

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cuvitru 200 mg/ml Injektionslösung zur subkutanen Anwendung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normales Immunglobulin vom Menschen (SCIg)

1 ml enthält:

Normales Immunglobulin vom Menschen 200 mg
(Reinheit von mindestens 98 % 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 40 ml-Durchstechflasche enthält: 8 g normales Immunglobulin vom Menschen

Jede 50 ml-Durchstechflasche enthält: 10 g normales Immunglobulin vom Menschen

Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte):

IgG1 $\geq 56,9$ %

IgG2 $\geq 26,6$ %

IgG3 $\geq 3,4$ %

IgG4 $\geq 1,7$ %

Der maximale IgA-Gehalt beträgt 280 Mikrogramm/ml.

Aus dem Plasma menschlicher Spender hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Die Lösung ist klar und farblos oder schwach gelb oder hellbraun.

pH von 4,6 bis 5,1 (gemessen nach Verdünnung in Kochsalzlösung auf eine 1% Proteinlösung)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Indikationen zur subkutanen Anwendung (SCIg)

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

- Primären Immundefekt (PID)-Syndromen mit verminderter Antikörperbildung (siehe Abschnitt 4.4);
- Sekundären Immundefekten (SID) bei Patienten, die an schweren oder rezidivierenden Infektionen leiden, bei denen eine antimikrobielle Behandlung unwirksam ist und die entweder ein nachgewiesenes Versagen spezifischer Antikörper (proven specific antibody failure, PSAF)* oder einen Serum-IgG-Spiegel von < 4 g/l aufweisen.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Substitutionstherapie muss durch einen in der Behandlung von Immundefekten erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden.

Dosierung

Dosis und Dosisregime hängen von der Indikation ab.

Das Arzneimittel muss subkutan verabreicht werden.

Bei der Substitutionstherapie muss die Dosis entsprechend dem pharmakokinetischen und klinischen Ansprechen des Patienten individuell angepasst werden. Die auf dem Körpergewicht basierende Dosis muss möglicherweise bei unter- oder übergewichtigen Patienten angepasst werden. Die nachstehenden Dosierungsangaben können als Richtlinie gelten.

Substitutionstherapie bei primären Immundefektsyndromen (wie unter 4.1 definiert)

Die Dosierung soll ein IgG-Talspiegel (gemessen vor der nächsten Infusion) von mindestens 5 bis 6 g/l erreichen und innerhalb des altersabhängigen Referenzbereichs für IgG im Serum liegen. Eine Initialdosis von mindestens 0,2 - 0,5 g/kg (1 - 2,5 ml/kg) Körpergewicht kann erforderlich sein. Diese kann, mit einer maximalen Tagesdosis von 0,1 – 0,15 g/kg Körpergewicht, über mehrere Tage verteilt verabreicht werden. Nachdem ein Gleichgewicht beim IgG-Spiegel erreicht ist, werden wiederholte Erhaltungsdosen verabreicht, um eine Gesamtmonatsdosis von 0,3 - 1,0 g/kg zu erreichen (weitere Details siehe Abschnitt 5.2). Es kann erforderlich sein, jede Einzeldosis an einer anderen Stelle des Körpers zu injizieren.

Der Talspiegel muss in Hinblick auf die Infektionshäufigkeit gemessen und beurteilt werden. Um die Infektionsrate zu senken, kann ggf. eine Dosiserhöhung zur Anhebung des Talspiegels erforderlich sein.

Substitutionstherapie bei sekundären Immundefekten (wie unter 4.1 definiert)

Die empfohlene Dosis, die in wiederholten Intervallen verabreicht wird, soll eine Gesamtmonatsdosis von 0,2 – 0,4 g/kg erreichen. Es kann erforderlich sein, jede Einzeldosis an einer anderen Stelle des Körpers zu injizieren.

Der IgG-Talspiegel muss in Hinblick auf die Infektionshäufigkeit gemessen und beurteilt werden. Die Dosis muss nach Bedarf angepasst werden, um optimalen Schutz gegen Infektionen zu erzielen. Bei Patienten mit persistierenden Infektionen kann eine Dosiserhöhung erforderlich sein. Bleibt der Patient infektionsfrei, kann eine Senkung der Dosis in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen (0 - 18 Jahre) unterscheidet sich nicht von der für Erwachsene, da die Dosierung für jede Indikation abhängig vom Körpergewicht angegeben und an die klinischen Ergebnisse der oben erwähnten Indikationen angepasst wird.

Mit Cuvitru wurden keine klinischen Studien bei Kindern von 0 - <2 Jahren durchgeführt, aber die Erfahrung mit Immunglobulinen deutet darauf hin, dass durch Cuvitru keine schädlichen Wirkungen bei Kindern von 0 - <2 Jahren zu erwarten sind.

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung.

Cuvitru muss vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Verwenden Sie das Produkt nicht, wenn Partikel und/oder Verfärbungen beobachtet werden.

Die Infusion muss unmittelbar nach dem Aufziehen von Cuvitru in die Spritze begonnen werden. Die Verabreichung darf nicht länger als 2 Stunden dauern. Sollte, aufgrund der erforderlichen Dosis oder Verabreichungsgeschwindigkeit von Cuvitru, eine Verabreichung innerhalb von zwei Stunden nicht möglich sein, ist die Dosis zu teilen und an verschiedenen Infusionsstellen zu verabreichen. Wenn Cuvitru länger als zwei Stunden in silikonisierten Spritzen verbleibt, können sich sichtbare Partikel bilden. Weitere Hinweise siehe Abschnitt 4.4.

Cuvitru darf nicht verdünnt werden.

Die subkutane Infusion für die häusliche Behandlung muss von einem in der Anleitung von Patienten in häuslicher Behandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Es können Infusionspumpen verwendet oder eine manuelle Verabreichung mithilfe einer Spritze, die für die subkutane Verabreichung von Immunglobulinen geeignet ist, vorgenommen werden. Der Patient oder sein Betreuer muss in der Anwendung einer Infusionspumpe (gerätegestützt) oder einer Spritze (manuelle Verabreichung), in Infusionstechniken, in dem Führen des Behandlungstagebuchs sowie in der Erkennung von schweren Nebenwirkungen und den in diesem Fall zu ergreifenden Maßnahmen geschult sein, siehe Abschnitt 4.4.

Cuvitru kann in den Bauch, Oberschenkel, Oberarm und seitlich in die Hüfte injiziert werden. Die Anpassung der Infusionsrate und des Infusionsvolumens pro Infusionsstelle erfolgt nach Verträglichkeit des Patienten.

Infusionsrate

Cuvitru kann mittels folgender Methoden infundiert werden:

- mittels eines Infusionsgeräts oder
- per manueller Verabreichung mithilfe einer Spritze.

Die empfohlene anfängliche Infusionsrate ist von den Anforderungen des jeweiligen Patienten abhängig. Eine Erhöhung der Infusionsrate bei aufeinanderfolgenden Infusionen kann im Ermessen des Patienten und gemäß Beurteilung des medizinischen Fachpersonals in Betracht gezogen werden.

Gerätegestützte Infusion:

Eine Anfangsgeschwindigkeit von 10 ml/Std./Infusionsstelle wird empfohlen. Bei guter Verträglichkeit (s. Abschnitt 4.4) kann bei den ersten zwei Infusionen die Infusionsrate in Abständen von mindestens 10 Minuten auf maximal 20 ml/Std./Infusionsstelle gesteigert werden. Bei den nachfolgenden Infusionen kann die Infusionsgeschwindigkeit je nach Verträglichkeit erhöht werden.

Es können mehrere Pumpen gleichzeitig verwendet werden. Die Produktmenge, die an einer bestimmten Stelle infundiert wird, variiert. Bei Kleinkindern und Kindern kann die Infusionsstelle alle 5-15 ml gewechselt werden. Bei Erwachsenen können Dosen über 30 ml je nach Vorliebe des Patienten aufgeteilt werden. Für die Zahl der Infusionsstellen gibt es keine Beschränkung.

Infusion bei manueller Verabreichung:

Cuvitru kann mithilfe einer Spritze an einer einzelnen Infusionsstelle verabreicht werden. Wenn eine Verabreichung an zusätzlichen Stellen erforderlich ist, ist eine neue sterile Injektionskanüle zu verwenden.

Die empfohlene maximale Infusionsrate ist 1–2 ml pro Minute.

Die Infusionsgeschwindigkeit ist gemäß der lokalen Verträglichkeit jedes Patienten anzupassen; dies kann von der Stelle der jeweiligen subkutanen Infusion und der Menge an subkutanem Gewebe des jeweiligen Patienten an der betroffenen Stelle abhängen.

Die Menge an Arzneimittel, die in eine bestimmte Stelle infundiert wird, variiert. Bei Säuglingen und Kindern kann die Infusionsstelle alle 5–15 ml gewechselt werden. Bei Erwachsenen können Dosen über 30 ml je nach Vorliebe des Patienten aufgeteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Schwerer IgA-Mangel und anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit bei der Behandlung mit Immunglobulinen vom Menschen.

Cuvitru darf nicht intravaskulär oder intramuskulär verabreicht 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.

Bei versehentlicher intravaskulärer Verabreichung von Cuvitru können Patienten einen Schock erleiden.

Die in Abschnitt 4.2 empfohlene Infusionsgeschwindigkeit und die Hinweise zur Anwendung müssen genau eingehalten werden. Patienten müssen während der gesamten Infusionsdauer engmaschig beobachtet und sorgfältig auf Symptome hin überwacht werden. Wenn das Arzneimittel länger als 2 Stunden in einer silikonisierten Spritze verbleibt, können sich sichtbare Partikel bilden.

Bestimmte Nebenwirkungen können bei Patienten, die erstmals mit normalem Immunglobulin vom Menschen behandelt werden, bzw. in seltenen Fällen auch bei Umstellung zwischen normalen Immunglobulinpräparaten vom Menschen oder nach einem längeren Abstand seit der vorherigen Infusion häufiger auftreten.

Mögliche Komplikationen können oft vermieden werden, wenn:

- das Produkt bei der ersten Injektion langsam verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.2)
- sichergestellt ist, dass die Patienten während der gesamten Infusionsdauer sorgfältig auf eventuell auftretende Symptome überwacht werden. Insbesondere müssen Patienten, die normales Immunglobulin vom Menschen zum ersten Mal erhalten, bei Präparatewechsel oder nach einer längeren Therapieunterbrechung, während der ersten Infusion sowie eine Stunde danach überwacht werden, um mögliche Anzeichen von Nebenwirkungen erkennen zu können.

Alle anderen Patienten sind nach der Verabreichung mindestens 20 Minuten lang zu überwachen.

Im Fall einer Nebenwirkung muss entweder die Infusionsgeschwindigkeit reduziert oder die Infusion abgebrochen werden. Bei Verdacht auf eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion oder auf anaphylaktoide Reaktionen muss die Injektion sofort abgebrochen werden. Die erforderliche Behandlung hängt von der Art und Schwere der Nebenwirkung ab.

Bei Schock ist eine Schocktherapie nach aktuellem medizinischem Standard durchzuführen.

Die Anzahl und Schwere von unerwünschten Ereignissen kann zunehmen, wenn Patienten mit der manuellen Verabreichung beginnen. Daher sollten Patienten, bei denen eine manuelle Verabreichung

in Erwägung gezogen wird, medizinisch stabil sein und angemessen über die Erkennung und die im Falle schwerer Nebenwirkungen zu ergreifenden Maßnahmen geschult werden.

Überempfindlichkeit

Echte allergische Reaktionen sind selten. Sie können insbesondere bei Patienten mit Anti-IgA-Antikörpern auftreten, die mit besonderer Vorsicht behandelt werden müssen. Patienten mit Anti-IgA-Antikörpern, bei denen die Behandlung mit subkutanen IgG-Produkten die einzige Wahl ist, müssen bei der Behandlung mit Cuvitru engmaschig ärztlich überwacht werden. Cuvitru enthält Spuren von IgA (maximal 280 Mikrogramm/ml).

In seltenen Fällen kann die Gabe von normalem Immunglobulin vom Menschen einen Blutdruckabfall mit anaphylaktischer Reaktion hervorrufen. Dies kann auch bei Patienten auftreten, die die Behandlung mit normalem Immunglobulin vom Menschen bisher gut vertragen haben.

Thromboembolie

Arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse, einschließlich Herzinfarkt, Schlaganfall, tiefe Venenthrombosen und Lungenembolie, können im Zusammenhang mit der Verwendung von Immunglobulinen auftreten. Besondere Vorsicht gilt bei Patienten mit bestehenden Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse (z. B. fortgeschrittenes Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus und Gefäßerkrankungen oder thrombotischen Episoden in der Anamnese, bei Patienten mit erworbener oder angeborener Thrombophilie, Patienten mit längeren Phasen einer Immobilität, Patienten mit schwerer Hypovolämie und Patienten mit Erkrankungen, die die Blutviskosität erhöhen). Die Patienten müssen über die ersten Symptome von thromboembolischen Ereignissen, einschließlich Kurzatmigkeit, Schmerzen und Schwellung einer Gliedmaße, fokale neurologische Störungen und Schmerzen in der Brust, informiert sein und angewiesen werden, bei Auftreten dieser Symptome unverzüglich ihren Arzt zu kontaktieren.

Stellen Sie sicher, dass die Patienten vor der Anwendung ausreichend hydriert sind. Patienten mit einem Risiko für Hyperviskosität müssen auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose hin überwacht und die Blutviskosität muss bestimmt werden.

Renale Komplikationen

Bei Patienten unter Immunglobulinbehandlung wurde über schwere renale Nebenwirkungen berichtet, insbesondere bei Produkten, die Saccharose enthalten (Cuvitru enthält keine Saccharose). Dazu gehören akutes Nierenversagen, akute Tubulusnekrose, proximale tubuläre Nephropathie und osmotische Nephrose. Zu den Faktoren, die das Risiko von renalen Komplikationen erhöhen, gehören insbesondere, aber nicht ausschließlich, vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypovolämie, gleichzeitige Verabreichung nephrotoxischer Arzneimittel, ein Alter über 65 Jahre, Sepsis, Hyperviskosität und Paraproteinämie.

Aseptisches Meningitis Syndrom (AMS)

Es liegen Berichte über das Auftreten eines Aseptischen Meningitischen Syndroms (AMS) bei der Immunglobulinbehandlung, einschließlich Cuvitru, vor (siehe Abschnitt 4.8. Nebenwirkungen nach der Markteinführung). AMS kann bei weiblichen Patienten häufiger auftreten. Nach Absetzen der Ig-Behandlung kann das AMS innerhalb einiger Tage ohne Folgewirkungen abklingen. Die Symptome beginnen normalerweise innerhalb von einigen Stunden bis zu 2 Tagen nach der Immunglobulinbehandlung. Liquoruntersuchungen sind vielfach positiv mit Pleozytose von bis zu mehreren tausend Zellen pro mm³, vorwiegend aus der Granulozytenreihe, und zeigen erhöhte Proteinspiegel von bis zu mehreren hundert mg/dl.

Die Patienten müssen über die anfänglichen Symptome, beispielsweise schwere Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Benommenheit, Fieber, Photophobie, Übelkeit und Erbrechen, informiert sein.

Hämolyse

Cuvitru enthält Blutgruppen-Antikörper, die als Hämolsine wirken können und *in vivo* eine Beladung der Erythrozyten mit Immunglobulinen bewirken. Dies kann zu einer positiven direkten Antiglobulin-Reaktion (DAT, Direkter Coombs-Test) und in seltenen Fällen zu einer Hämolyse führen. Im Anschluss an eine Immunglobulinbehandlung kann es aufgrund einer erhöhten Sequestration der Erythrozyten zu einer verzögerten hämolytischen Anämie kommen. Gleichzeitig mit einer intravaskulären Hämolyse wurde über eine akute hämolytische Anämie berichtet.

Interferenzen mit serologischen Untersuchungen

Nach Injektion von Immunglobulinen kann der vorübergehende Anstieg der verschiedenen passiv übertragenen Antikörper im Blut des Patienten zu irreführenden positiven Testergebnissen bei serologischen Untersuchungen führen, z.B. auf Hepatitis A, Hepatitis B, Masern und Feuchtblattern (Windpocken). Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozytenantigene, z.B. A, B, D kann bei einigen serologischen Tests auf Erythrozyten-Antikörper, z. B. beim direkten Antiglobulintest (DAT, direkter Coombs-Test), zu Interferenzen führen.

Die Verabreichung von Cuvitru kann bei Tests zur Bestimmung von Beta-D-Glykan zum Nachweis von Pilzinfektionen zu falsch positiven Testergebnissen führen. Dies kann noch Wochen nach der Infusion des Arzneimittels andauern.

Übertragbare Erreger

Standardmaßnahmen zur Vorbeugung von Infektionen, die durch aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln übertragen werden können, schließen die Auswahl der Spender, die Testung der Einzelspenden und der Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und die Durchführung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Abtrennung von Viren mit ein. Trotzdem ist bei der Verabreichung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln die Übertragung von infektiösen Erregern - auch bislang unbekannter Natur - nicht völlig auszuschließen.

Die oben beschriebenen Maßnahmen werden für umhüllte Viren wie das humane Immundefizienz-Virus (HIV), das Hepatitis B-Virus (HBV) und das Hepatitis C-Virus (HCV) sowie für nicht-umhüllte Viren wie das Hepatitis A-Virus (HAV) und das Parvovirus B19 für wirksam erachtet.

Ausreichende klinische Erfahrungen weisen auf eine Hepatitis A-Virus- oder Parvovirus B19-übertragungsfreie Anwendung von Immunglobulinen hin. Auch wird angenommen, dass der Antikörpergehalt einen wichtigen Beitrag zur Virussicherheit leistet.

Es wird dringend empfohlen, jede Verabreichung von Cuvitru mit Produktnamen und Chargennummer zu dokumentieren, um die Verbindung zwischen Patient und Produktcharge herstellen zu können.

Kinder und Jugendliche

Obenstehende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Virus-Lebendimpfstoffe

Die Verabreichung von Immunglobulinen kann die Wirksamkeit von Virus-Lebendimpfstoffen, wie Impfstoffe gegen Masern, Röteln, Mumps und Windpocken, für einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen bis zu 3 Monaten beeinträchtigen. Nach der Verabreichung von Cuvitru muss daher ein Zeitraum von 3 Monaten verstreichen bevor eine Impfung mit einem Virus-Lebendimpfstoff erfolgt.

Im Fall der Masernimpfung kann die Beeinträchtigung bis zu 1 Jahr lang anhalten. Deshalb muss bei Patienten, die eine Masernimpfung erhalten, der Antikörperspiegel überprüft werden.

Kinder und Jugendliche

Die angeführten Wechselwirkungen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Ärzte müssen das mögliche Risiko sorgfältig abwägen und Cuvitru nur verschreiben, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Schwangerschaft

Die Sicherheit dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft des Menschen wurde nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht; deshalb darf es Schwangeren und stillenden Müttern nur mit Vorsicht verabreicht werden. Es wurde gezeigt, dass Ig-Produkte die Plazenta passieren, in zunehmendem Maß während des dritten Trimenons. Klinische Erfahrungen mit Immunglobulinen deuten darauf hin, dass keine schädlichen Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft, den Foetus und das Neugeborene zu erwarten sind.

Stillzeit

Immunglobuline gehen in die Muttermilch über und können dazu beitragen, das Neugeborene gegen Pathogene zu schützen, die über die Schleimhaut eindringen.

Fertilität

Klinische Erfahrungen mit Immunglobulinen deuten darauf hin, dass keine schädlichen Wirkungen auf die Fertilität zu erwarten sind.

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

Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen kann durch manche Nebenwirkungen von Cuvitru beeinträchtigt werden. Patienten, bei denen es während der Behandlung zu Nebenwirkungen kommt, müssen warten bis diese wieder abgeklungen sind, bevor sie ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Gelegentlich können Nebenwirkungen, wie etwa Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Arthralgie, niedriger Blutdruck sowie leichte starke Schmerzen im unteren Rücken auftreten.

In seltenen Fällen können normale Immunglobuline vom Menschen einen plötzlichen Blutdruckabfall und in Einzelfällen einen anaphylaktischen Schock auslösen, auch wenn der Patient bei früherer Verabreichung keine Überempfindlichkeit gezeigt hat.

Lokalreaktionen an der Infusionsstelle: Schwellung, Empfindlichkeit, Rötung, Verhärtung, lokale Erwärmung, lokaler Schmerz, Juckreiz, blaue Flecken und Hautausschlag können häufig auftreten.

Zur Sicherheit in Hinblick auf übertragbare Erreger siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von subkutan verabreichtem Cuvitru wurde in zwei prospektiven, offenen, unkontrollierten, multizentrischen Studien an 122 Personen mit primärem Immundefektsyndrom (PID) überprüft.

Die meisten lokalen Nebenwirkungen (98,8 %) waren von leichter Intensität. Ein Studienteilnehmer brach die Behandlung wegen einer lokalen Nebenwirkung (Schmerz) ab. 112 der 122 Studienteilnehmer, die mit Cuvitru behandelt wurden, beendeten die Studie.

In untenstehender Tabelle sind die Nebenwirkungen gemäß MedDRA Systemorganklasse (SOC und bevorzugter Begriff) gereiht. Die Häufigkeiten werden nach den folgenden Kriterien angegeben: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gelistet.

Tabelle 1: Häufigkeit von Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Cuvitru

Tabelle 1 Häufigkeit von Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Cuvitru			
MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit pro Studienteilnehmer^a	Häufigkeit pro Infusion^b
ERKRANKUNGEN DES NERVENSYSTEMS	Kopfschmerzen	Sehr häufig	Häufig
	Schwindelgefühl	Häufig	Gelegentlich
	Brennen	Gelegentlich	Selten
	Migräne	Häufig	Selten
	Somnolenz	Häufig	Selten
GEFÄSSERKRANKUNGEN	Hypotonie	Häufig	Selten
ERKRANKUNGEN DES GASTROINTESTINALTRAKTS	Diarrhoe	Sehr häufig	Häufig
	Übelkeit	Sehr häufig	Gelegentlich
	Unterbauchschmerzen	Gelegentlich	Selten
	Bauchschmerzen	Häufig	Gelegentlich
ERKRANKUNGEN DER HAUT UND DES UNTERHAUTGEWEBES	Pruritus	Häufig	Selten
	Urtikaria	Häufig	Selten
SKELETTMUSKULATUR-, BINDEGEWEBS- UND KNOCHENERKRANKUNGEN	Myalgie	Häufig	Gelegentlich
ALLGEMEINE ERKRANKUNGEN UND	Lokale Reaktion	Sehr häufig	Häufig

Tabelle 1 Häufigkeit von Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Cuvitru			
MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit pro Studienteilnehmer^a	Häufigkeit pro Infusion^b
BESCHWERDEN AM VERABREICHUNGSORT	• Erythem an der Infusionsstelle (einschließlich Erythem an der Injektionsstelle)	Sehr häufig	Häufig
	• Schmerzen an der Injektionsstelle (einschließlich Beschwerden und Schmerzen an der Infusionsstelle)	Sehr häufig	Häufig
	• Schwellungen an der Infusionsstelle	Häufig	Gelegentlich
	• Juckreiz an der Injektionsstelle (einschließlich Juckreiz an der Infusionsstelle)	Häufig	Gelegentlich
	• Urtikaria an der Infusionsstelle	Häufig	Gelegentlich
	• Blauer Fleck an der Infusionsstelle	Häufig	Selten
	• Ödeme an der Infusionsstelle	Gelegentlich	Selten
	Müdigkeit	Sehr häufig	Gelegentlich
	Schmerzen	Häufig	Selten
UNTERSUCHUNGEN	Positiv auf GAD-Antikörper	Gelegentlich	Selten
	positiver direkter Coombs-Test	Gelegentlich	Selten

^a Die Häufigkeit je Studienteilnehmer wird anhand der Anzahl der Personen in Bezug auf alle Nebenwirkungen, unabhängig davon, ob sie mit Cuvitru in Zusammenhang stehen, berechnet.

^b Die Häufigkeit je Infusion wird anhand der Anzahl der Infusionen in Bezug auf alle Nebenwirkungen, unabhängig davon, ob sie mit Cuvitru in Zusammenhang stehen, berechnet.

Tabelle 2: Nebenwirkungen nach der Markteinführung

Tabelle 2 Nebenwirkungen nach der Markteinführung		
MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Aseptische Meningitis	unbekannt

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden bei der Verwendung eines anderen subkutanen Immunglobulins nach der Marktzulassung beobachtet und berichtet: Parästhesie, Tremor, Tachykardie, Dyspnoe, Laryngospasmus und Beschwerden in der Brust.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil für Kinder und Jugendliche entspricht demjenigen von erwachsenen Patienten.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Folgen einer Überdosierung sind nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsere und Immunglobuline: Immunglobuline, normal human, zur extravasalen Anwendung, ATC-Code: J06BA01

Wirkmechanismus

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 auch in der Normalbevölkerung vorhanden sind. Normalerweise wird es aus gepooltem Plasma von mindestens 1000 Spenden hergestellt. Die Verteilung der Immunglobulin G-Subklassen entspricht in etwa der von nativem humanem Plasma. Mit der Verabreichung ausreichender Dosen dieses Arzneimittels kann die Normalisierung pathologisch verminderter Immunglobulin G-Spiegel erreicht werden.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine theoretischen oder tatsächlichen Unterschiede bei der Wirkung von Immunglobulinen auf Kinder und Jugendliche im Vergleich zu Erwachsenen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der subkutanen Gabe von Cuvitru werden die maximalen Serumspiegel nach etwa 3 Tagen erreicht.

In einer klinischen Studie mit Cuvitru (n=48) erreichten die Studienteilnehmer über einen Zeitraum von 52 Wochen dauerhafte IgG-Talspiegel (Median 8,26 g/l), wenn Sie eine wöchentliche Durchschnittsdosis von 0,125 g/kg erhielten.

Die Ergebnisse der klinischen Studie mit Cuvitru zeigen, dass IgG-Talspiegel durch Dosen von 0,3 bis 1,0 g/kg Körpergewicht alle 4 Wochen aufrechterhalten werden können.

Die Pharmakokinetik von Cuvitru wurde in der Phase 3-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit an 31 Patienten mit primären Immundefekten im Alter von 12 Jahren und älter untersucht. Die Ergebnisse zur Pharmakokinetik sind in nachstehender Tabelle zusammengefasst.

Pharmakokinetische Parameter von Cuvitru	
Parameter	Cuvitru Median (95 %-Konfidenzintervall), N=31
AUC [g*Tage/l]	62,52 (57,16 bis 68,86)
AUC / (Dosis/Gewicht) [(g*Tage/l)/(g/kg)]	589,49 (448,40 bis 638,81)

Pharmakokinetische Parameter von Cuvitru	
Parameter	Cuvitru Median (95 %-Konfidenzintervall), N=31
Scheinbare Clearance [ml/kg/Tag]	1,70 (1,57 bis 2,23)
C _{max} [g/l]	9,80 (9,31 bis 10,62)
C _{min} [g/l]	8,04 (7,30 bis 8,99)
T _{max} [Stunden]	73,92 (69,82 bis 120,08)

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

Einmal wöchentlich, einmal alle zwei Wochen oder häufiger (2-7 Mal pro Woche)

Die pharmakokinetische (PK) Charakterisierung der Dosierung von Cuvitru für einmal alle zwei Wochen oder häufiger wurde anhand einer populationsbezogenen PK-Modellierung und -Simulation durchgeführt. Die Daten zur IgG-Konzentration im Serum bestanden aus 724 Proben von 32 verschiedenen Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit PID. Durch die PK-Modellierung und -Simulation wurde prognostiziert, dass die Gabe von Cuvitru alle zwei Wochen mit der doppelten Wochendosis in einem 2-Wochen-Intervall zu einer sich überschneidenden IgG-Exposition führt. Außerdem wurde durch die PK-Modellierung und -Simulation prognostiziert, dass für die identische Gesamtwochendosis an Cuvitru, die 2-7 Mal pro Woche (häufige Dosierung) verabreicht wurde, ebenfalls in einem 2-Wochen-Intervall zu einer sich überschneidenden IgG-Exposition führt.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine theoretischen oder tatsächlichen Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Immunglobulinen bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Immunglobuline sind normale Bestandteile des menschlichen Körpers.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität lassen die präklinischen Daten für Immunglobuline keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Cuvitru wurde lokal gut vertragen, wenn es Tieren subkutan verabreicht wurde. Tierexperimentelle Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und Reproduktionstoxizität sind aufgrund der Bildung von Antikörpern gegen heterologe Proteine und den daraus entstehenden Interferenzen nicht durchführbar.

Tierexperimentelle Langzeitstudien zur Einschätzung des kanzerogenen Potentials von Cuvitru oder seinen Auswirkungen auf die Fertilität wurden nicht durchgeführt. Für IGI 10 % wurde ein *in-vitro*-Mutagenitätstest durchgeführt, in dem keine Mutagenität nachgewiesen wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Die Verabreichung von Cuvitru zusammen mit anderen Arzneimitteln wird nicht empfohlen. Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Cuvitru darf nicht verdünnt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem Öffnen sofort verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5, 10, 20, 40 oder 50 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Typ I-Glas) mit Gummistopfen (Bromobutyl).

Packungsgrößen:

- 1, 10 oder 20 Durchstechflasche(n) mit 1 g normalem Immunglobulin vom Menschen in 5 ml Injektionslösung
- 1, 10, 20 oder 30 Durchstechflasche(n) mit 2 g normalem Immunglobulin vom Menschen in 10 ml Injektionslösung
- 1, 10, 20 oder 30 Durchstechflasche(n) mit 4 g normalem Immunglobulin vom Menschen in 20 ml Injektionslösung
- 1, 5, 10 oder 20 Durchstechflasche(n) mit 8 g normalem Immunglobulin vom Menschen in 40 ml Injektionslösung
- 1 Durchstechflasche mit 10 g normalem Immunglobulin vom Menschen in 50 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Falls das Produkt im Kühlschrank aufbewahrt wird, müssen die ungeöffneten Durchstechflaschen vor der Verwendung mindestens für 90 Minuten bei Raumtemperatur gelagert und während der Verabreichung auf Raumtemperatur gehalten werden. Keine Heizgeräte wie z. B. eine Mikrowelle verwenden.

Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, dürfen nicht verwendet werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr. 237025

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 7. Juli 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. Juli 2021

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten