

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cuvitru 200 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Immunoglobulin, normalt, humant (SCIg)

Én ml inneholder:

Immunoglobulin, normalt, humant200 mg
(renhet på minst 98 % IgG)

Hvert hetteglass på 5 ml inneholder: 1 g immunoglobulin, normalt, humant
Hvert hetteglass på 10 ml inneholder: 2 g immunoglobulin, normalt, humant
Hvert hetteglass på 20 ml inneholder: 4 g immunoglobulin, normalt, humant
Hvert hetteglass på 40 ml inneholder: 8 g immunoglobulin, normalt, humant
Hvert hetteglass på 50 ml inneholder: 10 g immunoglobulin, normalt, humant

Fordeling av IgG-underklasser (omtrentlige verdier):

IgG1 $\geq 56,9$ %

IgG2 $\geq 26,6$ %

IgG3 $\geq 3,4$ %

IgG4 $\geq 1,7$ %

Det maksimale innholdet av IgA er 280 mikrogram/ml.

Fremstilt fra plasma fra humane donorer.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Oppløsningen er klar og fargeløs eller svakt gul eller lys brun.

pH på 4,6 til 5,1 (målt ved fortykning ved 1 % i saltvann)

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Indikasjoner for subkutan administrering (SCIg)

Substitusjonsbehandling hos voksne og barn og ungdom (0–18 år) ved:

- primære immunsviktsyndromer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon (se pkt. 4.4)
- sekundære immunsviktsyndromer (SID) hos pasienter som lider av alvorlige eller tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF)* eller IgG-nivå i serum på < 4 g/l.

*PSAF = manglende evne til å oppnå minst en fordobling i IgG-antistofftiter etter pneumokokkpolysakkarid- og polypeptidantigenvaksiner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Substitusjonsbehandling skal startes og overvåkes under tilsyn av en lege med erfaring med behandling av immunsvikt.

Dosering

Dosen og doseregimet avhenger av indikasjonen.

Preparatet skal administreres subkutant.

Ved substitusjonsbehandling kan dosen måtte tilpasses individuelt for hver pasient, avhengig av den farmakokinetiske og kliniske responsen. Dose basert på kroppsvekt kan kreve justering hos pasienter som er under- eller overvektige. Følgende doseringsregimer er en veiledning.

Substitusjonsbehandling ved primære immunsviktsyndromer (som definert i pkt. 4.1)

Doseregimet bør gi en bunnkonsentrasjon av IgG (målt før neste infusjon) på minst 5 til 6 g/l og ha som mål å ligge innenfor referanseintervallet for serum-IgG iht. alder. En metningsdose på minst 0,2 til 0,5 g/kg (1 til 2,5 ml/kg) kroppsvekt kan være nødvendig. Denne må kanskje fordeles over flere dager, med en maks. daglig dose på 0,1 til 0,15 g/kg. Etter at steady state av IgG er nådd, gis vedlikeholdsdoser med gjentatte intervaller for å oppnå en samlet månedlig dose på 0,3 til 1,0 g/kg (se pkt. 5.2 for detaljer). Det kan være nødvendig å injisere hver enkelt dose på forskjellige steder på kroppen.

Bunnkonsentrasjoner bør måles og vurderes i sammenheng med forekomst av infeksjon. For å redusere infeksjonsfrekvensen kan det være nødvendig å øke dosen og ta sikte på høyere bunnkonsentrasjoner.

Substitusjonsbehandling ved sekundær immunsvikt (som definert i pkt. 4.1)

Den anbefalte dosen administreres med gjentatte intervaller for å oppnå en kumulativ månedlig dose på 0,2 0,4 g/kg. Det kan være nødvendig å injisere hver enkelt dose på forskjellige steder på kroppen.

Bunnivåer av IgG skal måles og vurderes sammen med forekomst av infeksjon. Dosen skal justeres etter behov for å oppnå optimal beskyttelse mot infeksjoner. Hos pasienter med vedvarende infeksjon kan det være nødvendig med en økning. Når pasienten anses for å forbli infeksjonsfri, kan en dosereduksjon vurderes.

Pediatrisk populasjon

Doseringen hos barn og ungdom (0–18 år) skiller seg ikke fra de voksne, fordi doseringen for hver indikasjon er gitt etter kroppsvekt og justert iht. klinisk utfall av de ovennevnte indikasjonene. Det er ikke utført kliniske studier med Cuvitru hos barn i alderen 0–<2 år, men erfaring med immunglobuliner tyder på at det ikke kan forventes skadelige effekter ved behandling med Cuvitru hos barn i alderen 0–<2 år.

Administrasjonsmåte

Kun til subkutan bruk.

Cuvitru bør inspiseres visuelt for partikler eller misfarging før administrasjon. Produktet skal ikke brukes ved observasjon av partikler og/eller misfarging.

Infusjonen må startes umiddelbart etter at Cuvitru er overført til sprøyten. Administrering er beregnet å ta opptil to timer. Dersom en administrering på mindre enn to timer ikke er mulig på grunn av aktuell dose eller administreringshastighet av Cuvitru, skal den aktuelle dosen porsjoneres ut og administreres på ulike infusjonssteder. Hvis Cuvitru blir liggende i silikoniserte sprøyter i mer enn to timer, kan det dannes synlige partikler. Se pkt 4.4 for nærmere detaljer.

Cuvitru må ikke fortynnes.

Subkutan infusjon for hjemmebehandling bør startes og overvåkes av en lege med erfaring i å veilede pasienter i hjemmebehandling. Infusjonspumper eller manuell administrering ved bruk av en sprøyte som er egnet for subkutan administrering av immunglobuliner, kan brukes. Pasienten eller omsorgspersonen må instrueres i bruk av sprøytepumpe (enhetsassistert) eller sprøyte (manuell administrering), infusjonsteknikker, føring av behandlingsdagbok, gjenkjennelse av alvorlige bivirkninger og iverksetting av egnede tiltak, se pkt. 4.4.

Cuvitru kan injiseres på ulike steder, f.eks. mage, lår, overarm og på siden av hoften. Justering av infusjonshastighet og infusjonsvolum per sted er basert på pasientens toleranseevne.

Infusjonshastighet

Cuvitru kan infunderes ved bruk av:

- en sprøytepumpe
- manuell administrering ved bruk av sprøyte

Den anbefalte innledende infusjonshastigheten avhenger av den enkelte pasientens behov. Økt infusjonshastighet ved fortløpende infusjoner kan vurderes etter pasientens ønske og basert på helsepersonells skjønn.

Sprøytepumpe assistert:

Det anbefales å bruke en innledende administreringshastighet på 10 ml/time/infusjonssted. Hvis den tolereres godt (se pkt. 4.4), kan administrasjonshastigheten økes med intervaller på minst 10 minutter opptil 20 ml/time/infusjonssted for de to første infusjonene. For påfølgende infusjoner kan infusjonshastigheten økes i henhold til toleransegraden.

Mer enn én pumpe kan brukes samtidig. Preparatmengden som infunderes på et bestemt sted varierer. Hos spedbarn og barn kan infusjonsstedet endres for hver 5 til 15 ml. Hos voksne kan doser over 30 ml deles opp i henhold til pasientens preferanser. Det finnes ingen grense for antall infusjonssteder.

Infusjon ved manuell administrering:

Cuvitru kan administreres med en sprøyte på ett infusjonssted. Hvis det er nødvendig å bruke flere steder, skal det brukes en ny steril injeksjonsnål.

Den foreslåtte maksimale infusjonshastigheten er ca. 1–2 ml per minutt. Administrasjonshastigheten bør justeres for hver pasients lokale toleranse, som kan avhenge av stedet for hver subkutane infusjon og mengden subkutan vev på dette stedet hos den enkelte pasienten.

Legemiddelmengden infundert til et spesifikt sted varierer. Hos spedbarn og barn kan det byttes infusjonssted når det er administrert 5–15 ml. Hos voksne kan doser over 30 ml deles, etter pasientens preferanse.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4). Alvorlig IgA-mangel og historikk med overfølsomhet overfor behandling med humant immunglobulin.

Cuvitru må ikke gis intravaskulært eller intramuskulært.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hvis Cuvitru ved et uhell blir administrert inn i en blodåre, kan pasienten utvikle sjokk.

Den anbefalte infusjonshastigheten og administreringsinstruksjonene som er angitt i pkt. 4.2, må følges nøye. Pasienter må overvåkes tett og observeres nøye for eventuelle symptomer gjennom infusjonsperioden. Hvis preparatet blir liggende i en silikonisert sprøyte i mer enn to timer, kan det dannes synlige partikler.

Enkelte bivirkninger kan forekomme hyppigere hos pasienter som får humant normalt immunglobulin for første gang eller, i sjeldne tilfeller, ved bytte av preparat med humant normalt immunglobulin, eller når det har gått lang tid siden forrige infusjon.

Potensielle komplikasjoner kan ofte unngås ved å:

- sette injeksjonen med preparatet sakte til å begynne med (se pkt. 4.2)
- sikre at pasientene blir nøye overvåket for eventuelle symptomer gjennom infusjonsperioden – spesielt pasienter som tidligere ikke har vært behandlet med normalt humant immunglobulin, pasienter som har byttet fra et alternativt immunglobulinpreparat, eller der det har gått lang tid siden forrige infusjon, bør overvåkes under den første infusjonen og den første timen etter den første infusjonen, for å avdekke potensielle tegn til bivirkninger

Alle andre pasienter bør observeres i minst 20 minutter etter administrering.

Ved bivirkninger skal enten administrasjonshastigheten reduseres eller infusjonen stoppes. Hvis det er mistanke om alvorlig overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner, skal injeksjonen avsluttes umiddelbart. Aktuell behandling avhenger av bivirkningens natur og alvorlighetsgrad. Ved sjokk skal standard medisinsk behandling for sjokk iverksettes.

En økning i antallet og alvorlighetsgraden av bivirkninger kan forekomme når pasienter begynner med manuell administrering. Derfor bør pasienter som vurderes for manuell administrering, være medisinsk stabile og ha fått opplæring i å oppdage og håndtere alvorlige bivirkninger.

Overfølsomhet

Ekte allergiske reaksjoner er sjeldne. De kan spesielt forekomme hos pasienter med anti-IgA-antistoffer. Disse bør behandles med særskilt varsomhet. Pasienter med anti-IgA-antistoffer, der behandling med subkutane IgG-preparater forblir det eneste alternativet, skal kun behandles med Cuvitru under tett medisinsk tilsyn. Cuvitru inneholder spormengder av IgA (ikke mer enn 280 mikrogram/ml).

I sjeldne tilfeller kan humant normalt immunglobulin fremkalle blodtrykksfall med anafylaktisk reaksjon, også hos pasienter som har tolerert tidligere behandling med humant normalt immunglobulin.

Tromboembolisme

Arterielle og venøse tromboemboliske hendelser, inkludert hjerteinfarkt, hjerneslag, dyp venetrombose og lungeemboli har vært forbundet med bruk av immunglobuliner. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med allerede eksisterende risikofaktorer for tromboemboliske hendelser (for eksempel høy alder, hypertensjon, diabetes mellitus og tidligere vaskulær sykdom eller trombotiske episoder, pasienter med ervervede eller arvelige trombofilisykdommer, pasienter med lange perioder med immobilisering, pasienter med alvorlig hypovolemi, pasienter med sykdommer som øker blodviskositeten). Pasienter skal informeres om de første symptomene på tromboemboliske hendelser, inkludert kortpustethet, smerte og opphovning i ekstremiteter, nevrologisk synssvikt og smerter i brystet, og skal få beskjed om å kontakte lege umiddelbart ved symptomdebut.

Sørg for at pasientene er tilstrekkelig hydrert før administrering. Se etter tegn og symptomer på trombose, og vurder blodviskositeten hos pasienter med risiko for hyperviskositet.

Nyrekomplikasjoner

Alvorlige nyrebivirkninger har blitt rapportert hos pasienter som har fått behandling med immunglobulin, spesielt preparater som inneholdt sukrose (Cuvitru inneholder ikke sukrose). Disse omfatter akutt nyresvikt,

akutt tubulær nekrose, proksimal tubulær nefropati og osmotisk nefrose. Faktorer som øker risikoen for nyrekomplikasjoner inkluderer, men er ikke begrenset til eksisterende nyresvikt, diabetes mellitus, hypovolemi, samtidig bruk av nefrotoksiske legemidler, alder over 65 år, sepsis, hyperviskositet og paraproteinemi.

Aseptisk meningitt-syndrom (AMS)

Det er rapportert forekomst av aseptisk meningitt-syndrom (AMS) i forbindelse med behandling med immunglobulin, inkludert Cuvitru (se pkt. 4.8 Bivirkninger – etter markedsføring). AMS kan forekomme hyppigere hos kvinnelige pasienter. Seponering av Ig-behandling kan føre til remisjon av AMS i løpet av flere dager uten sekvele. Syndromet starter vanligvis i løpet av flere timer til 2 dager etter Ig-behandlingen. Studier av cerebrospinalvæske er ofte positive når det gjelder pleocytose med opptil flere tusen celler per mm³, i hovedsak fra granulocytserien, samt forhøyede proteinnivåer opptil flere hundre mg/dl.

Pasienter skal informeres om de første symptomene som omfatter alvorlig hodepine, nakkestivhet, døsighet, feber, fotofobi, kvalme og oppkast.

Hemolyse

Cuvitru inneholder blodgruppeantistoffer som kan fungere som hemolysiner og indusere dannelse av immunglobulinbelegg på røde blodceller (RBC) *in vivo*. Dette kan forårsake en positiv direkte antiglobulinreaksjon (DAT, direkte Coombs-test) og, i sjeldne tilfeller, hemolyse. Forsinket hemolytisk anemi kan utvikles etter Ig-behandling på grunn av forsterket RBC-sekvestrering. Akutt hemolytisk anemi, forenlig med intravaskulær hemolyse, er rapportert.

Interferens med serologisk testing

Etter injeksjon av immunglobulin kan den midlertidige økningen i de ulike passivt overførte antistoffene i pasientens blod føre til misvisende positive resultater ved serologisk testing, for eksempel hepatitt A, hepatitt B, meslinger og vannkopper. Passiv overføring av antistoffer til erytrocyttantigener, f.eks. A, B, D, kan interferere med noen serologiske prøver for antistoffer mot røde blodlegemer, for eksempel direkte antiglobulintest (DAT, direkte Coombs-test).

Administrering av Cuvitru kan føre til falskt positive avlesninger i analyser som er avhengige av påvisning av beta-D-glukaner for diagnostisering av soppinfeksjoner. Dette kan vare flere uker etter infusjon av produktet.

Overførbare agens

Standardtiltak for å forhindre infeksjoner som skyldes bruk av legemidler fremstilt fra humant blod eller plasma, omfatter valg av donorer, screening av individuelle donasjoner og innsamlet plasma for spesifikke infeksjonsmarkører, samt bruk av effektive produksjonstrinn for inaktivering/fjerning av virus. Til tross for dette kan muligheten for at det ved administrering overføres smittestoffer fra legemidler som er fremstilt av humant blod eller plasma, ikke utelukkes helt. Dette gjelder også for ukjente eller nye virus og andre patogener.

Tiltakene som er tatt, anses å være effektive for kappevirus som humant immunsviktvirus (hiv), hepatitt B-virus (HBV) og hepatitt C-virus (HCV), og for hepatitt A-virus og parvovirus B19 uten kappe.

Det finnes betryggende klinisk erfaring for at hepatitt A eller parvovirus B19 ikke overføres med immunglobuliner, og det antas også at antistoffinnholdet gir et viktig bidrag til virussikkerheten.

Det anbefales sterkt at preparatets navn og produksjonsnummer registreres hver gang Cuvitru administreres til en pasient, for å opprettholde en kobling mellom pasienten og preparatets produksjonsnummer.

Pediatrik populasjon

De angitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder både for voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Vaksiner med levende, svekkede virus

Administrering av immunglobulin kan, i en periode på minst 6 uker og opptil 3 måneder, redusere effekten av vaksiner med levende, svekkede virus som meslinger, røde hunder, kusma og vannkopper. Etter administrering av Cuvitru skal det gå en periode på 3 måneder før vaksiner med levende, svekkede virus. Ved meslinger kan denne reduksjonen i effekt vedvare i opptil 1 år. Derfor bør pasienter som får meslingvaksine få undersøkt sin antistoffstatus.

Pediatrisk populasjon

De angitte interaksjonene gjelder både for voksne og barn.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Leger må balansere potensiell risiko og kun forskrive Cuvitru dersom det er helt nødvendig

Graviditet

Sikkerheten til dette legemidlet for bruk under svangerskap hos mennesker er ikke fastslått i kontrollerte kliniske studier og bør derfor kun gis med varsomhet til gravide kvinner og ammende mødre. Det er vist at Ig-preparater krysser placenta, i økende grad under tredje trimester. Klinisk erfaring med immunglobuliner tyder imidlertid på at det ikke forventes noen skadelige effekter i svangerskapet eller for fosteret eller den nyfødte.

Amming

Immunglobuliner skilles ut i melken og kan bidra til å beskytte den nyfødte mot patogener som har en mukosal inngangsport.

Fertilitet

Klinisk erfaring med immunglobuliner tyder på at ingen skadelige effekter på fertilitet kan forventes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cuvitru kan gi bivirkninger som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som får bivirkninger under behandlingen, bør vente til disse går over før de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger som frysninger, hodepine, svimmelhet, feber, oppkast, allergiske reaksjoner, kvalme, artralgi, lavt blodtrykk og moderate korsryggsmerter kan forekomme av og til.

I sjeldne tilfeller kan humane normale immunglobuliner forårsake et plutselig blodtrykksfall og, i enkeltstående tilfeller, anafylaktisk sjokk, selv når pasienten ikke har vist noen overfølsomhet overfor tidligere administrering.

Lokale reaksjoner på infusjonsstedet: hevelse, ømhet, rødhet, indurasjon, lokal varme, lokal smerte, kløe, blåmerker og utslett kan ofte forekomme.

Se pkt. 4.4 når det gjelder sikkerhetsinformasjon med hensyn til overførbare agens.

Bivirkningstabell

Sikkerheten til Cuvitru administrert subkutant ble evaluert i to prospektive, åpne, ikke-kontrollerte, multisenterstudier som inkluderte 122 personer med primær immunsvikt (PID).

De fleste (98,8 %) lokale bivirkninger var milde. Én pasient avbrøt behandlingen på grunn av en lokal bivirkning (smerte). 112 av 122 personer som ble behandlet med Cuvitru, fullførte en studie.

Tabellen angitt nedenfor er i samsvar med MedDRAs organklassesystem (SOC og foretrukket term-nivå). Frekvens er definert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Frekvens av bivirkninger i kliniske studier med Cuvitru

Frekvens av bivirkninger i kliniske studier med CUVITRU			
MedDRA organklassesystem	Bivirkning	Frekvens per person^a	Frekvens per infusjon^b
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige	Vanlige
	Svimmelhet	Vanlige	Mindre vanlige
	Sviende følelse	Mindre vanlige	Sjeldne
	Migrene	Vanlige	Sjeldne
	Somnolens	Vanlige	Sjeldne
Karsykdommer	Hypotensjon	Vanlige	Sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige	Vanlige
	Kvalme	Svært vanlige	Mindre vanlige
	Smerter i nedre del av magen	Mindre vanlige	Sjeldne
	Magesmerter	Vanlige	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus	Vanlige	Sjeldne
	Urtikaria	Vanlige	Sjeldne
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi	Vanlige	Mindre vanlige

Frekvens av bivirkninger i kliniske studier med CUVITRU			
MedDRA organklasser	Bivirkning	Frekvens per person ^a	Frekvens per infusjon ^b
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Lokal reaksjon	Svært vanlige	Vanlige
	• Erytem på infusjonsstedet (inkludert erytem på injeksjonsstedet)	Svært vanlige	Vanlige
	• Smerter på injeksjonsstedet (inkludert ubehag på infusjonsstedet og smerte på infusjonsstedet)	Svært vanlige	Vanlige
	• Hevelse på infusjonsstedet	Vanlige	Mindre vanlige
	• Kløe på injeksjonsstedet (inkludert kløe på infusjonsstedet)	Vanlige	Mindre vanlige
	• Urtikaria på infusjonsstedet	Vanlige	Mindre vanlige
	• Blåmerke på infusjonsstedet	Vanlige	Sjeldne
	• Hevelse på infusjonsstedet	Mindre vanlige	Sjeldne
	Fatigue	Svært vanlige	Mindre vanlige
	Smerter	Vanlige	Sjeldne
Undersøkelser	Anti-GAD-antistoff-positiv	Mindre vanlige	Sjeldne
	Positiv direkte Coombs-test	Mindre vanlige	Sjeldne

^a Frekvensen per person beregnes ved å bruke antall personer assosiert med alle bivirkninger, uavhengig av tilhørighet med Cuvitru.

^b Frekvensen per infusjon beregnes ved å bruke antall infusjoner assosiert med alle bivirkninger, uavhengig av tilhørighet med Cuvitru.

Tabell 2: Bivirkninger etter markedsføring

Bivirkninger etter markedsføring		
MedDRA organklasser	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Aseptisk meningitt	Ikke kjent

Følgende tilleggsvirkninger er identifisert og rapportert under bruk etter markedsføring av et annet subkutant immunglobulin-preparat: parestesi, skjelvinger, takykardi, dyspné, laryngospasme og ubehag i brystet.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen i den pediatrike populasjonen var lignende den hos voksne personer.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk:

www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Konsekvenser av overdosering er ikke kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsæra og immunglobuliner: immunglobulin, normal human, til ekstravaskulær administrering, ATC-kode: J06BA01

Virkningsmekanisme

Humant normalt immunglobulin inneholder hovedsakelig immunglobulin G (IgG) med et bredt spekter av antistoffer mot smittefarlige stoffer.

Humant normalt immunglobulin inneholder IgG-antistoffene som finnes i den normale populasjonen. Det fremstilles vanligvis fra oppsamlet plasma fra minst 1000 donasjoner. Det har en fordeling av immunglobulin G-underklasser som er tilnærmet proporsjonal med fordelingen i naturlig humant plasma. Adekvate doser av dette legemidlet kan tilbakeføre unormalt lave immunglobulin G-nivåer til normalområdet.

Pediatrik populasjon

Det finnes ingen teoretiske eller observerte forskjeller i virkningen av immunglobuliner hos barn sammenlignet med voksne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter subkutan administrering av Cuvitru oppnås maksimal serumkonsentrasjon etter cirka 3 dager.

I en klinisk Cuvitru-studie (n = 48) fikk personene vedvarende bunnkonsentrasjoner av IgG (median 8,26 g/l) over en periode på 52 uker da de fikk mediane, ukentlige doser på 0,125 g/kg.

Data fra den kliniske Cuvitru-studien viser at bunnkonsentrasjoner av IgG i serum kan opprettholdes ved doseringsregimer på 0,3 til 1,0 g/kg kroppsvekt / 4 uker.

Farmakokinetikken til Cuvitru ble evaluert i effekt- og sikkerhetsstudien i fase 3 hos 31 pasienter med PID i alderen 12 år og eldre. De farmakokinetiske resultatene er angitt i tabellen nedenfor.

Farmakokinetiske parametere for Cuvitru	
Parameter	Cuvitru Median (95 % CI), N = 31
AUC [g*dager/l]	62,52 (57,16 til 68,86)
AUC / (dose/vekt) [(g*dager/l)/(g/kg)]	589,49 (448,40 til 638,81)
Tilsynelatende clearance [ml/kg/dag]	1,70 (1,57 til 2,23)
C _{max} [g/l]	9,80 (9,31 til 10,62)
C _{min} [g/l]	8,04 (7,30 til 8,99)
T _{max} [timer]	73,92 (69,82 til 120,08)

IgG- og IgG-komplekser brytes ned i cellene i det retikulo-endoteliale systemet.

En gang i uken, annenhver uke eller hyppigere dosering (2–7 ganger per uke)

Farmakokinetisk (PK) karakterisering ved annenhver uke eller hyppigere dosering av Cuvitru ble utført ved hjelp av farmakokinetisk populasjonsbasert modellering og simulering. Data på serumkonsentrasjoner av IgG bestod av 724 prøver fra 32 unike pediatrike og voksne personer med PID. Sammenlignet med ukentlig administrering predikerte farmakokinetisk modellering og simulering at administrering av Cuvitru annenhver uke ved dobbel ukentlig dose, ville føre til overlappende IgG-eksponering over et helt 2-ukers intervall. I tillegg predikerte PK-modellering og simulering at administrering ved samme totale ukentlige dose resulterer Cuvitru-infusjoner gitt 2–7 ganger per uke (hyppig dosering) også i overlappende IgG-eksponering over et helt 2-ukers intervall.

Pediatrik populasjon

Det finnes ingen teoretiske eller observerte forskjeller i farmakokinetikken til immunglobuliner hos barn sammenlignet med voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Immunglobuliner er normale bestanddeler i menneskekroppen.

Prekliniske data for immunglobuliner indikerer ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitet. Cuvitru ble godt tolerert lokalt når det ble satt som en subkutan infusjon hos dyr. Studier av toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjonstoksisitet hos dyr kan ikke gjennomføres på grunn av indusering av og interferens ved utvikling av antistoffer mot heterologe proteiner.

Langsiktige dyrestudier for å evaluere det karsinogene potensialet til Cuvitru eller effekt på fertilitet er ikke utført. En mutagenitetstest in vitro ble utført for IGI, 10 %, og det ble ikke observert tegn på mutagenitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Glysin
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Administrering av Cuvitru med andre legemidler anbefales ikke.
Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.
Cuvitru må ikke fortynnes.

6.3 Holdbarhet

2 år

Brukes umiddelbart etter åpning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5, 10, 20, 40 eller 50 ml oppløsning i et hetteglass (type I-glass) med propp (brombutyl).

Pakningsstørrelse:

1, 10 eller 20 hetteglass som inneholder 1 g immunglobulin, normalt, humant i 5 ml injeksjonsvæske, oppløsning
1, 10, 20 eller 30 hetteglass som inneholder 2 g immunglobulin, normalt, humant i 10 ml injeksjonsvæske, oppløsning
1, 10, 20 eller 30 hetteglass som inneholder 4 g immunglobulin, normalt, humant i 20 ml injeksjonsvæske, oppløsning
1, 5, 10 eller 20 hetteglass som inneholder 8 g immunglobulin, normalt, humant i 40 ml injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass som inneholder 10 g immunglobulin, normalt, humant i 50 ml injeksjonsvæske, oppløsning

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvis preparatet oppbevares i et kjøleskap, må de uåpnede hetteglassene settes i romtemperatur i minst 90 minutter før bruk og holdes ved romtemperatur under administrering. Ikke bruk apparater til oppvarming. Dette inkluderer mikrobølgeovner.

Oppløsninger som er uklare eller har avleiringer, bør ikke brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

15-10720

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

01.07.2016

10. OPPDATERINGSDATO

12.01.2024