

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cuvitru 200 mg/ml
injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Normálny ľudský imunoglobulín (SCIg)

Jeden ml obsahuje:

Normálny ľudský imunoglobulín200 mg
(čistota minimálne 98 % IgG)

Každá injekčná liekovka s objemom 5 ml obsahuje: 1 g normálneho ľudského imunoglobulínu.
Každá injekčná liekovka s objemom 10 ml obsahuje: 2 g normálneho ľudského imunoglobulínu.
Každá injekčná liekovka s objemom 20 ml obsahuje: 4 g normálneho ľudského imunoglobulínu.
Každá injekčná liekovka s objemom 40 ml obsahuje: 8 g normálneho ľudského imunoglobulínu.
Každá injekčná liekovka s objemom 50 ml obsahuje: 10 g normálneho ľudského imunoglobulínu.

Rozdelenie podtried IgG (približné hodnoty):

IgG₁ ≥ 56,9 %

IgG₂ ≥ 26,6 %

IgG₃ ≥ 3,4 %

IgG₄ ≥ 1,7 %

Maximálny obsah IgA je 280 mikrogramov/ml.

Vyrába sa z plazmy od ľudských darcov.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Roztok je číry a bezfarebný alebo svetlozltý či svetlohnedý.

pH je 4,6 až 5,1 (merané po zriedení vo fyziologickom roztoku na 1 % roztok)

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Indikácie na subkutánne podávanie (SCIg)

Substitučná liečba u dospelých, detí a dospievajúcich (0 – 18 rokov) pri:

- syndrómoch primárnej imunodeficiencie (PID) s poruchou tvorby protilátok (pozri časť 4.4).
- sekundárnych imunodeficienciách (SID) u pacientov, ktorí trpia závažnými alebo opakujúcimi sa infekciami, s neúčinnou antimikrobiálnou liečbou a ktorí majú buď preukázané zlyhanie špecifických protilátok (*proven specific antibody failure*, PSAF)*, alebo úroveň IgG v sére < 4 g/l.

*PSAF = neschopnosť dosiahnuť aspoň 2-násobné zvýšenie titra IgG protilátok po podaní pneumokokových polysacharidových a polypeptidových antigénových vakcín.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Substitučná liečba sa má začať a monitorovať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v liečbe imunodeficiencie.

Dávkovanie

Dávka a schéma dávkovania závisia od indikácie.

Liek sa má podávať subkutánne.

Pri substitučnej liečbe môže byť potrebné, aby sa dávka upravila pre každého pacienta individuálne, v závislosti od farmakokinetickej a klinickej odpovede. Dávkovanie na základe telesnej hmotnosti môže vyžadovať úpravu dávky u pacientov s podváhou alebo nadváhou. Nasledujúce schémy dávkovania sú uvedené ako usmernenia.

Substitučná liečba pri syndrómoch primárnej imunodeficiencie (podľa definície v časti 4.1)

Schéma dávkovania má viesť k dosiahnutiu najnižšej hladiny IgG (meraná pred ďalšou infúziou) s hodnotou minimálne 5 až 6 g/l a docieľiť referenčný interval sérovej koncentrácie IgG pre daný vek. Môže sa vyžadovať úvodná dávka najmenej 0,2 až 0,5 g/kg (1 až 2,5 ml/kg) telesnej hmotnosti. Môže byť potrebné rozdeliť túto dávku na niekoľko dní s maximálnou dennou dávkou 0,1 až 0,15 g/kg. Po dosiahnutí rovnovážnych hladín IgG sa v opakovaných intervaloch podávajú udržiavacie dávky na dosiahnutie kumulatívnej mesačnej predpísanej dávky 0,3 až 1,0 g/kg (pozri časť 5.2 pre bližšie informácie). Každú jednu dávku bude možno potrebné vpichnúť do iného miesta na tele.

Najnižšie hladiny sa majú merať a hodnotiť v súvislosti s výskytom infekcie. Na zníženie miery výskytu infekcie môže byť potrebné zvýšenie dávky na dosiahnutie vyšších minimálnych hladín.

Substitučná liečba pri sekundárnych imunodeficienciách (podľa definície v časti 4.1)

Pri odporúčanej dávke podávanej v opakovaných intervaloch sa má dosiahnuť kumulatívna mesačná dávka rádovo 0,2 – 0,4 g/kg. Každú jednotlivú dávku je potrebné podať do rôznych anatomických miest.

Minimálne hladiny IgG majú byť merané a hodnotené v súvislosti s výskytom infekcie. Dávka sa má upraviť podľa potreby tak, aby sa dosiahla optimálna ochrana proti infekciám. Zvýšenie dávky môže byť nutné u pacientov s pretrvávajúcimi infekciami. Zníženie dávky možno zvážiť, pokiaľ pacient zostáva bez infekcií.

Pediatrická populácia

Dávkovanie u detí a dospelých (0 – 18 rokov) sa nelíši od dávkovania u dospelých, pretože je u každej indikácie stanovené na základe telesnej hmotnosti a upravené s ohľadom na klinické výsledky vyššie spomenutých indikácií.

S liekom Cuvitru neboli vykonané žiadne klinické štúdie u detí vo veku menej ako 2 roky, ale na základe skúsenosti s imunoglobulínmi sa pri liečbe detí vo veku menej ako 2 roky Cuvitrou neočakávajú žiadne škodlivé účinky.

Spôsob podávania

Len na subkutánne použitie.

Cuvitru sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu zafarbenia. Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete prítomnosť častíc a/alebo zmenu zafarbenia.

Infúzia musí začať ihneď po natihnutí Cuvitru do striekačky. Predpokladá sa, že podávanie bude trvať do dvoch hodín. Ak nie je možné podávanie kratšie ako dve hodiny kvôli požadovanej dávke alebo rýchlosti podávania Cuvitru, požadovaná dávka sa má rozdeliť a podávať infúziou do rôznych miest. Ak Cuvitru zostane v silikonizovanej injekčnej striekačke dlhšie ako dve hodiny, môžu sa tvoriť viditeľné častice. Ďalšie podrobnosti nájdete v časti 4.4. Cuvitru sa nesmie riediť.

Subkutánnu infúziu pri domácej liečbe má začať a monitorovať zdravotnícky pracovník, ktorý má skúsenosti s usmerňovaním pacientov pri domácej liečbe. Je možné používať infúzne pumpy alebo manuálne podávať pomocou injekčných striekačiek, ktoré sú vhodné na subkutánne podávanie imunoglobulínov. Pacient alebo opatrovatel' musí dostať pokyny týkajúce sa používania infúznej pumpy (pomocou zariadenia) alebo injekčnej striekačky (manuálne podávanie), spôsobov podávania infúzie, vedenia denníka o liečbe, rozpoznania závažných nežiaducich reakcií a opatrení, ktoré je potrebné vykonať v prípade ich výskytu, pozri časť 4.4.

Cuvitru sa môže vpichnúť do miest ako brucho, stehno, rameno a bočná strana bedra. Rýchlosť a objem infúzie, ktorý sa má aplikovať na jedno miesto sa upravujú v závislosti od individuálnej znášanlivosti pacienta.

Rýchlosť infúzie

Infúziu Cuvitru možno podávať pomocou:

- infúznej pumpy alebo
- manuálne pomocou injekčnej striekačky.

Odporúčaná úvodná rýchlosť infúzie závisí od individuálnych potrieb pacienta. Podľa uváženia pacienta a na základe úsudku zdravotníckeho pracovníka možno zväziť zvýšenie rýchlosti infúzie pri nasledujúcich infúziách.

Infúzia pomocou zariadenia:

Odporúčaná úvodná rýchlosť podávania je 10 ml/h/miesto podávania infúzie. Ak je liek dobre znášaný (pozri časť 4.4), rýchlosť podávania sa môže zvyšovať v minimálne 10 minútových intervaloch do maximálne 20 ml/h/miesto podávania infúzie pri prvých dvoch infúziách. Pri ďalších infúziách sa môže rýchlosť infúzie zvýšiť (podľa tolerancie).

Je možné použiť viac ako jednu pumpu súčasne. Množstvo lieku podaného infúziou do určitého miesta sa líši. U dojčiat a detí sa môže miesto podávania infúzie meniť po každých 5 – 15 ml. U dospelých môžu byť dávky nad 30 ml rozdelené podľa preferencie pacienta. Počet miest podávania infúzie nie je obmedzený.

Manuálne podávanie infúzie:

Cuvitru možno podávať pomocou injekčnej striekačky do jedného miesta podania infúzie. Ak sa vyžaduje podávanie do ďalších miest, má sa použiť nová sterilná injekčná ihla.

Navrhovaná maximálna rýchlosť infúzie je približne 1 – 2 ml za minútu.

Rýchlosť podávania sa má upraviť podľa lokálnej znášanlivosti každého pacienta a môže sa pri rôznych miestach podávania subkutánnej infúzie a rôznych množstvách podkožného tkaniva na danom mieste u jednotlivých pacientov líšiť.

Množstvo lieku podaného infúziou do určitého miesta sa líši. U dojčiat a detí sa môže miesto podávania infúzie meniť po každých 5 –15 ml. U dospelých môžu byť dávky nad 30 ml rozdelené podľa preferencie pacienta.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časť 4.4).

Závažný nedostatok IgA a precitlivosť na liečbu ľudským imunoglobulínom v anamnéze.

Cuvitru sa nesmie podávať intravaskulárne alebo intramuskulárne.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Ak je Cuvitru omylom podaný do krvnej cievy, môže sa u pacientov vyvinúť šok.

Odporúčaná rýchlosť infúzie a pokyny týkajúce sa podávania, uvedené v časti 4.2, sa musia dôsledne dodržiavať. Pacienti musia byť počas doby infúzie dôsledne monitorovaní a starostlivo sledovaní na prítomnosť akýchkoľvek príznakov. Ak liek zostane v silikonizovanej injekčnej striekačke dlhšie ako dve hodiny, môžu sa tvoriť viditeľné častice.

Určité nežiaduce reakcie môžu nastať častejšie u pacientov, ktorí dostávajú normálny ľudský imunoglobulín prvýkrát, alebo v ojedinelých prípadoch, ak sa prechádza z iného lieku s normálnym ľudským imunoglobulínom, alebo ak je dlhý interval medzi infúziami.

Možným komplikáciám možno často zabrániť:

- pomalou úvodnou aplikáciou lieku (pozri časť 4.2),
- starostlivým sledovaním pacientov na prítomnosť akýchkoľvek príznakov počas celej doby infúzie. Počas prvej infúzie a prvú hodinu po nej majú byť sledovaní najmä pacienti, ktorí doteraz neboli liečení normálnym ľudským imunoglobulínom, pacienti, ktorí na túto liečbu prešli z liečby iným imunoglobulínovým liekom, alebo vtedy, ak je dlhý interval od predchádzajúcej infúzie.

Všetci ostatní pacienti musia byť sledovaní minimálne 20 minút po podaní.

V prípade výskytu nežiaducej reakcie sa musí buď znížiť rýchlosť podávania alebo sa infúzia musí zastaviť. Podozrenie na závažnú precitlivosť alebo reakciu anafylaktického typu vyžaduje okamžité prerušenie injekčného podávania. Potrebná liečba závisí od druhu a závažnosti tejto nežiaducej reakcie.

V prípade šoku sa má použiť bežná medikamentózna liečba šoku.

K zvýšeniu počtu a závažnosti nežiaducich udalostí môže dochádzať vtedy, keď pacienti začínajú s manuálnym podávaním. Kvôli tomu majú byť pacienti, u ktorých sa uvažuje o manuálnom podávaní, zdravotne stabilní a vhodne preškolení ohľadom rozpoznania a opatrení v prípade výskytu závažných nežiaducich reakcií.

Precitlivenosť

Skutočné alergické reakcie sú zriedkavé. Môžu sa vyskytnúť hlavne u pacientov s protilátkami proti IgA, ktorí musia byť liečení s mimoriadnou opatrnosťou. Pacienti s protilátkami proti IgA, u ktorých je liečba subkutánnymi IgG liekmi jedinou možnosťou, sa majú liečiť liekom Cuvitru len pod dôsledným dohľadom lekára. Cuvitru obsahuje stopové množstvo IgA (nie viac ako 280 mikrogramov/ml).

Zriedkavo môže normálny ľudský imunoglobulín vyvolať pokles krvného tlaku s anafylaktickou reakciou, a to aj u pacientov, ktorí tolerovali predchádzajúcu liečbu normálnym ľudským imunoglobulínom.

Tromboembólia

Používanie imunoglobulínov sa spája s výskytom arteriálnych a venózných tromboembolických udalostí, vrátane infarktu myokardu, mŕtvice, hlbokaj venóznej trombózy a pľúcnej embólie. U pacientov s už existujúcimi rizikovými faktormi na vznik tromboembolických udalostí (napr. vyšší vek, hypertenzia, diabetes mellitus a ochorenie ciev alebo trombotické udalosti v anamnéze, pacienti so získanými alebo vrodenými trombofílnymi poruchami, pacienti s dlhšími intervalmi imobilizácie, ťažko hypovolemickí pacienti, pacienti s chorobami zvyšujúcimi viskozitu krvi) treba postupovať opatrne. Pacienti musia byť poučení o prvých príznakoch tromboembolických udalostí vrátane dýchavičnosti, bolesti a opuchu končatín, fokálnych neurologických deficitov a bolesti na hrudníku a musí sa im odporučiť, aby kontaktovali svojho lekára ihneď po objavení sa príznakov.

Pred podaním treba zaistiť dostatočnú hydratáciu pacientov. U pacientov s rizikom hyperviskozity je potrebné monitorovať prejavy a príznaky trombózy a hodnotiť viskozitu krvi.

Renálne komplikácie

Závažné obličkové nežiaduce reakcie boli hlásené u pacientov liečených imunoglobulínmi najmä tými s obsahom sacharózy (Cuvitru neobsahuje sacharózu). Tieto zahŕňajú akútne zlyhanie obličiek, akútnu tubulárnu nekrózu, proximálnu tubulárnu nefropatiu a osmotickú nefrózu. Faktory zvyšujúce riziko renálnych komplikácií zahŕňajú už existujúcu obličkovú nedostatočnosť, diabetes mellitus, hypovolémiu, súbežnú liečbu nefrotoxickými liekmi, vek nad 65 rokov, sepsu, hyperviskozitu a paraproteinémiu, ale nie sú na ne obmedzené.

Syndróm aseptickéj meningitídy (AMS)

Syndróm aseptickéj meningitídy (AMS) bol hlásený v súvislosti s liečbou imunoglobulínmi vrátane Cuvitru (pozri časť 4.8. Nežiaduce účinky - Postmarketingové). AMS sa častejšie vyskytuje u žien. Ukončenie liečby imunoglobulínom môže spôsobiť do niekoľkých dní remisiu AMS bez následkov. Symptómy sa zvyčajne objavia do niekoľkých hodín až 2 dní po liečbe Ig. Výsledky vyšetrení mozgovomiechového moku zahŕňajú často pleocytózu až do niekoľko tisíc buniek na mm³, hlavne zo sérií granulocytov a zvýšené hladiny proteínov až na niekoľko stoviek mg/dl.

Pacienti musia byť poučení o prvých príznakoch, ktoré zahŕňajú silnú bolesť hlavy, stuhnutosť krku, ospalosť, horúčku, fotofóbiu, nevoľnosť a vracanie.

Hemolýza

Cuvitru obsahuje protilátky proti krvným skupinám, ktoré môžu účinkovať ako hemolyzíny a indukovať *in vivo* obaľovanie červených krviniek (RBC) imunoglobulínom. To môže viesť k pozitívnemu priamemu antiglobulínovému testu (DAT, priamy Coombsov test) a zriedkavo aj k hemolýze. Kvôli zvýšenej sekvestracii červených krviniek sa môže v dôsledku liečby Ig objaviť oneskorená hemolytická anémia. Bola hlásená akútna hemolytická anémia konzistentná s intravaskulárnou hemolýzou.

Interferencia so sérologickými testami

Prechodné zvýšenie rôznych pasívne prenášaných protilátok v krvi pacienta po infúzii imunoglobulínov môže spôsobiť falošne pozitívne výsledky sérologických testov, napr. testovanie hepatitídy typu A, hepatitídy typu B, osýpok a ovčích kiahní. Pasívny prenos protilátok proti povrchovým antigénom erytrocytov (napr. A, B, D) môže rušiť niektoré sérologické testy na protilátky červených krviniek napr. priamy antiglobulínový test (DAT, priamy Coombsov test).

Podávanie Cuvitru môže viesť k falošne pozitívnym výsledkom testov, ktoré závisia od detekcie beta-D-glukánov na diagnózu mykóz. Tento jav môže pretrvávať niekoľko týždňov po podaní infúzie s liekom.

Prenosné agensy

Štandardné opatrenia na zabránenie prenosu infekcií z použitia liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy zahŕňajú výber darcov, vyšetrenia jednotlivkej darovanej krvi a zmesi plazmy na špecifické markery infekcie a zaradenie účinných výrobných krokov na inaktiváciu/odstránenie vírusov. Napriek tomu sa nedá úplne vylúčiť možnosť prenosu infekčných agensov pri podávaní liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy. Vztahuje sa to aj na neznáme alebo objavené vírusy a iné patogény.

Prijaté opatrenia sa považujú za účinné na obalené vírusy, napr. vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), vírus hepatitídy B (HBV) a vírus hepatitídy C (HCV), a na neobalené vírusy hepatitídy A (HAV) a parvovírus B19.

Existujú povzbudivé klinické dôkazy týkajúce sa nedostatočného prenosu hepatitídy A alebo parvovírusu B19 imunoglobulínmi a tiež sa predpokladá, že obsah protilátok významne prispieva k bezpečnosti proti vírusom.

Dôrazne odporúčame, aby pri každom podaní lieku Cuvitru pacientovi, boli zaznamenané názov a číslo šarže kvôli vytvoreniu prepojenia medzi pacientom a šaržou prípravku.

Pediatrická populácia

Uvedené upozornenia a opatrenia sa vzťahujú na dospelých i deti.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vakcíny so živými oslabenými vírusmi

Podávanie imunoglobulínov môže po dobu najmenej 6 týždňov a až 3 mesiacov znižovať účinnosť vakcín so živými oslabenými vírusmi, ako sú vakcíny proti osýpkam, rubeole, mumpsu a ovčím kiahňam. Pred očkovaním vakcínou, ktorá obsahuje živé oslabené vírusy, musia uplynúť 3 mesiace od podania lieku Cuvitru. V prípade vakcíny proti osýpkam môže toto zníženie účinnosti pretrvávať až 1 rok. U pacientov očkovaných proti osýpkam sa musí preto kontrolovať hladina protilátok.

Pediatrická populácia

Uvedené interakcie sa vzťahujú na dospelých i deti.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Lekári musia brať ohľad na možné riziká a predpisovať Cuvitru len vtedy, keď je naozaj potrebný.

Gravidita

Bezpečnosť používania tohto lieku počas gravidity u ľudí nebola stanovená kontrolovanými klinickými skúšaniami, a preto sa má gravidným ženám a dojčiacim matkám podávať opatrne. U imunoglobulínových liekov bolo preukázané, že prechádzajú placentou, vo zvýšenej miere počas tretieho trimestra. Klinické skúsenosti s používaním imunoglobulínov nepreukazujú žiadne škodlivé účinky na priebeh gravidity, ani na plod a na novorodencov.

Dojčenie

Imunoglobulíny sa vylučujú do ľudského materského mlieka a môžu prispieť k ochrane novorodenca pred patogénmi, ktoré sa do tela dostávajú cez sliznice.

Fertilita

Klinické skúsenosti s imunoglobulínmi nenaznačujú žiadne škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje môže byť zhoršená niektorými nežiaducimi reakciami súvisiacimi s liekom Cuvitru. Pacienti, ktorí majú počas liečby nežiaduce reakcie, musia pred začiatkom riadenia alebo obsluhy strojov počkať, kým táto reakcia neodznie.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Môžu sa príležitostne vyskytnúť nežiaduce reakcie, ako sú triaška, bolesť hlavy, závrat, horúčka, vracanie, alergické reakcie, nevoľnosť, artralgia, nízky krvný tlak a stredne závažná bolesť krížovej chrbtice.

Zriedkavo môžu normálne ľudské imunoglobulíny spôsobiť náhly pokles krvného tlaku a v ojedinelých prípadoch anafylaktický šok, a to aj v prípadoch, keď pacient pri predchádzajúcom podaní nemal žiadne príznaky precitlivenosti.

Lokálne reakcie v mieste podávania infúzie: často sa môže objaviť opuch, bolestivosť, začervenanie, zatvrdnutie, lokálne zvýšená teplota, lokálna bolesť, svrbenie, modriny a vyrážka.

Bezpečnostné informácie ohľadom prenosných pôvodcov infekcie, pozri časť 4.4.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť lieku Cuvitru podávaného subkutánne bola hodnotená v dvoch prospektívnych otvorených nekontrolovaných multicentrických štúdiách so 122 pacientmi s primárnou imunodeficienciou (PID).

Väčšina (98,8 %) lokálnych nežiaducich reakcií bola mierna. U jedného pacienta bola ukončená liečba kvôli lokálnej nežiaducej reakcii (bolesť). 112 zo 122 pacientov liečených liekom Cuvitru dokončilo štúdiu.

Tabuľka uvedená nižšie je v súlade s klasifikáciou podľa tried orgánových systémov MedDRA (System Organ Class, SOC a Preferred Term Level – preferované výrazy).

Frekvencie boli hodnotené podľa nasledujúcich konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Frekvencia nežiaducich reakcií (NÚ) v klinických štúdiách s CUVITRU

Frekvencia nežiaducich reakcií v klinických štúdiách s liekom Cuvitru			
MedDRA Trieda orgánových systémov (SOC)	Nežiaduca reakcia	Frekvencia výskytu na pacienta ^a	Frekvencia výskytu na infúziu ^b
PORUCHY NERVOVÉHO SYSTÉMU	Bolesť hlavy	Veľmi časté	Časté
	Závrat	Časté	Menej časté
	Pocit pálenia	Menej časté	Zriedkavé
	Migréna	Časté	Zriedkavé
	Ospalosť	Časté	Zriedkavé
PORUCHY CIEV	Znížený krvný tlak	Časté	Zriedkavé
PORUCHY GASTROINTESTINÁLNEHO TRAKTU	Hnačka	Veľmi časté	Časté
	Nevôľnosť	Veľmi časté	Menej časté
	Bolesť v dolnej časti brucha	Menej časté	Zriedkavé
	Bolesť brucha	Časté	Menej časté
PORUCHY KOŽE A PODKOŽNÉHO TKANIVA	Svrbenie	Časté	Zriedkavé
	Urtikária	Časté	Zriedkavé
PORUCHY KOSTROVEJ A SVALOVEJ SÚSTAVY A SPOJIVOVÉHO TKANIVA	Myalgia	Časté	Menej časté
CELKOVÉ PORUCHY A REAKCIE V MIESTE PODANIA	Lokálna reakcia	Veľmi časté	Časté

MedDRA Trieda orgánových systémov (SOC)	Nežiaduca reakcia	Frekvencia výskytu na pacienta ^a	Frekvencia výskytu na infúziu ^b
	• Erytém v mieste infúzie (vrátane erytému v mieste vpichu injekcie)	Veľmi časté	Časté
	• Bolesť v mieste vpichu injekcie (vrátane diskomfortu a bolesti v mieste infúzie)	Veľmi časté	Časté
	• Opuch v mieste infúzie	Časté	Menej časté
	• Svrbenie v mieste vpichu injekcie (vrátane svrbenia v mieste infúzie)	Časté	Menej časté
	• Urtikária v mieste infúzie	Časté	Menej časté
	• Modrina v mieste infúzie	Časté	Zriedkavé
	• Opuch v mieste infúzie	Menej časté	Zriedkavé
	Únava	Veľmi časté	Menej časté
	Bolesť	Časté	Zriedkavé
LABORATÓRNE A FUNKČNÉ VYŠETRENIA	Pozitívny test na protilátky anti-GAD	Menej časté	Zriedkavé
	Pozitívny priamy Coombsov test	Menej časté	Zriedkavé

^a Frekvencia na pacienta sa vypočítala pomocou počtu pacientov spojených so všetkými nežiaducimi reakciami nezávisle na ich vzťahu k lieku Cuvitru.

^b Frekvencia na infúziu sa vypočítala pomocou počtu infúzií spojených so všetkými nežiaducimi reakciami nezávisle na ich vzťahu k lieku Cuvitru.

Tabuľka 2: Postmarketingové nežiaduce reakcie

Postmarketingové nežiaduce reakcie		
MedDRA Trieda orgánových systémov (SOC)	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
<u>Infekcie a nákazy</u>	<u>Aseptická meningitída</u>	neznáme

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli identifikované a hlásené počas používania iných subkutánných imunoglobulínových liekov po uvedení na trh: parestézia, triaška, tachykardia, dyspnoe, laryngospazmus a nepríjemný pocit na hrudníku.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil pre pediatrickú populáciu bol podobný ako u dospelých pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Dôsledky predávkovania nie sú známe.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunoséra a imunoglobulíny: normálne ľudské imunoglobulíny na extravasálne použitie, ATC kód: J06BA01.

Mechanizmus účinku

Normálny ľudský imunoglobulín obsahuje hlavne imunoglobulín G (IgG) so širokým spektrom opsonizačných a neutralizačných protilátok proti infekčným agensom.

Normálny ľudský imunoglobulín obsahuje protilátky IgG vyskytujúce sa u bežnej populácie. Obvykle sa pripravuje zo zmiešanej ľudskej plazmy z nie menej ako 1 000 darovaní. Rozdelenie podtried IgG je presne úmerné rozdeleniu u natívnej ľudskej plazmy. Primerané dávky tohto lieku môžu obnoviť neobvykle nízke hladiny IgG na obvyklý rozsah.

Pediatrická populácia

Neexistujú teoretické ani pozorované rozdiely v účinku imunoglobulínov u detí v porovnaní s dospelými.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po subkutánnom podaní lieku Cuvitru sú maximálne sérové hladiny dosiahnuté asi za 3 dni.

V klinickom skúšaní s liekom Cuvitru (n = 48) dosiahli pacienti, pri podávaní priemerných týždenných dávok 0,125 g/kg, ustálenú najnižšiu hladinu IgG (medián 8,26 g/l) počas obdobia 52 týždňov.

Údaje z klinických skúšaní s liekom Cuvitru ukazujú, že sérové najnižšie hladiny IgG sa môžu udržiavať schémami dávkovania od 0,3 do 1,0 g/kg telesnej hmotnosti/4 týždne.

Farmakokinetika lieku Cuvitru bola hodnotená v 3. fáze štúdie účinnosti a bezpečnosti u 31 pacientov s PID, ktorí mali 12 rokov alebo viac. Farmakokinetické výsledky sú uvedené v tabuľke uvedenej nižšie.

Farmakokinetické parametre lieku Cuvitru	
Parameter	Cuvitru Medián (95 % CI), N = 31
AUC [g*dni/l]	62,52 (57,16 až 68,86)
AUC/(dávka/hmotnosť) [(g*dni/l)/(g/kg)]	589,49 (448,40 až 638,81)
Zdanlivý klírens [ml/kg/deň]	1,70 (1,57 až 2,23)
C _{max} [g/l]	9,80 (9,31 až 10,62)
C _{min} [g/l]	8,04 (7,30 až 8,99)
T _{max} [hodiny]	73,92 (69,82 až 120,08)

IgG a komplexy IgG sa rozkladajú v bunkách retikuloendotelového systému.

Dávkovanie raz týždenne, raz za dva týždne alebo častejšie (2 – 7-krát za týždeň)

Farmakokinetická (PK) charakteristika dávkovania lieku Cuvitru raz za dva týždne alebo častejšie sa vykonala s použitím modelovania a simulácie populácie na základe PK. Údaje o sérových koncentráciách IgG pozostávali zo 724 vzoriek od 32 rôznych pediatrických a dospelých pacientov s PID. V porovnaní s podávaním raz týždenne modelovanie a simulácia PK predpovedali, že podávanie lieku Cuvitru raz za dva týždne pri dvojnásobnej týždennej dávke vedie k prekryvu vystavenia IgG počas celého 2-týždňového intervalu. Okrem toho, modelovanie a simulácia PK predpovedali, že pri rovnakej celkovej týždennej dávke, infúzie lieku Cuvitru podávané 2 – 7-krát za týždeň (časté dávkovanie) tiež vedú k prekryvu vystavenia IgG počas celého 2-týždňového intervalu.

Pediatrická populácia

Neexistujú teoretické ani pozorované rozdiely vo farmakokinetike imunoglobulínov u detí v porovnaní s dospelými.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Imunoglobulíny sú normálnou zložkou ľudského tela.

Predklinické údaje o imunoglobulínoch, získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Pri subkutánnej infúzii zvieratám bol Cuvitru lokálne dobre tolerovaný. Štúdie toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a reprodukčnej toxicity zvierat sú nerealizovateľné vzhľadom na indukciu vývoja protilátok a interferenciu protilátok proti heterológnym proteínom.

Dlhodobé štúdie na zvieratách na vyhodnotenie karcinogénneho potenciálu lieku Cuvitru alebo jeho účinku na fertilitu neboli vykonané. Vykonali sa in vitro test mutagenity pre IgI 10 % a neprejavili sa žiadne známky mutagenity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Glycín

Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Podávanie lieku Cuvitru s inými liekmi sa neodporúča.

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi. Cuvitru sa nesmie riediť.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po otvorení ihneď použite.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C

Liek neuchovávajúte v mrazničke.

Liekovky uchovávajúte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5, 10, 20, 40 alebo 50 ml roztoku v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (brómbutylová guma).

Veľkosť balenia:

1, 10 alebo 20 injekčných liekoviek obsahujúcich 1 g normálneho ľudského imunoglobulínu v 5 ml injekčného roztoku

1, 10, 20 alebo 30 injekčných liekoviek obsahujúcich 2 g normálneho ľudského imunoglobulínu v 10 ml injekčného roztoku

1, 10, 20 alebo 30 injekčných liekoviek obsahujúcich 4 g normálneho ľudského imunoglobulínu v 20 ml injekčného roztoku

1, 5, 10 alebo 20 injekčných liekoviek obsahujúcich 8 g normálneho ľudského imunoglobulínu v 40 ml injekčného roztoku

1 injekčná liekovka obsahujúca 10 g normálneho ľudského imunoglobulínu v 50 ml injekčného roztoku

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

V prípade, ak sa liek uchováva v chladničke, neotvorené liekovky musia byť pred použitím umiestnené do priestoru s izbovou teplotou aspoň na 90 minút a počas podávania sa musia uchovávať pri izbovej teplote. Na zohrievanie nepoužívajte ohrievacie zariadenia vrátane mikrovlnných rúr.

Roztoky, ktoré sú zakalené alebo obsahujú usadeniny, sa nesmú používať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Viedeň
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

59/0481/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. novembra 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. decembra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2024