



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HyQvia 100 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

HyQvia ist eine Dual-Flaschen-Einheit, die aus einer Durchstechflasche mit normalem Immunglobulin vom Menschen (Immunglobulin 10% oder IG 10%) und einer Durchstechflasche mit rekombinanter humaner Hyaluronidase (rHuPH20) besteht.

Normales Immunglobulin vom Menschen (SClg)*

1 ml enthält:

Normales Immunglobulin vom Menschen. 100 mg (Reinheit von mindestens 98% IgG)

Jede 25 ml Durchstechflasche enthält: 2,5 g normales Immunglobulin vom Menschen
 Jede 50 ml Durchstechflasche enthält: 5 g normales Immunglobulin vom Menschen
 Jede 100 ml Durchstechflasche enthält: 10 g normales Immunglobulin vom Menschen
 Jede 200 ml Durchstechflasche enthält: 20 g normales Immunglobulin vom Menschen
 Jede 300 ml Durchstechflasche enthält: 30 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 140 Mikrogramm/ml.

*Aus dem Plasma menschlicher Spender hergestellt.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

- Rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20)

Rekombinante humane Hyaluronidase ist ein gereinigtes, aus 447 Aminosäuren bestehendes Glykoprotein, das in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary [CHO]-Zellen) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird.

- Natrium (als Chlorid und Phosphat). Der Gesamt-Natriumgehalt der rekombinanten humanen Hyaluronidase beträgt 4,03 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung (Infusion).

IG 10% ist eine klare oder leicht opaleszente farblose bis gelbliche Lösung. Die Lösung weist einen pH-Wert von 4,6–5,1 und eine Osmolalität von 240–300 mOsmol/kg auf.

Die rekombinante humane Hyaluronidase ist eine klare farblose Lösung. Die Lösung weist einen pH-Wert von 6,5–8,0 und eine Osmolalität von 290–350 mOsmol/kg auf.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Primärem Immundefektsyndrom mit unzureichender Antikörperbildung (siehe Abschnitt 4.4).
- Sekundären Immundefekten (SID) bei Patienten, die an schweren oder rezidivierenden Infektionen leiden, oder bei denen eine antimikrobielle Behandlung unwirksam ist und die entweder ein nachgewiesenes Versagen von spezifischen Antikörpern (PSAF, *proven specific antibody failure*)* oder einen Serum-IgG-Spiegel < 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 erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden.

Dosierung

Dosis und Dosisregime hängen von der Indikation ab.

Dieses Arzneimittel 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 Dosierungsangaben können als Richtlinie herangezogen werden:

Substitutionstherapie bei primären Immundefektsyndromen (wie unter Abschnitt 4.1 definiert)

Immunglobulintherapie-naive Patienten

Die für die Erreichung eines Talspiegels von 6 g/l erforderliche Dosis liegt bei 0,4–0,8 g/kg Körpergewicht pro Monat. Das Dosierungsintervall zur Aufrechterhaltung des Fließgleichgewichts („steady state“) liegt zwischen 2 und 4 Wochen.

Der Talspiegel sollte gemessen und im Hinblick auf die Infektionshäufigkeit beurteilt werden. Um die Infektionsrate ggf. zu senken, kann eine Dosiserhöhung zur Anhebung des Talspiegels erforderlich sein (> 6 g/l).

Zu Beginn der Therapie empfiehlt es sich, die Infusionsintervalle schrittweise von einer einmal wöchentlichen Dosis auf eine Dosis alle 3 oder 4 Wochen zu verlängern. Je nach geplantem HyQvia Behandlungsintervall sollte die kumulative Monatsdosis von IG 10% auf wöchentliche bzw. 2- oder mehrwöchentliche Dosen aufgeteilt werden.

Mit intravenösem Immunglobulin vorbehandelte Patienten

Patienten, die direkt von intravenös verabreichtem Immunglobulin umgestellt werden oder bei denen auf eine frühere intravenöse Immunglobulindosis Bezug genommen werden kann, sollte das Arzneimittel in gleicher Dosierung und Häufigkeit verabreicht werden wie das zuvor intravenös verabreichte

Immunglobulin. Bei Patienten mit einem bisherigen Dosierungsintervall von 3 Wochen kann das Intervall durch entsprechende Aufteilung der kumulativen Monatsdosis auf 4 Wochen verlängert werden.

Mit subkutanem Immunglobulin vorbehandelte Patienten

Bei Patienten, die derzeit mit subkutan verabreichtem Immunglobulin behandelt werden, entspricht die anfängliche HyQvia-Dosis dieser bisher subkutan verabreichten Dosis; allerdings kann diese Dosis auf ein Intervall von 3 oder 4 Wochen angepasst werden. Die erste HyQvia Infusion sollte eine Woche nach der letzten Gabe des zuvor verabreichten Immunglobulins erfolgen.

Sekundäre Immundefekte (wie unter Abschnitt 4.1 definiert)

Die empfohlene Dosis liegt bei 0,2–0,4 g/kg alle drei bis vier Wochen.

Die IgG-Talspiegel sollten in Verbindung mit der Inzidenz einer Infektion gemessen und beurteilt werden. Die Dosis sollte nach Bedarf angepasst werden, um optimalen Schutz gegen Infektionen zu bieten, bei Patienten mit persistierenden Infektionen kann eine Dosiserhöhung erforderlich sein. Bleibt der Patient infektionsfrei, kann eine Senkung der Dosis erwogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung unterscheidet sich bei Kindern und Jugendlichen (0–18 Jahre) nicht von der Dosierung bei Erwachsenen, da die Dosierung für jede Indikation in Abhängigkeit vom Körpergewicht vorgenommen wird und auf die klinischen Ergebnisse des oben erwähnten Zustands abgestimmt wird. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Hinweise zur Anwendung

- Dieses Arzneimittel ist ausschließlich für die subkutane Anwendung geeignet; nicht intravenös verabreichen.
- Vor dem Gebrauch beide Komponenten von HyQvia visuell auf Verfärbungen und Partikel überprüfen.
- Gekühlte Produkte vor der Verwendung auf Raumtemperatur erwärmen lassen. Dafür keine Heizgeräte, wie z. B. Mikrowelle, verwenden.
- Nicht schütteln.
- Dieses Arzneimittel besteht aus zwei Durchstechflaschen. Die beiden Komponenten dieses Arzneimittels nicht mischen.

Für jede Durchstechflasche IG 10% wird die entsprechende Menge an rekombinanter humaner Hyaluronidase mitgeliefert (siehe nachstehende Tabelle). Es sollte jeweils der gesamte Flascheninhalt an rekombinanter humaner Hyaluronidase verabreicht werden, unabhängig davon, ob der Gesamtinhalt der IG 10% Durchstechflasche verabreicht wird. Die beiden Komponenten des Arzneimittels sind nacheinander durch dieselbe Kanüle zu verabreichen, wobei zunächst die rekombinante humane Hyaluronidase und danach IG 10% wie nachstehend beschrieben infundiert werden.



HyQvia Verabreichungsregime		
Rekombinante humane Hyaluronidase	Normales Immunglobulin vom Menschen 10 %	
Volumen (ml)	Protein (Gramm)	Volumen (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Während oder nach der subkutanen Verabreichung von Immunglobulin-Produkten, einschließlich HyQvia, kann es zum Austreten der Infusionslösung an der Infusionsstelle kommen. Eventuell sollten längere Nadeln und/oder mehrere Infusionsstellen verwendet werden. Jede Änderung der Nadelgröße muss vom behandelnden Arzt überwacht werden.

Wenn die subkutane Infusion von HyQvia im Rahmen der häuslichen Behandlung verabreicht wird, sollte die Therapie von einem in der Anleitung von Patienten in häuslicher Behandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Dabei wird der Patient in die Infusionstechniken, in den Gebrauch der Infusions- bzw. Spritzenpumpe, in das Führen des Behandlungstagebuchs, in die Erkennung möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen sowie in die in diesem Fall zu ergreifenden Maßnahmen eingewiesen.

HyQvia kann zur Verabreichung einer vollen therapeutischen Dosis an ein oder zwei Infusionsstellen bis zu alle vier Wochen verwendet werden. Passen Sie die Häufigkeit und Anzahl der Infusionsstellen unter Berücksichtigung von Volumen, Gesamtinfusionszeit und Verträglichkeit an, sodass der Patient dieselbe wöchentliche Äquivalentdosis erhält. Falls ein Patient eine Dosis vergessen hat, sollte diese Dosis so schnell wie möglich verabreicht und danach ggf. mit der geplanten Behandlung fortgefahren werden.

Die IG-10%-Komponente sollte mit einer Pumpe verabreicht werden. Die rHuPH20 kann manuell injiziert oder mit einer Pumpe verabreicht werden. Unter Umständen ist eine 24 Gauge große Nadel erforderlich, damit die Patienten das Arzneimittel mit Flussraten von 300 ml/h/Infusionsstelle verabreichen können. Kleinere Nadeln können jedoch benutzt werden, wenn langsamere Flussraten akzeptabel sind. Verwenden Sie für die Durchstechflasche mit 1,25 ml rekombinanter humaner Hyaluronidase zum Entnehmen des Inhalts eine 18–22 Gauge große Nadel, um ein Durchstoßen oder Kernbohren des Gummistopfens zu vermeiden. Für alle anderen Durchstechflaschengrößen kann eine Nadel oder eine nadellose Vorrichtung zum Entnehmen des Inhalts verwendet werden.

Die empfohlenen Infusionsstellen für das Arzneimittel sind der mittlere bis obere Bauchbereich und die Oberschenkel. Sollten zwei Infusionsstellen verwendet werden, sollten diese so gewählt werden, dass sie sich an jeweils kontralateralen Körperstellen befinden. Körperstellen über Kno-

Intervall/Minuten	Patienten < 40 kg		Patienten ≥ 40 kg	
	Erste zwei Infusionen (ml/h/Infusionsstelle)	Nachfolgende 2–3 Infusionen (ml/h/Infusionsstelle)	Erste zwei Infusionen (ml/h/Infusionsstelle)	Nachfolgende 2–3 Infusionen (ml/h/Infusionsstelle)
10 Minuten	5	10	10	10
10 Minuten	10	20	30	30
10 Minuten	20	40	60	120
10 Minuten	40	80	120	240
Restliche Infusion	80	160	240	300

chenvorsprüngen und vernarbte Bereiche sollten vermieden werden. Das Arzneimittel sollte nicht direkt oder in räumlicher Nähe einer infizierten Körperstelle oder einer Körperstelle mit akuter Entzündung infundiert werden, weil sonst die Gefahr besteht, dass sich die lokalisierte Infektion ausbreitet.

Die rekombinante humane Hyaluronidase sollte bei konstanter Infusionsrate verabreicht werden. Die Infusionsrate von IG 10% sollte nicht über die empfohlenen Raten hinaus erhöht werden, insbesondere wenn der Patient die HyQvia-Therapie gerade erst begonnen hat.

Zunächst wird die gesamte Dosis der rekombinanten humanen Hyaluronidase mit einer Geschwindigkeit von 1 bis 2 ml/min pro Infusionsstelle oder je nach Verträglichkeit infundiert. Beginnen Sie innerhalb von 10 Minuten nach Beendigung der Infusion der rekombinanten humanen Hyaluronidase mit der Infusion der vollen Dosis von IG 10% je Infusionsstelle mit demselben subkutanen Nadelset.

Für IG 10% werden folgende Infusionsraten pro Infusionsstelle empfohlen:

Siehe Tabelle oben rechts

Wenn der Patient die anfänglichen Infusionen bei voller Dosis und maximaler Infusionsrate je Infusionsstelle gut verträgt, kann eine Erhöhung der Infusionsrate für nachfolgende Infusionen nach Ermessen des Arztes und des Patienten erwogen werden.

Hinweise zur Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

HyQvia darf auf keinen Fall intravenös oder intramuskulär verabreicht werden.

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

Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline vom Menschen, insbesondere in sehr seltenen Fällen eines IgA-Mangels mit gleichzeitigem Vorliegen von Anti-IgA-Antikörpern.

Bekannt systemische Überempfindlichkeit gegen Hyaluronidase oder rekombinante humane Hyaluronidase.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

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

Die empfohlenen Infusionsraten, die in Abschnitt 4.2 zusammengefasst sind, sollten eingehalten werden. Patienten müssen während der gesamten Infusionsdauer engmaschig überwacht werden; dies gilt insbesondere zu Therapiebeginn.

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 Infusion langsam verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.2).
- sichergestellt wird, dass der Patient während der gesamten Infusionsdauer sorgfältig auf eventuell auftretende Symptome überwacht wird. 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 eine lange Behandlungspause vorliegt, 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 häuslichen Behandlung sollte eine Betreuungsperson anwesend sein, die in der Lage ist, Nebenwirkungen zu behandeln oder bei Auftreten schwerer Nebenwirkungen fachliche Hilfe anzufordern. Patienten, die sich selbst zuhause behandeln, und/oder deren Pflegepersonen sollten aufgeklärt werden, die Frühzeichen von Übersensibilitätsreaktionen zu erkennen.



Im Falle einer Nebenwirkung muss entweder die Infusionsrate gesenkt oder die Infusion abgebrochen werden. Die erforderliche Behandlung hängt von der Art und Schwere der Nebenwirkung ab. Im Falle eines Schocks muss die Infusion sofort abgebrochen werden und eine Schocktherapie muss eingeleitet werden.

Chronische Hautveränderungen wurden in klinischen Studien nicht beobachtet. Patienten sollten daran erinnert werden, jede chronische Entzündung, Knotenbildung oder länger als ein paar Tage fortdauernde Entzündung an der Infusionsstelle zu melden.

Überempfindlichkeit gegen IG 10%

Wirkliche Übersensibilitätsreaktionen 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 HyQvia engmaschig ärztlich überwacht werden.

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.

- Bei Patienten mit einem hohen Risiko für allergische Reaktionen sollte das Arzneimittel nur verabreicht werden, wenn entsprechende Möglichkeiten für die supportive Behandlung lebensbedrohlicher Reaktionen zur Verfügung stehen.
- Patienten sollten entsprechend unterwiesen werden, um die ersten Anzeichen einer Anaphylaxie bzw. Überempfindlichkeit (Nesselausschlag, Juckreiz, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Stenoseatmung und Hypotonie) zu erkennen.
- Je nach Schweregrad der auftretenden Reaktion bzw. je nach medizinischer Praxis könnten sich bestimmte Reaktionen durch entsprechende Prämedikation vermeiden lassen.
- Sind anaphylaktische Reaktionen oder schwere Überempfindlichkeit gegen humanes Immunglobulin bekannt, ist dies in der Patientenakte zu vermerken.

Überempfindlichkeit gegen rekombinante humane Hyaluronidase

Bei jeglichem Verdacht auf allergische oder anaphylaktoide Reaktionen nach Verabreichung der rekombinanten humanen Hyaluronidase ist die Infusion unverzüglich abzubrechen und eine entsprechende medizinische Behandlung einzuleiten.

Immunogenität von rekombinanter humaner Hyaluronidase

In klinischen Studien wurde die Bildung von nicht-neutralisierenden Antikörpern gegen rekombinante humane Hyaluronidase bei Patienten, die HyQvia erhielten, berichtet. Es besteht die Möglichkeit, dass solche Antikörper mit endogenem PH20, was in Hoden, Nebenhoden und Sperma männlicher Erwachsener vorhanden ist, kreuz-

reagieren können. Es ist nicht bekannt, ob diese Antikörper eine klinische Bedeutung bei Menschen haben.

Thromboembolie

Arterielle und venöse thrombotische Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie und tiefe Venenthrombosen, können im Zusammenhang mit der Verwendung von Immunglobulinen auftreten. Patienten sollten vor der Anwendung von Immunglobulinen hinreichend hydriert sein. Besondere Vorsicht gilt bei Patienten mit bestehenden Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse (z. B. fortgeschrittenes Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus mit Gefäßerkrankungen oder thrombotischen Episoden in der Anamnese, erworbene oder angeborene thrombophile Erkrankungen, längere Immobilisierung, schwere Hypovolämie, Erkrankungen mit erhöhter Viskosität des Blutes). Patienten mit einem Risiko für Hyperviskosität sollten auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose hin überwacht und die Blutviskosität sollte bestimmt werden.

Thrombosen können auch auftreten, wenn keine bekannten Risikofaktoren vorliegen.

Die Patienten sollten über erste Symptome von thromboembolischen Ereignissen, einschließlich Kurzatmigkeit, Schmerzen und Schwellung einer Gliedmaße, fokal-neurologischer Störungen und Brustschmerzen, aufgeklärt und angewiesen werden, bei Auftreten dieser Symptome unverzüglich ihren Arzt zu kontaktieren.

Hämolytische Anämie

Immunglobulinpräparate enthalten Antikörper gegen Blutgruppen (z. B. A, B, D), die als Hämolysine wirken können. Diese Antikörper binden an die Epitope der Erythrozyten (was als positiver direkter Antiglobulin-Test [DAT, (Coombs-Test)]) erkannt wird und in seltenen Fällen zu Hämolyse führen kann. Patienten, die mit Immunglobulinpräparaten behandelt werden, sind auf klinische Anzeichen einer Hämolyse hin zu überwachen.

Akutes Nierenversagen

Bei Patienten, die mit intravenösem Immunglobulin behandelt wurden, wurden schwere renale Nebenwirkungen berichtet, insbesondere bei Produkten, die Saccharose enthalten (HyQvia enthält keine Saccharose).

Aseptisches Meningitisyndrom (AMS)

Zur intravenösen und subkutanen Immunglobulinbehandlung liegen Berichte über das Auftreten von aseptischem meningitischem Syndrom (AMS) vor. Die Symptome beginnen normalerweise innerhalb von Stunden bis zu 2 Tagen nach der Immunglobulinbehandlung. Die Patienten sollten über die anfänglichen Symptome, beispielsweise schwere Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Benommenheit, Fieber, übermäßige Lichtempfindlichkeit, Übelkeit und Erbrechen, informiert werden. Nach Absetzen des Immunglobulins kann das AMS innerhalb einiger Tage ohne Folgewirkungen abklingen.

Liquoruntersuchungen sind vielfach positiv, mit Pleozytose von bis zu mehreren tausend Zellen pro mm³, vorwiegend aus der Serie

der Granulozyten, und erhöhtem Protein Spiegel von bis zu mehreren hundert mg/dl.

Es gibt Hinweise darauf, dass AMS bei hochdosierter (2 g/kg) intravenöser Immunglobulintherapie häufiger auftritt. Aus Daten, die in Anwendungsbeobachtungen nach der Markteinführung gewonnen wurden, ist kein klarer Zusammenhang zwischen AMS und höheren Dosen ersichtlich. Ein vermehrtes Auftreten von AMS wurde bei Frauen beobachtet.

Wichtige Angaben zu einigen in HyQvia enthaltenen Bestandteilen

Dieses Arzneimittel enthält keinen Zucker.

Interferenzen bei serologischen Untersuchungen

Der nach Infusion von Immunglobulinen auftretende vorübergehende Anstieg verschiedener passiv übertragener Antikörper im Blut des Patienten kann bei serologischen Untersuchungen zu falsch positiven Ergebnissen führen.

Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Oberflächenantigene auf den Erythrozyten (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 Immunglobulinprodukten 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 Wochen nach der Infusion des Produkts andauern.

Übertragbare Erreger

Normales Immunglobulin vom Menschen und humanes Serumalbumin (in der rekombinanten humanen Hyaluronidase enthaltener Stabilisator) werden aus menschlichem Plasma hergestellt.

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 bzw. 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.

Oben erwähnte Maßnahmen gelten als wirksam gegen umhüllte Viren wie das Humane Immundefizienzvirus (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.

Natriumgehalt

Die IG-10-%-Komponente ist nahezu „natriumfrei“. Die rekombinante humane Hyaluronidase enthält die folgende Menge (mg) Natrium pro Durchstechflasche:

- 1,25 ml – 5,0 mg
- 2,5 ml – 10,1 mg
- 5 ml – 20,2 mg
- 10 ml – 40,3 mg
- 15 ml – 60,5 mg

Dies entspricht 0,25 bis 3 % der von der WHO empfohlenen Tageshöchstdosis von 2 g Natrium für einen Erwachsenen.

Kinder und Jugendliche

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

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 oder Windpocken) für einen Zeitraum von 6 Wochen bis zu 3 Monaten beeinträchtigen. Zwischen der Verabreichung dieses Arzneimittels und der nachfolgenden Impfung mit einem Impfstoff mit abgeschwächten Lebendviren sollten 3 Monate liegen. Im Fall der Masernimpfung kann die Beeinträchtigung bis zu 1 Jahr lang bestehen. Bei Patienten, die sich einer Masernimpfung unterzogen haben, sollte daher der Antikörperstatus überprüft werden.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Wechselwirkungen gelten für Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft beim Menschen wurde nicht in kontrollierten klinischen Prüfungen untersucht; deshalb sollte HyQvia schwangeren und stillenden Müttern nur mit Vorsicht verabreicht werden.

Neun Frauen, die schon einmal mit HyQvia behandelt worden waren, wurden nach der Zulassung in ein prospektives, unkontrolliertes, multizentrisches Schwangerschaftsregister aufgenommen (Studie 161301). Von den 8 Schwangerschaften mit bekanntem Ergebnis gab es 8 Lebendgeburten mit normalen APGAR-Werten. Es gab keine besonderen Komplikationen bei den Wehen oder der Entbindung. Es wurden keine unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit HyQvia gemeldet. Vier Mütter wurden auf bindende oder neutralisierende Anti-rHuPH20-Antikörper getestet. Es wurden keine Antikörper festgestellt.

Es wurde gezeigt, dass Immunglobulin-Produkte die Plazenta passieren, mit zunehmendem Maß während des dritten Tri-

mesters. Klinische Erfahrungen mit Immunglobulinen deuten darauf hin, dass keine schädlichen Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft oder auf Feten und Neugeborene zu erwarten sind.

Studien zur Entwicklung und reproduktiven Toxizität wurden für rekombinante humane Hyaluronidase bei Mäusen und Kaninchen durchgeführt. Nebenwirkungen für Schwangerschaft und Entwicklung des Fötus wurden mit Anti-rHuPH20-Antikörpern nicht festgestellt. In diesen Studien wurden mütterliche Antikörper gegen die rekombinante humane Hyaluronidase auf den Nachwuchs im Uterus übertragen. Die Auswirkungen der Antikörper gegen die rekombinante humane Hyaluronidase in HyQvia auf die Entwicklung menschlicher Embryonen oder Feten sind gegenwärtig nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Immunglobuline gehen in die Muttermilch über und können dazu beitragen, das Neugeborene gegen Pathogene zu schützen, die über die Schleimhaut eindringen. Ein Säugling im Schwangerschaftsregister (Studie 161301) wurde gestillt. Kein unerwünschtes Ereignis wurde mit einer vorhergehenden oder der aktuellen Behandlung mit HyQvia in Zusammenhang gebracht.

Fertilität

Es liegen derzeit keine klinischen Sicherheitsdaten zur Fertilität für HyQvia vor.

Klinische Erfahrungen mit Immunglobulinen deuten darauf hin, dass bei Anwendung von IG 10 % keine schädlichen Wirkungen auf die Fertilität zu erwarten sind.

Tierexperimentelle Studien mit Dosen, wie sie zur erleichterten Verabreichung von IG 10 % verwendet werden, haben keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen von rekombinanter humaner Hyaluronidase im Sinne des Reproduktionspotentials gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

HyQvia hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss, wie z. B. Schwindelgefühl, auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen von HyQvia waren lokale Reaktionen. Die am häufigsten berichteten systemischen Nebenwirkungen waren Kopfschmerz, Müdigkeit und Fieber. Die meisten dieser Nebenwirkungen waren von leichtem bis mäßigem Schweregrad.

Normales Immunglobulin vom Menschen
Es können gelegentlich Nebenwirkungen, wie etwa Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Arthralgie, verminderter Blutdruck sowie mäßig starke lumbale Rückenschmerzen, auftreten.

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

Lokale Reaktionen an den Infusionsstellen, wie Schwellung, Wundgefühl, Rötung, Induration, lokale Wärme, Juckreiz, Bluterguss und Ausschlag, können häufig auftreten.

Unter normalem Immunglobulin vom Menschen sind Fälle von vorübergehender aseptischer Meningitis, vorübergehenden hämolytischen Reaktionen, einem Anstieg des Kreatinin-Serumspiegels und/oder akutem Nierenversagen beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

In seltenen Fällen sind unter intravenös oder subkutan verabreichten Immunglobulinpräparaten thromboembolische Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie und tiefe Venenthrombosen aufgetreten.

Rekombinante humane Hyaluronidase

Die häufigsten Nebenwirkungen, die seit der Zulassung ähnlicher subkutaner Formulierungen der rekombinanten humanen Hyaluronidase zur Unterstützung der Verteilung und Resorption von subkutan verabreichten Flüssigkeiten oder Arzneimitteln berichtet wurden, waren leichte Reaktionen an der Infusionsstelle wie Erytheme oder Schmerzen. Ödeme wurden in den meisten Fällen in Zusammenhang mit der subkutanen Verabreichung großer Flüssigkeitsmengen beobachtet.

Antikörper gegen rekombinante humane Hyaluronidase

Bei insgesamt 13 von 83 Probanden, die an der pivotalen Studie teilnahmen, kam es zumindest einmal im Verlauf der Studie zur Entwicklung von Antikörpern, die an die rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20) binden konnten. Diese Antikörper hatten jedoch keine die rekombinante humane Hyaluronidase neutralisierende Wirkung. Es konnte kein zeitlicher Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und dem Bestehen von Anti-rHuPH20-Antikörpern nachgewiesen werden. Es kam zu keinem Anstieg bei der Inzidenz oder Schwere von Nebenwirkungen bei Patienten, die Antikörper gegen rekombinante humane Hyaluronidase entwickelten.

Tabellarische Aufstellung von Nebenwirkungen

Die Sicherheit von HyQvia wurde in 4 klinischen Studien (160602, 160603, 160902 und 161101) bei 124 individuellen Patienten mit primären Immundefekten untersucht, die insgesamt 3 202 Infusionen erhielten.

In nachstehender Tabelle werden die Systemorganklassen gemäß MedDRA (Systemorganklasse und Ebene der bevorzugten Bezeichnungen) verwendet.

Die Häufigkeiten pro Infusion wurden gemäß folgender Konvention definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten



(< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

Zusätzlich zu den in klinischen Prüfungen beobachteten Nebenwirkungen wurden die folgenden Nebenwirkungen nach der Markteinführung berichtet (die Häufigkeit dieser Reaktionen ist nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)):

Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Meningitis aseptisch

Erkrankungen des Immunsystems: Überempfindlichkeit

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Grippeähnliche Erkrankung, Austreten der Infusionslösung an der Infusionsstelle

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Nebenwirkungen wurden die folgenden Neben-

wirkungen bei der subkutanen Verabreichung von Immunglobulin-Produkten berichtet: Anaphylaktischer Schock, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion, Tremor, Tachykardie, Hypotonie, Hitzegefühl, Blässe, peripheres Kältegefühl, Dyspnoe, orale Parästhesie, schwellendes Gesicht, allergische Dermatitis, muskuloskeletale Steifigkeit, Urtikaria an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, erhöhte Alanin-Aminotransferase.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zu den im Rahmen der klinischen pivotalen Studie beobachteten lokalen Reaktionen gehörten leichte Schwellungen an der Infusionsstelle, die infolge der großen Flüssigkeitsmenge (bei den meisten Infusionen) auftraten, aber nur dann als Nebenwirkungen eingestuft wurden, wenn sie Beschwerden verursachten. Lokale Reaktionen waren nur in zwei Fällen schwer. Bei einem dieser Fälle handelte es sich um Schmerz an der Infusionsstelle, beim zweiten um Schwell-

ung an der Infusionsstelle. In zwei Fällen kam es zu vorübergehendem Genitalödem infolge Diffusion des Arzneimittels von der Infusionsstelle in den Abdominalraum; in einem dieser Fälle war das Ödem von schwerer Intensität. Zu Hautveränderungen, die im Verlauf der Studie nicht wieder abgeklungen wären, kam es nicht.

Kinder und Jugendliche

In der pivotalen Studie 160603 hatten 2 der 24 pädiatrischen Patienten Gesamt-rHuPH20-Antikörperspiegel von 1:160 oder mehr. Keiner hatte neutralisierende Antikörper.

In einer prospektiven, multizentrischen Phase-4-Studie in Europa wurden 42 pädiatrische Teilnehmer (im Alter von 2 bis < 18 Jahren) untersucht, die zuvor eine Immunglobulintherapie erhalten hatten (Studie 161504). Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt. Bei keinem Teilnehmer wurde der Nachweis (Titer \geq 160) bindender rHuPH20-Antikörper er-

Häufigkeit der Nebenwirkungen von HyQvia				
MedDRA-Systemorganklasse	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz (einschließlich Schmerzen im Ober- und Unterbauch sowie Druckschmerz), Diarrhoe	aufgetriebener Bauch	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Lokale Reaktionen (gesamt) ^a : Schmerzen an der Infusionsstelle (einschließlich Unbehagen, Druckschmerz, Leistenschmerzen)	Lokale Reaktionen (gesamt): Erythem an der Infusionsstelle, Schwellung an der Infusionsstelle (einschließlich lokale Schwellung und Ödem), Juckreiz an der Infusionsstelle (einschließlich vulvovaginaler Pruritus) Fieber, Schwächezustände (einschließlich Asthenie, Ermüdung, Lethargie, Unwohlsein)	Lokale Reaktionen (gesamt): Verfärbung an der Infusionsstelle, blauer Fleck an der Infusionsstelle (einschließlich Hämatom, Blutung), Raumforderung an der Infusionsstelle (einschließlich Knötchen), Wärme an der Infusionsstelle, Induration an der Infusionsstelle, Gravitationsödem/Schwellung der Genitalien ^b (einschließlich Ödem im Genitalbereich, Skrotumschwellung und vulvovaginale Schwellung) Ödem (einschließlich peripheres Ödem, Schwellung), Schüttelfrost, Hyperhidrose	Brennen
Untersuchungen			Direkter Coombs-Test positiv	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Myalgie, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Migräne, Schwindelgefühl	Parästhesie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Erythem, Ausschlag (einschließlich erythematöser, papulöser, makulo-papulöser), Pruritus, Urtikaria	
Gefäßerkrankungen			Hypertonie, Blutdruck erhöht	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Hämösiderinurie

^a Die folgenden Nebenwirkungen sind nicht aufgeführt, werden aber bei der Häufigkeit lokaler Reaktionen auch berechnet: Hitzegefühl, Parästhesie an der Infusionsstelle.

^b Gravitationsödem/Schwellung im Genitalbereich wurde nach der Verabreichung im unteren Bauchbereich beobachtet.

bracht. HyQvia erwies sich bei pädiatrischen Teilnehmern (im Alter von 2 bis < 18 Jahren) mit PIDD als sicher und verträglich.

Die Ergebnisse der klinischen Studien wiesen auf ähnliche Sicherheitsprofile bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen, einschließlich der Art, Häufigkeit, Schwere und Reversibilität von Nebenwirkungen, hin.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon +49 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 (normales Immunglobulin vom Menschen): Immunserra und Immunglobuline: Normale Immunglobuline vom Menschen, ATC-Code: J06BA01

Wirkmechanismus

Die IG-10%-Komponente ist für die therapeutische Wirkung des Arzneimittels verantwortlich. Die rekombinante humane Hyaluronidase unterstützt die Verteilung und Resorption des IG 10%.

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält hauptsächlich Immunglobulin G (IgG) mit einem breiten Spektrum an opsonisierenden und neutralisierenden Antikörpern gegen infektiöse Erreger.

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält IgG-Antikörper, die auch in der Normalbevölkerung vorhanden sind. Es wird in der Regel aus gepooltem humanem Plasma von nicht weniger als 1 000 Spenden hergestellt. Die Verteilung der IgG-Subklassen entspricht in etwa der von nativem humanem Plasma. Die Gabe angemessener Dosen von normalem Immunglobulin vom Menschen kann zu einer Normalisierung pathologisch verminderter IgG-Spiegel führen.

Die rekombinante humane Hyaluronidase ist eine lösliche, rekombinante Form der humanen Hyaluronidase, die durch zeitweise Depolymerisation von Hyaluronan die Permeabilität des subkutanen Gewebes erhöht. Hyaluronan ist ein Polysaccharid, das in der interzellulären Matrix des Bindegewebes vorliegt. Es wird durch die natürlich vorhandene Enzym-Hyaluronidase depolymerisiert. Im Gegensatz zur stabilen Struktur der interstitiellen Matrix wird Hyaluronan

schnell abgebaut; die Halbwertszeit beträgt etwa einen halben Tag. Die rekombinante humane Hyaluronidase von HyQvia wirkt lokal. Die Auswirkungen der Hyaluronidase sind umkehrbar, und die Permeabilität des subkutanen Gewebes wird innerhalb von 24 bis 48 Stunden wiederhergestellt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von HyQvia wurde in einer Phase 3-Studie (160603) an 83 Patienten mit primären Immundefekten untersucht. Die Patienten wurden (nach einer kurzen Titrationsphase) in Behandlungsintervallen von 3 oder 4 Wochen über einen Zeitraum von insgesamt 12 Monaten mit HyQvia behandelt. Die HyQvia Dosis entsprach der zuvor verabreichten Dosis an intravenösem IG 10% (320 bis 1 000 mg/kg Körpergewicht alle 4 Wochen) und wurde individuell angepasst, um über den gesamten Verlauf der Studie angemessene IgG-Spiegel zu gewährleisten.

In dieser Studie lag die jährliche Rate validierter, akuter, schwerer bakterieller Infektionen unter HyQvia bei 0,025 (obere Grenze des einseitigen 99%-Konfidenzintervalls: 0,046).

Insgesamt war die Infektionsrate unter HyQvia niedriger als während der vorangegangenen 3 Monate intravenöser IG 10%-Gabe: Die Punktschätzung der annualisierten Rate aller Infektionen lag bei 2,97 (95%-Konfidenzintervall: 2,51 bis 3,47) unter HyQvia und bei 4,51 (95%-Konfidenzintervall: 3,50 bis 5,69) unter intravenöser IG 10%-Infusion.

Fast alle Patienten erreichten unter HyQvia das bereits zuvor unter intravenöser IG 10%-Gabe bestehende Dosierungsintervall. 78/83 Patienten (94%) erreichten das bereits zuvor angewendete Dosierungsintervall von 3 oder 4 Wochen, bei einem Patienten verkürzte sich das Dosierungsintervall von 4 auf 3 Wochen, bei einem von 4 auf 2 Wochen und bei einem von 3 auf 2 Wochen (2 Patienten schieden während der Titrationsphase aus der Studie aus).

Die mediane Anzahl an Infusionsstellen pro Monat lag unter HyQvia bei 1,09 und war damit etwas niedriger als die mediane Anzahl der Infusionsstellen unter intravenösem IG 10% (1,34) in dieser Studie und bedeutend niedriger als die mediane Anzahl der Infusionsstellen in einer Studie mit subkutan verabreichtem IG 10% (21,43).

66 Patienten, die bis zum Ende an der Phase-III-Zulassungsstudie teilgenommen hatten, nahmen an einer Anschlussstudie (160902) zur Einschätzung der Langzeitsicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von HyQvia bei primären Immundefekten teil. Die gesamte kombinierte Exposition der Patienten mit primären Immundefekten in beiden Studien betrug 187,69 Patientenjahre; die längste Exposition bei Erwachsenen betrug 3,8 Jahre und 3,3 Jahre bei Kindern und Jugendlichen.

Kinder und Jugendliche

In den pivotalen Studien wurde HyQvia an 24 Kindern (13 im Alter zwischen 4 und < 12 Jahren und 11 im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren) untersucht, die bis zu 3,3 Jahre mit einer Gesamtsicherheitser-

fahrung entsprechend 48,66 Patientenjahren lang behandelt wurden (wie in Abschnitt „Klinische Wirksamkeit und Sicherheit“ beschrieben). Hinsichtlich der Pharmakodynamik, Wirksamkeit und Sicherheit von HyQvia konnten zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten keine nennenswerten Unterschiede festgestellt werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

HyQvia wurde in einer nicht kontrollierten multizentrischen Phase-4-Studie bei 42 pädiatrischen Teilnehmern (im Alter von 2 bis < 18 Jahren) untersucht, die zuvor eine Immunglobulintherapie erhalten hatten. Bei pädiatrischen Teilnehmern mit PIDD wurden nach einer Behandlung mit HyQvia keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für HyQvia eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung primärer Immundefekte als Modell für die Substitutionstherapie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der maximale IgG-Serumspiegel beim Patienten wird etwa 3 bis 5 Tage nach der subkutanen Verabreichung von HyQvia erreicht.

Den Ergebnissen der klinischen Studien mit HyQvia zufolge können IgG-Talspiegel im Serum durch Monatsdosen von 320 bis 1 000 mg/kg, die in Intervallen von 3 oder 4 Wochen verabreicht werden, aufrecht erhalten werden.

Die Pharmakokinetik von HyQvia wurde in einer klinischen Studie mit Patienten mit primären Immundefekten im Alter ab 12 Jahren untersucht. Die Ergebnisse zur Pharmakokinetik von HyQvia im Vergleich zu dem in derselben Studie intravenös verabreichten IG 10% sind in nachstehender Tabelle zusammengefasst.

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

Siehe Tabelle auf Seite 7

Kinder und Jugendliche

In Bezug auf die IgG-Talspiegel im Plasma konnten in der klinischen Studie mit HyQvia zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten keine Unterschiede festgestellt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Immunglobuline sind physiologische Körperbestandteile.

Die Sicherheit von IG 10% wurde in verschiedenen nicht-klinischen Studien gezeigt. Basierend auf den konventionellen nicht-klinischen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Tierexperimentelle Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität sind aufgrund der Bildung von Antikörpern gegen heterologe



Pharmakokinetische Parameter von HyQvia im Vergleich zu intravenös verabreichtem IG 10 %		
Parameter	HyQvia Median (95 %-Konfidenzintervall) N = 60	IVIG 10 % Median (95 %-Konfidenzintervall) N = 68
C _{max} [g/l]	15,5 (14,5; 17,1)	21,9 (20,7; 23,9)
C _{min} [g/l]	10,4 (9,4; 11,2)	10,1 (9,5; 10,9)
AUC pro Woche [g*Tagel]	90,52 (83,8; 98,4)	93,9 (89,1; 102,1)
T _{max} [in Tagen]	5,0 (3,3; 5,1)	0,1 (0,1; 0,1)
Scheinbare Clearance bzw. Clearance [ml/kg/Tag]	1,6 (1,4; 1,79)	1,4 (1,2; 1,4)
Terminale Halbwertszeit [in Tagen]	45,3 (41,0; 60,2)	35,7 (32,4; 40,4)

Proteine und der daraus entstehenden Interferenzen nicht praktikabel.

Tierexperimentelle Langzeitstudien zur Einschätzung des kanzerogenen oder mutagenen Potentials von rekombinanter humaner Hyaluronidase wurden nicht durchgeführt. Bei Mäusen, Kaninchen und Cynomolgus-Affen, die Antikörpern ausgesetzt waren, die rekombinante humane Hyaluronidase und Spezies-spezifische Hyaluronidase binden, wurden keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet. Bei männlichen und weiblichen Meerschweinchen, bei denen die Bildung von Antikörpern gegen Hyaluronidase durch Immunisierung induziert wurde, kam es zu reversibler Infertilität. Anti-Hyaluronidase-Antikörper führten nach der Immunisierung von Mäusen, Kaninchen, Schafen oder Cynomolgus-Affen allerdings zu keiner Beeinflussung der Reproduktion. Die Auswirkungen von Antikörpern, die rekombinante humane Hyaluronidase binden, auf die menschliche Fertilität sind unbekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche mit normalem Immunglobulin vom Menschen (IG 10 %)
 Glycin
 Wasser für Injektionszwecke

Durchstechflasche mit rekombinanter humaner Hyaluronidase (rHuPH20)
 Natriumchlorid
 Natriumphosphat, dibasisch
 Humanalbumin
 Dinatrium-Ethylendiamintetraacetat (EDTA)
 Calciumchlorid
 Natriumhydroxid (zur pH-Anpassung)
 Salzsäure (zur pH-Anpassung)
 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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche mit normalem Immunglobulin vom Menschen (IG 10 %)

25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml oder 300 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Gummistopfen (Bromobutylgummi).

Durchstechflasche mit rekombinanter humaner Hyaluronidase (rHuPH20)

1,25 ml, 2,5 ml, 5 ml, 10 ml oder 15 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Gummistopfen (Chlorobutylgummi).

Packungsgröße:

1 Durchstechflasche mit IG 10 % und 1 Durchstechflasche mit rekombinanter humaner Hyaluronidase in einer Dual-Flaschen-Einheit.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Produkt sollte vor der Verwendung auf Zimmertemperatur erwärmt werden. Dafür keine Heizgeräte, wie z. B. Mikrowelle, verwenden.

IG 10 % ist eine klare oder leicht opaleszente farblose bis gelbliche Lösung. Die rekombinante humane Hyaluronidase ist eine klare farblose Lösung.

Die Durchstechflaschen sollten vor dem Gebrauch visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, dürfen nicht verwendet werden.

Nicht schütteln.

Die beiden Komponenten von HyQvia vor der Verabreichung nicht mischen.

Zur Entnahme der rekombinanten humanen Hyaluronidase aus der Durchstechflasche keine belüfteten Systeme verwenden.

Die Vorbereitung und Verabreichung von HyQvia hat unter aseptischen Bedingungen zu erfolgen. Sollten jeweils mehr als eine Durchstechflasche des Arzneimittels, IG 10 % oder rekombinante humane Hyaluronidase benötigt werden, um die für die Infusion erforderliche Dosis zu erreichen, sollten die IG 10 % und/oder die rekombinante humane

Hyaluronidase vor der Verabreichung getrennt voneinander in geeigneten Lösungsbehältern vorbereitet werden. Der Inhalt nicht zur Gänze aufgebrauchter Durchstechflaschen ist zu verwerfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxalta Innovations GmbH
 Industriestraße 67
 A-1221 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/840/001
 EU/1/13/840/002
 EU/1/13/840/003
 EU/1/13/840/004
 EU/1/13/840/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 16. Mai 2013
 Datum der Verlängerung der Zulassung:
 08. Januar 2018

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda GmbH
 Tel: +49 (0)800 825 3325
 medinfoEMEA@takeda.com

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt