

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cutaquig, 165 mg/ml, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normales Immunglobulin vom Menschen (SCIg)

Ein ml enthält:

Normales Immunglobulin vom Menschen.....165 mg
(Reinheit von mindestens 95 % IgG)

Jede Durchstechflasche mit 6 ml enthält: 1 g normales Immunglobulin vom Menschen.

Jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält: 1,65 g normales Immunglobulin vom Menschen.

Jede Durchstechflasche mit 12 ml enthält: 2 g normales Immunglobulin vom Menschen.
Jede Durchstechflasche mit 20 ml enthält: 3,3 g normales Immunglobulin vom Menschen.

Jede Durchstechflasche mit 24 ml enthält: 4 g normales Immunglobulin vom Menschen.
Jede Durchstechflasche mit 48 ml enthält: 8 g normales Immunglobulin vom Menschen.

Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte):

IgG₁ 71 %
IgG₂ 25 %
IgG₃ 3 %
IgG₄ 2 %

Der IgA-Gehalt beträgt maximal 300 Mikrogramm/ml.

Hergestellt aus dem Plasma menschlicher Spender.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 33,1 mg Natrium pro Durchstechflasche mit 48 ml und 13,8 mg pro Durchstechflasche mit 20 ml, siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Die flüssige Zubereitung ist klar und farblos. Während der Aufbewahrung kann die Flüssigkeit leicht opaleszierend und blassgelb werden.

Die Osmolalität der flüssigen Zubereitung beträgt 310 bis 380 mosmol/kg.

Der pH-Wert der Lösung liegt bei 5,0–5,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- primären Immundefizienzkrankheiten (PID) mit eingeschränkter Antikörperbildung (siehe Abschnitt 4.4).
- sekundären Immundefizienzkrankheiten (SID) bei Patienten, die an schweren oder rezidivierenden Infektionen leiden, bei denen eine antimikrobielle Therapie unwirksam ist und die entweder ein nachgewiesenes Versagen spezifischer Antikörper (PSAF)* oder IgG-Serum-Spiegel von < 4 g/l aufweisen.

* PSAF = Nichterreichen eines mindestens zweifachen Anstiegs des IgG-Antikörpertiters für Impfstoffe mit Pneumokokken-Polysacchariden und Polypeptid-Antigenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Substitutionstherapie muss unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Immundefekten eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die Dosis und das Dosierungsschema sind von der Indikation abhängig.

Substitutionstherapie

Das Arzneimittel ist subkutan zu verabreichen.

Bei der Substitutionstherapie muss die Dosis gegebenenfalls individuell für jeden Patienten in Abhängigkeit von den pharmakokinetischen Parametern und dem klinischen Ansprechen angepasst werden. Cutaquig kann in regelmäßigen Intervallen von täglich bis alle zwei Wochen verabreicht werden. Die folgenden Dosierungsschemata dienen als Richtlinie.

Substitutionstherapie bei primären Immundefizienzkrankheiten (PID) (wie in Abschnitt 4.1 definiert)

Das Dosierungsschema sollte zu einem IgG-Talspiegel (gemessen vor der nächsten Injektion) von mindestens 5 bis 6 g/l führen und ein Serum-IgG innerhalb des Referenzintervalls der jeweiligen Altersgruppe anstreben. Eine Initialdosis von mindestens 0,2 bis 0,5 g/kg (1,2 bis 3,0 ml/kg) Körpergewicht (KG) kann erforderlich sein. Diese kann über mehrere Tage bei einer maximalen Tagesdosis von 0,1 bis 0,15 g/kg KG aufgeteilt werden.

Nach Erreichen des IgG-Spiegels im Steady State werden Erhaltungsdosen in wiederholten Intervallen verabreicht, um eine kumulative monatliche Dosis im Bereich von 0,4–0,8 g/kg KG (2,4 bis 4,8 ml/kg KG) zu erzielen. Für jede Einzeldosis muss möglicherweise die Injektionsstelle gewechselt werden.

Die Talspiegel sollten bestimmt und in Zusammenhang mit der Infektionshäufigkeit beurteilt werden. Um die Infektionsrate zu reduzieren, kann es erforderlich sein, die Dosis zu erhöhen und einen höheren Talspiegel anzustreben.

Substitutionstherapie bei sekundären Immundefizienzkrankheiten (wie in Abschnitt 4.1 definiert)

Empfohlen wird diejenige (Einzel-)Dosis, durch die nach Verabreichung bei wiederholten Intervallen (etwa einmal pro Woche) eine kumulative monatliche Dosis im Bereich von 0,2–0,4 g/kg (1,2–2,4 ml/kg) erreicht wird. Für jede Einzeldosis muss möglicherweise die Injektionsstelle gewechselt werden.

Die IgG-Talspiegel sollten bestimmt und in Zusammenhang mit der Infektionshäufigkeit beurteilt werden. Die Dosis sollte nach Bedarf angepasst werden, um optimalen Schutz gegen Infektionen zu bieten. Bei Patienten mit persistierenden Infektionen kann eine Dosissteigerung erforderlich sein. Bleibt ein Patient infektionsfrei, kann eine Dosisreduktion erwogen werden.

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

Da sich die Dosis nach dem Körpergewicht richtet und an den klinischen Verlauf der oben genannten Erkrankungen angepasst wird, ist die Dosis bei älteren Patienten nicht anders als die bei 18- bis 65-jährigen Patienten. In den klinischen Studien wurde Cutaquig bei 17 Patienten im Alter von über 65 Jahren untersucht. Es waren keine spezifischen Dosen erforderlich, um die gewünschten IgG-Serumspiegel zu erreichen.

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung.

Die subkutane Injektion für die Behandlung zu Hause ist von medizinischem Fachpersonal einzuleiten und zu überwachen, das in der Anleitung von Patienten zur häuslichen Behandlung erfahren ist. Der Patient und/oder seine Betreuungsperson müssen in die Injektionstechnik, ggf. in den Gebrauch eines Injektionsgerätes, der aseptischen Handhabung, dem Führen eines Behandlungstagebuchs sowie in der Erkennung schwerer Nebenwirkungen und dem Ergreifen entsprechender Maßnahmen unterwiesen werden.

Cutaquig kann an Stellen wie Bauch, Oberschenkel, Oberarm und laterale Hüfte injiziert werden.

Injektionsrate

Die Anpassung der Injektionsrate und des Injektionsvolumens pro Stelle basiert auf der Verträglichkeit für den Patienten.

Bei Patienten, die noch keine SCIg-Therapie erhalten haben, wird eine anfängliche Injektionsrate von 15 ml/Stunde/Injektionsstelle empfohlen. Bei Patienten, die bereits mit SCIg behandelt und auf Cutaquig umgestellt werden, wird empfohlen, die bisher verwendeten Infusionsraten für die ersten Infusionen zu verwenden. Die Injektionsrate kann bei guter Verträglichkeit bei anschließenden Injektionen (siehe Abschnitt 4.4) bei Erwachsenen (≥ 40 kg) schrittweise um etwa 10 ml/Stunde/Injektionsstelle alle 2–4 Wochen und bei pädiatrischen Patienten (< 40 kg) bis zu 10 ml/Stunde/Injektionsstelle alle 4 Wochen erhöht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Sofern der Patient die anfänglichen Injektionen bei voller Dosis pro Injektionsstelle und maximaler Injektionsrate verträgt, kann anschließend eine Erhöhung der Injektionsrate erwogen werden, bis eine maximale Injektionsrate von 67,5 ml/h/Injektionsstelle bei Erwachsenen und 25 ml/h/Injektionsstelle bei Kindern erreicht ist (siehe Abschnitt 5.1).

Es kann mehr als ein Injektionsgerät gleichzeitig genutzt werden.

Injektionsvolumen pro Stelle

Die Produktmenge, die an einer bestimmten Stelle infundiert wird, variiert. Bei Säuglingen

und Kindern kann die Injektionsstelle alle 5–15 ml gewechselt werden. Bei Erwachsenen können Dosen von über 30 ml je nach Patientenpräferenz geteilt werden. Die Anzahl der Injektionsstellen ist nicht begrenzt. Der Abstand zwischen den Injektionsstellen sollte mindestens 5 cm betragen.

4.3 Gegenanzeigen

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

Es darf im Falle einer schweren Thrombozytopenie und anderer Störungen der Hämostase auch nicht intramuskulär verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Cutaquig den Namen und die Chargennummer des Produkts zu dokumentieren, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Produktcharge herstellen zu können.

Dieses Arzneimittel enthält maximal 90 mg Maltose pro ml als sonstigen Bestandteil. Die Maltose-Interferenz in Blutzuckermessungen kann zu fälschlich erhöhten Glucosewerten und infolgedessen zu einer unangemessenen Verabreichung von Insulin führen, die wiederum zu einer lebensbedrohlichen oder sogar tödlichen Hypoglykämie führen kann. Zudem können Fälle einer echten Hypoglykämie unbehandelt bleiben, wenn der hypoglykämische Zustand durch fälschlich erhöhte Glucosewerte maskiert wird (siehe Abschnitt 4.5). Hinsichtlich akuten Nierenversagens siehe weiter unten.

Cutaquig ist nur zur subkutanen Anwendung bestimmt. Falls Cutaquig versehentlich in ein Blutgefäß appliziert wird, können Patienten einen Schock entwickeln.

Die in Abschnitt 4.2 empfohlene Injektionsrate muss genau eingehalten werden. Die Patienten müssen während der gesamten Injektionsdauer engmaschig überwacht und sorgfältig hinsichtlich des Auftretens von Symptomen beobachtet werden.

Bestimmte Nebenwirkungen können häufiger bei Patienten auftreten, die normales Immunglobulin vom Menschen zum ersten Mal erhalten, oder in seltenen Fällen, wenn das Präparat mit normalem Immunglobulin vom Menschen gewechselt wird oder die vorherige Injektion lange Zeit zurückliegt.

Mögliche Komplikationen lassen sich häufig durch Folgendes vermeiden:

- Das Präparat anfänglich langsam injizieren (siehe Abschnitt 4.2).
- Sicherstellen, dass die Patienten während der gesamten Injektionsdauer sorgfältig auf das Auftreten von Symptomen überwacht werden. Insbesondere Patienten, die noch kein normales Immunglobulin vom Menschen erhalten haben, sowie Patienten, die auf ein anderes Immunglobulinpräparat umgestellt wurden oder deren vorangegangene Injektion lange Zeit zurückliegt, sollten während der ersten Injektion und der ersten Stunde danach

überwacht werden, um mögliche Nebenwirkungen festzustellen.

Alle anderen Patienten sollten nach der Verabreichung mindestens 20 Minuten lang beobachtet werden.

Im Falle einer Nebenwirkung muss entweder die Injektionsrate reduziert oder die Injektion beendet werden. Bei Verdacht auf eine allergische oder anaphylaktische Reaktion ist die Injektion sofort abzubrechen. Die erforderliche Behandlung hängt von Art und Schweregrad der Nebenwirkung ab.

Bei einem Schock sind die medizinischen Standardmaßnahmen für eine Schockbehandlung anzuwenden.

Überempfindlichkeit

Echte allergische Reaktionen sind selten. Sie können insbesondere bei Patienten mit Anti-IgA-Antikörpern auftreten, die daher mit besonderer Vorsicht behandelt werden sollten. Patienten mit Anti-IgA-Antikörpern, bei denen die Behandlung mit subkutanen IgG-Präparaten die einzige Möglichkeit ist, sollten nur unter enger ärztlicher Überwachung mit Cutaquig behandelt werden.

Selten kann normales Immunglobulin vom Menschen einen Blutdruckabfall mit anaphylaktischer Reaktion auslösen, selbst bei Patienten, die eine frühere Behandlung mit normalem Immunglobulin vom Menschen vertragen haben.

Thromboembolie

Patienten sollten vor der Anwendung von Immunglobulinen ausreichend hydriert sein. Mit der Anwendung von Immunglobulinen wurden arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, tiefer Venenthrombose und Lungenembolie in Verbindung gebracht. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse (wie zum Beispiel fortgeschrittenes Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus und Gefäßerkrankungen oder thrombotische Episoden in der Anamnese, erworbene oder hereditäre Thrombophilie, bei anhaltenden Immobilitätsphasen, schwere Hypovolämie, Erkrankungen, die die Blutviskosität erhöhen).

Die Patienten sollten über erste Anzeichen thromboembolischer Ereignisse einschließlich Kurzatmigkeit, Schmerzen und Schwellung einer Extremität, fokaler neurologischer Ausfälle sowie Schmerzen im Brustraum informiert und dazu angehalten werden, sich beim Einsetzen derartiger Symptome umgehend an ihren Arzt zu wenden.

Aseptisches Meningitisyndrom (AMS)

In Zusammenhang mit der subkutanen Immunglobulinbehandlung wurde über das Auftreten des aseptischen Meningitisyndroms berichtet; die Symptome setzen in der Regel mehrere Stunden bis 2 Tage nach der Behandlung ein. Ein Absetzen der Immunglobulinbehandlung kann innerhalb einiger Tage zum Abklingen der AMS ohne Folgeschäden führen.

Die Patienten sollten über die ersten Anzeichen informiert werden, die starke Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Benommenheit, Fieber, Photophobie, Übelkeit und Erbrechen umfassen.

Nierenfunktionsstörung/Nierenversagen

Bei Patienten, die eine Immunglobulinbehandlung und insbesondere Saccharosehaltige Präparate erhielten, wurde über schwere renale Nebenwirkungen berichtet (Cutaquig enthält keine Saccharose). Zu diesen gehören akutes Nierenversagen, akute Tubulusnekrose, proximale tubuläre Nephropathie und osmotische Nephrose. Zu den Faktoren, die das Risiko renaler Komplikationen erhöhen, zählen unter anderem vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypovolämie, Begleittherapie mit nephrotoxischen Arzneimitteln, Alter über 65 Jahre, Sepsis, Hyperviskosität und Paraproteinämie.

Hämolyse

IgG-Produkte können Blutgruppenantikörper enthalten, die als Hämolysine wirken und eine In-vivo-Beschichtung der roten Blutkörperchen mit Immunglobulin bewirken, wodurch eine positive direkte Antiglobulinreaktion (Coombs-Test) und selten eine Hämolyse hervorgerufen wird. Patienten, die Immunglobulinprodukte erhalten, sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hämolyse überwacht werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 33,1 mg Natrium pro Durchstechflasche mit 48 ml und 13,8 mg pro Durchstechflasche mit 20 ml, entsprechend 1,7 % bzw. 0,7 % der von der WHO empfohlenen maximalen Tageszufuhr von 2 g Natrium für einen Erwachsenen.

Auswirkungen auf serologische Untersuchungen

Nach der Injektion von Immunglobulinen kann der vorübergehende Anstieg verschiedener passiv übertragener Antikörper im Blut des Patienten bei serologischen Untersuchungen zu irreführenden positiven Ergebnissen führen.

Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozyten-Antigene, z. B. A, B und D, kann einige serologische Tests auf Erythrozyten-Antikörper, zum Beispiel den direkten Antiglobulintest (DAT, direkter Coombs-Test) verfälschen.

Übertragbare Krankheitserreger

Standardmaßnahmen zur Prävention von Infektionen, die im Rahmen der Anwendung von aus Blut oder Plasma vom Menschen hergestellten Arzneimitteln auftreten können, umfassen die Spenderauswahl, die Testung jeder einzelnen Spende und jedes Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie die Einbeziehung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Eliminierung von Viren. Trotz dieser Maßnahmen kann bei Verabreichung von Arzneimitteln, die aus Blut oder Plasma vom Menschen hergestellt werden, die Möglichkeit der Übertragung von Krankheitserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für unbekannte oder neu auftretende Viren und andere Pathogene.

Die getroffenen Maßnahmen gelten für umhüllte Viren wie zum Beispiel humanes Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV) als wirksam.

Die getroffenen Maßnahmen können bei nicht umhüllten Viren wie zum Beispiel Hepatitis-A-Virus (HAV) und Parvovirus B19 von begrenztem Nutzen sein.

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.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene, Kinder und Jugendliche.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Virale Lebendimpfstoffe

Die Verabreichung von Immunglobulin kann für eine Dauer von mindestens 6 Wochen und bis zu 3 Monaten die Wirksamkeit von viralen Lebendimpfstoffen wie beispielsweise gegen Masern, Röteln, Mumps und Varizellen beeinträchtigen. Nach Verabreichung dieses Arzneimittels ist vor der Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen ein Abstand von 3 Monaten einzuhalten. Bei einer Masernimpfung kann diese Beeinträchtigung bis zu 1 Jahr anhalten.

Deshalb sollten Patienten, die gegen Masern geimpft wurden, ihren Antikörperstatus überprüfen lassen.

Blutzuckeruntersuchung

Cutaquig enthält Maltose, die von bestimmten Arten von Blutzuckertestsystemen als Glucose fehlinterpretiert werden kann. Um fälschlicherweise erhöhte Glucosewerte zu vermeiden, sollten zur Bestimmung oder Überwachung der Blutzuckerspiegel bei Patienten mit Diabetes nur glucosespezifische Testsysteme verwendet werden.

Kinder und Jugendliche

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da die Sicherheit dieses Arzneimittels bei Anwendung während der Schwangerschaft nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht wurde, sollte es schwangeren Frauen und stillenden Müttern nur mit Vorsicht verabreicht werden. Es wurde nachgewiesen, dass Immunglobulinpräparate die Plazentaschranke vor allem während des dritten Trimesters überqueren. 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 werden in die Muttermilch ausgeschieden und können zum Schutz des Neugeborenen vor Pathogenen beitragen, die über die Schleimhäute eindringen.

Fertilität

Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen deutet 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 können durch einige mit Cutaquig assoziierte Nebenwirkungen beeinträchtigt werden. Patienten, bei denen während der Behandlung Nebenwirkungen auftreten, sollten erst wieder ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, wenn diese abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Gelegentlich können Nebenwirkungen wie Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindel, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Arthralgie, niedriger Blutdruck und mäßige Schmerzen im unteren Rücken auftreten.

Selten können normale Immunglobuline vom Menschen einen plötzlichen Blutdruckabfall und in Einzelfällen einen anaphylaktischen Schock auslösen, selbst wenn der Patient keine Überempfindlichkeit gegen eine frühere Verabreichung gezeigt hat.

Lokale Reaktionen an den Injektionsstellen: Häufig können Schwellung, Schmerzen, Rötung, Verhärtung, lokale Erwärmung, Juckreiz, Hämatome und Hautausschlag auftreten. Die Häufigkeit dieser Reaktionen nimmt normalerweise unter der laufenden Behandlung ab.

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Daten zur klinischen Sicherheit von Cutaquig bei Patienten mit PID basieren auf der offenen, einarmigen, prospektiven, multizentrischen Phase-III-Zulassungsstudie (n = 75, 4.462 Injektionen), der prospektiven, offenen, einarmigen, multizentrischen Phase-III-Verlängerungsstudie (n = 27, 2.777 Injektionen) und der offenen, dreiarmigen, multizentrischen Phase-III-Studie (n = 64, 1.338 Injektionen).

Die nachfolgende Tabelle entspricht der MedDRA-Systemorganklassifikation (SOC und bevorzugter Begriff).

Bei den Häufigkeitsangaben pro Patient wurden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 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 aufgelistet.

Häufigkeit der Nebenwirkungen pro Patient und Injektion in den klinischen Studien mit Cutaquig:

Siehe Tabelle

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung nach der Zulassung von Cutaquig festgestellt. Da diese Nebenwirkungen freiwillig von einer Population unbekannter Größe berichtet werden, ist es nicht immer möglich, ihre Häufigkeit zuverlässig einzuschätzen oder den Zusam-

Systemorganklasse (SOC) gemäß MedDRA-Datenbank	Nebenwirkung	Häufigkeit/ Injektion	Häufigkeit/ Patient
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Schwindelgefühl	Gelegentlich Selten	Häufig Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Abdominale Distension Abdominalschmerzen Erbrechen Breachreiz	Gelegentlich Selten Selten Selten Selten	Häufig Häufig Häufig Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	Hypertransaminasämie	Selten	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag Hautreaktion	Selten Selten	Gelegentlich Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie Arthralgie	Selten Selten	Häufig Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle Pyrexie Schüttelfrost Ermüdung Brustkorbbeschwerden Grippeähnliche Erkrankung Unwohlsein Schmerz	Sehr häufig Selten Selten Gelegentlich Selten Selten Selten	Sehr häufig Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich
Untersuchungen	Auftreten von freiem Hämoglobin Positiver Coombs-Test Haptoglobin erniedrigt Hämoglobin erhöht Kreatinin im Blut erhöht	Selten Selten Selten Selten	Häufig Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich

menhang mit der Arzneimittelexposition zu bestimmen.

Diese Liste enthält keine Reaktionen, die bereits in den klinischen Studien zu Cutaquig berichtet wurden:

Siehe Tabelle unten

Die folgenden, zusätzlichen Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von subkutanen Immunglobulinpräparaten nach der Marktzulassung festgestellt: Gesichtssödem, Tremor, Blässe, Bronchospasmus, Dyspnoe, Husten, Durchfall, Flushing, Hitzegefühl, Frösteln, Asthenie, Schmerzen an der Injektionsstelle, Engegefühl im Hals, aseptische Meningitis.

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen sind voraussichtlich die gleichen 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 über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Folgen einer Überdosierung sind nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsensibilisierendes Immunglobulin: normale Immunglobuline vom Menschen zur extravasalen Anwendung, ATC-Code: J06BA01.

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

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält die in der gesunden Bevölkerung

vorkommenden IgG-Antikörper. Es wird üblicherweise aus gepooltem Plasma von mindestens 1.000 Spendern hergestellt. Die Verteilung der Immunglobulin-G-Subklassen entspricht nahezu der von nativem Humanplasma. Ausreichende Dosen dieses Arzneimittels können abnorm niedrige Immunglobulin-G-Spiegel wieder in den Normbereich anheben.

In einer klinischen Studie wurden insgesamt 75 Patienten (37 Erwachsene, 12 junge Kinder ≥ 2 und < 6], 14 ältere Kinder ≥ 6 und < 12], 12 Jugendliche ≥ 12 und < 17) mit primärer Immundefizienz bis zu 64 Wochen lang mit Cutaquig behandelt.

Die jede Woche verabreichte mittlere Dosis pro Patient betrug 0,187 g/kg bei erwachsenen Patienten, 0,150 g/kg bei kleinen Kindern, 0,164 g/kg bei älteren Kindern und 0,170 g/kg bei Jugendlichen. Insgesamt erhielten die Patienten 4.462 wöchentliche Cutaquig-Injektionen.

Weder während der Wash-in-/Wash-out-Phase noch während der Wirksamkeitsphase wurde bei den Patienten, die Cutaquig erhielten, über schwere bakterielle Infektionen berichtet.

Cutaquig wurde bei 38 pädiatrischen Patienten (26 Kindern [zwischen 2 und < 12 Jahren] und 12 Jugendlichen [zwischen 12 und < 16 Jahren]) mit primärer Immundefizienz untersucht. Es waren keine pädiatrispezifischen Dosen erforderlich, um die gewünschten IgG-Serumspiegel zu erreichen.

Die Verlängerungsstudie war eine prospektive, offene, einarmige, multizentrische Phase-III-Nachbeobachtungsstudie zur Sicherheit, in die 27 Patienten (17 Erwachsene, 2 junge Kinder ≥ 2 und < 6], 4 ältere Kinder ≥ 6 und < 12], 4 Jugendliche ≥ 12 und < 17) mit primärer Immundefizienz aufgenommen wurden. Zu den 21 Patienten aus der Zulassungsstudie wurden zusätzlich 6 neue Patienten aufgenommen. Die zuvor in die Zulassungsstudie aufgenommenen Patienten wurden bis zu 4,5 Jahre und die neu aufgenommenen Patienten 12 Monate lang beobachtet. Cutaquig wurde bei 25 Patienten wöchentlich und bei zwei Patienten alle zwei Wochen verabreicht. Die durchschnittlich tatsächlich verabreichte Dosis Cutaquig pro Patient, betrug 0,127 g/kg bei jungen Kindern, 0,210 g/kg bei älteren Kindern, 0,160 g/kg bei jugendlichen Patienten und 0,166 g/kg bei erwachsenen Patienten. Insgesamt erhielten die Patienten 2.777 Injektionen (2.740 wöchentlich und 37 alle zwei Wochen). Es wurde eine schwerwiegende bakterielle Infektion (SBI) in Form von Bakteriämie/Sepsis berichtet.

Zur Überprüfung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Cutaquig wurden 64 Patienten mit PID (59 Erwachsene, 1 junges Kind ≥ 2 und < 6], 2 ältere Kinder ≥ 6 und < 12], 2 Jugendliche ≥ 12 und < 17) im Alter zwischen 5 und 74 Jahren in eine prospektive, offene, dreiarmlige, multizentrische Phase-III-Studie aufgenommen.

Nach Abschluss der 4-wöchigen Einstellungsphase begann bei den Patienten die Behandlungsphase mit einer 24-wöchigen Nachbeobachtungszeit. Sie wurden einer von 3 Kohorten zugewiesen:

- In Kohorte 1 wurde das zunehmende Volumen pro Stelle bis zu einem Maximum von 100 ml/Injektionsstelle untersucht.
- In Kohorte 2 wurde die Erhöhung der Injektionsgeschwindigkeit bis maximal 100 ml/Stunde und Injektionsstelle bzw. bis zur maximalen Injektionsgeschwindigkeit der eingesetzten Injektionspumpe untersucht.
- In Kohorte 3 wurde die zweiwöchentliche Cutaquig-Gabe untersucht. Die Dosis entsprach dabei dem Doppelten, der dem Körpergewicht entsprechenden wöchentlichen Dosis..

Ein weiterer primärer Endpunkt war der Vergleich der IgG-Talspiegel von wöchentlichen und zweiwöchentlichen Injektionen sowie die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit erhöhter Injektionsvolumina und erhöhter Injektionsraten an jeder Injektionsstelle.

Die Patienten erhielten insgesamt 1.338 Injektionen (386 in Kohorte 1, 396 in Kohorte 2, 556 in Kohorte 3). In Kohorte 1 (n = 15 Erwachsene) lag das mittlere erreichte Maximalvolumen pro Stelle bei 69,4 ml/Injektionsstelle, mit einem Maximalvolumen von 108 ml/Injektionsstelle. Ein Drittel der Patienten (5/15; 33,3%) erreichte $\geq 90\%$ des erlaubten Maximalvolumens von 100 ml/Injektionsstelle, ein weiteres Drittel erreichte 50% bis $< 90\%$ des erlaubten Maximalvolumens und ein Drittel erreichte $< 50\%$ des erlaubten Maximalvolumens. Die mediane erreichte Maximalflussrate pro Patient lag bei 56,9 ml/Stunde (Spanne: 34,0 ml/Stunde bis 94,7 ml/Stunde).

In Kohorte 2 (n = 15; 13 Erwachsene, 1 älteres Kind ≥ 6 und < 12], 1 Jugendlicher ≥ 12 und < 17) lag die mittlere erreichte Maximalflussrate pro Stelle bei 42,1 ml/Stunde/Injektionsstelle, mit einer Maximalflussrate von 67,5 ml/Stunde/Injektionsstelle. 73,3% erreichten eine Maximalflussrate pro Stelle von $< 50\%$ des erlaubten Maximalvolumens von 100 ml/Stunde/Injektionsstelle und die restlichen 26,7% erreichten 50% bis 75% des erlaubten Maximalvolumens. Die mediane erreichte Maximalflussrate pro Patient lag bei 135,0 ml/Stunde (Spanne: 51,4 ml/Stunde bis 192,0 ml/Stunde).

In Kohorte 3 (n = 34; 31 Erwachsene, 1 junges Kind ≥ 2 und < 6], 1 älteres Kind ≥ 6 und < 12], 1 Jugendlicher ≥ 12 und < 17) wurde bei der Gabe alle 2 Wochen eine Senkung der mittleren (SD) IgG-Talspiegel insgesamt beobachtet (9,927 [2,0146] g/l) im Vergleich zur wöchentlichen Gabe (10,364 [1,9632] g/l) (p = 0,0017; 1-seitiges unteres 97,5%-Konfidenzintervall [LCL] = -0,799). Die mediane erreichte Maximalflussrate pro

Systemorganklasse (SOC) gemäß MedDRA-Datenbank	Nebenwirkung (PT)
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit (z. B. Erythem, Urtikaria)
Gefäßerkrankungen	Thromboembolie, Thrombose (z. B. tiefe Venenthrombose, apoplektischer Insult), Hypertonie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautbindegewebes	Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen

Patient lag bei 93,5 ml/Stunde (Spanne: 24,3 ml/Stunde bis 145,9 ml/Stunde).

Die mittlere tatsächliche Durchschnittsdosis von Cutaquig, die anhand des Körpergewichts verabreicht wurde, betrug 0,143 g/kg in Kohorte 1, 0,157 g/kg in Kohorte 2 und 0,256 g/kg in Kohorte 3.

Während der Studie wurden keine SBI berichtet und die Gesamtrate von SBI betrug 0,00 Personenjahre (Obergrenze 98 %-KI [Alternativmethode] = 0,135 [0,614 in Kohorte 1, 0,602 in Kohorte 2 und 0,244 in Kohorte 3]).

Kinder und Jugendliche

Hinsichtlich der pharmakodynamischen Eigenschaften wurden zwischen Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen keine Unterschiede beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Rahmen einer klinischen Studie der Phase III wurde eine pharmakokinetische (PK-) Teilstudie mit 37 PID-Patienten durchgeführt. Blutproben für die PK-Studie wurden vor dem Wechsel zu Cutaquig (IVIG-Profil: PK_{IV}), nach der 11. Injektion von Cutaquig (erstes SC-Profil: PK_{SC1}) und nach der 28. Injektion von Cutaquig (zweites SC-Profil: PK_{SC2}) entnommen. Das Ziel der PK-Teilstudie war der Vergleich der AUCs nach der IV- und der SC-Verabreichung unter Verwendung eines Dosis-Korrekturfaktors (DCF) von 1,5. Mit einem Populations- PK-Modell wurden die PK-Parameter geschätzt und Simulationen durchgeführt.

Resorption und Verteilung

Nach subkutaner Verabreichung von Cutaquig werden maximale Serumspiegel nach etwa 2 Tagen erreicht.

Aufgrund der allmählichen Absorption führt die SCIG-Verabreichung verglichen mit der IVIG-Behandlung im Fließgleichgewicht (Steady State) zu flacheren Profilen und niedrigeren Schwankungen: Die mittlere C_{max} war nach SCIG niedriger (13,2 ± 3,4 g/l und 13,5 ± 3,7 g/l für PK_{SC1} bzw. PK_{SC2}) als der Spiegel am Ende der Injektion bei IVIG-Behandlung (18,0 ± 4,5 g/l). Entsprechend waren die mittleren Serum-IgG- und IgG-Talspiegel der Untergruppe nach SC-Behandlung höher (11,5 und 11,7 g/l für PK_{SC1} bzw. PK_{SC2}; Gesamtschwankungsbereich von 6,5 bis 18,9 g/l) als der am Ende des IVIG-Zeitraums (10,1 g/l; Schwankungsbereich: 6,5 g/l bis 14,3 g/l).

Die SC-Bioverfügbarkeit wurde mit 75 % berechnet, entsprechend einem Dosis-Korrekturfaktor von 1,3 für das Erreichen einer gleichen AUC der Exposition nach körpergewichtsbasierter SCIG-Behandlung im Vergleich mit IVIG-Behandlung.

Die mit den Daten der klinischen Studie durchgeführte PK-basierte Modellierung und Simulation mit wöchentlicher Cutaquig-Dosierung zeigte, dass eine körpergewichtskorrigierte Dosierung ohne einen DCF für die geringere SC-Bioverfügbarkeit ausreichen würde, um bei Dosisintervallen von bis zu einer Woche - einschließlich einer häufigeren Verabreichung als einmal pro Woche (z. B. täglich) - eine systemische IgG-Exposition im therapeutischen Bereich aufrecht zu erhalten.

Bei größeren Dosisintervallen (vor allem bei niedrigen IgG-Baseline-Spiegeln) steigt das Risiko, dass die IgG-Talspiegel unter 5 g/l fallen.

Beispiel: Unter der Annahme eines IgG-Baseline-Spiegels von 4,0 g/l und einem Dosis-Umrechnungsfaktor von 1,0 von der IVIG- zur SCIG-Behandlung wurde prognostiziert, dass der Anteil der Patienten, deren IgG-Talspiegel unter 5 g/l fällt, bei einem Dosisintervall von 2 Wochen auf 4 % gegenüber 1,4 % bei Dosisintervallen ≤ Q1W zunimmt.

Elimination

IgG und IgG-Komplexe werden in Zellen des retikuloendothelialen Systems abgebaut. Der Median der Halbwertszeit des IgG nach der Verabreichung von Cutaquig bei PID-Patienten wurde auf ~16 [9,2–36,3] Tage geschätzt; die Berechnung erfolgte in dem Populations-PK-Modell unter der Annahme, dass keine endogene IgG-Produktion stattfindet.

Kinder und Jugendliche

Zwischen erwachsenen und pädiatrischen Studienpatienten mit PID wurden keine klinisch relevanten Unterschiede bei den Pharmakokinetik-Parametern festgestellt.

Eine zu den Daten aus der klinischen Studie mit wöchentlicher Dosierung von Cutaquig durchgeführte Physiologie-basierte pharmakokinetische Modellierung und Simulation zeigt, dass eine körpergewichtsadjustierte Dosierung ausreicht, um eine systemische IgG-Exposition im therapeutischen Bereich unabhängig vom Alter aufrechtzuerhalten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Immunglobuline sind normale Bestandteile des Humanplasmas. Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und lokalen Toleranz lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Da die klinischen Erfahrungen keine Hinweise auf ein karzinogenes oder mutagenes Potenzial der Immunglobuline geben, wurden keine experimentellen Studien an heterologen Spezies durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maltose, Polysorbit 80, 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.

Nach dem Öffnen einer Durchstechflasche ist die Lösung sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

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

Innerhalb seiner Haltbarkeitsdauer kann das Präparat bis zu 9 Monate bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) aufbewahrt werden, ohne es in diesem Zeitraum erneut im Kühlschrank zu lagern, und muss danach bei Nichtgebrauch entsorgt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

6, 10, 12, 20, 24 oder 48 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Bromobutylgummistopfen – Packungsgrößen mit 1, 10 oder 20 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Parenterale Arzneimittel sollten vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung geprüft werden.

Lösungen, die trübe sind oder Ablagerungen aufweisen, sind nicht zu verwenden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

OCTAPHARMA GmbH
Elisabeth-Selbert-Str. 11
40764 Langenfeld
info.de@octapharma.com
www.octapharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PEI.H.11936.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

28.02.2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.11.2023

10. STAND DER INFORMATION

11/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

12. HERKUNFTSLAND DES BLUTPLASMAS

Deutschland, Estland, Irland, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Schweiz, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, USA

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt