

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cuvitru 200 mg/ml, injektionsvätska, lösning för subkutan injektion

### 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. LÄKEMEDELFORM

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 saltlösning)

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

\*PSAF = oförmåga att uppnå minst en 2-faldig ökning 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 infektion, 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 månadsdos 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 överförs 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 i hemmet ska initieras och monitoreras av läkare med erfarenhet av att vägleda patienter vid behandling i hemmet. Infusionspumpar eller (vid manuell administrering) sprutor som är lämpliga för subkutan administrering av immunglobuliner kan användas. Patienten eller vårdaren måste instrueras i hur man använder en sprutpump (infusion med pump) eller spruta (manuell administrering), om infusionsteknik, hur man för behandlingsdagbok, hur man upptäcker allvarliga biverkningar och vilka åtgärder som då måste vidtas, se avsnitt 4.4.

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

### Infusionshastighet

Cuvitru kan infunderas:

- med infusionspump eller
- via manuell administrering med spruta.

Den rekommenderade initiala infusionshastigheten beror på den enskilda patientens behov. En successiv ökning av infusionshastigheten kan övervägas om patienten så önskar och baserat på 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 önskemål. Det finns ingen begränsning i antalet infusionsställen.

#### *Infusion via manuell administrering:*

Cuvitru kan ges med spruta på ett enskilt infusionsställe. Om det behöver ges på fler ställen ska en ny steril injektionsnål användas.

Föreslagen maximal infusionshastighet är cirka 1–2 ml per minut. Infusionshastigheten ska anpassas individuellt efter lokal tolerans som kan variera beroende på infusionsställe och mängden subkutan vävnad den enskilda patienten har på just det stället.

Mängden läkemedel som infunderas i ett visst ställe varierar. För spädbarn och barn kan infusionsstället bytas var 5–15:e ml. För 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 allvarlig 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 vars 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 trombotiska händelser (såsom hög ålder, hypertoni, diabetes mellitus och kärlsjukdom eller trombotiska episoder i anamnesen, patienter med förvärvade eller ärftliga trombofila 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 (AMS)

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

Utsättande av Ig-behandling kan leda till förbättring av AMS inom några 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 serologiska tester

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 erythrocytantigener, 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 diagnostisering 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 av 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 antikroppsinnehållet 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 under graviditeten, på fostret eller det nyfödda barnet.

#### Amning

Immunoglobuliner utsöndras i bröstmjölk 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 säkerhetsprofil

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 (PID).

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**

Frekvens av biverkningar i kliniska studier med Cuvitru			
MedDRA-organsystemklass	Biverkning	Frekvens per försöksperson <sup>a</sup>	Frekvens per infusion <sup>b</sup>
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

<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>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	Vanliga	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Lokal reaktion	Mycket vanliga	Vanliga
	• 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
	Värk	Vanliga	Sällsynta
Undersökningar	Antikroppar mot GAD positivt	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**

<b>Biverkningar efter marknadsgodkännande</b>		
<b>MedDRA organsystemklass</b>	<b>Biverkning</b>	<b>Frekvens</b>
Infektioner och infestationer	Aspetisk meningit	Ingen känd

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).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)



## 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.

#### Pediatrik 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 PID i åldern 12 år och äldre. De farmakokinetiska resultaten presenteras i tabellen nedan.

<b>Farmakokinetiska parametrar för Cuvitru</b>	
<b>Parameter</b>	<b>Cuvitru Median (95 % KI), N=31</b>
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 PID. 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.

#### Pediatriisk 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.

Gängse 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 flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

5, 10, 20, 40 eller 50 ml lösning i en flaska (typ I-glas) med propp (brombutyl).

Förpackningsstorlek:

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

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

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

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

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

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 flaskorna 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**

53019

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

Datum för det första godkännandet: 2016-12-22

Datum för förnyat godkännande: 2021-07-07

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

2024-01-23