

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cuvitru, 200 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Immunoglobulina ludzka normalna (SCIg)

Jeden ml roztworu zawiera:

Immunoglobulina ludzka normalna200 mg
(czystość: co najmniej 98% IgG)

Każda fiolka po 5 ml zawiera: 1 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej
Każda fiolka po 10 ml zawiera: 2 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej
Każda fiolka po 20 ml zawiera: 4 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej
Każda fiolka po 40 ml zawiera: 8 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej
Każda fiolka po 50 ml zawiera: 10 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Rozkład podklas IgG (wartości średnie):

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

Maksymalna zawartość IgA wynosi 280 mikrogramów/ml.

Produkt wytworzony z osocza od dawców ludzkich.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny, jasnożółty lub jasnobrażowy.

pH od 4,6 do 5,1 (mierzone przez 1% rozcieńczenie w roztworze soli fizjologicznej)

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wskazania do podawania podskórnego (SCIg)

Leczenie substytucyjne u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku 0–18 lat) z:

- zespołami pierwotnego niedoboru odporności (ang. primary immunodeficiency, PID) z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał (patrz punkt 4.4);
- zespołami wtórnego niedoboru odporności (ang. secondary immunodeficiency, SID) w przypadku pacjentów, u których występują ciężkie lub nawracające zakażenia, u których leczenie przeciwdrobnoustrojowe okazało się nieskuteczne oraz u których albo potwierdzono zaburzenie produkcji swoistych przeciwciał (ang. proven specific antibody failure, PSAF)*, albo stężenie IgG w surowicy wynosi $<$ 4 g/l.

* PSAF = brak co najmniej dwukrotnego wzrostu miana przeciwciał IgG w wyniku zastosowania polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom oraz szczepionki zawierającej antygen polipeptydowy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie substytucyjne należy rozpoczynać i monitorować pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu niedoborów odporności.

Dawkowanie

Dawka i schemat dawkowania zależą od wskazania.

Produkt należy podawać podskórnie.

W leczeniu substytucyjnym może zająć potrzeba ustalenia indywidualnej dawki dla każdego pacjenta w zależności od odpowiedzi farmakokinetycznej i klinicznej. W przypadku pacjentów z niedowagą lub nadwagą konieczne może być dostosowanie dawki obliczanej na podstawie masy ciała. Poniższe schematy dawkowania podano w charakterze ogólnych wytycznych.

Leczenie substytucyjne w przypadku zespołów pierwotnego niedoboru odporności (zgodnie z punktem 4.1)

Schemat dawkowania powinien umożliwić osiągnięcie minimalnego stężenia IgG (mierzonego przed kolejną infuzją) wynoszącego co najmniej 5 do 6 g/l, znajdującego się w zakresie referencyjnym stężenia IgG w surowicy dla danego wieku. Konieczne może być zastosowanie dawki nasycającej wynoszącej co najmniej 0,2 do 0,5 g/kg mc. (od 1 do 2,5 ml/kg mc.). Może zaistnieć potrzeba podzielenia dawki na kilka dni, z maksymalną dawką dobową od 0,1 do 0,15 g/kg mc. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego dla stężenia IgG podaje się dawki podtrzymujące w jednakowych odstępach czasu aż do osiągnięcia skumulowanej dawki miesięcznej rzędu od 0,3 do 1,0 g/kg mc. (szczegóły, patrz punkt 5.2). Każdą z pojedynczych dawek można wstrzykiwać w różne okolice anatomiczne.

Stężenia minimalne należy mierzyć i oceniać w zależności od częstości występowania zakażeń. Aby obniżyć częstość występowania zakażeń, konieczne może być zwiększenie dawki w celu osiągnięcia wyższych stężeń minimalnych.

Leczenie substytucyjne w przypadku zespołów wtórnego niedoboru odporności (zgodnie z punktem 4.1)

Zalecana dawka podawana w jednakowych odstępach czasu powinna osiągnąć skumulowaną dawkę miesięczną rzędu 0,2–0,4 g/kg mc. Konieczne może być wstrzykiwanie pojedynczych dawek w różne okolice anatomiczne.

Stężenia minimalne IgG należy mierzyć i oceniać w zależności od częstości występowania zakażeń. Dawkę należy dostosować tak, aby osiągnąć optymalną ochronę przed zakażeniami; w przypadku pacjentów z utrzymującym się zakażeniem konieczne może być zwiększenie dawki, a w czasie, gdy u pacjenta infekcja nie występuje, można rozważyć obniżenie dawki.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (w wieku 0–18 lat) nie różni się od dawkowania u dorosłych, ponieważ dawkowanie dla każdego wskazania ustala się na podstawie masy ciała i dostosowuje do skutków klinicznych dotyczących wyżej wymienionych wskazań.

Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych produktu Cuvitru u dzieci w wieku 0–< 2 lat, natomiast doświadczenie w stosowaniu immunoglobulin sugeruje, że nie oczekuje się szkodliwego wpływu leczenia produktem Cuvitru w przypadku dzieci w wieku 0–< 2 lat.

Sposób podawania

Wyłącznie do podania podskórnego.

Przed podaniem sprawdzić wzrokowo produkt Cuvitru pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany zabarwienia. Nie stosować w przypadku stwierdzenia obecności cząstek stałych i (lub) zmiany zabarwienia.

Infuzja musi się rozpocząć niezwłocznie po pobraniu produktu Cuvitru do strzykawki. Przewiduje się, że podawanie trwa do dwóch godzin. Jeśli podanie w czasie krótszym od dwóch godzin nie jest możliwe z powodu wymaganej dawki lub szybkości podawania produktu Cuvitru, wymaganą dawkę należy podzielić i podać w różnych miejscach infuzji. Pozostawienie produktu Cuvitru przez ponad dwie godziny w strzykawkach powleczonych polimerem silikonowym może doprowadzić do powstania cząstek stałych. Więcej szczegółów, patrz punkt 4.4.

Nie wolno rozcieńczać produktu Cuvitru.

Leczenie metodą infuzji podskórnej w warunkach domowych powinien rozpoczynać i monitorować lekarz posiadający doświadczenie w instruowaniu pacjentów na temat leczenia w warunkach domowych. Do podawania podskórnego immunoglobulin można stosować odpowiednie pompy infuzyjne lub można je podawać ręcznie przy użyciu odpowiedniej strzykawki. Pacjenta lub opiekuna należy poinstruować w zakresie stosowania pompy strzykawkowej (podanie przy użyciu urządzenia) lub strzykawki (podanie ręczne), technik infuzji, prowadzenia dziennika leczenia i rozpoznawania objawów ciężkich działań niepożądanych oraz środków, jakie należy zastosować w przypadku ich wystąpienia, patrz punkt 4.4.

Produkt Cuvitru można wstrzykiwać w miejsca takie jak brzuch, udo, górna część ramienia i boczna część biodra.

Dostosowanie szybkości infuzji i objętości płynu do infuzji do danego miejsca zależy od tolerancji pacjenta.

Szybkość infuzji

Produkt Cuvitru można podawać:

- przy użyciu urządzenia do infuzji lub
- ręcznie przy użyciu strzykawki.

Zalecana początkowa szybkość infuzji zależy od indywidualnych potrzeb pacjenta. W przypadku kolejnych infuzji, według uznania pacjenta oraz w oparciu o ocenę osób należących do fachowego personelu medycznego można rozważyć zwiększenie szybkości infuzji.

Infuzja przy użyciu urządzenia:

Zaleca się stosowanie początkowej szybkości podawania wynoszącej 10 ml/godz./miejsce infuzji. Jeśli infuzja będzie dobrze tolerowana (patrz punkt 4.4), szybkość podawania można zwiększać w odstępach co najmniej 10 minut do maksymalnej szybkości 20 ml/godz./miejsce infuzji przy pierwszych dwóch infuzjach. W przypadku kolejnych infuzji szybkość infuzji może być zwiększana w zależności od tolerancji.

Równocześnie można używać więcej niż jednej pompy. Ilość podawanego produktu zależy od miejsca infuzji. W przypadku niemowląt i dzieci miejsce infuzji można zmieniać każdorazowo po podaniu 5–15 ml. W przypadku dorosłych dawki przekraczające 30 ml można podzielić stosownie do preferencji pacjenta. Nie ma ograniczeń dotyczących liczby miejsc infuzji.

Podanie ręczne:

Produkt Cuvitru można podawać przy użyciu strzykawki w jednym miejscu podania. Jeśli wymagane jest podanie w dodatkowych miejscach podania, należy użyć nowej jałowej igły.

Sugerowana maksymalna szybkość infuzji to około 1–2 ml na minutę.

Szybkość podania należy każdorazowo dostosować do miejscowej tolerancji pacjenta, która może zależeć od miejsca każdego podania podskórnego oraz ilości tkanki podskórnej w danym miejscu u pacjenta.

Ilość produktu podawanego w danym miejscu podania jest różna. W przypadku niemowląt i dzieci miejsce infuzji może być zmieniane co 5–15 ml. W przypadku osób dorosłych dawki powyżej 30 ml można podzielić stosownie do preferencji pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4).

Ciężki niedobór IgA i nadwrażliwość na leczenie immunoglobulinami ludzkimi w wywiadzie.

Produktu Cuvitru nie wolno podawać donaczyniowo ani domięśniowo.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Przypadkowe podanie produktu leczniczego Cuvitru do naczynia krwionośnego może spowodować wystąpienie wstrząsu u pacjenta.

Należy ściśle przestrzegać zalecanej szybkości infuzji i instrukcji dotyczących podawania zawartych w punkcie 4.2. W trakcie wykonywania infuzji pacjentów należy ściśle monitorować i dokładnie obserwować pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów. Pozostawienie produktu przez ponad dwie godziny w strzykawce powleczonej polimerem silikonowym może doprowadzić do powstania cząstek stałych.

Pewne działania niepożądane mogą występować ze zwiększoną częstością u pacjentów przyjmujących immunoglobulinę ludzką normalną po raz pierwszy lub, w rzadkich przypadkach, przy zmianie produktu zawierającego immunoglobulinę ludzką normalną bądź jeśli nastąpiła długa przerwa od czasu poprzedniej infuzji.

Potencjalnym powikłaniom można zwykle zapobiec poprzez:

- początkowo powolne wstrzykiwanie produktu (patrz punkt 4.2),
- upewnienie się, że przez cały czas trwania infuzji pacjenci są dokładnie monitorowani pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów. Szczególnie dotyczy to pacjentów nieleczonych wcześniej immunoglobuliną ludzką normalną, pacjentów otrzymujących dotychczas inny produkt immunoglobulinowy oraz tych, u których nastąpiła długa przerwa od czasu poprzedniej infuzji. Powinni oni być monitorowani w trakcie pierwszej infuzji oraz przez pierwszą godzinę po jej zakończeniu w celu wykrycia ewentualnych objawów niepożądanych.

Pozostali pacjenci powinni być obserwowani przez okres co najmniej 20 minut po zakończeniu infuzji.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć szybkość podawania leku lub przerwać infuzję. Podejrzenie wystąpienia ciężkiej nadwrażliwości lub reakcji anafilaktycznych wymaga niezwłocznego przerwania wstrzykiwania. Wymagane leczenie zależy od rodzaju i ciężkości działań niepożądanych.

W przypadku wstrząsu należy zastosować u pacjenta standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Po rozpoczęciu przez pacjentów ręcznego podawania może nastąpić zwiększenie liczby oraz ciężkości zdarzeń niepożądanych. W związku z tym pacjenci, w przypadku których rozważane jest podawanie ręczne, powinni być w stabilnym stanie medycznym oraz odpowiednio przeszkoleni w zakresie rozpoznawania ciężkich działań niepożądanych oraz środków, które należy zastosować, w przypadku ich wystąpienia.

Nadwrażliwość

Przypadki prawdziwych reakcji alergicznych są rzadkie. Mogą one wyjątkowo wystąpić u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciw IgA, u których należy podczas leczenia zachować szczególną ostrożność. Pacjenci z przeciwciałami przeciw IgA, u których leczenie podskórnymi produktami IgG jest jedyną opcją terapeutyczną, powinni być leczeni produktem Cuvitru tylko w warunkach ścisłego nadzoru lekarskiego. Produkt Cuvitru zawiera śladowe ilości IgA (nie więcej niż 280 mikrogramów/ml).

W rzadkich przypadkach immunoglobulina ludzka normalna może wywołać spadek ciśnienia tętniczego krwi z reakcją anafilaktyczną nawet u pacjentów tolerujących wcześniejsze leczenie normalną immunoglobuliną ludzką.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Ze stosowaniem immunoglobulin wiązało się występowanie tętnicznych i żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Należy zachować ostrożność u pacjentów z występującymi wcześniej czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowych (takich jak pacjenci w zaawansowanym wieku, z nadciśnieniem, cukrzycą oraz chorobą naczyniową lub epizodami zakrzepowymi w wywiadzie, z nabytą lub dziedziczną trombofilią, po długotrwałych okresach unieruchomienia, z ciężką hipowolemią, ze schorzeniami zwiększającymi lepkość krwi). Pacjentów należy poinformować o pierwszych objawach zdarzeń zakrzepowo-zatorowych obejmujących duszność, ból i obrzęk kończyny, ogniskowe deficyty neurologiczne oraz ból w klatce piersiowej i zalecić zgłoszenie się do lekarza natychmiast po pojawieniu się objawów.

Przed podaniem należy upewnić się, że organizm pacjenta jest odpowiednio nawodniony. Pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia zespołu nadmiernej lepkości krwi, należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakrzepicy, a także oceniać u nich poziom lepkości krwi.

Powikłania nerkowe

U pacjentów leczonych immunoglobulinami zgłaszano ciężkie nerkowe działania niepożądane, zwłaszcza w przypadku stosowania produktów zawierających sacharozę (produkt Cuvitru nie zawiera sacharozy). Zalicza się do nich ostrą niewydolność nerek, ostrą martwicę cewek nerkowych, nefropatię z uszkodzeniem cewek proksymalnych i nerczycę osmotyczną. Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia powikłań nerkowych zalicza się między innymi istniejącą wcześniej niewydolność nerek, cukrzycę, hipowolemię, równoczesne stosowanie nefrotoksycznych produktów leczniczych, wiek powyżej 65 lat, posocznicę, nadmierną lepkość krwi i paraproteinemię.

Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ang. Aseptic Meningitis Syndrome, AMS)

W związku z leczeniem immunoglobulinami, w tym produktem leczniczym Cuvitru, zgłaszano przypadki zespołu aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ang. aseptic meningitis syndrome, AMS) (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane - Działania niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu). AMS może częściej występować u kobiet. Przerwanie leczenia Ig może spowodować w ciągu kilku dni remisję zespołu AMS bez dalszych następstw. Do wystąpienia objawów zespołu z reguły dochodzi w ciągu od kilku godzin do 2 dni po podaniu Ig. W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego często stwierdzano pleocytozę do kilku tysięcy komórek na mm³, głównie granulocytów, oraz stężenia białka podwyższone do kilkuset mg/dl.

Należy poinformować pacjentów o pierwszych objawach, do których należą silny ból głowy, sztywność karku, senność, gorączka, światłowstręt, nudności i wymioty.

Hemoliza

Cuvitru zawiera przeciwciała przeciwko antygenom grup krwi, które mogą działać jak hemolizyny i powodować opłaszczanie krwinek czerwonych immunoglobuliną w warunkach *in vivo*. Może to być przyczyną dodatniego wyniku bezpośredniego testu antyglobulinowego (bezpośredni test Coombsa, DAT), a w rzadkich przypadkach spowodować hemolizę. Po leczeniu Ig może rozwinąć się opóźniona niedokrwistość hemolityczna spowodowana zwiększoną sekwestracją krwinek czerwonych. Zgłaszano przypadki ostrej niedokrwistości hemolitycznej odpowiadającej hemolizie wewnątrznaczyniowej.

Wpływ na wyniki testów serologicznych

Przejściowe zwiększenie stężeń różnorodnych biernie przeniesionych przeciwciał we krwi pacjenta po wstrzyknięciu immunoglobulin może skutkować fałszywie dodatnimi wynikami badań serologicznych, na przykład testów w kierunku zapalenia wątroby typu A, zapalenia wątroby typu B, odry i ospy wietrznej. Biernie przeniesienie przeciwciał przeciw antygenom erytrocytów, np. A, B, D, może mieć wpływ na wyniki niektórych badań serologicznych w kierunku przeciwciał reagujących z krwinkami czerwonymi, na przykład bezpośredniego testu antyglobulinowego (DAT, bezpośredni test Coombsa).

Podanie produktu Cuvitru może prowadzić do fałszywie dodatnich odczytów oznaczeń zależnych od wykrywania beta-D-glukanów w diagnostyce zakażeń grzybiczych. Ten stan może utrzymywać się przez tygodnie po infuzji produktu.

Czynniki zakaźne

Do standardowych metod zapobiegających zakażeniu w wyniku stosowania produktów leczniczych wytworzonych z krwi lub osocza ludzkiego należą: selekcje dawców, badania przesiewowe indywidualnych donacji i puli osocza na obecność swoistych markerów zakażeń, stosowanie skutecznych metod inaktywacji/usuwania wirusów w trakcie procesu wytwarzania. Pomimo to nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych podczas podawania produktów leczniczych wytworzonych z krwi lub osocza ludzkiego. Dotyczy to również nieznanymi lub nowo ujawnionymi wirusów i innych patogenów.

Podejmowane środki są uważane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak wirus ludzkiego upośledzenia odporności (HIV), wirusy zapalenia wątroby typu B (HBV) i typu C (HCV), a także bezotoczkowych wirusów zapalenia wątroby typu A (HAV) i parwowirusa B19.

Przekonujące doświadczenie kliniczne wskazuje na nieprzenoszenie wirusa zapalenia wątroby typu A lub parwowirusa B19 z immunoglobulinami. Uważa się także, że zawartość przeciwciał odgrywa istotną rolę w zapewnieniu ochrony przed wirusami.

Szczególnie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu leczniczego Cuvitru zapisywać nazwę i numer serii produktu w celu udokumentowania związku między pacjentem a serią produktu.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionki zawierające żywe atenuowane wirusy

Podanie immunoglobulin może zmniejszać skuteczność szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy, takie jak wirusy odry, różyczki, świnki i ospy wietrznej, przez okres od co najmniej 6 tygodni do 3 miesięcy. Po podaniu produktu Cuvitru, należy zachować 3 miesięczną przerwę przed szczepieniem szczepionką zawierającą żywe atenuowane wirusy. W przypadku szczepionki przeciwko odrze wspomniane zmniejszenie skuteczności jej działania może utrzymywać się do 1 roku. W związku z tym należy sprawdzać poziom przeciwciał u pacjentów otrzymujących szczepionkę przeciwko odrze.

Dzieci i młodzież

Wymienione interakcje dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Lekarze muszą rozważyć możliwe ryzyko i zalecić stosowanie produktu Cuvitru tylko w przypadkach, gdy jest to faktycznie konieczne.

Ciąża

Nie prowadzono do tej pory kontrolowanych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego w czasie ciąży; dlatego też należy zachować ostrożność w przypadku stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Wykazano, że produkty immunoglobulinowe przenikają przez łożysko, co nasila się podczas trzeciego trymestru. Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem immunoglobulin nie wskazuje na występowanie szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, na płód czy noworodka.

Karmienie piersią

Immunoglobuliny są wydzielane do mleka i mogą uczestniczyć w ochronie noworodka przed patogenami wnikającymi przez śluzówkę.

Płodność

Doświadczenie kliniczne z immunoglobulinami wskazuje, że nie należy oczekiwać szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane związane z produktem leczniczym Cuvitru mogą zmniejszać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których w trakcie leczenia wystąpią działania niepożądane, powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu ustąpienia tych działań.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Mogą sporadycznie występować działania niepożądane, takie jak dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, niskie ciśnienie krwi i umiarkowany ból dolnej części pleców.

W rzadkich przypadkach immunoglobuliny ludzkie normalne mogą powodować nagły spadek ciśnienia krwi oraz, w pojedynczych przypadkach, wstrząs anafilaktyczny, nawet gdy pacjent nie wykazywał nadwrażliwości po wcześniejszym podaniu.

Miejscowe reakcje w miejscu infuzji: często może występować obrzęk, bolesność, zaczerwienienie, stwardnienie, miejscowe rozgrzanie, miejscowy ból, swędzenie, zasinienie i wysypka.

Aby uzyskać informacje dotyczące bezpieczeństwa w związku z przenoszeniem czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania produktu Cuvitru podawanego podskórnie oceniano w dwóch wielośrodkowych badaniach prospektywnych prowadzonych metodą otwartej próby bez grupy kontrolnej u 122 pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności (ang. primary immune deficiency, PID).

W większości przypadków (98,8%) nasilenie miejscowych działań niepożądanych było łagodne. Jeden uczestnik badania zrezygnował z leczenia z powodu wystąpienia miejscowych działań niepożądanych (ból). Badanie ukończyło 112 spośród 122 uczestników leczonych produktem Cuvitru.

Przedstawiona poniżej tabela została przygotowana zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów – SOC i zalecane terminy [ang. Preferred Term Level]). Częstości występowania określano zgodnie z następującą zasadą: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1: Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu leczniczego Cuvitru

Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu leczniczego Cuvitru			
MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość przypadająca na pacjenta^a	Częstość przypadająca na infuzję^b
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często	Często
	Zawroty głowy	Często	Niezbyt często
	Uczucie pieczenia	Niezbyt często	Rzadko
	Migrena	Często	Rzadko
	Senność	Często	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze	Często	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często	Często
	Nudności	Bardzo często	Niezbyt często
	Ból podbrzusza	Niezbyt często	Rzadko
	Ból brzucha	Często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często	Rzadko
	Pokrzywka	Często	Rzadko

Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu leczniczego Cuvitru			
MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość przypadająca na pacjenta^a	Częstość przypadająca na infuzję^b
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Często	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Odczyn miejscowy	Bardzo często	Często
	• Rumień w miejscu infuzji (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)	Bardzo często	Często
	• Ból w miejscu wstrzyknięcia (w tym dyskomfort w miejscu infuzji i ból w miejscu infuzji)	Bardzo często	Często
	• Obrzęk w miejscu infuzji	Często	Niezbyt często
	• Świąd w miejscu wstrzyknięcia (w tym świąd w miejscu infuzji)	Często	Niezbyt często
	• Pokrzywka w miejscu infuzji	Często	Niezbyt często
	• Zasinienie w miejscu infuzji	Często	Rzadko
	• Obrzęk w miejscu infuzji	Niezbyt często	Rzadko
	Zmęczenie	Bardzo często	Niezbyt często
	Ból	Często	Rzadko
Badania diagnostyczne	Dodatnie miano przeciwciał anti-GAD	Niezbyt często	Rzadko
	Dodatni wynik bezpośredniego testu Coombsa	Niezbyt często	Rzadko

^a Częstość przypadająca na pacjenta wylicza się na podstawie liczby pacjentów związanej ze wszystkimi zdarzeniami niepożądanymi niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego ze stosowaniem produktu Cuvitru.

^b Częstość przypadająca na infuzję wylicza się na podstawie liczby infuzji związanej z wszystkimi zdarzeniami niepożądanymi niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego ze stosowaniem produktu Cuvitru.

Tabela 2: Działania niepożądane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Działania niepożądane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu		
MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	Nieznana

Podczas stosowania innych podawanych podskórnie produktów zawierających immunoglobuliny po dopuszczeniu ich do obrotu zidentyfikowano i zgłoszono następujące dodatkowe działania niepożądane: parestezje, drżenie, tachykardia, duszność, skurcz krtani i uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa w populacji dzieci i młodzieży był zbliżony do profilu bezpieczeństwa u osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: 22 49 21 301
fax: 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane skutki przedawkowania produktu leczniczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny, ludzkie normalne, do podawania pozanaczyniowo, kod ATC: J06BA01

Mechanizm działania

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) zawierającą szerokie spektrum przeciwciał przeciw czynnikom zakaźnym.

Immunoglobulina ludzka normalna zawiera przeciwciała IgG występujące w normalnej populacji. Przygotowuje się ją zwykle z puli osocza pochodzącego z co najmniej 1000 donacji. Rozkład podklas immunoglobuliny G jest ściśle proporcjonalny do występującego w naturalnym osoczu ludzkim. Odpowiednie dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić nieprawidłowo niskie stężenia immunoglobuliny G do prawidłowego zakresu.

Dzieci i młodzież

Nie stwierdzono teoretycznych ani rzeczywiście obserwowanych różnic w działaniu immunoglobulin u dzieci i u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu podskórnym produktu leczniczego Cuvitru szczytowe stężenia IgG w surowicy osiągnęte są po upływie około 3 dni.

W badaniu klinicznym prowadzonym z zastosowaniem produktu Cuvitru (n = 48) trwałie minimalne stężenie IgG w przedziale dawkowania (mediana 8,26 g/l) osiągnęto w okresie 52 tygodni u pacjentów otrzymujących w średniej dawce tygodniowej 0,125 g/kg.

Dane uzyskane w badaniu klinicznym dotyczącym produktu leczniczego Cuvitru wykazują, że minimalne stężenia IgG w surowicy w przedziale dawkowania można utrzymać, podając produkt zgodnie ze schematem dawkowania od 0,3 do 1,0 g/kg masy ciała/4 tygodnie.

Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Cuvitru oceniono w badaniu III fazy dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u 31 pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności w wieku 12 lat i starszych. W poniższej tabeli przedstawiono parametry farmakokinetyczne.

Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Cuvitru	
Parametr	Cuvitru Mediana (95% CI), N = 31
AUC [g*dni/l]	62,52 (57,16 do 68,86)
AUC / (dawka/masa ciała) [(g*dni/l)/(g/kg)]	589,49 (448,40 do 638,81)

Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Cuvitru	
Parametr	Cuvitru Mediana (95% CI), N = 31
Klirens pozorny [ml/kg/dzień]	1,70 (1,57 do 2,23)
C _{max} [g/l]	9,80 (9,31 do 10,62)
C _{min} [g/l]	8,04 (7,30 do 8,99)
T _{max} [godziny]	73,92 (69,82 do 120,08)

IgG i kompleksy IgG ulegają degradacji w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego.

Dawkowanie raz w tygodniu, raz na dwa tygodnie lub częściej (2–7 razy w tygodniu)

Sporządzono charakterystykę farmakokinetyki (PK) produktu Cuvitru podawanego raz na dwa tygodnie lub częściej metodą symulacji i modelowania farmakokinetyki populacyjnej. Dane dotyczące stężenia IgG w surowicy uwzględniały 724 próbki pobrane od 32 poszczególnych uczestników badania (dzieci i osób dorosłych) z pierwotnym niedoborem odporności. Metodą modelowania i symulacji PK ustalono, że w porównaniu z podawaniem raz w tygodniu podawanie produktu Cuvitru raz na dwa tygodnie w dawce dwukrotnie wyższej od dawki tygodniowej spowoduje nałożenie się ekspozycji na IgG w całym 2-tygodniowym odstępie. Ponadto metodą modelowania i symulacji PK ustalono, że w przypadku tej samej całkowitej dawki tygodniowej podawanie produktu Cuvitru w infuzjach 2–7 razy w tygodniu (częste dawkowanie) także spowoduje nałożenie się ekspozycji na IgG w całym 2-tygodniowym odstępie.

Dzieci i młodzież

Nie stwierdzono teoretycznych ani rzeczywiście obserwowanych różnic farmakokinetyki immunoglobulin u dzieci i u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Immunoglobuliny są normalnymi składnikami ludzkiego organizmu.

Dane niekliniczne dotyczące immunoglobulin, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i toksyczności, nie ujawniają szczególnego ryzyka dla człowieka. Produkt leczniczy Cuvitru cechował się dobrą tolerancją miejscową po wstrzyknięciu podskórnym u zwierząt. Badania dotyczące toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród u zwierząt są niewykonalne ze względu na indukcję powstawania przeciwciał przeciw białkom heterologicznym oraz ich działanie zakłócające.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań u zwierząt dotyczących oceny rakotwórczości produktu Cuvitru lub jego wpływu na płodność. Wykonano badanie mutagenności in vitro immunoglobulin podawanych dożylnie (Igl) w stężeniu 10% i nie znaleziono żadnych dowodów na działanie mutagenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicyna
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Cuvitru z innymi produktami leczniczymi. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności. Nie wolno rozcieńczać produktu Cuvitru.

6.3 Okres ważności

2 lata

Zużyć niezwłocznie po otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie zamrażać produktu.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5, 10, 20, 40 lub 50 ml roztworu w fiolce (szkło typu I) z korkiem (z gumy bromobutyłowej).
Wielkość opakowania:

1, 10 lub 20 fiolek zawierających 1 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej w 5 ml roztworu do wstrzykiwań

1, 10, 20 lub 30 fiolek zawierających 2 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej w 10 ml roztworu do wstrzykiwań

1, 10, 20 lub 30 fiolek zawierających 4 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej w 20 ml roztworu do wstrzykiwań

1, 5, 10 lub 20 fiolek zawierających 8 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej w 40 ml roztworu do wstrzykiwań

1 fiołka zawierająca 10 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej w 50 ml roztworu do wstrzykiwań

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W wypadku przechowywania produktu w lodówce nieotwarte fiolki muszą być pozostawione w temperaturze pokojowej na minimum 90 minut przed użyciem i utrzymywane w temperaturze pokojowej podczas podawania. Nie należy używać urządzeń grzewczych, w tym kuchenek mikrofalowych.

Nie wolno stosować roztworów mętnych ani zawierających osad.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharma Sp. z o.o.
ul. Prosta 68
00-838 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23416

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 września 2016 r.

Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 lutego 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2 stycznia 2024