



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cuvitru 200 mg/ml Injektionslösung zur subkutanen Anwendung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normales Immunglobulin vom Menschen (SClg)

1 ml enthält:

Normales Immunglobulin vom Menschen (Reinheit von mindestens 98 % IgG) 200 mg

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.

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

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

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

Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte):

IgG1 ≥ 56,9 %

IgG2 ≥ 26,6 %

IgG3 ≥ 3,4 %

IgG4 ≥ 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 schwachgelb oder leicht braun.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Indikationen zur subkutanen Anwendung (SClg)

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

- Primären Immunmangelsyndromen (PID) mit unzureichender Antikörperbildung (siehe Abschnitt 4.4);
- Sekundärem Immunmangel (SID) bei Patienten, die an schweren oder rezidivierenden Infektionen leiden, oder 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 sollte von einem in der Behandlung von Immundefekten er-

fahrenen Arzt begonnen und überwacht werden.

Dosierung

Dosis und Dosisregime hängen von der Indikation ab.

Das Produkt sollte subkutan verabreicht werden.

Bei der Substitutionstherapie sollte die Dosierung je nach pharmakokinetischem und klinischem Ansprechen auf die Therapie individuell an jeden Patienten angepasst werden. Die vom Körpergewicht abhängige Dosis muss möglicherweise bei unter- oder übergewichtigen Patienten angepasst werden. Die nachstehenden Dosisangaben können als Richtlinie herangezogen werden.

Substitutionstherapie bei primären Immunmangelsyndromen (wie unter 4.1 definiert)

Mit dem Dosisregime sollte ein IgG-Talspiegel (gemessen vor der nächsten Infusion) von mindestens 5 bis 6 g/l erreicht werden. Ziel ist ein IgG-Serumspiegel, der im Referenzintervall für das Alter liegt. Eine Initialdosis von mindestens 0,2 bis 0,5 g/kg (1 bis 2,5 ml/kg) Körpergewicht kann erforderlich sein. Diese muss möglicherweise über verschiedene Tage aufgeteilt werden, mit einer maximalen Tagesdosis von 0,1 bis 0,15 g/kg. Nachdem eine Gleichgewichtskonzentration beim IgG-Spiegel erreicht ist, werden wiederholte Erhaltungsdosen verabreicht, um eine Gesamtmonatsdosis von 0,3 bis 1,0 g/kg zu erzielen (weitere Details dazu finden Sie in Abschnitt 5.2). Es kann erforderlich sein, jede Einzeldosis an einer anderen Stelle des Körpers zu injizieren.

Der Talspiegel sollte in Verbindung mit der Inzidenz einer Infektion gemessen und beurteilt werden. Um die Infektionsrate zu senken, kann ggf. eine Dosiserhöhung zur Anhebung des Talspiegels erforderlich sein.

Substitutionstherapie bei sekundärem Immunmangel (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 sollte in Verbindung mit der Inzidenz einer Infektion gemessen und beurteilt werden. Die Dosis sollte 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 für Kinder und Jugendliche (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 zwei 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 Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Anleitung von Patienten in häuslicher Behandlung erfahren ist. Es können Infusionspumpen verwendet werden, die für die subkutane Verabreichung von Immunglobulinen geeignet sind, oder es kann eine manuelle Verabreichung mithilfe einer Spritze erfolgen, die für die subkutane Verabreichung von Immunglobulinen geeignet ist. Der Patient oder sein Betreuer muss in der Anwendung einer Spritzenpumpe (geräteunterstützt) 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 mit folgenden Methoden infundiert werden:

- mithilfe eines Infusionsgeräts oder
- durch manuelle Verabreichung mit einer Spritze.

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

Gerätegestützte Infusion:

Die empfohlene Anfangsgeschwindigkeit für die Verabreichung beträgt 10 ml/h pro Infusionsstelle. Bei guter Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.4) kann die Infusionsrate bei den ersten zwei Infusionen in Abstän-

den von mindestens 10 Minuten auf maximal 20 ml/h pro Infusionsstelle gesteigert werden. Bei den nachfolgenden Infusionen kann die Infusionsrate 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 auf Wunsch des Patienten aufgeteilt werden. Die Anzahl an Infusionsstellen ist nicht begrenzt.

Infusion bei manueller Verabreichung:

Cuvitru kann mit einer Spritze an einer einzigen Infusionsstelle verabreicht werden. Ist eine Verabreichung an zusätzlichen Stellen erforderlich, sollte eine neue sterile Injektionskanüle verwendet werden.

Die vorgeschlagene maximale Infusionsrate beträgt ca. 1–2 ml/min.

Die Verabreichungsrate sollte an die lokale Verträglichkeit des einzelnen Patienten angepasst werden; dies kann von der Stelle der jeweiligen subkutanen Infusion und der Menge des subkutanen Gewebes des jeweiligen Patienten an der betroffenen Stelle abhängen.

Die Menge an Arzneimittel, die an einer bestimmten Stelle infundiert wird, variiert. Bei Säuglingen und Kindern kann die Infusionsstelle alle 5–15 ml gewechselt werden. Bei Erwachsenen können Dosen über 30 ml auf Wunsch 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). Schwere IgA-Mangel und eine Vorgeschichte von Überempfindlichkeit bei der Behandlung mit Immunglobulinen vom Menschen.

Cuvitru darf auf keinen Fall intravaskulär oder intramuskulär verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten Name und Chargennummer des verabreichten Arzneimittels eindeutig festgehalten werden.

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

Die in Abschnitt 4.2 empfohlene Infusionsrate 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 zwei 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 lassen sich häufig vermeiden, wenn:

- das Produkt bei der ersten Injektion langsam verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.2)
- sichergestellt wird, dass die Patienten während der gesamten Infusionsdauer sorgfältig auf eventuell auftretende Symptome überwacht werden. Insbesondere Patienten, die normales Immunglobulin vom Menschen zum ersten Mal erhalten, die von einem anderen Produkt umgestellt werden oder bei denen seit der letzten Infusion ein längerer Zeitraum vergangen ist, sollten 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 Falle einer Nebenwirkung muss entweder die Infusionsrate gesenkt oder die Infusion abgebrochen werden. Bei Verdacht einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion oder auf anaphylaktoide Reaktionen muss die Injektion sofort abgebrochen werden. Die erforderliche Behandlung hängt von der Art und Schwere der Nebenwirkung ab. Im Falle eines Schocks ist eine Schocktherapie nach aktuellem medizinischem Standard durchzuführen.

Die Anzahl und der Schweregrad von unerwünschten Ereignissen kann zunehmen, wenn Patienten mit der manuellen Verabreichung beginnen. Daher sollten Patienten, für die eine manuelle Verabreichung in Betracht gezogen wird, medizinisch stabil und in Bezug auf die Erkennung und die zu ergreifenden Maßnahmen im Falle von schweren Nebenwirkungen angemessen geschult sein.

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, sollten 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 erworbenen oder angeborenen thrombophilen Erkrankungen, Patienten mit verlängerten Perioden der Immobilisierung, Patienten mit schwerer Hypovolämie und Patienten mit Erkrankungen mit erhöhter Viskosität des Blutes). Die Patienten sollten über die ersten Symptome von thromboembolischen Ereignissen, einschließlich Kurzatmigkeit, Schmerzen und Schwellung einer Gliedmaße, fokale neurologische Störungen und Brustschmerz, aufgeklärt 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 sollten auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose hin überwacht und die Blutviskosität sollte 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 Tubulonekrose, 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 Meningitisches Syndrom (AMS)

Zu Immunglobulinbehandlungen, einschließlich Cuvitru, liegen Berichte über das Auftreten von Aseptischem Meningitischem Syndrom (AMS) 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 Serie der Granulozyten, und zeigen erhöhte Proteinspiegel von bis zu mehreren Hundert mg/dl.

Die Patienten sollten über die anfänglichen Symptome, beispielsweise schwere Kopfschmerzen, Nackensteifheit, 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 zur 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 es zu einem vorübergehenden Anstieg verschiedener passiv übertragener Antikörper im Blut des Patienten kommen. Dies kann bei serologischen Untersuchungen, beispielsweise auf Hepatitis A, Hepatitis B, Masern und Windpocken, zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozytenantigene (etwa A, B oder 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 zu falsch-positiven Testergebnissen bei Untersuchungen führen, bei denen das Vorliegen von Beta-D-Glucanen zur Diagnose von Pilzinfektionen festgestellt werden soll. Dies kann noch Wochen nach der Infusion des Produkts andauern.

Übertragbare Erreger

Zu den Standardmaßnahmen zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Blutplasma hergestellt werden, gehören die selektive Auswahl der Spender, das Screening von Einzelspenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie wirksame Schritte zur Inaktivierung/Abtrennung von Viren im Herstellungsverfahren. Dennoch kann bei der Verabreichung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma die Übertragung von Krankheitserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bislang unbekannt oder neu auftretende Viren und andere Pathogene.

Die oben erwähnten Maßnahmen gelten als wirksam gegen umhüllte Viren wie das humane Immundefizienz-Virus (HIV), das Hepatitis B-Virus (HBV) und das Hepatitis C-Virus (HCV) sowie gegen nicht-umhüllte Viren wie das Hepatitis A-Virus (HAV) und das Parvovirus B19.

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

Es wird dringend empfohlen, jedes Mal, wenn Cuvitru einem Patienten verabreicht wird, den Namen und die Chargennummer des Arzneimittels aufzuzeichnen, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu garantieren.

Kinder und Jugendliche

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Impfstoffe mit abgeschwächten Lebendviren

Die Immunglobulingabe kann die Wirksamkeit von Impfstoffen mit abgeschwächten Lebendviren (etwa von Impfstoffen gegen Masern, Röteln, Mumps und Windpocken) für einen Zeitraum von 6 Wochen bis zu 3 Monaten beeinträchtigen. Nach der Verabreichung von Cuvitru und der Impfung mit einem Impfstoff, der abgeschwächte Lebendviren enthält, sollten 3 Monate verstreichen. Im Fall der Masernimpfung kann die Beeinträchtigung bis zu 1 Jahr lang anhalten. Bei Patienten, die sich einer Masernimpfung unterzogen haben, sollte daher der Antikörperstatus überprüft werden.

Kinder und Jugendliche

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Ärzte müssen das mögliche Risiko 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 Prüfungen untersucht; deshalb sollte es Schwangeren und stillenden Müttern nur mit Vorsicht verabreicht werden. Es wurde gezeigt, dass Ig-Produkte die Plazenta passieren, mit zunehmendem Maß während des dritten Trimesters. Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen deutet darauf hin, dass keine schädlichen Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft, den Fötus 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

Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen deutet darauf hin, dass bei der Anwendung 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 können durch manche Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Cuvitru auftreten können, beeinträchtigt werden. Patienten, bei denen es während der Behandlung zu Nebenwirkungen kommt, sollten warten, bis diese wieder abgeklungen sind, bevor Sie am Verkehr teilnehmen 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 moderate Rückenschmerzen auftreten.

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

Lokale Reaktionen an der Infusionsstelle: Schwellung, Wundgefühl, Rötung, Induration, lokale Wärme, lokaler Schmerz, Juckreiz, blaue Flecken und Ausschlag, können häufig auftreten.

Sicherheitsinformationen in Bezug auf übertragbare Erreger siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Cuvitru bei subkutaner Verabreichung 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 nachstehender Tabelle sind die Nebenwirkungen nach der MedDRA-Systemorganklasse (SOC und bevorzugten Bezeichnungen) zusammengefasst. Die Häufigkeiten wurden nach den folgenden Kriterien ermittelt: 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 werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Häufigkeit der Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Cuvitru

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

Tabelle 2: Nebenwirkungen nach der Markteinführung

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden bei der Verwendung eines anderen Immunglobulinproduktes zur subkutanen Anwendung nach der Marktzulassung beobachtet und berichtet: Parästhesie, Tremor, Tachykardie, Dyspnoe, Laryngospasmus und Brustbeschwerden.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil für Kinder und Jugendliche entspricht dem für erwachsene 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-Verhältnis-



Tabelle 1

| Häufigkeiten der Nebenwirkungen in klinischen Studien mit CUVITRU | | | |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------|
| Systemorganklassen (SOC) gemäß MedDRA-Datenbank | Nebenwirkung | Häufigkeit je Studienteilnehmer ^a | Häufigkeit je 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 GASTRO-INTESTINALTRAKTS | Diarrhoe | Sehr häufig | Häufig |
| | Übelkeit | Sehr häufig | Gelegentlich |
| | Schmerzen im Unterbauch | Gelegentlich | Selten |
| | Abdominalschmerz | Häufig | Gelegentlich |
| ERKRANKUNGEN DER HAUT UND DES UNTERHAUTZELLGEWEBES | Pruritus | Häufig | Selten |
| | Urtikaria | Häufig | Selten |
| ERKRANKUNGEN DER SKELETT-MUSKULATUR, DES BINDEGEWEBES UND DER KNOCHEN | Myalgie | Häufig | Gelegentlich |
| ALLGEMEINE ERKRANKUNGEN UND BESCHWERDEN AM VERABREICHUNGSSORT | Lokale Reaktion | Sehr häufig | Häufig |
| | • 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 |
| | Ermüdung | 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 | | |
|-------------------------------------------------|-----------------------|---------------|
| Systemorganklassen (SOC) gemäß MedDRA-Datenbank | Nebenwirkung | Häufigkeit |
| INFEKTIONEN UND PARASITÄRE ERKRANKUNGEN | Aseptische Meningitis | Nicht bekannt |

ses 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 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu den Folgen einer Überdosierung liegen keine Informationen vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsere und Immunglobuline: Normale Immunglobuline vom Menschen für extravaskuläre Verabreichung, ATC-Code: J06BA01

Wirkungsmechanismus

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. Die Gabe angemessener Dosen dieses Arzneimittels kann zu einer Normalisierung pathologisch verminderter Immunglobulin G-Spiegel beitragen.

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*Tagel/l] | 62,52 (57,16 bis 68,86) |
| AUC/(Dosis/Gewicht) [(g*Tagel/l)/(g/kg)] | 589,49 (448,40 bis 638,81) |
| 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 – im Vergleich mit der wöchentlichen Gabe – 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, das 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.

Die präklinischen Daten von Immunglobulinen basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Cuvitru wurde lokal gut vertragen, wenn es Tieren subkutan verabreicht wurde. Tierexperimentelle Studien zur wiederholten Applikation hinsichtlich Toxizität und Reproduktionstoxizität sind wegen 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 unverzüglich verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Das Produkt 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 je 1 g normalem Immunglobulin vom Menschen in 5 ml Injektionslösung
1, 10, 20 oder 30 Durchstechflasche(n) mit je 2 g normalem Immunglobulin vom Menschen in 10 ml Injektionslösung

1, 10, 20 oder 30 Durchstechflasche(n) mit je 4 g normalem Immunglobulin vom Menschen in 20 ml Injektionslösung

1, 5, 10 oder 20 Durchstechflasche(n) mit je 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 Zimmertemperatur gelagert und während der Verabreichung auf Zimmertemperatur 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

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Straße 2
78467 Konstanz
Tel.: +49 (0) 800 8253325
Fax: +49 (0) 800 8253329
E-Mail: medinfoEMEA@takeda.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

PEI.H.11795.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. Juli 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. August 2021

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

11. HERKUNFTSLÄNDER DER ZUR PRODUKTION VERWENDETEN PLASMEN

Deutschland, Estland, Finnland, Italien, Kanada, Lettland, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, Schweiz, Slowakei, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika

12. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt