

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cuvitru 200 mg/ml -injektioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen normaali immunoglobuliini (SCIg)

Yksi millilitra sisältää:

ihmisen normaalia immunoglobuliinia .....200 mg  
(puhtaus vähintään 98 % IgG:tä)

Yksi 5 ml:n injektio­pullo sisältää 1 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.  
Yksi 10 ml:n injektio­pullo sisältää 2 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.  
Yksi 20 ml:n injektio­pullo sisältää 4 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.  
Yksi 40 ml:n injektio­pullo sisältää 8 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.  
Yksi 50 ml:n injektio­pullo sisältää 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

IgG:n jakautuminen alaluokkiin (likimääräiset arvot):

IgG1  $\geq$  56,9 %

IgG2  $\geq$  26,6 %

IgG3  $\geq$  3,4 %

IgG4  $\geq$  1,7 %

IgA:n enimmäismäärä on 280 mikrog/ml.

Tuotettu ihmisluovuttajien plasmasta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Liuos on kirkas ja väritön tai vaaleankeltainen tai vaaleanruskea.

Liuoksen pH on 4,6–5,1 (mitattu laimennuksella 1 %:n keittosuolaliuokseen).

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Käyttöaiheet antoon ihon alle (SCIg)

*Korvaushoito aikuisille sekä (0–18-vuotiaille) lapsille ja nuorille seuraaviin käyttöaiheisiin:*

- primaarinen immuunivajausoireyhtymä (PID) ja heikentynyt vasta-ainetuotanto (ks. kohta 4.4)
- sekundaariset immuunipuutokset (SID) potilailla, joilla on vaikeita tai toistuvia infektioita, joille annettu mikrobilääkehoito ei tehoa ja joilla on joko todennettu tietyn vasta-aineen toimimattomuus (proven specific antibody failure, PSAF)\* tai seerumin IgG-pitoisuus  $<$  4 g/l.

\* PSAF = IgG-vasta-ainetitteriainetitteri pneumokokkipolysakkaridi- ja polypeptidiantigeenirokotteita vastaan ei vähintään kaksinkertaistu.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Korvaushoito on aloitettava ja sitä on seurattava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta immuunivajavuuden hoitamisesta.

### Annostus

Annostus ja annosohjelma riippuvat käyttöaiheesta.

Lääkevalmiste annetaan ihon alle.

Korvaushoidossa annosta voidaan joutua muuttamaan potilaskohtaisesti potilaan farmakokineettisen ja kliinisen vasteen mukaan. Ruumiinpainoon perustuvaa annosta voi olla tarpeen muuttaa alipainoisille tai ylipainoisille potilaille. Seuraavat annosohjelmaa koskevat tiedot ovat ohjeellisia.

*Korvaushoito primaarisissa immuunivajausoireyhtymissä (kohdan 4.1 määritelmän mukaan)*  
Annosohjelmassa saavutettavan IgG:n minimipitoisuuden (joka mitataan ennen seuraavaa infuusiota) on oltava vähintään 5–6 g/l, ja arvon on pysyttävä seerumin IgG-pitoisuuden ikäkohtaisella viitevälikillä. Latausannokseksi voidaan tarvita annos, joka on vähintään 0,2–0,5 g (1–2,5 ml) painokiloa kohden. Annos voidaan joutua jakamaan usealle päivälle, ja yhden päivän enimmäisannos on 0,1–0,15 g kiloa kohden. Kun on saavutettu vakaan tilan IgG-pitoisuus, ylläpitoannokset annetaan tasaisin väliajoin, jotta saavutetaan kumulatiivinen kuukausiannos, jonka suuruus on 0,3–1,0 g kiloa kohden (lisätietoja, ks. kohta 5.2). Jokainen kerta-annos pitää ehkä injisoida eri kohtaan potilaan kehoa.

Minimipitoisuudet on mitattava ja arvioitava, jos potilaalla esiintyy infektio. Infektiomäärän vähentämiseksi voi olla tarpeen suurentaa annosta ja tähdätä suurempiin minimipitoisuuksiin.

*Korvaushoito sekundaarisissa immuunipuutoksissaimmuunivajausoireyhtymissä (kohdan 4.1 määritelmän mukaan)*

Suosittelu annos annetaan tasaisin väliajoin, jotta saavutetaan kumulatiivinen kuukausiannos, jonka suuruus on 0,2–0,4 g kiloa kohden. Jokainen kerta-annos pitää ehkä injisoida eri kohtaan potilaan kehoa.

IgG:n minimipitoisuudet on mitattava ja arvioitava, jos potilaalle ilmaantuu infektio. Annosta on tarvittaessa muutettava, jotta saavutetaan optimaalinen suoja infektioita vastaan; annosta voi olla tarpeen suurentaa potilaillepotilailla, joilla on sitkeä infektio. Annoksen pienentämistä voidaan harkita, kun potilaalla ei enää ole infektiota.

### *Pediatriset potilaat*

Annostus (0–18-vuotiaiden) lasten ja nuorten hoidossa ei eroa aikuisten annostuksesta, koska kunkin käyttöaiheen mukainen annostus määräytyy painon mukaan ja sitä muutetaan kliinisten tulosten perusteella edellä mainituissa käyttöaiheissa.

Cuvitru-valmisteen käytöstä alle 2-vuotiaiden lasten hoitoon ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia, mutta immunoglobuliinien käytöstä saatu kokemus viittaa siihen, ettei Cuvitru-hoidosta pitäisi koitua haittavaikutuksia alle 2-vuotiaille lapsille.

### Antotapa

Vain ihon alle.

Cuvitru-valmiste täytyy tarkastaa silmämääräisesti mahdollisten hiukkasten ja värinmuutosten varalta ennen antoa. Älä käytä valmistetta, jos siinä huomataan hiukkasia ja/tai värinmuutoksia.

Infuusio tulisi aloittaa viipymättä Cuvitru-valmisteen ruiskuun siirtämisen jälkeen. Lääkkeenannon odotetaan kestävän enintään kaksi tuntia. Jos kahta tuntia lyhyempi antoaika ei ole mahdollinen

tarvittavan Cuvitru-annoksen tai antonopeuden takia, on tarvittava annos jaettava osiin ja annettava eri infuusiokohtiin. Jos Cuvitru-valmistetta säilytetään silikonidussa ruiskussa yli kahden tunnin ajan, ruiskuun voi muodostua näkyviä hiukkasia. Lisätietoja, ks. kohta 4.4.

Cuvitru-valmistetta ei saa laimentaa.

Kotona suoritettavan ihonalaisen infuusioidon tulee aloittaa ja valvoa lääkäri, jolla on kokemusta kotona hoidettavien potilaiden ohjaamisesta. Antoon voidaan käyttää infuusiopumppuja tai immunoglobuliinien ihonalaiseen antoon soveltuvaa ruiskua (manuaalinen anto). Potilaalle tai hoitajalle on annettava koulutusta ruiskuohjaimen (laiteavusteinen anto) tai ruiskun (manuaalinen anto) käytöstä, infuusiotekniikoista, hoitopäiväkirjan pitämisestä, mahdollisten vaikeiden haittavaikutusten tunnistamisesta sekä haittavaikutusten hoitamisesta niiden esiintyessä, ks. kohta 4.4.

Cuvitru-valmisteen mahdollisia injektiokohtia ovat esimerkiksi vatsa, reisi, olkavarsi ja lonkan sivu. Infuusionopeutta ja injektiokohtia ista infuusiotalavuutta muutetaan potilaan sietokyvyn mukaan.

### Infuusionopeus

Cuvitru-valmiste voidaan infusoida käyttämällä:

- infuusiolaitetta tai
- ruiskulla suoritettavaa manuaalista antoa.

Suosittelava alkuinfuusionopeus riippuu potilaan yksilöllisistä tarpeista. Peräkkäisissä infuusioissa infuusionopeuden lisääminen voi tulla kyseeseen potilaan harkinnan ja terveydenhuollon ammattilaisen arvion perusteella.

#### *Laiteavusteinen infuusio:*

Alussa suositeltava antonopeus on 10 ml/h/infuusiokohta. Jos potilas sietää antonopeutta hyvin (ks. kohta 4.4), sitä voidaan kasvattaa vähintään 10 minuutin välein enimmäisnopeuteen 20 ml/h/infuusiokohta kahta ensimmäistä infuusiota varten. Myöhemmissä infuusioissa infuusionopeutta voidaan kasvattaa sietokyvyn mukaan.

Samanaikaisesti voidaan käyttää useampaa kuin yhtä pumppua. Tiettyyn kohtaan infusoidun valmisteen määrä vaihtelee. Vauvojen ja lasten infuusiokohtaa voidaan vaihtaa 5–15 ml:n välein. Aikuisten hoidossa yli 30 ml:n annokset voidaan jakaa potilaan mieltymysten mukaan. Infuusiokohtien määrää ei ole rajoitettu.

#### *Manuaalisesti annettava infuusio:*

Cuvitru voidaan antaa ruiskulla yhteen infuusiokohtaan. Jos valmistetta on annettava useaan infuusiokohtaan, on käytettävä uutta steriiliä injektioneulaa.

Suurin suositeltava infuusionopeus on noin 1–2 ml minuutissa.

Antonopeus on mukautettava potilaskohtaiseen paikalliseen siedettävyyteen, joka voi riippua kunkin ihonalaisen infuusion antokohdasta sekä potilaan ihonalaisen kudoksen määrästä kyseisessä kohdassa.

Tiettyyn kohtaan infusoitava valmistemäärä vaihtelee. Vauvoilla ja lapsilla infuusiokohtaa voidaan vaihtaa 5–15 ml:n välein. Aikuisilla yli 30 ml:n annos voidaan jakaa potilaan mieltymyksen mukaan.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.4). Vaikea IgA:n puutos ja sairaushistoriassa yliherkkyyttä hoidolle ihmisen immunoglobuliineilla.

Cuvitru-valmistetta ei saa antaa suoneen eikä lihakseen.

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Jos Cuvitru-valmiste annetaan vahingossa verisuoneen, potilaalle voi kehittyä sokki.

Kohdassa 4.2 annettua suositeltua infuusionopeutta ja kerrottuja anto-ohjeita on noudatettava tarkasti. Potilaita on seurattava tarkasti ja tarkkailtava huolella koko infuusiojakson ajan mahdollisten oireiden varalta. Jos valmistetta säilytetään silikonoidussa ruiskussa yli kahden tunnin ajan, ruiskuun voi muodostua näkyviä hiukkasia.

Tiettyjä haittavaikutuksia voi esiintyä useammin potilailla, jotka saavat ihmisen normaalia immunoglobuliinia ensimmäistä kertaa, tai harvinaisissa tapauksissa ihmisen normaalia immunoglobuliinia sisältävää valmistetta vaihdettaessa tai kun edellisestä infuusiosta on kulunut pitkä aika.

Mahdolliset komplikaatiot voidaan usein välttää seuraavilla keinoilla:

- Valmiste injisoidaan aluksi hitaasti (ks. kohta 4.2).
- Potilasta seurataan huolellisesti mahdollisten oireiden varalta koko infuusiojakson ajan. Erityisesti potilaita, jotka eivät ole ennen saaneet ihmisen normaalia immunoglobuliinia, jotka ovat aiemmin käyttäneet jotain toista immunoglobuliinivalmistetta, sekä potilaita, joiden edellisestä infuusiosta on kulunut pitkä aika, on tarkkailtava ensimmäisen infuusion ajan ja yhden tunnin ajan ensimmäisen infuusion jälkeen mahdollisten haittavaikutusoireiden havaitsemiseksi.

Kaikkia muita potilaita on seurattava vähintään 20 minuutin ajan infuusion annon jälkeen.

Mikäli haittavaikutuksia ilmenee, on antonopeutta joko pienennettävä tai infuusio lopetettava. Jos vaikeaa yliherkkyysoireita tai anafylaksista vaikuttavaa reaktiota epäillään, injektio on keskeytettävä välittömästi. Tarvittava hoito määräytyy haittavaikutuksen luonteen ja vaikeuden perusteella. Sokkitilanteissa potilaalle annetaan vakiintunutta lääketieteellistä hoitoa.

Haittavaikutukset voivat lisääntyä ja vaikeutua, kun potilas aloittaa manuaalisen annon. Tämän vuoksi potilaiden, joille harkitaan manuaalista antoa, on oltava lääketieteellisesti vakaita ja heillä on oltava riittävät tiedot ja taidot, jotta he osaavat tunnistaa vakavat haittavaikutukset ja toimia asianmukaisesti niiden ilmetessä.

### Yliherkkyys

Todelliset allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Niitä voi ilmetä erityisesti potilailla, joilla on IgA-vastaaineita, ja heitä on hoidettava erityistä varovaisuutta noudattaen. Potilaita, joilla on IgA-vastaaineita ja joille hoito ihon alle annettavalla IgG-valmisteella on ainoa vaihtoehto, on Cuvitru-valmisteella hoidettaessa seurattava tarkasti. Cuvitru sisältää vähäisiä jäämiä IgA:sta (korkeintaan 280 mikrog/ml).

Ihmisen normaali immunoglobuliini voi harvoin aiheuttaa verenpaineen laskun ja anafylaktisen reaktion jopa potilaille, jotka sietivät aiempaa hoitoa ihmisen normaalilla immunoglobuliinilla.

### Tromboembolia

Immunoglobuliinien käyttöön on liitetty valtimoiden ja laskimoiden tromboembolisia tapahtumia, mukaan lukien sydäninfarkti, aivohalvaus, syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia. Erityistä varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on tromboemboliatapahtumien tunnettuja riskitekijöitä (kuten korkea ikä, hypertensio, diabetes mellitus tai aiempi verisuonisairaus tai aiempia tromboottisia episodeja, hankittu tai periytyvä trombofiliasairaus, pitkiä

immobilisointijaksoja, vaikea hypovolemia tai veren viskositeettiä lisäävä sairaus). Potilaille on kerrottava tromboembolisten tapahtumien ensimmäisistä oireista, kuten hengenahdistuksesta, raajan kivusta ja turvotuksesta, fokaalisista neurologisista häiriöistä ja rintakivusta, ja heitä on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos oireita ilmenee.

Potilaiden on oltava riittävän nesteytettyjä ennen valmisteen antoa. Tarkkaile potilasta tromboosin merkkien ja oireiden varalta ja arvioi sellaisten potilaiden veren viskositeettia, joilla on hyperviskositeetin riski.

#### Munuaisiin kohdistuvat komplikaatiot

Vaikeita munuaisiin kohdistuvia häirtävaikutuksia on raportoitu esiintyvän immunoglobuliinihoitoa saavilla potilailla, erityisesti, jos valmiste sisältää sakkaroosia (Cuvitru ei sisällä sakkaroosia). Tällaisia häirtävaikutuksia ovat akuutti munuaisten vajaatoiminta, akuutti tubulusnekroosi, proksimaalinen tubulaarinfropatia ja osmoottinen nefroosi. Tekijät, jotka kasvattavat munuaisiin kohdistuvien komplikaatioiden riskiä, ovat muun muassa, mutta eivät yksinomaan, tunnettu munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus, hypovolemia, samanaikaisesti otetut nefrotoksiset lääkevalmisteet, yli 65 vuoden ikä, sepsis, hyperviskositeetti ja paraproteinemiat.

#### Aseptinen meningiittioreyhtymä

Aseptista meningiittioreyhtymää on ilmoitettu esiintyneen immunoglobuliinihoitojen, mukaan lukien Cuvitru-hoidon (ks. kohta 4.8 Häirtävaikutukset – Markkinoille tulon jälkeiset), yhteydessä. Aseptista meningiittioreyhtymää voi esiintyä enemmän naispotilailla.

Immunoglobuliinihoidon keskeytys voi aiheuttaa aseptisen meningiittioreyhtymän remission useiden päivien kuluessa ilman jälkitiloja. Oireet ilmaantuvat tavallisesti useiden tuntien tai 2 päivän sisällä immunoglobuliinihoidon jälkeen. Aivo-selkäydinnesteen tutkimuksissa löytyy usein runsassoluisuutta, jopa useita tuhansia soluja/mm<sup>3</sup>, vallitsevasti granulosyyttejä, ja kohonneita proteiinipitoisuuksia, jopa useita satoja milligrammoja/dl.

Potilaille on kerrottava oreyhtymän ensimmäisistä oireista, joita ovat vaikea päänsärky, niskajäykkyys, uneliaisuus, kuume, valonarkuus, pahoinvointi ja oksentelu.

#### Hemolyysi

Cuvitru sisältää veriryhmävasta-aineita, jotka voivat toimia hemolysiineinä ja aiheuttaa *in vivo* punasolujen pinnoittumisen immunoglobuliineilla. Tämä voi johtaa suoran antiglobuliinitestin (DAT, suora Coombsin testi) positiivisuuteen ja joskus harvoin hemolyysiin. Viivästynyt hemolyyttinen anemia voi kehittyä immunoglobuliinihoidon seurauksena voimistuneen punasolujen sekvestraation takia. Akuuttia hemolyyttistä anemiaa, suonensisäiseen hemolyysiin liittyen, on ilmoitettu esiintyneen.

#### Harhaanjohtavat serologiset tutkimustulokset

Immunoglobuliini-injektion jälkeen useiden passiivisesti siirtyvien vasta-aineiden ohimenevä lisääntyminen potilaan veressä voi aiheuttaa harhaanjohtavia positiivisia tuloksia serologisissa testeissä viitaten esimerkiksi A-hepatiittiin, B-hepatiittiin, tuhkarokkoon ja vesirokkoon. Vasta-aineiden passiivinen siirtyminen erytrosyytin antigeneihin (kuten A:han, B:hen ja D:hen) voi aiheuttaa virheellisiä tuloksia joissakin serologisissa testeissä, joissa tutkitaan punasolujen vasta-aineita, kuten suorassa antiglobuliinitestissä (DAT, suora Coombsin testi).

Cuvitru-valmisteen anto voi aiheuttaa virheellisesti positiivisia tuloksia määrityksissä, joissa luotetaan beeta-D-glukaanien tunnistamiseen sieni-infektioiden diagnosoinnissa. Näitä virheellisiä tuloksia voi ilmetä valmisteen infuusion jälkeisinä viikkoina.

## Tarttuvat taudinaiheuttajat

Kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, infektiot estetään vakiomenetelmillä. Luovuttajat valitaan tarkoin, ja yksittäisistä luovutuseristä ja plasmapooleista seulotaan infektioiden erityiset tunnusmerkit. Valmistuksessa käytetään tehokkaita virusten inaktivointi-/poistomenetelmiä. Tästä huolimatta ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä käytettäessä ei voida täydellisesti sulkea pois tarttuvien taudinaiheuttajien siirtymisriskiä. Tämä koskee myös tuntemattomia ja uusia viruksia sekä muita taudinaiheuttajia.

Käytetyt menetelmät tehoavat vaipallisiin viruksiin, kuten ihmisen immuunikatovirukseen (HIV), hepatiitti B -virukseen (HBV) ja hepatiitti C -virukseen (HCV) sekä vaipattomaan hepatiitti A -virukseen ja parvovirukseen B19.

Siitä on vakuuttavia klinisiä todisteita, että hepatiitti A tai parvovirus B19 eivät siirry immunoglobuliinien mukana, ja on myös oletettavaa, että vasta-ainesisältö vaikuttaa merkittävässä määrin virusturvallisuuteen.

Aina kun potilaalle annetaan Cuvitru-valmistetta, on suositeltavaa kirjata muistiin valmisteen nimi ja eränumero, jotta käytettyjen erien tiedot jäävät potilastietoihin.

## Pediatriset potilaat

Mainitut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Eläviä vaimennettuja viruksia sisältävät rokotteet

Immunoglobuliinin anto voi vaarantaa vähintään 6 viikon ja enintään 3 kuukauden pituiseksi ajaksi eläviä vaimennettuja viruksia sisältävien rokotteiden tehon. Näitä rokotteita ovat esimerkiksi tuhkarokko-, vihuriokko-, sikotauti- ja vesirokkorokote. Cuvitru-valmisteen antamisen jälkeen on kuluttava 3 kuukautta, ennen kuin potilaalle voi antaa eläviä vaimennettuja viruksia sisältäviä rokotteita. Tuhkarokon osalta tämä vaatimus voi olla voimassa jopa 1 vuoden. Siksi tuhkarokkorokotteen saavien potilaiden on tarkistutettava vasta-ainetilansa.

## Pediatriset potilaat

Mainitut yhteisvaikutukset koskevat sekä aikuisia että lapsia.

### **4.6 HedeImällisyys, raskaus ja imetys**

Lääkärien on punnittava mahdollisia riskejä ja määrättävä Cuvitru-valmistetta vain, jos sille on selvä tarve.

#### Raskaus

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole vahvistettu kontrolloiduissa klinisissä tutkimuksissa, minkä vuoksi valmistetta tulee antaa varoen raskaana oleville ja imettäville naisille. Immunoglobuliinituotteiden on osoitettu läpäisevän istukan enenevässä määrin kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Immunoglobuliineista saadut kliiniset kokemukset viittaavat siihen, ettei haitallisia vaikutuksia raskauteen, sikiöön tai vastasyntyneeseen ole odotettavissa.

#### Imetys

Immunoglobuliinit erittyvät maitoon ja voivat osaltaan suojata vastasyntyntä limakalvojen kautta saatavilta patogeneeilta.

## Hedelmällisyys

Immunoglobuliineihin liittyvä kliininen kokemus viittaa siihen, ettei haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ole odotettavissa.

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Jotkin Cuvitru-valmisteeseen liitetyt haittavaikutukset voivat heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Hoidon aikana haittavaikutuksia kokevien potilaiden on odotettava haittavaikutusten häviämistä, ennen kuin he ajavat tai käyttävät koneita.

### 4.8 Haittavaikutukset

#### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Haittavaikutuksia, kuten vilunväristyksiä, päänsärkyä, pyörrytystä, kuumetta, oksentelua, allergisia reaktioita, pahoinvointia, nivelkipua, matalaa verenpainetta tai keskivaikeaa alaselkäkipua, voi esiintyä ajoittain.

Ihmisen normaalit immunoglobuliinit voivat harvoin aiheuttaa äkillisen verenpaineen laskun ja yksittäisissä tapauksissa anafylaktisen sokin jopa silloin, kun potilaalla ei ole ilmennyt mitään yliherkkyyttä edellisen antokerran yhteydessä.

Infuusiokohdan paikalliset reaktiot: turvotus, arkuus, punoitus, kovettuma, paikallinen kuumetus, paikallinen kipu, kutina, mustelma ja ihottuma, joita voi esiintyä usein.

Turvallisuustiedot tarttuviin taudinaiheuttajiin liittyen, ks. kohta 4.4.

#### Haittavaikutustaulukko

Ihon alle annostellun Cuvitru-valmisteen turvallisuutta arvioitiin kahdessa prospektiivisessä, avoimessa, ilman kontrollia suoritetussa monikeskustutkimuksessa, joihin osallistui 122 tutkittavaa, joilla on primaarinen immuunivajausoireyhtymä.

Paikalliset haittavaikutukset olivat suurimmaksi osaksi (98,8 %) vaikeusasteeltaan lieviä. Yksi tutkittava keskeytti hoidon paikallisen haittavaikutuksen (kipu) takia. 112 tutkittavaa kaikkiaan 122:sta Cuvitru-hoitoa saaneesta tutkittavasta jatkoi tutkimuksessa loppuun asti.

Seuraava taulukko on laadittu MedDRAn elinjärjestelmäluokituksen (elinjärjestelmäluokka ja suositeltu termi) mukaan. Esiintyvyys on arvioitu seuraavan luokittelun mukaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1:** Cuvitru-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa todettujen haittavaikutusten esiintyvyydet  
**CUVITRU-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa todettujen haittavaikutusten esiintyvyydet**

MedDRAn elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyydet yhtä tutkittavaa kohti <sup>a</sup>	Esiintyvyys yhtä infuusiota kohti <sup>b</sup>
HERMOSTO	Päänsärky	Hyvin yleinen	Yleinen
	Pyörrytys	Yleinen	Melko harvinainen
	Polttava tunne	Melko harvinainen	Harvinainen



<b>CUVITRU-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa todettujen haittavaikutusten esiintyvyydet</b>			
<b>MedDRAn elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintyvyy- s yhtä tutkittava a kohti<sup>a</sup></b>	<b>Esiintyvyy- s yhtä infuusiota kohti<sup>b</sup></b>
	Migreeni	Yleinen	Harvinainen
	Uneliaisuus	Yleinen	Harvinainen
VERISUONISTO	Hypotensio	Yleinen	Harvinainen
RUOANSULATUSSELIMISTÖ	Ripuli	Hyvin yleinen	Yleinen
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Alavatsakipu	Melko harvinainen	Harvinainen
	Vatsakipu	Yleinen	Melko harvinainen
IHO JA IHONALAINEN KUDOS	Kutina	Yleinen	Harvinainen
	Nokkosihottuma	Yleinen	Harvinainen
LUUSTO, LIHAKSET JA SIDEKUDOS	Lihaskipu	Yleinen	Melko harvinainen
YLEISOIREET JA ANTOPAIKASSA TODETTAVAT HAITAT	Paikallisreaktio	Hyvin yleinen	Yleinen
	• Infuusiokohdan punoitus (mukaan lukien injektio- kohdan punoitus)	Hyvin yleinen	Yleinen
	• Injektio- kohdan kipu (mukaan lukien infuusiokohdan epämiellyttävät tuntemukset ja infuusiokohdan kipu)	Hyvin yleinen	Yleinen
	• Infuusiokohdan turpoaminen	Yleinen	Melko harvinainen
	• Injektio- kohdan kutina (mukaan lukien infuusiokohdan kutina)	Yleinen	Melko harvinainen
	• Infuusiokohdan nokkosihottuma	Yleinen	Melko harvinainen
	• Infuusiokohdan mustelma	Yleinen	Harvinainen
	• Infuusiokohdan ödeema	Melko harvinainen	Harvinainen
	Väsymys	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Kipu	Yleinen	Harvinainen
TUTKIMUKSET	Positiivinen tulos glutamiinihappodekarboksylaasivasta- ainetutkimuksessa	Melko harvinainen	Harvinainen
	Suora Coombsin testi positiivinen	Melko harvinainen	Harvinainen

<sup>a</sup> Esiintyvyyttä yhtä tutkittavaa kohti on laskettu käyttämällä kaikkiin haittavaikutuksiin liittyvää tutkittavien määrää, huolimatta siitä, oliko haittavaikutuksilla yhteyttä Cuvitru-valmisteeseen.

<sup>a</sup> Esintyvyys yhtä infuusiota kohti on laskettu käyttämällä kaikkiin haittavaikutuksiin liittyvää infuusioiden määrää, huolimatta siitä, oliko haittavaikutuksilla yhteyttä Cuvitru-valmisteeseen.

**Taulukko 2:** Markkinoille tulon jälkeiset haittavaikutukset

<b>Markkinoille tulon jälkeiset haittavaikutukset</b>		
<b>MedDRAn elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintyvyys</b>
Infektiot	Aseptinen meningiitti	Tuntematon

Muut seuraavassa luetellut haittavaikutukset havaittiin ja niistä ilmoitettiin erään toisen ihon alle annettavan immunoglobuliinivalmisteen käytön yhteydessä kyseisen valmisteen markkinoille tulon jälkeen: parestesia, vapina, takykardia, dyspnea, laryngospasmi ja epämiellyttävät tuntemukset rinnassa.

#### Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin aikuispotilailla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista (katso lisätietoja jäljempää).

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostuksen seuraamuksia ei tunneta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immuuniseerumit ja immunoglobuliinit: immunoglobuliinit, ihmisen normaali, suonenukkoiseen antoon, ATC koodi: J06BA01

#### Vaikutusmekanismi

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää pääasiassa immunoglobuliini G:tä (IgG) sekä laajakirjoisesti vasta-aineita tarttuvia aineita vastaan.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää normaaliväestössä esiintyviä IgG-vasta-aineita. Se valmistetaan yleensä ihmisplasmapoolista, jossa on vähintään 1 000 luovuttajaa. Sen IgG-alaluokkien jakauma on läheisesti suhteessa ihmisen luontaiseen plasmaan. Riittävät annokset tätä lääkevalmistetta voivat palauttaa poikkeavan pienet IgG-pitoisuudet normaalille vaihteluvälille.

#### Pediatriset potilaat

Immunoglobuliinien vaikutustavassa ei ole teoreettisia eikä havaittuja eroja lasten ja aikuisten välillä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Kun Cuvitru-valmistetta on annettu ihon alle, seerumin IgG-huippupitoisuudet saavutetaan noin 3 päivän jälkeen.

Kliinisessä Cuvitru-tutkimuksessa (n = 48) tutkittavat saavuttivat pysyvät IgG-minimipitoisuudet (mediaani 8,26 g/l) 52 viikon aikana, kun heille annettu viikoittainen mediaaniannos oli 0,125 g/kg.

Cuvitru-valmisteen kliinisen tutkimuksen tiedot osoittavat, että seerumin IgG-minimipitoisuuksia voidaan ylläpitää annoksilla 0,3–1,0 g/painokilo/4 viikkoa.

Cuvitru-valmisteen farmakokinetiikkaa arvioitiin vaiheen 3 teho- ja turvallisuustutkimuksessa, johon osallistui 31 vähintään 12 vuoden ikäistä primaarista immuunivajausoireyhtymää sairastavaa potilasta. Farmakokineettiset tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

<b>Cuvitru-valmisteen farmakokineettiset parametrit</b>	
<b>Parametri</b>	<b>Cuvitru Mediaani (95 %:n CI), N = 31</b>
AUC [g*päivät/l]	62,52 (57,16–68,86)
AUC / (annos/paino) [(g*päivät/l)/(g/kg)]	589,49 (448,40–638,81)
Ilmeinen puhdistuma [ml/kg/päivä]	1,70 (1,57–2,23)
C <sub>max</sub> [g/l]	9,80 (9,31–10,62)
C <sub>min</sub> [g/l]	8,04 (7,30–8,99)
T <sub>max</sub> [tuntia]	73,92 (69,82–120,08)

IgG ja IgG-kompleksit hajoavat retikuloendoteliaalijärjestelmän soluissa.

### Annostus viikoittain, joka toinen viikko tai useammin (2–7 kertaa viikossa)

Cuvitru-valmisteen farmakokineettiset ominaisuudet joka toinen viikko tai useammin annetulla annoksella määriteltiin käyttämällä populaatiofarmakokinetiikkamallinnusta ja -simulaatiota. Seerumin IgG-pitoisuustiedot koostuivat 724 näytteestä, jotka saatiin 32 ainutkertaiselta pediatriiselta ja aikuispotilaalta, jotka sairastavat primaarista immuunivajausoireyhtymää. Viikoittaiseen antoon verrattuna farmakokinetiikkamallinnus ja -simulaatio ennustivat, että Cuvitru-valmisteen anto joka toinen viikko kaksinkertaisella annoksella viikottaisannokseen verrattuna saa IgG-altistuksen ulottumaan koko 2-viikkoisen aikavälin yli. Lisäksi farmakokinetiikkamallinnus ja -simulaatio ennustivat, että jos viikoittainen kokonaisannos pysyy samana, 2–7 kertaa viikossa annetut Cuvitru-infuusiot (tiheä annostus) saavat myös IgG-altistuksen ulottumaan koko 2 viikkoisen aikavälin yli.

### Pediatriiset potilaat

Immunoglobuliinien farmakokinetiikassa ei ole teoreettisia eikä havaittua eroja lasten ja aikuisten välillä.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Immunoglobuliinit ovat ihmiselimestön normaaleja aineita.

Farmakologista turvallisuutta ja toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tulokset immunoglobuliineja koskien eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Kun Cuvitru-valmistetta infusoitiin ihon alle eläimille, sen paikallinen siedettävyyden oli hyvä. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevat eläinkokeet ovat mahdottomia toteuttaa heterologisiin proteiineihin reagoivien vasta-aineiden induktion ja kehittymisen aiheuttaman häiriön vuoksi.

Pitkäaikaisia eläinkokeita ei ole tehty Cuvitru-valmisteen mahdollisen karsinogeenisuuden tai hedelmällisyyden kohdistuvien vaikutusten arvioimiseksi. In vitro -mutageenisuustesti suoritettiin IGI 10 %:lle, eikä testissä havaittu näyttöä mutageenisuudesta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Glysiini

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Cuvitru-valmisteen antoa yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa ei suositella.

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Cuvitru-valmistetta ei saa laimentaa.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

Kun pakkaus on avattu, valmiste on käytettävä heti.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Valmiste ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

5, 10, 20, 40 tai 50 ml liuosta injektiopullossa (tyypin 1 lasia), jossa on tulppa (bromobutyylikumia).  
Pakkauskoot:

1, 10 tai 20 pullo(a), joka sisältää 1 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia 5 ml:ssa injektioestettä, liuosta

1, 10, 20 tai 30 pullo(a), joka sisältää 2 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia 10 ml:ssa injektioestettä, liuosta

1, 10, 20 tai 30 pullo(a), joka sisältää 4 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia 20 ml:ssa injektioestettä, liuosta

1, 5, 10 tai 20 pullo(a), joka sisältää 8 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia 40 ml:ssa injektioestettä, liuosta

1 pullo, joka sisältää 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia 50 ml:ssa injektioestettä, liuosta

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Jos valmistetta säilytetään jääkaapissa, avaamattomat injektiopullot on laitettava huoneenlämpöön vähintään 90 minuutin ajaksi ennen käyttöä, ja niitä on pidettävä huoneenlämmössä annon aikana. Lämmityslaitteita, kuten mikroaaltouunia, ei saa käyttää.

Sameita liuoksia tai liuoksia, joissa on saostumia, ei saa käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
1221 Wien  
Itävalta

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

33450

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16 joulukuu 2016  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7 heinäkuu 2021

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.1.2024

## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cuvitru 200 mg/ml, injektionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humant normalt immunglobulin (SCIg)

En ml innehåller:

Humant normalt immunglobulin .....200 mg  
(renhet på minst 98 % IgG)

1 injektionsflaska med 5 ml innehåller 1 g humant normalt immunglobulin  
1 injektionsflaska med 10 ml innehåller 2 g humant normalt immunglobulin  
1 injektionsflaska med 20 ml innehåller 4 g humant normalt immunglobulin  
1 injektionsflaska med 40 ml innehåller 8 g humant normalt immunglobulin  
1 injektionsflaska med 50 ml innehåller 10 g humant normalt immunglobulin

Distribution av IgG-subklasserna (ungefärliga värden):

IgG1  $\geq 56,9$  %  
IgG2  $\geq 26,6$  %  
IgG3  $\geq 3,4$  %  
IgG4  $\geq 1,7$  %

Det maximala innehållet av IgA är 280 mikrogram/ml.

Tillverkad av human plasma.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Lösningen är klar och färglös eller svagt gul eller ljusbrun.

pH-värde på 4,6 till 5,1 (uppmätt genom spädning till 1 % i koksaltlösning)

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Indikationer för subkutan administrering (SCIg)

*Substitutionsterapi till vuxna samt barn och ungdomar (0-18 år) vid:*

- Primära immunbristsyndrom (PID) med nedsatt antikropsproduktion (se avsnitt 4.4).
- Sekundär immunbrist (SID) hos patienter som lider av allvarliga eller återkommande infektioner, ineffektiv antimikrobiell behandling och antingen bevisad specifik antikropsbrist (PSAF, *Proven Specific Antibody Failure*)\* eller IgG-nivå i serum på  $< 4$  g/l.

\*PSAF = oförmåga att uppnå minst en 2-faldig ökadökning i IgG-antikroppstiter mot polysackaridantigen- och polypeptidantigenvaccin mot pneumokocker.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

Substitutionsterapi ska initieras och övervakas under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av immunbrist.

### Dosering

Dosen och doseringen är beroende av indikationen.

Produkten ska administreras subkutant.

Vid substitutionsterapi kan dosen behöva anpassas individuellt för varje patient beroende på farmakokinetik och kliniskt svar. En dos baserad på kroppsvikt kan behöva justeras hos underviktiga eller överviktiga patienter. Följande doser anges som vägledning.

#### *Substitutionsterapi vid primärt immunbristsyndrom (enligt definition i 4.1)*

Doseringen bör uppnå ett lägsta värde av IgG (mätt före nästa infusion) på minst 5 till 6 g/l och sträva efter att ligga inom referensintervallet av serum IgG för ålder. En startdos på minst 0,2 till 0,5 g/kg (1 till 2,5 ml/kg) kroppsvikt kan krävas. Detta kan behöva delas upp på flera dagar, med en maximal daglig dos på 0,1 till 0,15 g/kg. Efter att steady state av IgG-nivåerna uppnåtts, administreras underhållsdoser med jämna mellanrum för att uppnå en kumulativ, månatlig dos på 0,3 till 1,0 g/kg (se avsnitt 5.2 för mer information). Varje enskild dos kan behöva injiceras på olika anatomiska platser.

Lägsta nivåer bör mätas och utvärderas i samband med förekomsten av infektioner. För att minska frekvensen av infektioner, kan det vara nödvändigt att höja dosen och sikta mot högre lägsta nivåer.

#### *Substitutionsterapi vid sekundär immunbrist (enligt definition i 4.1)*

Rekommenderad dos administrerad i upprepade intervaller är för att uppnå en kumulativ månatligmånadsdos i storleksordningen 0,2–0,4 g/kg. Varje enskild dos kan behöva injiceras på olika anatomiska platser.

Lägsta nivåer av IgG bör mätas och utvärderas i samband med förekomsten av infektioner. Dosen ska justeras vid behov för att uppnå optimalt skydd mot infektioner. En höjning kan behövas hos patienter med varaktig infektion och en dosminskning kan övervägas om patienten förblir infektfri.

### *Pediatrik population*

Doseringen till barn och ungdomar (0-18 år) skiljer sig inte från den till vuxna eftersom doseringen för varje indikation ges enligt kroppsvikt och justeras efter det kliniska utfallet av ovannämnda indikationer.

Inga kliniska prövningar har utförts med Cuvitru för barn i åldern 0- < 2 år men erfarenhet av immunglobuliner tyder på att inga skadliga effekter förväntas av behandling av barn i åldern 0- < 2 år med Cuvitru.

### Administreringsätt

Endast för subkutan användning.

Cuvitru ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgningar före administrering. Får inte användas om partiklar eller missfärgning observeras.

Infusionen måste påbörjas direkt efter att Cuvitru har överfört till sprutan. Administreringen förväntas ta upp till två timmar. Om det inte är möjligt att slutföra administreringen inom två timmar på grund av den erforderliga dosen av Cuvitru eller administreringshastigheten, ska dosen delas upp i mindre portioner och administreras på olika infusionsställen. Om Cuvitru förvaras i silikonbelagda sprutor i mer än två timmar kan synliga partiklar bildas. Se avsnitt 4.4 för ytterligare information.



Cuvitru får inte spädas.

Subkutan infusion för behandling hemma ska påbörjas och inledningsvis övervakas av sjukvårdspersonal med erfarenhet av att vägleda patienter vid behandling i hemmet. Infusionspumpar eller sprutor för manuell administrering som är lämpliga för subkutan administrering av immunglobuliner kan användas. Patienten eller vårdaren måste instrueras i hur man använder en sprutpump (vid användning av infusionspump) eller en spruta (vid manuell administrering) och informeras om infusionsteknik, hur man för behandlingsdagbok och hur man upptäcker eventuella allvarliga biverkningar och vilka åtgärder som då måste vidtas, se avsnitt 4.4.

Cuvitru kan injiceras i exempelvis buk, lår, överarm och laterala höftregionen. Justering av infusionshastigheten och infusionsvolymen per ställe baseras på patientens tolerabilitet.

### Infusionshastighet

Cuvitru kan injiceras:

- med hjälp av en infusionspump eller
- genom manuell administrering med spruta.

Den rekommenderade initiala infusionshastigheten baseras på den individuella patientens behov. En ökning av infusionshastigheten vid successiva infusioner kan övervägas efter patientens gottfinnande och vårdpersonalens bedömning.

#### *Infusion med pump:*

Det rekommenderas att börja med en administreringshastighet av 10 ml/h/infusionsställe. Om den tolereras väl (se avsnitt 4.4), kan administreringshastigheten ökas i intervall om minst 10 minuter till högst 20 ml/h/infusionsställe för de två första infusionerna. För efterföljande infusioner kan infusionshastigheten ökas enligt tolerans.

Fler än en pump kan användas samtidigt. Mängden läkemedel som infunderas i ett visst ställe varierar. Hos spädbarn och barn kan infusionsstället bytas var 5-15 ml. Hos vuxna kan doser över 30 ml delas upp enligt patientens preferens. Det finns ingen begränsning i antalet infusionsställen.

#### *Infusion via manuell administrering:*

Cuvitru kan administreras manuellt med spruta på ett infusionsställe. Om administrering på flera infusionsställen krävs ska en ny steril injektionsnål användas.

Den rekommenderade maximala infusionshastigheten är ungefär 1–2 ml per minut. Infusionshastigheten bör justeras individuellt efter lokal tolerans som kan variera beroende på det subkutana infusionsstället och mängden subkutan vävnad på stället.

Mängden läkemedel som injiceras på ett visst ställe varierar. Hos spädbarn och barn kan infusionsstället bytas var 5–15 ml. Hos vuxna kan doser över 30 ml delas upp enligt patientens önskemål.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4).

Allvarlig IgA-brist och överkänslighet mot humana immunglobuliner i anamnesen.

Cuvitru får inte ges intravaskulärt eller intramuskulärt.

## 4.4 Varningar och försiktighet

### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Om Cuvitru av misstag ges i ett blodkärl föreligger risk för chock.

Den rekommenderade infusionshastigheten och administreringsanvisningarna som anges i avsnitt 4.2 måste följas noggrant. Patienter måste övervakas och noggrant observeras för eventuella symtom under hela infusionsperioden. Om läkemedlet förvaras i en silikonbelagd spruta i mer än två timmar kan synliga partiklar bildas.

Vissa biverkningar kan förekomma oftare hos patienter som får humant normalt immunglobulin för första gången, eller i sällsynta fall vid produktbyte av humant normalt immunglobulin eller efter ett långt uppehåll efter senaste infusionen.

Tänkbara komplikationer kan ofta undvikas genom att:

- initialt injicera produkten långsammare (se avsnitt 4.2)
- försäkra att patienterna noggrant övervakas för eventuella symtom under infusionsperioden. Detta gäller särskilt för patienter som tidigare inte behandlats med humant normalt immunglobulin, bytt till ett annat preparat eller om det gått lång tid sedan förra infusionen. Dessa patienter skall övervakas under den första infusionen och 1 timme efter att infusionen avslutats, för eventuella biverkningar.

Alla andra patienter bör observeras under minst 20 minuter efter administrering.

Vid biverkning måste antingen administreringshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas. Vid misstanke om allvarig överkänslighet eller anafylaxliknande reaktioner ska injektionen omedelbart avbrytas. Den behandling som krävs beror på typen och allvarlighetsgraden av biverkningen. Chock behandlas i enlighet med gällande rutin.

Biverkningarna kan öka i både antal och svårighetsgrad när patienten börjar med manuell administrering. Därför ska patienter som övervägs för manuell administrering vara medicinskt stabila och ha fått tillräcklig utbildning om hur de känner igen och vidtar åtgärder vid allvarliga biverkningar.

### Överkänslighet

Äkta allergiska reaktioner är sällsynta. De kan främst inträffa hos patienter med anti-IgA-antikroppar som behöver behandlas med särskild försiktighet. Patienter med anti-IgA antikroppar där behandling med subkutana IgG-produkter förblir det enda alternativet, bör behandlas med Cuvitru under noggrann medicinsk övervakning. Cuvitru innehåller spårmängder av IgA (inte mer än 280 mikrogram/ml).

I sällsynta fall kan humant normalt immunglobulin inducera ett blodtrycksfall med anafylaktisk reaktion, även hos patienter som tidigare har tolererat behandling med humant normalt immunglobulin.

### Tromboembolism

Arteriella och venösa tromboemboliska händelser, inklusive hjärtinfarkt, stroke, djup ventrombos och lungemboli har satts i samband med användningen av immunglobuliner. Försiktighet bör iaktas hos patienter med redan existerande riskfaktorer för tromboemboliska händelser (såsom hög ålder, hypertoni, *diabetes mellitus* eller kärlsjukdom eller trombotiska episoder i anamnesen, patienter med förvärvade eller ärftliga trombofili störningar, patienter med långa perioder av immobilisering, svårt hypovolemiska patienter och patienter med sjukdomar som ökar blodets viskositet). Patienterna bör informeras om första symtomen på tromboemboliska händelser, som andnöd, smärta och svullnad i en

extremitet, fokala neurologiska symtom och bröstsmärtor och bör uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtomdebut.

Säkerställ att patienten är adekvat hydrerad före administrering. Övervaka tecken och symptom på trombos och utvärdera blodets viskositet hos patienter som löper risk för hyperviskositet.

### Njurkomplikationer

Allvarliga renala biverkningar har rapporterats hos patienter som får behandling med immunglobulin, i synnerhet produkter som innehåller sackaros (Cuvitru innehåller inte sackaros). Dessa omfattar akut njursvikt, akut tubulär nekros, proximal tubulär nefropati och osmotisk nefros. Faktorer som ökar risken för njurkomplikationer omfattar, men är inte begränsade till, preexisterande nedsatt njurfunktion, *diabetes mellitus*, hypovolemi, samtidig behandling med nefrotoxiska läkemedel, ålder över 65 år, sepsis, hyperviskositet och paraproteinemi.

### Aseptiskt meningitsyndrom

Aseptiskt meningitsyndrom (AMS) har rapporterats förekomma i samband med immunglobulinbehandling, inklusive Cuvitru (se avsnitt 4.8 Biverkningar – efter marknads godkännande). AMS kan förekomma oftare hos kvinnor.

Utsättande av Ig-behandling kan leda till förbättring av AMS inom flera dagar utan följdverkningar. Symtomen debuterar i regel några timmar upp till 2 dagar efter IG-behandlingen. Studier av cerebrospinalvätska är ofta positiva för pleocytos med upp till flera tusen celler per mm<sup>3</sup>, framför allt celler i granulocytserien, samt förhöjda proteinnivåer upp till flera hundra mg/dl.

Patienterna ska informeras om de första symtomen som omfattar svår huvudvärk, nackstelhet, dåsigheit, feber, ljuskänslighet, illamående och kräkningar.

### Hemolys

Cuvitru innehåller blodgruppsantikroppar som kan agera som hemolysiner och inducera beläggning av röda blodkroppar (RBC) med immunglobulin *in vivo*. Detta kan ge ett positivt direkt antiglobulintest (DAT, Coombs direkttest) och, i sällsynta fall, hemolys. Fördröjd hemolytisk anemi kan utvecklas efter IG-behandling på grund av ökad RBC-sekvestrering. Akut hemolytisk anemi, överensstämmande med intravaskulär hemolys, har rapporterats.

### Interferens med serologisk testning

Efter injektion av humant normalt immunglobulin kan den tillfälliga ökningen av de olika passivt överförda antikropparna i patientens blod ge falskt positiva resultat i serologiska tester, till exempel, hepatit A, hepatit B, mässling och varicella. Passiv överföring av antikroppar mot erytrocytantigener, t.ex. A, B, D, kan interagera med vissa serologiska tester för antikroppar mot röda blodkroppar t.ex. direkt antiglobulintest (DAT, Coombs test).

Administrering av Cuvitru kan leda till falskt positiva resultat i analyser för detektering av beta D-glukaner vid diagnosticering av svampinfektioner. Det kan kvarstå under veckorna som följer efter infusion av läkemedlet.

### Överförbara smittämnen

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel tillverkade av humant blod eller plasma omfattar ett urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för att inaktivera och eliminera virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkats av humant blod eller plasma administreras. Detta gäller även nya, hittills okända virus och andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses vara effektiva mot höljeförsedda virus som humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV) och för icke-höljeförsedda virus hepatit A och parvovirus B19.

Det finns övertygande klinisk erfarenhet av att hepatit A eller parvovirus B19 inte överförs med immunglobuliner och det antas också att antikroppsinnehålllet ger ett viktigt bidrag till virussäkerheten.

Det rekommenderas bestämt att produktnamn och satsnummer ska noteras varje gång Cuvitru ges till en patient, för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens satsnummer.

#### Pediatrik population

Samma varningar och försiktighetsåtgärder gäller både för vuxna och barn.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Levande försvagade virusvacciner

Behandling med immunglobulin kan minska effekten för en period på minst 6 veckor och upp till 3 månader av vaccin med levande försvagade virus, t.ex. mässling, röda hund, påssjuka och vattkoppor. Efter administrering av Cuvitru bör det vara ett uppehåll på 3 månader innan vaccination med vaccin med levande försvagade virus görs. För mässling kan försämrad effekt kvarstå upp till 1 år. Patienter som får mässlingsvaccin bör därför kontrolleras avseende antikroppar.

#### Pediatrik population

Samma interaktioner gäller för både vuxna och barn.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Läkare bör beakta de potentiella riskerna och endast ordinera Cuvitru om det är absolut nödvändigt.

#### Graviditet

Säkerheten för att använda detta läkemedel hos gravida kvinnor har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar och läkemedlet bör därför endast ges med försiktighet till gravida kvinnor och ammande mödrar. IG-läkemedel har visats passera genom placenta, i ökande utsträckning under den tredje trimestern. Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder inte på några förväntat skadliga effekter på graviditeten, fostret eller det nyfödda barnet.

#### Amning

Immunoglobuliner utsöndras i bröstmjölks och kan bidra till att skydda det nyfödda barnet från patogener som kommer in via slemhinnor.

#### Fertilitet

Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder på att inga skadliga effekter på fertilitet förväntas.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan försämrats på grund av vissa biverkningar som är förknippade med Cuvitru. Patienter som får biverkningar under behandlingen ska vänta tills dessa går över innan de framför fordon eller använder maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar som frossa, huvudvärk, yrsel, feber, kräkningar, allergiska reaktioner, illamående, artralgi, lågt blodtryck och måttlig smärta i länd- eller korsrygg kan förekomma emellanåt.

I sällsynta fall kan humana normala immunglobuliner orsaka ett plötsligt blodtrycksfall och i enstaka fall anafylaktisk chock, även om patienten inte visat sig vara överkänslig vid tidigare administrering.

Lokala reaktioner på infusionsstället: svullnad, ömhet, rodnad, induration, lokal värmekänsla, lokal smärta, klåda, blåmärken och utslag kan förekomma ofta.

För säkerhetsinformation avseende överförbara smittämnen, se avsnitt 4.4.

### Tabell med biverkningar

Säkerheten för subkutant administrerad Cuvitru utvärderades i två prospektiva, öppna, icke-kontrollerade multicenterstudier på 122 försökspersoner med primär immunbrist.

Majoriteten (98,8 %) av de lokala biverkningarna var milda. 1 försöksperson avbröt behandlingen på grund av en lokal biverkning (smärta). 112 av 122 försökspersoner som behandlades med Cuvitru fullföljde studien.

Nedanstående tabell är i enlighet med MedDRAs organsystemklass (på nivån SOC och godkänd term). Frekvenserna har utvärderats enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1:** Frekvens av biverkningar i kliniska studier med Cuvitru

<b>Frekvens av biverkningar i kliniska studier med Cuvitru</b>			
<b>MedDRA- organsystemklass</b>	<b>Biverkning</b>	<b>Frekvens per försöksperson<sup>a</sup></b>	<b>Frekvens per infusion<sup>b</sup></b>
CENTRALA OCH PERIFERA NERVSYSTEMET	Huvudvärk	Mycket vanliga	Vanliga
	Yrsel	Vanliga	Mindre vanliga
	Brännande känsla	Mindre vanliga	Sällsynta
	Migrän	Vanliga	Sällsynta
	Sömnighet	Vanliga	Sällsynta
BLODKÄRL	Hypotoni	Vanliga	Sällsynta
MAGTARMKANALEN	Diarré	Mycket vanliga	Vanliga
	Illamående	Mycket vanliga	Mindre vanliga
	Nedre buksmärta	Mindre vanliga	Sällsynta
	Buksmärta	Vanliga	Mindre vanliga
HUD OCH SUBKUTAN VÄVNAD	Klåda	Vanliga	Sällsynta
	Urtikaria	Vanliga	Sällsynta
MUSKULOSKELETALA SYSTEMET OCH BINDVÄV	Myalgi	Vanliga	Mindre vanliga
	Lokal reaktion	Mycket vanliga	Vanliga

ALLMÄNNA SYMPTOM OCH/ELLER SYMPTOM ADMINISTRATIONSSTÄLLET	• Erytem vid infusionsstället (inklusive erytem vid injektionsstället)	Mycket vanliga	Vanliga
	• Smärta vid injektionsstället (inklusive obehag vid infusionsstället och smärta vid infusionsstället)	Mycket vanliga	Vanliga
	• Svullnad vid infusionsstället	Vanliga	Mindre vanliga
	• Klåda vid injektionsstället (inklusive klåda vid infusionsstället)	Vanliga	Mindre vanliga
	• Urtikaria vid infusionsstället	Vanliga	Mindre vanliga
	• Blåmärke vid infusionsstället	Vanliga	Sällsynta
	• Ödem vid infusionsstället	Mindre vanliga	Sällsynta
	Trötthet	Mycket vanliga	Mindre vanliga
	Smärta	Vanliga	Sällsynta
UNDERSÖKNINGAR	Positivt resultat på test av antikroppar mot glutaminsyradekarboxylas	Mindre vanliga	Sällsynta
	Positivt Coombs direkttest	Mindre vanliga	Sällsynta

<sup>a</sup> Frekvensen per försöksperson har beräknats med antalet försökspersoner som förknippas med alla biverkningar oavsett om de är relaterade till Cuvitru eller inte.

<sup>b</sup> Frekvensen per infusion har beräknats med antalet infusioner som förknippas med alla biverkningar oavsett om de är relaterade till Cuvitru eller inte.

**Tabell 1:** Biverkningar efter marknadsgodkännande

Biverkningar efter marknadsgodkännande		
MedDRA organsystemklass	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Aspetisk meningit	Ingen känd frekvens

Följande ytterligare biverkningar har identifierats och rapporterats efter marknadsintroduktion av en annan subkutan immunglobulinprodukt: parestesi, skakningar, takykardi, dyspné, laryngospasm och obehag i bröstet.

#### Pediatrik population

Säkerhetsprofilen för den pediatrika populationen liknade säkerhetsprofilen för vuxna försökspersoner.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Konsekvenserna av en överdosering är inte kända.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunsera och immunglobuliner: humant, normalt immunglobulin, för extravaskulär administrering, ATC-kod: J06BA01

#### Verkningsmekanism

Humant normalt immunglobulin innehåller i huvudsak immunglobulin G (IgG) med ett brett spektrum av antikroppar mot infektiösa agens.

Humant normalt immunglobulin innehåller de IgG-antikroppar som finns i den normala populationen. Det framställs i regel av poolad plasma från minst 1 000 donationer. Det har en fördelning av immunglobulin G-subklasser som till stor del liknar den i naturlig human plasma. Adekvata doser av detta läkemedel kan återställa onormalt låga immunglobulin G-nivåer till normala nivåer.

#### Pediatrisk population

Det finns inga teoretiska eller observerade skillnader i verkan av immunglobuliner i barn jämfört med vuxna.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter subkutan administrering av Cuvitru uppnås högsta nivåer i serum efter cirka 3 dagar.

I en klinisk prövning med Cuvitru (n = 48) uppnådde försökspersonerna ihållande lägsta IgG-värden (median 8,26 g/l) under en period på 52 veckor när de fick veckovisa mediandoser på 0,125 g/kg.

Data från de kliniska prövningarna av Cuvitru visar att lägsta värden av IgG i serum kan upprätthållas genom doseringsregimer på 0,3 till 1,0 g/kg kroppsvikt/4 veckor.

Farmakokinetiken för Cuvitru utvärderades i fas 3-studien av effekt och säkerhet hos 31 patienter med primär immunbrist i åldern 12 år och äldre. De farmakokinetiska resultaten presenteras i tabellen nedan.

Farmakokinetiska parametrar för Cuvitru	
Parameter	Cuvitru Median (95 % KI), N=31
AUC [g*dagar/l]	62,52 (57,16 till 68,86)
AUC / (dos/vikt) [(g*dagar/l)/(g/kg)]	589,49 (448,40 till 638,81)
Skenbar clearance [ml/kg/dag]	1,70 (1,57 till 2,23)
C <sub>max</sub> [g/l]	9,80 (9,31 till 10,62)
C <sub>min</sub> [g/l]	8,04 (7,30 till 8,99)
T <sub>max</sub> [timmar]	73,92 (69,82 till 120,08)

IgG och IgG-komplex bryts ner i cellerna i det retikuloendoteliala systemet.

### En gång i veckan, varannan vecka eller mer frekvent dosering (2-7 gånger per vecka)

Farmakokinetisk (FK) karakterisering av dosering av Cuvitru varannan vecka eller mer frekvent genomfördes med modellering och simulering baserad på populationsfarmakokinetik. Data för IgG-koncentration i serum bestod av 724 prover från 32 unika pediatrika och vuxna försökspersoner med primär immunbrist. Jämfört med administrering en gång i veckan förutspådde FK-modellering och -simulering att administrering av Cuvitru varannan vecka med dubbel veckodos resulterar i överlappande IgG-exponering över ett helt 2-veckorsintervall. FK-modellering och -simulering förutspådde dessutom för samma totala veckodos att Cuvitru-infusioner givna 2-7 gånger per vecka (frekvent dosering) också resulterar i överlappande IgG-exponering över ett helt 2-veckorsintervall.

### Pediatrik population

Det finns inga teoretiska eller observerade skillnader i farmakokinetiken för immunglobuliner i barn jämfört med vuxna.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Immunglobuliner är normala beståndsdelar i människokroppen.

Gångse studier av immunglobuliner avseende säkerhetsfarmakologi och toxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Cuvitru tolererades väl lokalt vid subkutan infusion i djur. Studier av upprepade doser och reproduktionstoxicitet hos djur går inte att genomföra på grund av induktion och interferens av de antikroppar som utvecklas mot heterologa proteiner.

Inga långsiktiga djurstudier har genomförts för att utvärdera karcinogen potential hos Cuvitru eller dess effekt på fertilitet. Ett mutagenicitetstest *in vitro* utfördes för IGI, 10 % och inga bevis på mutagenicitet observerades.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Glycin

Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Administrering av Cuvitru med andra läkemedel rekommenderas inte.

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Cuvitru får inte spädas.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

Ska användas omedelbart när förpackningen har öppnats.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.



## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

5, 10, 20, 40 eller 50 ml lösning i en injektionsflaska (typ 1-glas) med propp (brombutylgummi).  
Förpackningsstorlekar:

1 injektionsflaska, 10 eller 20 injektionsflaskor med 1 g humant normalt immunglobulin i 5 ml injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska, 10, 20 eller 30 injektionsflaskor med 2 g humant normalt immunglobulin i 10 ml injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska, 10, 20 eller 30 injektionsflaskor med 4 g humant normalt immunglobulin i 20 ml injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska, 5, 10 eller 20 injektionsflaskor med 8 g humant normalt immunglobulin i 40 ml injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med 10 g humant normalt immunglobulin i 50 ml injektionsvätska, lösning

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Om produkten förvaras i ett kylskåp måste de öppnade injektionsflaskorna förvaras i rumstemperatur i minst 90 minuter före användning och hållas vid rumstemperatur under administrering. Använd inte uppvärmningsanordningar, inklusive mikrovågsugnar.

Lösning som är grumlig eller har fällning ska inte användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
1221 Wien  
Österrike

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

33450

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 16 december 2016

Datum för den senaste förnyelsen: 7 juli 2021

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

18.1.2024