

**1. BEZEICHNUNG**

SUBCUVIA 160 g/l Injektionslösung

**2. ZUSAMMENSETZUNG**

(arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge)

**Wirkstoff:** Normales Immunglobulin vom Menschen (SC/IMlg)  
1 l Lösung enthält:  
160 g humanes Protein  
(mit einem Immunglobulin-Gehalt von mindestens 95 %)

Subklassenverteilung: IgG1 45–75 %  
IgG2 20–45 %  
IgG3 3–10 %  
IgG4 2–8 %

Maximaler IgA-Gehalt: 4,8 g/l

1 Durchstichflasche mit 5 ml enthält 0,8 g humanes Protein (mit einem Immunglobulin-Gehalt von mindestens 95 %).  
1 Durchstichflasche mit 10 ml enthält 1,6 g humanes Protein (mit einem Immunglobulin-Gehalt von mindestens 95 %).

Eine vollständige Liste aller sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Dieses Arzneimittel enthält 1,2 mg Natrium pro ml.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung

Das Produkt ist eine klare oder leicht opaleszierende, farblose oder schwachgelbe Lösung.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Substitutionstherapie bei Erwachsenen und Kindern mit primären Immunmangelkrankheiten wie:

- kongenitale Agammaglobulinämie und Hypogammaglobulinämie
- allgemeine, variable Immunmangelkrankheiten
- schwere, kombinierte Immunmangelkrankheiten
- IgG-Subklassen-Mangel mit rezidivierenden Infektionen

Substitutionstherapie bei Myelomen oder chronisch lymphatischer Leukämie mit schwerer, sekundärer Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden Infektionen.

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Dosierung  
Substitutionstherapie

Die Therapie soll von einem in der Behandlung von Immunmangelkrankheiten erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Die Dosierung sollte in Abhängigkeit vom pharmakokinetischen und klinischen Ansprechen auf die Therapie individuell für jeden Patienten angepasst werden. Die folgenden Dosierungen gelten als Empfehlungen.

Die Dosierung sollte einen zirkulierenden IgG-Spiegel von mindestens 4–6 g/l zu erreichen suchen.

Das Dosierungsschema bei subkutaner Verabreichung sollte nachhaltige IgG-Spiegel (gemessen vor der nächsten Infusion) sicherstellen. Eine Initialdosis von mindestens 0,2–0,5 g/kg kann erforderlich sein. Diese sollte im Laufe einer Woche an verschiedenen Tagen als Einzeldosen von 0,1–0,15 g/kg gegeben werden. Nachdem eine Gleichgewichtskonzentration erreicht ist, werden wiederholte Erhaltungsdosen verabreicht, um eine Gesamtmonatsdosis von 0,4–0,8 g/kg zu erreichen.

Um die Dosierung und die Dosierungsintervalle festlegen zu können, sollten die Talspiegel bestimmt werden.

Die subkutane Verabreichung ist die Methode der Wahl für die Anwendung von SUBCUVIA.

SUBCUVIA kann auch auf intramuskulärem Weg injiziert werden. In solchen Fällen sollte die monatliche Dosis in wöchentliche oder zweiwöchentliche Gaben aufgeteilt werden um das verabreichte Volumen gering zu halten. Um die Unannehmlichkeiten für den Patienten weiter zu minimieren, kann es erforderlich sein die Einzeldosen an verschiedenen Injektionsstellen zu applizieren.

Art der Anwendung

Normales Immunglobulin vom Menschen wird subkutan oder intramuskulär verabreicht.

SUBCUVIA sollte subkutan verabreicht werden. In Ausnahmefällen, wenn eine subkutane Verabreichung nicht möglich ist, kann das Produkt auch als intramuskuläre Injektion verabreicht werden.

**Die subkutane** Heimselbstbehandlung sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Betreuung von Patienten, die unter Heimselbstbehandlung stehen, erfahren ist. Der Patient muss in der Anwendung einer Infusionspumpe, in Infusionstechniken, in der Führung eines Patiententagebuches, im Erkennen von schweren Nebenwirkungen und über Maßnahmen, die bei deren Auftreten zu ergreifen sind, unterrichtet werden.

Es wird empfohlen mit einer Anfangsgeschwindigkeit von 10 ml pro Stunde und Pumpe zu beginnen.

Die Infusionsgeschwindigkeit kann bei jeder folgenden Infusion um 1 ml/Stunde/Pumpe gesteigert werden. Die empfohlene Maximalgeschwindigkeit beträgt 20 ml/Stunde/Pumpe. Es kann mehr als eine Pumpe simultan benutzt werden. Die Infusionsstelle soll alle 5–15 ml gewechselt werden.

**Intramuskuläre Injektionen** müssen von einem Arzt oder einer Krankenschwester verabreicht werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen jegliche Bestandteile des Präparates.

SUBCUVIA darf nicht intravasal verabreicht werden.

SUBCUVIA darf bei schwerer Thrombozytopenie oder bei anderen Gerinnungs-

störungen nicht intramuskulär verabreicht werden.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Wenn SUBCUVIA versehentlich in ein Blutgefäß verabreicht wird, kann der Patient einen Schock entwickeln. Deshalb muss sichergestellt werden, dass SUBCUVIA nicht intravasal gegeben wird.

Die unter Punkt 4.2 „Art der Anwendung“ empfohlene Infusionsgeschwindigkeit sollte genau befolgt werden. Die Patienten müssen während der Infusion überwacht und hinsichtlich des Auftretens von Symptomen sorgfältig beobachtet werden.

Patienten unter Heimselbstbehandlung und/oder deren Pflegepersonal müssen im Erkennen von frühen Abzeichen selten auftretender hypotensiver Reaktionen geschult sein. Beim Verdacht auf allergische oder anaphylaktoide Reaktionen muss die Injektion sofort abgebrochen werden, es müssen medizinische Standardtherapiemaßnahmen angewendet werden, und der Patient oder das Pflegepersonal sollen unverzüglich den Arzt konsultieren.

Bestimmte unerwünschte Reaktionen können bei Patienten, die erstmals normales Immunglobulin vom Menschen erhalten, häufiger vorkommen. In seltenen Fällen können solche Reaktionen auch bei einem Wechsel des Immunglobulinpräparates oder nach einer Behandlungspause von mehr als acht Wochen auftreten.

Echte Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten. Sie können vor allem in den sehr seltenen Fällen von IgA-Mangel mit anti-IgA-Antikörpern auftreten. Diese Patienten sollten mit Vorsicht behandelt werden.

In seltenen Fällen kann normales Immunglobulin vom Menschen einen Abfall des Blutdrucks mit einer anaphylaktischen Reaktion bewirken auch bei Patienten, die eine Behandlung mit normalem Immunglobulin vom Menschen vorher vertragen hatten.

Mögliche Komplikationen können oft vermieden werden, wenn sichergestellt wird, dass:

- die Patienten keine Überempfindlichkeit gegenüber normalem Immunglobulin aufweisen, indem ihnen das Präparat bei der ersten Injektion langsam substituiert wird (siehe Punkt 4. 2)
- Patienten während der gesamten Dauer der Applikationszeit sorgfältig auf Symptome hin überwacht werden. Insbesondere solche Patienten, die erstmals normales Immunglobulin vom Menschen erhalten, oder die von einem anderen normalen Immunglobulin umgestellt werden, oder die eine längere Behandlungspause hatten, sollten während der ersten Infusion und eine Stunde danach überwacht werden um mögliche Nebenwirkungen festzustellen. Alle anderen Patienten sind für mindestens 20 Minuten nach der Verabreichung zu beobachten.

Bei Verdacht auf allergische oder anaphylaktische Reaktionen muss die Injektion sofort abgebrochen werden. Bei einem Schock

# SUBCUVIA 160 g/l Injektionslösung

# Baxalta

sind die aktuellen Standardmaßnahmen für eine Schockbehandlung durchzuführen.

SUBCUVIA wird aus menschlichem Plasma hergestellt.

Standardmaßnahmen zur Vorbeugung von Infektionen bei der Anwendung von humanen Blut- und Plasmaprodukten schließen die Selektion der Spender, das Screening der Einzelspenden und der Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie wirksame Herstellungsschritte zur Inaktivierung/ Eliminierung von Viren ein. Dennoch kann bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln die Übertragung von infektiösen Erregern – auch bislang unbekannter Natur – nicht völlig ausgeschlossen werden.

Die gesetzten Maßnahmen werden für umhüllte Viren wie HIV, HBV und HCV als wirksam erachtet.

Sie sind jedoch möglicherweise von eingeschränktem Wert gegen nicht umhüllte Viren wie HAV und Parvovirus B19.

Die klinische Erfahrung weist auf eine Hepatitis A- und Parvovirus B19-übertragungsfreie Anwendung von Immunglobulinen hin und es wird angenommen, dass der Antikörpergehalt einen wichtigen Beitrag zur Virussicherheit leistet.

Es wird auf die Dokumentationspflicht gemäß Transfusionsgesetz hingewiesen.

## Interferenzen mit serologischen Tests

Bei der Beurteilung von serologischen Testergebnissen muss berücksichtigt werden, dass es nach Injektion von Immunglobulin durch einen vorübergehenden Anstieg passiv übertragener Antikörper zu falsch positiven Testergebnissen kommen kann.

Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozytenantigene z. B. A, B und D kann einige serologische Tests auf Erythrozyten-Alloantikörper wie z. B. den direkten Anti-Globulintest (DAT, direkter Coombs-test) verfälschen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und andere Formen der Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Die folgenden Wechselwirkungen konnten beobachtet werden:

### Abgeschwächte Lebendimpfstoffe

Die Gabe von Immunglobulinen kann für die Dauer von mindestens 6 Wochen bis zu 3 Monaten die Wirksamkeit von abgeschwächten Lebendimpfstoffen wie Masern-, Röteln-, Mumps- oder Windpockenimpfstoffen beeinträchtigen. Nach der Gabe dieses Präparates ist vor der Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen eine Wartezeit von 3 Monaten einzuhalten. Bei Masern kann diese Beeinträchtigung bis zu 1 Jahr fortbestehen.

Daher sollte bei Patienten, die Masernimpfstoff erhalten, der Antikörperstatus überprüft werden.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine kontrollierten klinischen Studien über die Sicherheit des Produktes bei der Anwendung in der Schwangerschaft vor. Die Verabreichung des Arzneimittels an schwangere Frauen oder stillende Mütter sollte deshalb sorgfältig abgewogen werden. Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen zeigt, dass keine schädlichen Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft, den Fötus oder das Neugeborene zu erwarten sind.

Informationen zur Parvovirus B19-Infektion siehe Abschnitt 4.4.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zur Überprüfung der Verkehrstüchtigkeit oder zum Bedienen von Maschinen vorgenommen.

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen beobachtet.

## 4.8 Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in absteigendem Schweregrad aufgeführt.

Selten können Normale Immunglobuline vom Menschen einen plötzlichen Blutdruckabfall oder in Einzelfällen einen anaphylaktischen Schock verursachen, auch wenn der Patient bei früheren Anwendungen keine Reaktion gezeigt hat.

Gelegentlich können Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Benommenheit, übermäßige Schweißausbrüche, Blässe, Taubheitsgefühl, Tachykardie, Gelenkschmerzen, niedriger Blutdruck und leichte Rückenschmerzen auftreten.

Lokalreaktionen an der Applikationsstelle: Schwellung, Berührungsempfindlichkeit, Rötung, Verhärtung, lokale Erwärmung, lokaler Schmerz, Juckreiz, Hämatom und Hautausschlag.

In sehr seltenen Fällen können anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen wie Atemnot, Engegefühl in der Brust, flüchtige Gesichtsrötungen, Hitzegefühl und Nesselsucht auftreten.

Die Nebenwirkungen in diesem Abschnitt basieren auf klinischen Studien (IMAG-069 und IMAG-147) und auf Anwendungsbeobachtungen bei subkutaner Verabreichung von normalem Immunglobulin vom Menschen.

Siehe Tabelle auf Seite 3

Hinweise zur Infektionssicherheit siehe Abschnitt 4.4.

### 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-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: [www.pei.de](http://www.pei.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle einer Überdosierung bekannt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immenserä und Immunglobuline: Normales Immunglobulin vom Menschen zur extravasalen Anwendung. ATC-Code: J06BA01

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

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält die IgG-Antikörper, die in der Normalbevölkerung vorhanden sind. Es wird normalerweise aus gepooltem Plasma von nicht weniger als 1000 Spenden hergestellt. Die IgG-Subklassenverteilung entspricht derjenigen des normalen menschlichen Plasmas.

Adäquate Dosen dieses Arzneimittels können erniedrigte Immunglobulin G-Spiegel auf den Normalbereich anheben.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach subkutaner Verabreichung von normalem Immunglobulin vom Menschen wird der höchste IgG-Spiegel im Kreislauf des Patienten nach ca. 4 Tagen erreicht.

In klinischen Prüfungen konnte bei einer Dosierung von 1,25 ml (d. h. 0,2 g)/kg KG, in 2-wöchentlichen Intervallen verabreicht, 7,24–7,86 g/l als IgG-Serumspiegel erhalten werden.

Nach intramuskulärer Verabreichung ist normales Immunglobulin vom Menschen nach 2–3 Tagen bioverfügbar.

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Einzeldosis-Toxizitätsstudien zeigen, dass Dosen, die um ein Mehrfaches höher waren als die empfohlene Maximaldosis für den Menschen, keine schädlichen Auswirkungen auf Labortiere hatten.

Toxizitätstestungen mit wiederholten Gaben sind an Tieren wegen der Wechselwirkungen mit den gebildeten Antikörpern gegen heterologes Protein nicht durchführbar.

Mit diesem Präparat wurden keine reproduktive Studien oder Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Hilfsstoffe

Glyzin, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

Systemorganklasse (SOC)	Bevorzugter MedDRA-Begriff	Häufigkeit
<b>ERKRANKUNGEN DES IMMUN-SYSTEMS</b>	anaphylaktischer Schock anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen Überempfindlichkeitsreaktionen	nicht bekannt
<b>ERKRANKUNGEN DES NERVEN-SYSTEMS</b>	Benommenheit Kopfschmerzen	gelegentlich
	Tremor	selten
	Missempfindungen	nicht bekannt
<b>HERZERKRANKUNGEN</b>	Beschleunigter Herzschlag	selten
	Herzrasen	nicht bekannt
<b>GEFÄSSERKRANKUNGEN</b>	peripheres Kältegefühl	selten
	Hypotonie Hypertonie flüchtige Hautrötungen Blässe	nicht bekannt
<b>ERKRANKUNGEN DER ATEM-WEGE, DES BRUSTRRAUMS UND DES MEDIASTINUMS</b>	Dyspnoe	nicht bekannt
	Bauchschmerzen	selten
	Erbrechen orale Missempfindungen	nicht bekannt
<b>ERKRANKUNGEN DER HAUT UND DES UNTERHAUTZELL-GEWEBES</b>	Juckreiz Erythem	gelegentlich
	Gesichtsschwellungen Nesselsucht makulo-papulöser Ausschlag allergische Dermatitis Hyperhidrosis	nicht bekannt
<b>ERKRANKUNGEN DER SKELETTMUSKULATUR, DES BINDEGEWEBES UND DER KNOCHEN</b>	Arthralgie Muskelsteifigkeit Myalgie	selten
	Rückenschmerzen	nicht bekannt
<b>ALLGEMEINE ERKRANKUNGEN UND BESCHWERDEN AM VERABREICHUNGORT</b>	Blutungen an der Injektionsstelle Schmerzen an der Injektionsstelle Hämatome an der Injektionsstelle Erytheme an der Injektionsstelle Schüttelfrost	häufig
	Schwellungen an der Injektionsstelle Juckreiz an der Injektionsstelle Schmerzen Müdigkeit Hitzegefühl	gelegentlich
	Ausschlag an der Injektionsstelle	selten
	Brustbeschwerden Fieber Unwohlsein Reaktionen an der Injektionsstelle Nesselsucht an der Injektionsstelle Verhärtung an der Injektionsstelle Erwärmung der Injektionsstelle	nicht bekannt
	Anstieg der Alanin-Amino-Transferase-Werte	selten
<b>UNTERSUCHUNGEN</b>	Anstieg der Alanin-Amino-Transferase-Werte	selten

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird auf Basis der folgenden Kriterien bewertet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ )

## 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Verträglichkeitsstudien vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Wenn das Produkt geöffnet wurde, muss es unmittelbar verbraucht werden.

## 6.4 Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank lagern (bei  $+2^\circ\text{C}$  bis  $+8^\circ\text{C}$ ).

Während der Laufzeit kann das Produkt einmal bis zu einem Zeitraum von maximal 6 Wochen bei Raumtemperatur ( $\leq +25^\circ\text{C}$ ) aufbewahrt werden. In diesem Fall verfällt das Produkt am Ende der 6. Woche der Raumtemperaturlagerung; das neue Verfallsdatum ist auf dem Umkarton zu vermer-

ken. Am Ende dieses Zeitraums darf das Produkt nicht in den Kühlschrank zurückgestellt werden, sondern muss verbraucht oder vernichtet werden.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um das Produkt vor Licht zu schützen.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml-Lösung in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Stopfen (Halogenbutylstopfen)

– Packungsgrößen zu 1 oder 20 Stück

10 ml-Lösung in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Stopfen (Halogenbutylstopfen)

– Packungsgrößen zu 1 oder 20 Stück

Es kann sein, dass nicht alle Packungsgrößen auf dem Markt verfügbar sind.

## 6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Vor Verabreichung sollte das Produkt auf Raum- oder Körpertemperatur erwärmt werden.

Keine Geräte zum Aufwärmen verwenden.

Die flüssige Injektionslösung ist klar und schwach gelb bis hellbraun. Während der Lagerung können eine leichte Trübung oder ein schwacher Niederschlag auftreten.

Lösungen, die stärker getrübt sind, sind nicht zu verwenden.

Angebrochene Durchstechflaschen dürfen nicht wieder verwendet werden.

Nach dem Öffnen der Durchstechflasche muss SUBCUVIA umgehend appliziert werden.

Restmengen oder Abfallprodukte sind gemäß den lokalen Vorschriften zu entsorgen.

## 7. NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMENS

Baxalta Deutschland GmbH  
Edisonstraße 2  
85716 Unterschleißheim  
Telefon: 089/262077-011  
Fax: 089/262077-012  
E-Mail: info.de@baxalta.com

Hersteller

Baxter AG, Industriestraße 67, A-1221 Wien

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

16a/88

## 9. DATUM DER ZULASSUNG

19. August 1988

## 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

## 11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

# SUBCUVIA 160 g/l Injektionslösung

# Baxalta

## 12. STOFF- UND INDIKATIONSGRUPPE

Normales Immunglobulin vom Menschen

## 13. SONSTIGE HINWEISE

Herkunftsländer der zur Produktion verwendeten Plasmen

Deutschland, Finnland, Norwegen, Österreich, Schweden, Schweiz, Tschechien und Vereinigte Staaten von Amerika

SUBCUVIA ist ein Warenzeichen von Baxter International Inc./Baxter Healthcare S.A.  
Baxter ist ein Warenzeichen von Baxter International Inc.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt