischen Studien wurde Xembify bei 5 Patienten mit primärem Immundefekt im Alter von >65 Jahren untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei subkutaner Verabreichung von Xembify werden maximale Serumspiegel nach etwa drei Tagen erreicht.

Verteilung

Wöchentliche Dosierung

In einer klinischen Studie mit Xembify (n=61) in Europa erreichten die Studienteilnehmer anhaltende IgG-Talspiegel (Median 909,10 mg/dl) über einen Zeitraum von 52 Wochen bei Anwendung von medianen wöchentlichen Dosen von 113,0 mg/kg KG. Daten der klinischen Studie mit Xembify zufolge können IgG-Talspiegel im Serum mit Dosierungen von 400 mg bis 848 mg/kg KG/4 Wochen aufrechterhalten werden.

Zusammenfassung der Gesamt-IgG-Talspiegel im Steady State während des bisherigen Behandlungsplans und der subkutanen (s.c.) Phase (IgG-Population)

	Talspiegel während des bisherigen Behandlungsplans (mg/dl)	**Talspiegel während der s.c. Phase (mg/dl)**	
Statistik	**Durchschnittlicher Talspiegel[a]**	**Durchschnittlicher Talspiegel[b]**	**Durchschnittliches Talspiegelverhältnis, s.c./bisheriger Behandlungsplan**
Anzahl (n)	59	59	59
Mittelwert±SD	891,37±165,943	947,64±150,262	1,078±0,1425
VK%	18,6	15,9	13,22
Median	874,00	909,10	1,050
Min., Max.	516,5; 1255,0	629,2; 1340,8	0,83; 1,54
Geometrisches Mittel	875,96	936,48	1,069

[a] Der mittlere Talspiegel des bisherigen Behandlungsplans wird als Durchschnitt der Talspiegel während der Behandlung der Studienteilnehmer mit der bisherigen kommerziellen IgG-Substitutionstherapie berechnet.

[b] Der mittlere Talspiegel in der subkutanen Phase (während der Behandlung mit Xembify) wird als Durchschnitt der Talspiegel bei den Besuchen SC#17, SC#18, SC#20, SC#24, SC#28, SC#32, SC#36, SC#40, SC#44, SC#48, SC#52 und SC#53 berechnet.

Die Pharmakokinetik von Xembify wurde in der Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit an 27 erwachsenen Patienten mit primären Immundefekten untersucht. Die pharmakokinetischen Ergebnisse sind in nachstehender Tabelle zusammengefasst.

Pharmakokinetische Parameter des Gesamt-IgG-Serumspiegels für Xembify (PK-Population)

	Pharmakokinetische Parameter		
Statistik	**$AUC_{0\text{-}7\ Tage}$ (h*mg/dl)**	**C_{max} (mg/dl)**	**T_{max} (h)**
Anzahl (n)	27	27	27
Mittelwert (SD)	177445,7 (31081,89)	1126,6 (190,11)	50,78 (44,596)
VK%	18	17	87,8
Median	172369,0	1080,0	68,80
Min., Max.	132728; 250410	828, 1610	0,0; 166,8
Geometrisches Mittel	175002,1	1112,2	

Statistik	Pharmakokinetische Parameter		
	$AUC_{0\text{-}7\ Tage}$ (h*mg/dl)	**C_{max} (mg/dl)**	**T_{max} (h)**
90% KI des geometrischen Mittels	165652,5; 184879,5	1055,1; 1172,4	

KI = Konfidenzintervall; VK = Variationskoeffizient; SD = Standardabweichung

Einmal wöchentliche, zweiwöchentliche oder häufigere Dosierung (2-7 Mal pro Woche)

Die pharmakokinetische Charakterisierung der zweiwöchentlichen oder häufigeren Dosierung von Xembify wurde anhand eines populationspharmakokinetischen Modells und einer solchen Simulation erstellt. Für die Daten zur IgG-Serumkonzentration wurden 1841 Proben von 95 unterschiedlichen pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit primären Immundefekten herangezogen. Das pharmakokinetische Modell und die pharmakokinetische Simulation sagten im Vergleich zur wöchentlichen Anwendung vorher, dass die Anwendung von Xembify auf zweiwöchentlicher Basis mit der doppelten wöchentlichen Dosis zu einer überlappenden IgG-Exposition über ein ganzes 2-Wochen-Intervall führt. Außerdem sagten das pharmakokinetische Modell und die pharmakokinetische Simulation voraus, dass bei gleicher wöchentlicher Gesamtdosis die 2-7 Mal pro Woche verabreichten Xembify-Infusionen (häufigere Dosierung) ebenfalls zu einer überlappenden IgG-Exposition über das gesamte Behandlungsintervall führen.

Elimination

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

Kinder und Jugendliche

In Bezug auf die Wirkung von Immunglobulinen bestehen zwischen Kindern und Erwachsenen keine theoretischen oder beobachtbaren Unterschiede.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Immunglobuline sind normale Bestandteile des menschlichen Körpers. Basierend auf Studien zur Toxikologie lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin (E 640)
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Es wird empfohlen, die Lösung nach dem Öffnen der Durchstechflasche umgehend zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

- Im Kühlschrank lagern (2 ºC–8 °C).
  - Xembify kann vor Ablauf des Verfalldatums bei Temperaturen nicht über 25 °C für bis zu 6 Monate gelagert werden.
  - An dem Tag, an welchem das Arzneimittel aus dem Kühlschrank genommen wird, in das dafür vorgesehene Feld „Entsorgungsdatum“ auf dem Umkarton entweder das Datum in 6 Monaten oder das auf der Lasche des Umkartons aufgedruckte Verfalldatum eintragen, je nachdem, welches Datum das frühere ist.
  - Bei Raumtemperatur aufbewahrtes Arzneimittel nicht mehr in den Kühlschrank zurückstellen. Arzneimittel bis zum „Entsorgungsdatum“ verwenden oder entsorgen.
- Nicht einfrieren.
- Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Sobald wie möglich verabreichen, nachdem Xembify aus der Durchstechflasche in eine Spritze aufgezogen wurde.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5, 10, 20 oder 50 ml Lösung in einer Durchstechflasche aus Klarglas mit Chlorbutyl-Stopfen, einer Aluminium-Bördelkappe, einer Kunststoff-Verschlusskappe und Schrumpffolie, welche die Unversehrtheit der Verpackung garantieren.

Packungsgrößen:
1 oder 10 Durchstechflaschen, die 1 g normales Immunglobulin vom Menschen / 5 ml Lösung zur subkutanen Injektion enthalten
1, 10 oder 20 Durchstechflaschen, die 2 g normales Immunglobulin vom Menschen / 10 ml Lösung zur subkutanen Injektion enthalten
1 oder 20 Durchstechflaschen, die 4 g normales Immunglobulin vom Menschen / 20 ml Lösung zur subkutanen Injektion enthalten
1 oder 10 Durchstechflaschen, die 10 g normales Immunglobulin vom Menschen / 50 ml Lösung zur subkutanen Injektion enthalten

Jeder Umkarton enthält 1, 10 oder 20 Durchstechflasche(n) Xembify und 1 Gebrauchsinformation.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel soll vor Gebrauch auf Raum- oder Körpertemperatur (20 °C bis 37 °C) gebracht werden.

Nicht schütteln.

Das Arzneimittel soll vor der Anwendung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Lösungen, die verfärbt oder trüb sind oder einen Bodensatz aufweisen, dürfen nicht verwendet werden.

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

<u>Gebrauchsanleitung</u>

Nur zur subkutanen Infusion.

Die Lösung vor der Anwendung auf Raum- oder Körpertemperatur (20-37 °C) bringen.

Nicht schütteln.

Befolgen Sie die nachstehenden Schritte und wenden Sie bei der Anwendung von Xembify eine aseptische Arbeitsweise an.

1. Kontrollieren Sie die Durchstechflaschen: Inspizieren Sie den Inhalt auf Klarheit und Farbe und überprüfen Sie das Verfalldatum.
2. Vorbereitung für die Infusion:

   Utensilien vorbereiten: Stellen Sie die Xembify Durchstechflasche(n), das Zubehör, den stichfesten Abwurfbehälter, das Behandlungstagebuch/Infusionsprotokoll und die Infusionspumpe bereit.

   Bereiten Sie einen sauberen Arbeitsbereich vor.

   Waschen Sie sich die Hände.

3. Entfernen Sie die Schutzkappe von der Durchstechflasche, damit die Mitte des Gummistopfens freigelegt wird.
4. Wischen Sie den Stopfen mit Alkohol ab und lassen Sie ihn trocknen.
5. Bereiten Sie die Entnahme von Xembify mit einer sterilen Spritze und Nadel vor, indem Sie zunächst so viel Luft in die Durchstechflasche injizieren, wie es der zu entnehmenden Menge Xembify entspricht. Anschließend entnehmen Sie die gewünschte Menge Xembify. Wenn mehrere Durchstechflaschen erforderlich sind, um die gewünschte Dosis zu erreichen, wiederholen Sie diesen Schritt. (Abbildung 1)



Abbildung 1

6. Verwenden Sie Xembify baldmöglichst, um eine mögliche Partikelbildung durch silikonisierte Spritzen zu vermeiden.
7. Befolgen Sie die Anweisungen des Herstellers zur Vorbereitung der Pumpe und des Infusionsbestecks. Achten Sie darauf, den Infusionsschlauch zu entlüften, um sicherzustellen, dass sich keine Luft mehr im Schlauch oder in der Nadel befindet, indem Sie den Schlauch/die Nadel mit Xembify füllen.
8. Wählen Sie die Zahl und Lage der Infusionsstellen. Wählen Sie für jede Infusion eine andere Stelle. (Abbildung 2)

   Infusionsstellen für Xembify sind Bauch, Oberschenkel, Oberarm, seitliche Körperpartien, Rücken und/oder der seitliche Hüftbereich.

   Vermeiden Sie knochige Stellen, Narben, Stellen mit Entzündungen, oberflächlichen Infektionen oder Blutgefäßen.

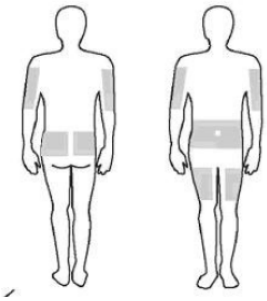


Abbildung 2

9. Reinigen Sie die Infusionsstelle(n) mit antiseptischer Lösung mit kreisenden Bewegungen von der Mitte der Stelle nach außen. Die Infusionsstellen sollen sauber und trocken sein und mindestens 5 cm auseinanderliegen. (Abbildung 3)



Abbildung 3

10. Die Haut (mindestens 2,5 cm) mit zwei Fingern fassen und die Kanüle in einem Winkel von 90 in das Unterhautgewebe einstechen. (Abbildung 4)

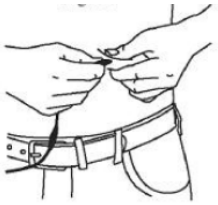


Abbildung 4

11. Vergewissern Sie sich nach dem Einstechen jeder Nadel, dass Sie nicht versehentlich ein Blutgefäß getroffen haben. Befestigen Sie eine sterile Spritze am Ende des gefüllten Infusionsschlauchs, ziehen Sie den Kolben zurück und wenn Sie Blut sehen, entfernen Sie die Nadel und den Infusionsschlauch und entsorgen Sie beides. (Abbildung 5)

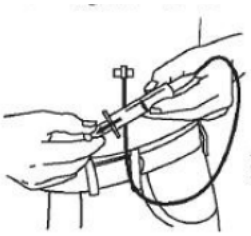


Abbildung 5

12. Wiederholen Sie die Schritte zum Füllen des Schlauchs und zum Einführen der Nadel mit einer neuen Nadel und einem neuen Infusionsschlauch an einer neuen Infusionsstelle. Befestigen Sie die Nadel, indem Sie sterile Gaze oder einen transparenten Verband über der Stelle anbringen.
13. Bei den ersten beiden Infusionen wird die anfängliche Infusionsgeschwindigkeit 10 ml pro Stunde und Infusionsstelle betragen. Wenn dies gut vertragen wird und keine Nebenwirkungen festgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4), kann die Infusionsgeschwindigkeit alle 10 Minuten bis zu maximal 20 ml pro Stunde und Infusionsstelle bei Kindern und Heranwachsenden und maximal 25 ml pro Stunde und Infusionsstelle bei Erwachsenen erhöht werden. Bei guter Verträglichkeit nach zwei Infusionen kann die Infusionsgeschwindigkeit schrittweise auf 35 ml/h/Infusionsstelle gesteigert werden.

    Die Infusionsstellen sollten mindestens 5 cm auseinanderliegen; dies gilt für Patienten aller Altersgruppen. Die Zahl der Infusionsstellen ist dem Ermessen des behandelnden Arztes überlassen. Bei Erwachsenen können Dosen über 30 ml auf mehrere Stellen verteilt werden, wenn der Patient dies bevorzugt. Die Zahl der Infusionsstellen ist unbegrenzt.

    Kinder benötigen für eine bestimmte Xembify-Dosis (mg/kg Körpergewicht) ein geringeres Gesamtvolumen als Erwachsene. Der behandelnde Arzt kann bei Kindern je nach deren individuellen Bedürfnissen ein kleineres Volumen pro Infusionsstelle und/oder weniger Infusionsstellen wählen, um die angestrebte Gesamtdosis zu erreichen.

    Die Gesamtdosis Xembify wird durch das gewünschte Volumen (ml/Stelle) geteilt, um die Anzahl der zu verwendenden Infusionsstellen zu erhalten.
14. Notieren Sie Angaben zur Infusion (z. B. Chargenbezeichnung, Verfalldatum, Dosis, Datum, Uhrzeit, Lage der Infusionsstelle(n), Nebenwirkungen) in einem Behandlungstagebuch oder Infusionsprotokoll.
15. Entsorgen Sie die Nadel(n) und Infusionsleitung(en) in einem geeigneten Behälter. Beachten Sie die Herstelleranweisungen für die Aufbewahrung der Infusionspumpe.
16. Entsorgen Sie angebrochene und nicht vollständig verwendete Durchstechflaschen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PEI.H.12061.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09/12/2021

10. STAND DER INFORMATION

01/2026

11. HERKUNFTSLÄNDER DES BLUTPLASMAS

USA, Kanada, Deutschland, Österreich, Slowakei, Tschechien, Ungarn, Ägypten.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten des Paul-Ehrlich-Insituts (https://www.pei.de/) verfügbar.