

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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):

IgG<sub>1</sub> ..... 71 %

IgG<sub>2</sub> ..... 25 %

IgG<sub>3</sub> ..... 3 %

IgG<sub>4</sub>..... 2 %

Der IgA-Gehalt beträgt maximal 600 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.

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 5-5,5.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

- Primären Immundefizienzsyndromen (PID) mit eingeschränkter Antikörperbildung (siehe Abschnitt 4.4).
- Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), bei denen prophylaktische Antibiotika versagt haben oder kontraindiziert sind.
- Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen bei Patienten mit multiplem Myelom (MM).
- Hypogammaglobulinämie bei Patienten vor und nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT).

### 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. Die folgenden Dosierungsschemata dienen als Richtlinie.

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 (etwa einmal pro Woche) 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.

#### *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.

Cutaquig wurde bei 22 pädiatrischen Patienten (15 Kindern [zwischen 2 und < 12 Jahren] und 7 Jugendlichen [zwischen 12 und < 16 Jahren]) mit primärer Immundefizienz untersucht. Es waren keine pädiatriespezifischen Dosen erforderlich, um die gewünschten IgG-Serumspiegel zu erreichen.

#### *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 der klinischen Studie wurde Cutaquig bei 3 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.

Es wird eine anfängliche Injektionsrate von 15 ml/Stunde/Injektionsstelle empfohlen. Ab der siebten Injektion kann die Injektionsrate bei guter Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.4) schrittweise auf 25 ml/Stunde/Injektionsstelle erhöht werden.

Empfohlene Injektionsrate pro Stunde für alle Stellen kombiniert: 30 ml/Stunde für die ersten 6 Injektionen, dann schrittweise Erhöhung auf 50 ml/Stunde und bei guter Verträglichkeit auf 80 ml/Stunde.

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 Immobilisierungsphasen, 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 Meningitissyndrom (AMS)

In Zusammenhang mit der subkutanen Immunglobulinbehandlung wurde über das Auftreten des aseptischen Meningitissyndroms 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 Saccharose-haltige 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.

#### Wichtige Informationen über einige der sonstigen Bestandteile von Cutaquig

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 unbekannt 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 basieren auf der offenen, einarmigen, prospektiven, multizentrischen Phase-III-Zulassungsstudie zu Cutaquig bei Patienten mit PID, die vorher für mindestens 6 Monate mit Intravenösem Immunglobulin (IVIg) behandelt worden waren. Diese Studie wurde in Europa und Nordamerika durchgeführt.

In dieser Studie wurde die Sicherheit von Cutaquig bei 60 Patienten untersucht. Insgesamt wurden 3.534 Cutaquig-Injektionen verabreicht. Im Großen und Ganzen traten bei der Studienpopulation unter der Anwendung von Cutaquig keine Sicherheitsprobleme auf.

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

Bei den Häufigkeitsangaben pro Patient wurden folgende Kategorien zugrunde gelegt: 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 aufgelistet.

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

<b>Systemorganklasse (SOC) gemäß MedDRA-Datenbank</b>	<b>Nebenwirkung</b>	<b>Häufigkeit/Injektion</b>	<b>Häufigkeit/Patient</b>
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Selten	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominale Distension	Selten	Häufig
	Abdominalschmerzen	Selten	Häufig
	Erbrechen	Selten	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie	Selten	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig
	Pyrexie	Selten	Häufig
Untersuchungen	Positiver Coombs-Test	Selten	Häufig
	Auftreten von freiem Hämoglobin	Selten	Häufig
	Haptoglobin erniedrigt	Selten	Häufig

Die folgenden, oben nicht genannten Nebenwirkungen, wurden während der Anwendung von IVIG-Präparaten nach der Marktzulassung festgestellt und gemeldet und können auch nach Verabreichung von Cutaquig auftreten:

<b>Systemorganklasse (SOC) gemäß MedDRA-Datenbank</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Panzytopenie, Leukopenie, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeitsreaktion, allergische Reaktion, angioneurotisches Ödem, Gesichtssödem
Psychiatrische Erkrankungen	Agitation
Erkrankungen des Nervensystems	Bewusstlosigkeit, Schlaganfall, aseptische Meningitis, Krampfanfälle, Migräne, Tremor, Parästhesie
Herzerkrankungen	Herzstillstand, Tachykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Thromboembolie, Thrombose, Kreislaufkollaps, Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz, akutes Atemnotsyndrom, respiratorische Insuffizienz, Lungenembolie, Apnoe, Zyanose, Hypoxie, Lungenödem, Bronchospasmus, Dyspnoe, Husten, pfeifende Atemgeräusche
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Leberfunktionsstörung, Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Steven-Johnson-Syndrom, Epidermolyse, Erythema multiforme, (bullöse) Dermatitis, Ekzem, Urtikaria, Hautausschlag (erythematöser), Pruritus, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	(Akutes) Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen im Brustraum, Beschwerden im Brustraum, Hitzewallung, Hyperhidrose, Fatigue, grippeähnliche Erkrankung, Unwohlsein
Untersuchungen	Erhöhte Leberenzymwerte, falsch-positive Blutzuckerwerte

### 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](http://www.pei.de)



## 4.9 Überdosierung

Folgen einer Überdosierung sind nicht bekannt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsere und Immunglobuline: 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 60 Patienten mit primärer Immundefizienz bis zu 64 Wochen lang mit Cutaquig behandelt. Die jede Woche verabreichte mittlere Dosis betrug 0,176 (0,134-0,185) g/kg KG. Insgesamt erhielten die Patienten 3.534 wöchentliche Cutaquig-Injektionen. Bei wöchentlicher Injektion lagen die minimalen Talspiegel ab Woche 2 zwischen 6,1 und 8,4 g/l. Die mittlere  $C_{max}$  betrug 13,5 g/l und wurde nach einem Median von 2,02 Tagen erreicht. Weder während der Wash-in-/Wash-out-Phase noch während der Wirksamkeitsphase wurde bei den Patienten, die Cutaquig erhielten, über schwere bakterielle Infektionen berichtet.

#### Kinder und Jugendliche

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

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption und Verteilung

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

#### Elimination

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

#### Kinder und Jugendliche

Eine zu den Daten aus der klinischen Studie mit wöchentlicher Dosierung von Cutaquig durchgeführte Physiologie-basierte pharmakokinetische Modellierung und Simulation zeigt, dass eine körperrgewichtsadjustierte 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, Polysorbat 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**

2 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 6 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  
Germany

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

PEL.H.11936.01.1

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

25.02.2019

**10. STAND DER INFORMATION**

06/2019

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

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**12. HERKUNFTSLAND DES BLUTPLASMAS**

Belgien, Deutschland, Estland, Finnland, Kroatien, Litauen, Luxemburg, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Schweiz, Slowenien, Tschechische Republik, Ungarn, USA