

VALMISTEYHTEENVETO

■ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cuvitru 200 mg/ml -injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen normaali immunoglobuliini (SCIg)

Yksi millilitra sisältää:

ihmisen normaalia immunoglobuliinia200 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 ≥ 56,9 %
IgG2 ≥ 26,6 %
IgG3 ≥ 3,4 %
IgG4 ≥ 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

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

- primaarinen immuunivajausoireyhtymä ja heikentynyt vasta-ainetuotanto (ks. kohta 4.4)
- hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteeri-infektiot kroonista lymfosyyttistä leukemiasairastavilla potilailla, joille profylaktiset antibiootit eivät ole tehonneet tai ovat vasta aiheisia

- hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteeri-infektiot multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla
- hypogammaglobulinemia potilailla, jotka saavat tai ovat saaneet allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirteen.

4.2 Annostus ja antotapa

Korvaushoidon aloittaa ja sitä valvoo immuunipuutosten hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Annostus ja annosohjelma riippuvat käyttöaiheesta.

Korvaushoito

Lääkevalmiste annetaan ihon alle.

Korvaushoidossa annosta voidaan joutua muuttamaan potilaskohtaisesti potilaan farmakokineettisen ja kliinisen vasteen mukaan. Seuraavat annosohjelmaa koskevat tiedot ovat ohjeellisia.

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 viiteväliällä. 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 kilo kohden. Kun on saavutettu vakaan tilan IgG-pitoisuus, ylläpitoannokset annetaan tasaisin väliajoin (enintään päivittäin ja vähintään joka toinen viikko), jotta saavutetaan kumulatiivinen kuukausiannos, jonka suuruus on 0,3–1,0 g kilo kohden. 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.

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 silikonoidussa ruiskussa yli kahden tunnin ajan, ruiskuun voi muodostua näkyviä hiukkasia. Lisätietoja, ks. kohta 4.4.

Cuvitru-valmistetta ei saa laimentaa.

Ihonalaisen infuusion saa aloittaa ja sitä valvoo alussa terveydenhuollon ammattilainen, jolla on kokemusta kotihoitopotilaiden ohjaamisesta. Potilaat käyvät säännöllisillä seurantakäynneillä. Antoon voidaan käyttää immunoglobuliinien ihonlaiseen antoon sopivia infuusiopumppuja. Potilaalle tai hoitajalle on annettava koulutusta ruiskuohjaimen käytöstä, infuusiotekniikoista, hoitopäiväkirjan pitämisestä, mahdollisten vaikeiden haittavaikutusten tunnistamisesta sekä haittavaikutusten hoitamisesta niiden esiintyessä.

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

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

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 yliherkkyysreaktiota tai anafylaksialta vaikuttavaa reaktiota epäillään, injektio on keskeytettävä välittömästi. Tarvittava hoito määräytyy haittavaikutuksen luonteen ja vaikeuden perusteella. Sokkitilanteissa potilaalle annetaan vakiintunutta lääketieteellistä hoitoa.

Yliherkkyys

Todelliset yliherkkyysreaktiot ovat harvinaisia. Niitä voi ilmetä erityisesti potilailla, joilla on IgA-vasta-aineita, ja heitä on hoidettava erityistä varovaisuutta noudattaen. Potilaita, joilla on IgA-vasta-aineita 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 viskositeettiä, joilla on hyperviskositeetin riski.

Munuaisiin kohdistuvat komplikaatiot

Vaikeita munuaisiin kohdistuvia haittavaikutuksia on raportoitu esiintyvän immunoglobuliinihoitoa saavilla potilailla, erityisesti, jos valmiste sisältää sakkaroosia (Cuvitru ei sisällä sakkaroosia). Tällaisia haittavaikutuksia 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 meningiittioireyhtymä

Aseptista meningiittioireyhtymää on ilmoitettu esiintyneen immunoglobuliinihoidon yhteydessä. Aseptista meningiittioireyhtymää voi esiintyä enemmän naispotilailla. Immunoglobuliinihoidon keskeytys voi aiheuttaa aseptisen meningiittioireyhtymän remission useiden päivien kuluessa ilman jälkitiloja. Oireyhtymä ilmaantuu tavallisesti useiden tuntien tai 2 päivän sisällä immunoglobuliinihoidon jälkeen. Aivo-selkäydinnesteen tutkimuksissa löytyy usein runsassoluisuutta, jopa useita tuhansia soluja/mm³, vallitsevasti granulosityttejä, ja kohonneita proteiinipitoisuuksia, jopa useita satoja milligrammoja/dl.

Potilaille on kerrottava oireyhtymän 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.

Virheelliset tulokset serologisissa testeissä

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 antigeeneihin (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.

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.

Natriumsisältö

Cuvitru ei käytännössä sisällä natriumia.

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-, vihurirokko-, 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

Raskaus

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole vahvistettu kontrolloiduissa kliinisissä 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 vastasyntynyttä limakalvojen kautta saatavilta patogeeneilta.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Jotkin Cuvitru-valmisteseen liitetyt hättävähäikutukset voivat heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Hoidon aikana hättävähäikutuksia kokevien potilaiden on odotettava hättävähäikutusten häviämistä, ennen kuin he ajavat tai käyttävät koneita.

4.8 Hättävähäikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Hättävähäikutuksia, kuten vilunväristyksiä, päänsärkyä, pyörrytystä, kuumetta, oksentelua, allergisia reaktioita, pahoinvointia, nivelkipua, matalaa verenpainetta tai keskivaikeaa alaselkähäkipua, 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 kuumotus, paikallinen kipu, kutina, mustelma ja ihottuma, joita voi esiintyä usein.

Turvallisuustiedot tarttuviin taudinaiheuttajiin liittyen, ks. kohta 4.4.

Hättävähäikutustaulukko

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

Paikalliset hättävähäikutukset olivat suurimmaksi osaksi (98,8 %) vaikeusasteeltaan lieviä. Yksi tutkittava keskeytti hoidon paikallisen hättävähäikutuksen (kipu) takia. 112 tutkittavaa kaikkiaan 122:sta Cuvitru-hoitoa saaneesta tutkittavasta jatkoi tutkimuksessa loppuun asti. Seuraava taulukko seuraa MedDRAn elinjärjestelmäluokitusta (elinjärjestelmäluokka ja suositellut termit).

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).

Cuvitru-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa todettujen haittavaikutusten esiintyvyydet

MedDRAn elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyy s yhtä tutkittavaa kohti^a	Esiintyvyy s yhtä infuusiota kohti^b
HERMOSTO	Päänsärky	Hyvin yleinen	Yleinen
	Pyörrytys	Yleinen	Melko harvinainen
	Polttava tunne	Melko harvinainen	Harvinainen
	Migreeni	Yleinen	Harvinainen
	Uneliaisuus	Yleinen	Harvinainen
VERISUONISTO	Hypotensio	Yleinen	Harvinainen
RUOANSULATUS- ELIMISTÖ	Ripuli	Hyvin yleinen	Yleinen
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Alavatskipu	Melko harvinainen	Harvinainen
	Vatskipu	Yleinen	Melko harvinainen
IHO JA IHONALAINEN KUDOS	Kutina	Yleinen	Harvinainen
	Nokkosihottuma	Yleinen	Harvinainen
LUUSTO, LIHAKSET JA SIDEKUDOS	Lihaskipu	Yleinen	Melko harvinainen
YLEISOIREET JA ANTO-PAIKASSA	Paikallisreaktio	Hyvin yleinen	Yleinen

MedDRAn elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyy- s yhtä tutkittavaa kohti ^a	Esiintyvyy- s yhtä infuusiota kohti ^b
	• Infuusiokohdan punoitus (mukaan lukien injektiokohdan punoitus)	Hyvin yleinen	Yleinen
	• Injektiokohdan kipu (mukaan lukien infuusiokohdan epämiellyttävät tuntemukset ja infuusiokohdan kipu)	Hyvin yleinen	Yleinen
	• Infuusiokohdan turpoaminen	Yleinen	Melko harvinainen
	• Injektiokohdan kutina (mukaan lukien infuusiokohdan kutina)	Yleinen	Melko harvinainen
	• Infuusiokohdan nokkosihottuma	Yleinen	Melko harvinainen
	• Infuusiokohdan mustelma	Yleinen	Harvinainen
	• Infuusiokohdan ödeema	Melko harvinainen	Harvinainen
	Väsytys	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Kipu	Yleinen	Harvinainen
TUTKIMUKSET	Positiivinen tulos glutamiinihappodekarboksylaasivasta-ainetutkimuksessa	Melko harvinainen	Harvinainen
	Suora Coombsin testi positiivinen	Melko harvinainen	Harvinainen

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

^b Esiintyvyyttä yhtä infuusiota kohti on laskettu käyttämällä kaikkiin haittavaikutuksiin liittyvää infuusioiden määrää, huolimatta siitä, oliko haittavaikutuksilla yhteyttä Cuvitru-valmisteeseen.

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-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-alamuokkien 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 Farmakokineetiikka

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

Cuvitru-valmisteen farmakokineettiset parametrit	
Parametri	Cuvitru Mediaani (95 %-n CI), N = 31
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 _{max} [g/l]	9,80 (9,31–10,62)
C _{min} [g/l]	8,04 (7,30–8,99)
T _{max} [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 populaatiofarmakokinetikkamallinnusta ja -simulaatiota. Seerumin IgG-pitoisuustiedot koostuivat 724 näytteestä, jotka saatiin 32 ainutkertaiselta pediatriselta ja aikuispotilaalta, jotka sairastavat primaarista immuunivajausoireyhtymää. Viikoittaiseen antoon verrattuna farmakokinetikkamallinnus 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.

Pediatriset 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-kliniiset tulokset immunoglobuliineja koskien eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Kun Cuvitru-valmistetta infusoiitiin 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 hedelmällisyyteen 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 jäätymä.

Pitä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoiko (pakkauskoiko)

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

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 pakkauskoikoja 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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.4.2020