Takeda

HyQvia 100 mg/ml
Infusionslösung zur subkutanen Anwendung

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 (SCIg)*

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):
$IgG_1 \geq 56{,}9\,\%$
$IgG_2 \geq 26{,}6\,\%$
$IgG_3 \geq 3{,}4\,\%$
$IgG_4 \geq 1{,}7\,\%$

Der maximale IgA-Gehalt beträgt 140 Mikrogramm/ml.

*Aus dem Plasma menschlicher Spender hergestellt.

Rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20)

1 ml enthält:
Rekombinante humane Hyaluronidase. 160 Einheiten

Jede 1,25 ml Durchstechflasche enthält:
200 Einheiten rekombinante humane Hyaluronidase.
Jede 2,5 ml Durchstechflasche enthält:
400 Einheiten rekombinante humane Hyaluronidase.
Jede 5 ml Durchstechflasche enthält:
800 Einheiten rekombinante humane Hyaluronidase.
Jede 10 ml Durchstechflasche enthält:
1 600 Einheiten rekombinante humane Hyaluronidase.
Jede 15 ml Durchstechflasche enthält:
2 400 Einheiten rekombinante humane Hyaluronidase.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

- Rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20)

Die rHuPH20 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.

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

rHuPH20 ist eine klare, farblose Lösung. Die Lösung weist einen pH-Wert von 6,5 bis 8,0 und eine Osmolalität von 290 bis 350 mOsmol/kg auf.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Primärem Immundefektsyndrom (PID) 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.

Immunmodulatorische Therapie bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0 bis 18 Jahre) mit:

- Chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyradikuloneuropathie (CIDP) als Erhaltungstherapie nach Stabilisierung mit IVIg.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem in der Behandlung von Erkrankungen des Immunsystems erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden.

Das Arzneimittel sollte subkutan (s. c.) verabreicht werden. Die Dosis und die Dosisschemata sind von der Indikation abhängig.

Die Dosis sollte je nach pharmakokinetischem (PK) und klinischem Ansprechen auf die Therapie individuell an jeden Patienten angepasst werden. Die vom Körpergewicht abhängige Dosis muss möglicherweise bei unter- oder übergewichtigen Patienten angepasst werden.

Die nachstehenden Dosisangaben können als Richtlinie herangezogen werden.

Dosierung

Substitutionstherapie bei PID

Immunglobulintherapie-naive Patienten
Die für die Erreichung eines IgG-Talspiegels von 6 g/l erforderliche Dosis liegt bei 0,4 bis 0,8 g/kg Körpergewicht pro Monat. Das Dosisintervall zur Aufrechterhaltung des Fließgleichgewichts („*steady state*“) liegt bei 2 bis 4 Wochen.

Der IgG-Talspiegel sollte gemessen und im Hinblick auf die Infektionshäufigkeit beurteilt werden. Um die Infektionsrate ggf. zu senken, kann eine Dosiserhöhung zur Anhebung des IgG-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 (IVIg) vorbehandelte Patienten
Patienten, die direkt von IVIg umgestellt werden oder bei denen auf eine frühere IVIg-Dosis Bezug genommen werden kann, sollte das Arzneimittel in gleicher Dosierung und Häufigkeit verabreicht werden wie das zuvor verabreichte IVIg. 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 (SCIg) vorbehandelte Patienten
Die anfängliche Dosis des Arzneimittels entspricht der bisher verabreichten SCIg-Dosis, allerdings kann diese Dosis auf ein Intervall von 3 oder 4 Wochen angepasst werden. Die erste Infusion sollte eine Woche nach der letzten Gabe des zuvor verabreichten Immunglobulins erfolgen.

Substitutionstherapie bei SID

Die empfohlene Dosis liegt bei 0,2 bis 0,4 g/kg alle 3 bis 4 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.

Immunmodulatorische Therapie bei CIDP

Vor der Einleitung der Therapie ist die wöchentliche Äquivalenzdosis zu berechnen, indem die geplante Dosis durch das geplante Dosisintervall in Wochen dividiert wird. Der typische Dosierungsintervallbereich für HyQvia beträgt 3 bis 4 Wochen. Die empfohlene subkutane Dosis beträgt 0,3 bis 2,4 g/kg Körpergewicht pro Monat, verabreicht in 1 oder 2 Sitzungen und verteilt über 1 oder 2 Tage.

Bei der Dosisanpassung sollte primär das klinische Ansprechen des Patienten ausschlaggebend sein. Zum Erreichen des gewünschten klinischen Ansprechens ist gegebenenfalls die Dosis anzupassen. Bei einer klinischen Verschlechterung kann die Dosis auf das empfohlene monatliche Maximum von 2,4 g/kg erhöht werden. Ist der Patient klinisch stabil, können regelmäßig erfolgende Dosissenkungen erforderlich

sein, um zu ermitteln, ob der Patient weiterhin eine IG-Therapie benötigt.

Um eine gute Verträglichkeit für den Patienten zu gewährleisten, wird eine Phase der Aufdosierung (*Ramp-up*) empfohlen, bei dem die Dosis mit der Zeit allmählich erhöht wird, bis die volle Dosis erreicht ist. Während der Phase der Aufdosierung müssen die berechnete HyQvia-Dosis und die empfohlenen Dosisintervalle für die erste und zweite Infusion eingehalten werden. Im Ermessen des behandelnden Arztes können bei Patienten, welche die ersten 2 Infusionen gut vertragen haben, nachfolgende Infusionen unter Berücksichtigung des Volumens und der Gesamtinfusionsdauer schrittweise in höheren Dosen und längeren Dosisintervallen verabreicht werden. Eine schnellere Aufdosierung kann in Betracht gezogen werden, wenn der Patient die s. c. Infusionsvolumina und die ersten 2 Infusionen gut vertragen hat. Dosen von höchstens 0,4 g/kg können bei akzeptabler Verträglichkeit durch die Patienten ohne eine Phase der Aufdosierung verabreicht werden.

Patienten müssen stabile IVIg-Dosen* erhalten. Vor der Einleitung der Therapie mit dem Arzneimittel ist die wöchentliche Äquivalenzdosis zu berechnen, indem die letzte IVIg-Dosis durch das IVIg-Dosisintervall in Wochen dividiert wird. Anfangsdosis und Dosierungshäufigkeit entsprechen der vorherigen IVIg-Therapie des Patienten. Das typische Dosierungsintervall für HyQvia beträgt 4 Wochen. Bei Patienten mit weniger häufiger Verabreichung des IVIg (Intervall länger als 4 Wochen) kann das Dosierungsintervall unter Beibehaltung derselben monatlichen Äquivalenzdosis des IgG auf 4 Wochen umgestellt werden.

Die für eine Woche berechnete Dosis (1. Infusion) sollte wie in der nachstehenden Tabelle gezeigt 2 Wochen nach der letzten IVIg-Infusion verabreicht werden. Eine Woche nach der ersten Dosis sollte die nächste wöchentliche Äquivalenzdosis (2. Infusion) verabreicht werden. Die Aufdosierungsphase kann, je nach Dosierungsintervall und Verträglichkeit, bis zu 9 Wochen dauern (siehe Tabelle 1).

*(*Schwankungen im Dosierungsintervall von bis zu ± 7 Tagen oder in der monatlichen Äquivalenzdosis von bis zu ± 20 % zwischen den IgG-Infusionen des Patienten gelten als stabile Dosis.*)

Siehe Tabelle 1

Das maximale Infusionsvolumen an einem einzelnen Infusionstag sollte bei Patienten mit einem Gewicht von ≥ 40 kg nicht über 1 200 ml und < 40 kg nicht über 600 ml liegen. Angenommen, die maximale Tagesdosis wird überschritten oder der Patient verträgt das Infusionsvolumen nicht: In einem solchen Fall kann die Dosis über mehrere Tage in geteilten Dosen verabreicht werden, wobei zwischen den Dosen 48 bis 72 Stunden liegen sollten, um die Resorption der Infusionsflüssigkeit an der/den Infusionsstelle(n) zu ermöglichen. Die Dosis kann an bis zu 3 Infusionsstellen mit einem maximalen Infusionsvolumen von 600 ml pro Stelle (bzw. je nach Verträglichkeit) verabreicht werden. Bei drei Infusionsstellen dürfen höchstens 400 ml pro Stelle verabreicht werden.

Tabelle 1: Empfohlener Ablaufplan für die Aufdosierung der Infusionsdosis von IVIg auf HyQvia

Woche*	Nummer der Infusion	Dosisintervall	Beispiel für 100 g alle 4 Wochen
1	*Keine Infusion*		
2	1. Infusion	1-Wochen-Dosis	25 g
3	2. Infusion	1-Wochen-Dosis	25 g
4	3. Infusion	2-Wochen-Dosis	50 g
5	*Keine Infusion*		
6	4. Infusion	3-Wochen-Dosis	75 g
7	*Keine Infusion*		
8	*Keine Infusion*		
9	5. Infusion	4-Wochen-Dosis	100 g (volle Dosis erreicht)

** Die 1. Infusion beginnt 2 Wochen nach der letzten IVIg-Dosis.*

Kinder und Jugendliche

Substitutionstherapie

Das Dosierungsschema für Kinder und Jugendliche (0 bis 18 Jahre) ist dasselbe wie das für Erwachsene. Die Dosierung basiert auf dem Körpergewicht und wird auf die klinischen Ergebnisse abgestimmt. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Immunmodulatorische Therapie

Das Dosierungsschema für Kinder und Jugendliche (0 bis 18 Jahre) ist dasselbe wie das für Erwachsene. Die Dosierung basiert auf der berechneten wöchentlichen Äquivalenzdosis und wird auf die klinischen Ergebnisse abgestimmt. 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.

Für jede Durchstechflasche IG 10 % wird die entsprechende Menge an rHuPH20 mitgeliefert (siehe Abschnitt 6.5). Es sollte jeweils der gesamte Flascheninhalt an rHuPH20 verabreicht werden, unabhängig davon, ob der Gesamtinhalt der IG 10 % Durchstechflasche verabreicht wird.

Die 2 Komponenten des Arzneimittels sind nacheinander durch dieselbe Kanüle subkutan zu verabreichen, wobei zunächst rHuPH20 und danach IG 10 % infundiert werden.

Beispiel: Einem Patienten werden 110 Gramm (g) HyQvia verschrieben: Dafür werden 3 Durchstechflaschen mit je 30 g und 1 Durchstechflasche mit 20 g für die Gesamtdosis von 110 g/1 100 ml der IG-10 %-Komponente von HyQvia benötigt. Das Volumen von rHuPH20 beträgt (3 × 15 ml + 1 × 10 ml) = 55 ml. Bei einer Dosis von mehr als 120 g kann die Verabreichung von HyQvia über mehrere Tage in geteilten Dosen erfolgen, wobei zwischen den einzelnen Dosen 48 bis 72 Stunden liegen sollten, um die Resorption der Infusionsflüssigkeit an der/den Infusionsstelle(n) zu ermöglichen.

Während oder nach der subkutanen Verabreichung von Immunglobulin, einschließlich HyQvia, kann es zum Austreten der Infusionslösung an der Infusionsstelle kommen. Eventuell sollten längere Nadeln (12 mm oder 14 mm) und/oder mehrere Infusionsstellen verwendet werden. Jede Änderung der Nadelgröße muss vom behandelnden Arzt überwacht werden.

Häusliche Behandlung

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. Der Patient oder eine Betreuungsperson muss 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 werden.

HyQvia kann in einer vollen therapeutischen Dosis an bis zu 3 Infusionsstellen bis zu alle 4 Wochen verabreicht 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.

Gerätegestützte Infusion

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 rHuPH20 zum Entnehmen des Inhalts eine 18 bis 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.

Infusionsstelle

Die empfohlenen Infusionsstellen für das Arzneimittel sind der mittlere bis obere Bauchbereich und die Oberschenkel. Sollten 2 Infusionsstellen verwendet werden, sollten diese so gewählt werden, dass sie sich an jeweils kontralateralen Körperstellen befinden. Bei Verwendung von drei Infusionsstellen sollten diese einen Abstand von mindestens 10 cm haben. Körperstellen über Knochenvorsprüngen 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. Es ist eine Stelle in einem Abstand von mindestens 5 cm zum Bauchnabel zu wählen.

Infusionsrate

rHuPH20 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 rHuPH20-Dosis mit einer Geschwindigkeit von 1 bis 2 ml/min (oder 60 ml/h bis 120 ml/h) pro Infusionsstelle oder je nach Verträglichkeit infundiert. Beginnen Sie innerhalb von 10 Minuten nach Beendigung der Infusion von rHuPH20 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 2

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 Handhabung und Vorbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Tabelle 2: Die empfohlenen Infusionsraten von IG 10 % pro Infusionsstelle

	Patienten < 40 kg		Patienten ≥ 40 kg	
Intervall/Minuten	Erste 2 Infusionen (ml/h/Infusionsstelle)	Nachfolgende 2–3 Infusionen (ml/h/Infusionsstelle)	Erste 2 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

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.

Bekannte systemische Überempfindlichkeit gegen Hyaluronidase oder rHuPH20.

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.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 SCIg-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 rHuPH20

Bei jeglichem Verdacht auf allergische oder anaphylaktoide Reaktionen nach Verabreichung von rHuPH20 ist die Infusion unverzüglich abzubrechen und eine entsprechende medizinische Behandlung einzuleiten.

Immunogenität von rHuPH20

In klinischen Studien wurde die Bildung von nicht-neutralisierenden Antikörpern und neutralisierenden Antikörpern gegen rHuPH20 bei Patienten, die HyQvia erhielten, berichtet. Es besteht die Möglichkeit, dass solche Antikörper mit endogener Hyaluronidase, die in Hoden, Nebenhoden und Sperma männlicher Erwachsener vorhanden ist, kreuzreagieren können. Es ist nicht bekannt, ob diese Antikörper eine klinische Bedeutung bei Menschen haben (siehe Abschnitt 4.8).

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.

Aseptisches Meningitissyndrom (AMS)

Zur Behandlung mit IVIg und SCIg 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 mm^3, vorwiegend aus der Serie der Granulozyten, und erhöhtem Proteinspiegel von bis zu mehreren hundert mg/dl.

Es gibt Hinweise darauf, dass AMS bei hochdosierter (2 g/kg) IVIg-Therapie 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.

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 rHuPH20 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 unbekannte 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". rHuPH20 enthält die folgende Menge (mg) Natrium pro Durchstechflasche:

1,25 ml enthalten 5,0 mg Natrium.
2,5 ml enthalten 10,1 mg Natrium.
5 ml enthalten 20,2 mg Natrium.
10 ml enthalten 40,3 mg Natrium.
15 ml enthalten 60,5 mg Natrium.

Dies entspricht 0,25 bis 3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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 und 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 Studien 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 Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel gemeldet. Vier (4) 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 Trimesters. 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 rHuPH20 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 rHuPH20 auf den Nachwuchs im Uterus übertragen. Die Auswirkungen der Antikörper gegen rHuPH20 in diesem Arzneimittel 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. Keine Nebenwirkung wurde mit einer vorhergehenden oder der aktuellen Behandlung mit HyQvia in Zusammenhang gebracht.

Fertilität

Es liegen derzeit keine klinischen Sicherheitsdaten zur Fertilität für dieses Arzneimittel 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 rHuPH20 im Sinne des Reproduktionspotentials gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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 Nebenwirkungen wie z. B. Schwindelgefühl (siehe Abschnitt 4.8), die mit diesem Arzneimittel assoziiert werden, beeinträchtigt werden. Patienten, bei denen während der Behandlung Nebenwirkungen auftreten, sollten auf deren Abklingen warten, bevor sie am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

IG 10 %

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 verabreichten IVIg- oder SCIg-Präparaten thromboembolische Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie und tiefe Venenthrombosen aufgetreten.

Zur Sicherheit hinsichtlich übertragbarer Erreger, siehe Abschnitt 4.4.

rHuPH20

Die häufigsten Nebenwirkungen, die seit der Zulassung ähnlicher subkutaner Formulierungen von rHuPH20 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 rHuPH20

Bei insgesamt 13 von 83 Probanden, die an der pivotalen PID-Studie teilnahmen, kam es zumindest einmal im Verlauf der Studie zur Entwicklung von Antikörpern, die an rHuPH20 binden konnten. Diese Antikörper hatten jedoch keine rHuPH20-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 rHuPH20 entwickelten.

In Studien zu CIDP, die 289 Patientenjahre Nachbeobachtungszeit beinhalteten, traten bei insgesamt 16 von 132 Patienten, die rHuPH20 erhalten hatten, mindestens einmal bindende Antikörper gegen rHuPH20 auf. Zwei Patienten entwickelten neutralisierende Anti-rHuPH20-Antikörper. Es wurden keine Wirksamkeits- oder Sicherheitsprobleme im Zusammenhang mit dem Auftreten bindender oder neutralisierender Antikörper festgestellt.

Tabellarische Aufstellung von Nebenwirkungen

Die Sicherheit von HyQvia wurde bei 228 Patienten untersucht, die in 6 klinischen Studien insgesamt 7 287 Infusionen erhielten. Dies umfasste 4 klinische Studien (160602, 160603, 160902 und 161101) an 124 Patienten mit primären Immundefekten, die 3 202 Infusionen erhielten, sowie 2 klinische Studien (161403 Epoch 1 und 161505) an 104 Patienten mit CIDP, die 4 085 HyQvia-Infusionen erhielten.

In nachstehender Tabelle werden die Systemorganklassen gemäß MedDRA (27.1) (Systemorganklasse und Ebene der bevorzugten Bezeichnungen) verwendet.

Die Häufigkeiten 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 3

Tabelle 3: Häufigkeit von Nebenwirkungen pro Infusion, die in klinischen Studien (160602, 160603, 160902, 161101, 161403 Epoch 1 und 161505) und in den Anwendungsbeobachtungen nach Markteinführung bei mit HyQvia behandelten Patienten berichtet wurden; es wird die Rate pro Patient oder pro Infusion angegeben.

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkungen	Häufigkeit pro Patient N = 228	Häufigkeit pro Infusion N = 7 287
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Aseptische Meningitis*	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit*	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig	Häufig
	Schwindelgefühl	Häufig	Gelegentlich
	Migräne	Häufig	Gelegentlich
	Parästhesie	Häufig	Gelegentlich
	Brennen	Häufig	Gelegentlich
	Tremor	Häufig	Selten
	Schlaganfall und ischämischer Schlaganfall	Gelegentlich	Selten

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkungen	Häufigkeit pro Patient N = 228	Häufigkeit pro Infusion N = 7 287
Herzerkrankungen	Sinustachykardie und Tachykardie	Häufig	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypertonie und Blutdruck erhöht	Sehr häufig	Gelegentlich
	Hypotonie	Häufig	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Häufig	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Sehr häufig	Häufig
	Abdominalschmerz, Schmerzen Unterbauch, Schmerzen Oberbauch und abdominaler Druckschmerz	Sehr häufig	Gelegentlich
	Diarrhö	Sehr häufig	Gelegentlich
	Erbrechen	Sehr häufig	Gelegentlich
	Bauch aufgetrieben	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Erythem	Häufig	Gelegentlich
	Pruritus	Häufig	Gelegentlich
	Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, makulöser Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös und Ausschlag papulös	Häufig	Gelegentlich
	Urtikaria	Häufig	Gelegentlich
	Hyperhidrosis	Häufig	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Häufig	Gelegentlich
	Arthralgie	Sehr häufig	Gelegentlich
	Gliederbeschwerden und Schmerz in einer Extremität	Häufig	Gelegentlich
	Rückenschmerzen	Häufig	Gelegentlich
	Gelenksteife	Gelegentlich	Gelegentlich
	Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	Häufig	Gelegentlich
	Leistenschmerzen	Häufig	Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Hämosiderinurie	Häufig	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	• Lokale Reaktionen (gesamt)	Sehr häufig	Sehr häufig
	– Beschwerden an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Punktionsstelle und Druckschmerz	Sehr häufig	Häufig
	– Erythem an der Infusionsstelle und Erythem an der Injektionsstelle	Sehr häufig	Häufig
	– Ödem an der Infusionsstelle, Ödem an der Injektionsstelle, Schwellung an der Infusionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle und Schwellung (lokal)	Sehr häufig	Häufig
	– Juckreiz an der Infusionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle, Pruritus an der Punktionsstelle und vulvovaginaler Pruritus	Sehr häufig	Häufig
	– Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Häufig	Gelegentlich
	– Blauer Fleck an der Infusionsstelle, blauer Fleck an der Injektionsstelle, Hämatom an der Infusionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Blutung an der Infusionsstelle und blauer Fleck an der Gefäßpunktionsstelle	Häufig	Gelegentlich
	– Reaktion an der Infusionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle und Reaktion an der Punktionsstelle	Häufig	Gelegentlich
	– Raumforderung an der Infusionsstelle, Raumforderung an der Injektionsstelle und Knötchen an der Punktionsstelle	Häufig	Gelegentlich
	– Verfärbung an der Infusionsstelle	Häufig	Gelegentlich
	– Ausschlag an der Infusionsstelle und Ausschlag an der Injektionsstelle	Häufig	Gelegentlich
	– Induration an der Infusionsstelle und Verhärtung an der Injektionsstelle	Häufig	Gelegentlich
	– Erwärmung an der Infusionsstelle	Häufig	Selten
	– Parästhesie an der Infusionsstelle and Parästhesie an der Injektionsstelle	Häufig	Selten
	– Entzündung an der Infusionsstelle	Häufig	Selten
	– Undichtigkeit an der Infusionsstelle*	Nicht bekannt	Nicht bekannt

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkungen	Häufigkeit pro Patient N = 228	Häufigkeit pro Infusion N = 7 287
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Wärmegefühl und Fieber	Sehr häufig	Häufig
	Grippeähnliche Erkrankung*	Nicht bekannt	Nicht bekannt
	Asthenie, Ermüdung/Fatigue, Lethargie und Unwohlsein	Sehr häufig	Häufig
	Schüttelfrost	Häufig	Gelegentlich
	Ödem, Ödem peripher und Schwellung (systemisch)	Häufig	Gelegentlich
	Lokalisiertes Ödem, periphere Schwellung und Hautödem	Häufig	Gelegentlich
	Gravitationsödem, Ödem im Genitalbereich, Skrotumschwellung and vulvovaginale Schwellung	Häufig	Gelegentlich
Untersuchungen	Coombs-Test direkt positiv und Coombs Test positiv	Häufig	Selten

* Nebenwirkungen aus den Anwendungsbeobachtungen nach Markteinführung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zu den am häufigsten in den klinischen pivotalen Studien beobachteten lokalen Reaktionen gehören Schmerzen an der Infusionsstelle, Erythem an der Infusionsstelle und Ödem an der Infusionsstelle. Die meisten lokalen Reaktionen hatten einen leichten Schweregrad und waren selbstlimitierend. In den PID-Studien kam es zu 2 schweren lokalen Nebenwirkungen (Schmerzen an der Infusionsstelle und Schwellung an der Infusionsstelle), in den CIDP-Studien traten 4 schwere lokale Nebenwirkungen auf (Extravasation an der Infusionsstelle, Entzündung an der Infusionsstelle, Juckreiz an der Infusionsstelle und Reaktion an der Infusionsstelle). In den PID-Studien kam es in 2 Fällen zu vorübergehendem Genitalödem infolge Diffusion des Arzneimittels von der Infusionsstelle in den Abdominalraum; in einem dieser Fälle war das Ödem von schwerer Intensität. In den CIDP-Studien kam es in einem Fall zu einem leichten Genitalödem (Penisschwellung). Zu Hautveränderungen, die im Verlauf der klinischen Studie nicht wieder abgeklungen wären, kam es nicht.

Kinder und Jugendliche

PID

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 ≥ 160) bindender rHuPH20-Antikörper erbracht. 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.

CIDP

Klinische Studien zu HyQvia an Kindern oder Jugendlichen (0 bis 18 Jahre) mit CIDP wurden nicht durchgeführt.

Ältere Patienten

Primärer Immundefekt

In Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung (EU 161302, US 161406) wurden jeweils 15 bzw. 77 ältere Teilnehmer aufgenommen. Insgesamt wurden keine signifikanten Unterschiede bei der Sicherheit zwischen Teilnehmern mit PID über 65 Jahren und Teilnehmern mit PID im Alter zwischen 18 und 65 Jahren beobachtet.

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: Immunsera und Immunglobuline: Immunglobuline, normal human, zur extravaskulären Anwendung, ATC-Code: J06BA01.

Wirkmechanismus

Die IG-10-%-Komponente ist für die therapeutische Wirkung des Arzneimittels verantwortlich. rHuPH20 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. Der Wirkmechanismus bei Indikationen mit Ausnahme von Substitutionstherapien ist nicht vollständig geklärt, beinhaltet jedoch immunmodulatorische Wirkungen.

Rekombinante humane Hyaluronidase ist eine lösliche, rekombinante Form der humanen Hyaluronidase, die durch zeitweise Depolymerisation von Hyaluronsäure die Permeabilität des subkutanen Gewebes erhöht. Hyaluronsäure ist ein Polysaccharid, das in der interzellulären Matrix des Bindegewebes vorliegt. Es wird durch das natürlich vorhandene Enzym Hyaluronidase depolymerisiert. Im Gegensatz zur stabilen Struktur der interstitiellen Matrix wird Hyaluronsäure schnell abgebaut; die Halbwertszeit beträgt etwa einen halben Tag. rHuPH20 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

PID

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 dem Arzneimittel behandelt. Die 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).

Sechsundsechzig (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.

Studie 161302 (EU):

Diese nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung zur Langzeitsicherheit von HyQvia bei mit HyQvia behandelten Teilnehmern wurde ca. 6 Jahre lang durchgeführt. Insgesamt wurden 111 erwachsene Teilnehmer in die Studie aufgenommen. Das Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug 46,2 Jahre (Standardabweichung [SD] = 14,69), und 14,2 % (n = 15) der Teilnehmer waren 65 Jahre oder älter. Mehr als die Hälfte der Teilnehmer waren weiblich (n = 60, 56,6 %), davon waren 56,7 % im gebärfähigen Alter. Diese Studie bestätigt das bekannte Sicherheitsprofil von HyQvia.

Studie 161406 (US):

Diese nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung zur Langzeitsicherheit von HyQvia wurde ca. 6 Jahre lang durchgeführt. Insgesamt wurden 253 erwachsene Teilnehmer mit PID in die Studie aufgenommen. Das Durchschnittsalter betrug 57,0 Jahre, 30,4 % (n = 77) waren 65 Jahre oder älter, und 79,1 % (n = 200) waren weiblich, davon waren 22,5 % (n = 45) im gebärfähigen Alter. Diese Studie bestätigt das bekannte Sicherheitsprofil von HyQvia.

CIDP

Studie 161403 (ADVANCE-1):

In einer multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Phase-3-Studie wurden bei 132 erwachsenen Patienten mit CIDP die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von HyQvia als Erhaltungstherapie zur Vorbeugung von Krankheitsschüben untersucht. HyQvia ermöglicht die Selbstinfusion einer therapeutischen Gesamtdosis alle 2 bis 4 Wochen. In die Studie wurden Teilnehmende (männlich und weiblich) im Alter von ≥ 18 Jahren, zum Zeitpunkt der Voruntersuchung mit dokumentierter Diagnose einer definitiven oder wahrscheinlichen CIDP gemäß den Kriterien der *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society* (EFNS/PNS) aus dem Jahr 2010, aufgenommen. Alle geeigneten Teilnehmer hatten in der Vergangenheit auf eine IgG-Behandlung angesprochen (teilweiser oder vollständiger Rückgang aller neurologischen Symptome und Einschränkungen) und hatten in den mindestens 12 Wochen vor der Voruntersuchung intravenös eine stabile IVIg-Dosis innerhalb eines Dosisbereichs entsprechend einer kumulativen Monatsdosis von 0,4 bis 2,4 g/kg Körpergewicht erhalten. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Teilnehmer mit einem Krankheitsschub, definiert als Anstieg um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Ausgangswert vor der SC-Behandlung in zwei aufeinanderfolgenden bereinigten INCAT(*inflammatory neuropathy cause and treatment*)-Behinderungsscores bei einer Messung im Abstand von weniger als sieben Tagen.
Die Analyse des primären Endpunkts unter Anwendung angemessener Post-hoc-Strategien zum Umgang mit zwischenzeitlich auftretenden Ereignissen und fehlenden Ergebniswerten unter Verwendung multipler Imputation zeigte eine Schubrate von 15,5 % (95 %-KI: 8,36, 26,84) in der HyQvia-Gruppe und 31,7 % (95 %-KI: 21,96, 43,39) in der Placebo-Gruppe. Die Behandlungsdifferenz betrug −16,2 (95 %-KI: −29,92, −1,27) zugunsten von HyQvia gegenüber Placebo.

Studie 161505 (ADVANCE-3):

Studie 161505 war eine multizentrische Phase-3b-Langzeitstudie zur subkutanen Behandlung mit HyQvia bei erwachsenen Patienten mit CIDP, die zuvor in Studie 161403 eine Behandlung mit HyQvia (oder Placebo) erhalten hatten. Das primäre Ziel der Studie war die Erfassung von Langzeitdaten zur Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit (nur als exploratorische Maßnahmen) von HyQvia bei der Studienpopulation. Die Aufnahme in die Studie stand Teilnehmern offen, die die Studie 161403 Epoch 1 ohne Verschlechterung der CIDP abgeschlossen hatten. Insgesamt 85 Teilnehmer, die die Studie 161403 abgeschlossen hatten und die Auswahlkriterien für Studie 161505 erfüllten, wurden aufgenommen und behandelt. Die durchschnittliche Exposition gegenüber HyQvia betrug 31,1 Monate (Bereich: 0 bis 77,3). Die gesamte Expositionsdauer betrug 219,9 Patientenjahre. Die Sicherheitsergebnisse bestätigten das bekannte Sicherheitsprofil von HyQvia und ergaben keine neuen Sicherheitsbedenken. Insgesamt 10 der 77 auswertbaren Teilnehmer entwickelten während der Studie einen CIDP-Krankheitsschub. Die Schubraten nach 6 Monaten und einem Jahr betrugen jeweils 0,023 und 0,045.

Kinder und Jugendliche

PID

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 Gesamtsicherheitserfahrung 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).

Das Arzneimittel 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 PID wurden 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 von PID als Modell für die Substitutionstherapie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

CIDP

Klinische Studien zu HyQvia an Kindern oder Jugendlichen (0 bis 18 Jahre) mit CIDP wurden nicht durchgeführt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

PID

Die Pharmakokinetik (PK) von HyQvia wurde in klinischen Studien (160601, 160602 und 160603) bei Patienten mit PID im Alter ab 12 Jahren untersucht. Den Ergebnissen der klinischen Studien zu PID zufolge können IgG-Talspiegel im Serum durch Monatsdosen von 320 bis 1 000 mg/kg Körpergewicht/4 Wochen, die in Intervallen von 3 oder 4 Wochen verabreicht werden, aufrecht erhalten werden.

Die Ergebnisse zur Pharmakokinetik von HyQvia im Vergleich zu dem in derselben Studie intravenös verabreichten IG 10 % sind in nachstehender Tabelle zusammengefasst.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 9

CIDP

Das vollständige pharmakokinetische Profil von HyQvia wurde in der klinischen Studie (161403) bei Patienten mit CIDP ab einem Alter von 18 Jahren nicht untersucht. Es

Tabelle 4: Pharmakokinetische Parameter von HyQvia im Vergleich zur intravenösen Anwendung von 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*Tage/l]	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 Halbwertzeit [in Tagen]	45,3 (41,0; 60,2)	35,7 (32,4; 40,4)

wurden nur die Talspiegel des Gesamt-IgG im Serum während der gesamten Studie gemessen. Insgesamt blieben die Serum-Talspiegel des Gesamt-IgG während der Behandlungszeit mit HyQvia stabil. Bei Teilnehmern mit einem Schub, die auf IVIg umgestellt wurden (n = 6), blieben die Talspiegel des Gesamt-IgG im Serum während der Behandlungszeit mit HyQvia oder IVIg ebenfalls stabil.

Die medianen Talspiegel des Gesamt-IgG im Serum waren bei CIDP ca. 40 % höher als bei PID.

Kinder und Jugendliche

PID

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

CIDP

Klinische Studien zu HyQvia an Kindern oder Jugendlichen (0 bis 18 Jahre) mit CIDP wurden nicht durchgeführt.

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 Proteine und der daraus entstehenden Interferenzen nicht praktikabel.

Tierexperimentelle Langzeitstudien zur Einschätzung des kanzerogenen oder mutagenen Potentials von rHuPH20 wurden nicht durchgeführt. Bei Mäusen, Kaninchen und Cynomolgus-Affen, die Antikörpern ausgesetzt waren, die rHuPH20 und Spezies-spezifische Hyaluronidase binden, wurden keine Nebenwirkungen 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 rHuPH20 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 Durchstechflaschen 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 rHuPH20 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 Arzneimittel sollte vor der Verwendung Zimmertemperatur annehmen. Dafür keine Heizgeräte, wie z. B. Mikrowelle, verwenden.

IG 10 % ist eine klare oder leicht opaleszente farblose bis gelbliche Lösung. rHuPH20 ist eine klare farblose Lösung.

Dieses Arzneimittel umfasst 2 Durchstechflaschen. Beide 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 rHuPH20 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 rHuPH20 benötigt werden, um die für die Infusion erforderliche Dosis zu erreichen, sollten die IG 10 % und/oder die rHuPH20 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. ZULASSUNGSNUMMERN

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

02/2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten

der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

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

Zusätzliche Informationen, die zur sicheren Anwendung des Arzneimittels beitragen (behördlich angeordnetes und genehmigtes Schulungsmaterial), finden Sie, indem Sie mit einem Smartphone den QR Code in der Fachinformation scannen.

Dieselbe Information finden Sie auch unter folgendem Link: www.takeda-produkte.de/products/hyqvia-100-mgml-infusionsloesung-zur-subkutanen-anwendung

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt