

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cuvitru 200 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Humaan normaal immunoglobuline (SCIg)

Een ml bevat 200 mg humaan normaal immunoglobuline (zuiverheid van minimaal 98% IgG)

Elke injectieflacon van 5 ml bevat: 1 g humaan normaal immunoglobuline

Elke injectieflacon van 10 ml bevat: 2 g humaan normaal immunoglobuline

Elke injectieflacon van 20 ml bevat: 4 g humaan normaal immunoglobuline

Elke injectieflacon van 40 ml bevat: 8 g humaan normaal immunoglobuline

Elke injectieflacon van 50 ml bevat: 10 g humaan normaal immunoglobuline

Distributie van IgG-subklassen (waarden bij benadering):

IgG1 $\geq 56,9\%$

IgG2 $\geq 26,6\%$

IgG3 $\geq 3,4\%$

IgG4 $\geq 1,7\%$

Het maximumgehalte IgA is 280 microgram/ml.

Bereid uit humaan plasma van donoren.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

De oplossing is helder en kleurloos, lichtgeel of lichtbruin.

pH van 4,6 tot 5,1 (gemeten door verdunning van 1% in zoutoplossing)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Indicaties voor subcutane toediening (SCIg)

Substitutie therapie bij volwassenen, kinderen en adolescenten (0-18 jaar) bij:

- Primaire immunodeficiëntiesyndromen (PID) met verminderde productie van antilichamen (zie rubriek 4.4).
- Secundaire immunodeficiënties (SID) bij patiënten met ernstige of recidiverende infecties, ineffectieve antimicrobiële behandeling en ofwel een bewezen specifieke antilichaamdeficiëntie (proven specific antibody failure, PSAF)* ofwel een serum-IgG-concentratie van < 4 g/l.

* PSAF = het niet bereiken van een minstens tweevoudige verhoging van de IgG-antistoftiter op polysaccharide-pneumokokken- en polypeptide-antigeenvaccins.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Substitutie therapie dient te worden geïnitieerd en worden gecontroleerd onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van immunodeficiëntie.

Dosering

De dosering en het doseringsschema zijn afhankelijk van de indicatie.

Het product dient subcutaan te worden toegediend.

Bij substitutietherapie kan het nodig zijn de dosis per patiënt te individualiseren, afhankelijk van de farmacokinetische en klinische reactie. Een dosis gebaseerd op lichaamsgewicht dient mogelijk aangepast te worden bij patiënten met overgewicht of ondergewicht. De volgende doseringsschema's zijn een richtlijn.

Vervangingstherapie bij primaire immunodeficiëntiesyndromen (zoals gedefinieerd in 4.1)

Het doseringsschema moet ervoor zorgen dat een IgG-dalconcentratie (gemeten vóór de volgende infusie) van ten minste 5 tot 6 g/l wordt bereikt en bij voorkeur binnen de leeftijdsafhankelijke serum IgG-referentiewaarde blijft. Het kan noodzakelijk zijn dat een oplaaddosis van ten minste 0,2 tot 0,5 g/kg (1 tot 2,5 ml/kg), op basis van het lichaamsgewicht, wordt toegediend. Deze dosis dient over meerdere dagen te worden verdeeld, met een maximale dagelijkse dosering van 0,1 tot 0,15 g/kg. Nadat de IgG-waarden opnieuw de evenwichtstoestand bereikt hebben, worden onderhoudsdoses toegediend met herhaalde intervallen om een cumulatieve maandelijkse dosering van 0,3 tot 1,0 g/kg te bereiken (zie rubriek 5.2 voor meer informatie). Het kan noodzakelijk zijn dat elke enkelvoudige dosis op een andere toedieningsplaats moet worden geïnjecteerd.

De dalconcentraties dienen te worden gemeten en beoordeeld in samenhang met de infectiefrequentie. Om de frequentie van infecties te verlagen, kan het nodig zijn de dosis te verhogen en te streven naar hogere dalconcentraties.

Vervangingstherapie bij secundaire immunodeficiënties (zoals gedefinieerd in 4.1.)

De aanbevolen dosering toegediend met herhaalde intervallen dient om een cumulatieve maandelijkse dosis te bereiken in de orde van 0,2-0,4 g/kg. Elke dosis moet mogelijk worden toegediend op verschillende anatomische plaatsen.

De IgG-dalspiegels moeten worden gemeten en beoordeeld in samenhang met de incidentie van infecties. Zo nodig dient de dosis te worden aangepast om optimale bescherming tegen infecties te verkrijgen. Verhoging van de dosis kan noodzakelijk zijn bij patiënten met aanhoudende infectie; een dosisverlaging kan worden overwogen als de patiënt infectievrij blijft.

Pediatrische patiënten

De dosering bij kinderen en adolescenten (0-18 jaar) verschilt niet van die bij volwassenen omdat de dosering voor elke indicatie per kilogram lichaamsgewicht wordt toegediend en wordt aangepast aan het klinische resultaat van de bovenvermelde indicaties.

Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd met Cuvitru bij kinderen in de leeftijd van 0- < 2 jaar, maar ervaring met immunoglobulinen suggereert dat van de behandeling van kinderen in de leeftijd van 0- < 2 jaar, met Cuvitru geen schadelijke effecten te verwachten zijn.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor subcutaan gebruik.

Cuvitru dient vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. Niet gebruiken als de oplossing deeltjes bevat of verkleurd is.

Na het overbrengen van Cuvitru naar de injectiespuit moet onmiddellijk worden gestart met de infusie. Naar verwachting zal de toediening maximaal twee uur in beslag nemen. Als een toediening van minder dan twee uur niet mogelijk is omwille van de vereiste dosis of toedieningssnelheid van Cuvitru, dan moet de vereiste dosis verdeeld worden en op verschillende infuusplaatsen worden toegediend. Indien Cuvitru langer dan twee uur in gesiliconiseerde injectiespuiten blijft, kunnen zich zichtbare deeltjes vormen. Zie rubriek 4.4 voor meer informatie.

Cuvitru mag niet worden verdund.

Subcutane infusie voor thuisbehandeling dient te worden gestart en gemonitord door een arts met ervaring in het begeleiden van patiënten voor thuisbehandeling. Infusiepompen of manuele toediening met behulp van een spuit geschikt voor subcutane toediening van immunoglobulinen kunnen worden gebruikt. De patiënt of zorgverlener moet aanwijzingen krijgen over het gebruik van een spuitpomp (infusiehulpmiddel) of spuit (manuele toediening), de infusietechnieken, de in te vullen behandelingskaart, de herkenning van ernstige bijwerkingen en de te nemen maatregelen in geval van ernstige bijwerkingen, zie rubriek 4.4.

Cuvitru kan worden geïnjecteerd op plaatsen zoals buik, dij, bovenarm en laterale heup. Afhankelijk van de tolerantie van de patiënt kunnen de infusiesnelheid en het infusievolume op elke plaats worden aangepast.

Infusiesnelheid

Cuvitru kan worden toegediend met behulp van:

- een infusiehulpmiddel, of
- manuele toediening met behulp van een spuit

De aanbevolen beginsnelheid is afhankelijk van de individuele behoeften van de patiënt. Een toename in de infusiesnelheid van opeenvolgende infusies kan worden overwogen naar het inzicht van de patiënt en op basis van het oordeel van de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Infusie met behulp van een infusiepomp:

Het wordt aanbevolen de oplossing toe te dienen met een beginsnelheid van 10 ml/uur/infuusplaats. Indien goed verdragen (zie rubriek 4.4), mag de toedieningssnelheid worden verhoogd in intervallen van minimaal 10 minuten tot maximaal 20 ml/uur/infuusplaats voor de eerste twee infusies. De snelheid van hierop volgende toedieningen mag worden verhoogd indien goed verdragen.

Per patiënt kunnen meerdere infusiepompen tegelijkertijd worden gebruikt. De hoeveelheid van het toegediend product verschilt per infuusplaats. Bij zuigelingen en kinderen mag na elke 5-15 ml een andere infuusplaats worden gekozen. Bij volwassenen mogen doses van meer dan 30 ml over verschillende infuusplaatsen worden verdeeld, afhankelijk van de voorkeur van de patiënt. Het aantal infuusplaatsen is onbeperkt.

Manuele toediening van infusie:

Cuvitru kan worden toegediend met behulp van een spuit op een enkele infuusplaats. Als er toediening op bijkomende toedieningsplaatsen is vereist, moet een nieuwe steriele injectienaald worden gebruikt.

De voorgestelde maximale infuussnelheid is ongeveer 1-2 ml per minuut.

De toedieningssnelheid dient te worden aangepast voor de lokale tolerantie van elke patiënt die afhankelijk kan zijn van de plaats van elke subcutane infusie en de hoeveelheid subcutaan weefsel van de patiënt op die plaats.

De hoeveelheid toegediend product op een specifieke plaats varieert. Bij zuigelingen en kinderen kan de infuusplaats elke 5-15 ml worden gewijzigd. Bij volwassenen kunnen doses van meer dan 30 ml naar voorkeur van de patiënt worden verdeeld.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubriek 4.4).

Ernstige IgA-deficiëntie en een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor behandeling met humane immunoglobuline.

Cuvitru mag niet intravasculair of intramusculair worden toegediend.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Indien Cuvitru per ongeluk in een bloedvat wordt toegediend, kan bij de patiënt een anafylactische shock optreden.

De in rubriek 4.2 aanbevolen toedieningssnelheid en toedieningsinstructies moeten nauwgezet worden aangehouden. Patiënten moeten tijdens de gehele infusieperiode nauwlettend worden bewaakt en zorgvuldig worden gecontroleerd om eventuele symptomen op te sporen. Indien het product langer dan twee uur in een gesiliconiseerde injectiespuit blijft, kunnen zich zichtbare deeltjes vormen.

Bepaalde bijwerkingen kunnen zich vaker voordoen bij patiënten die humaan normaal immunoglobuline voor het eerst krijgen toegediend, of in zeldzame gevallen, wanneer op een ander product met humaan normaal immunoglobuline wordt overgestapt of wanneer de vorige infusie al lang geleden is toegediend.

Eventuele complicaties kunnen vaak worden voorkomen met de volgende voorzorgsmaatregelen:

- De eerste keer het product langzaam toedienen (zie rubriek 4.2)
- Zich ervan vergewissen dat patiënten gedurende de gehele infusieperiode zorgvuldig worden gecontroleerd om eventuele symptomen op te sporen. Met name patiënten die voor het eerst humaan normaal immunoglobuline krijgen toegediend, patiënten die zijn overgestapt van een andere immunoglobuline of patiënten die hun vorige infusie langer geleden hebben gehad, moeten tijdens de eerste infusie en het daaropvolgende uur worden gecontroleerd en gevolgd om eventuele bijwerkingen op te sporen.

Alle andere patiënten moeten gedurende ten minste 20 minuten na toediening worden geobserveerd.

Wanneer zich bijwerkingen voordoen, moet ofwel de toedieningssnelheid worden verlaagd of de infusie worden gestaakt. Bij verdenking van een ernstige overgevoeligheidsreactie of anafylactische reactie, dient de injectie onmiddellijk te worden gestaakt. De vereiste behandeling is afhankelijk van de aard en ernst van de bijwerking.

In geval van shock, dient de standaard medische behandeling voor shock toegepast te worden.

Een toename in het aantal en de ernst van de bijwerkingen kan optreden wanneer patiënten starten met manuele toediening. Als gevolg hiervan dienen patiënten die in overweging worden genomen voor manuele toediening, medisch stabiel te zijn en adequaat opgeleid in het herkennen van ernstige bijwerkingen en de te nemen maatregelen.

Overgevoeligheid

Echte allergische reacties komen zelden voor. Deze kunnen met name voorkomen bij patiënten met anti-IgA antilichamen die met extra voorzichtigheid moeten worden behandeld. Patiënten met anti-IgA antilichamen voor wie behandeling met subcutane IgG producten de enige overgebleven optie is, dienen alleen onder nauwlettend medisch toezicht met Cuvitru te worden behandeld. Cuvitru bevat sporen van IgA (niet meer dan 280 microgram/ml).

In zeldzame gevallen kan humaan normaal immunoglobuline een daling van de bloeddruk met anafylactische reactie veroorzaken, zelfs bij patiënten die eerder behandelingen met humaan normaal immunoglobuline goed hebben verdragen.

Trombo-embolie

Arteriële en veneuze trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, diepe veneuze trombose en longembolie, werden in verband gebracht met het gebruik van immunoglobulinen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bestaande risicofactoren voor trombotische voorvallen (zoals een gevorderde leeftijd, hypertensie, diabetes mellitus en een geschiedenis van vaatziekten of trombotische episoden, patiënten met verworven of erfelijke trombofilie, patiënten met langere perioden van immobilisatie, patiënten met ernstige hypovolemie, patiënten met ziekten die de bloedviscositeit verhogen). Patiënten moeten worden geïnformeerd over de eerste symptomen van trombo-embolische voorvallen, inclusief kortademigheid, pijn en zwelling van een ledemaat, focale neurologische stoornissen en pijn op de borst; hen moet worden geadviseerd onmiddellijk contact op te nemen met hun arts zodra de eerste symptomen zich voordoen.

Zorg voor voldoende hydratatie bij patiënten vóór toediening. Controleer op tekenen en symptomen van trombose en stel de bloedviscositeit vast bij patiënten met risico op hyperviscositeit.

Renale complicaties

Ernstige renale bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die immunoglobulinebehandeling kregen, met name bij producten die sucrose bevatten (Cuvitru bevat geen sucrose). Dit zijn onder meer acuut nierfalen, acute tubulusnecrose, proximale tubulaire nefropathie en osmotische nefrose. Factoren die het risico op renale complicaties verhogen zijn onder andere bestaande renale insufficiëntie, diabetes mellitus, hypovolemie, gelijktijdig gebruikte nefrotoxische geneesmiddelen, een leeftijd boven de 65 jaar, sepsis, hyperviscositeit en paraproteïnemie.

Aseptische meningitis

Gevalen van aseptische meningitis zijn gemeld in samenhang met immunoglobulinebehandeling, waaronder Cuvitru (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen – Post-marketing). Aseptische meningitis kan vaker bij vrouwelijke patiënten voorkomen.

Stopzetting van de immunoglobulinebehandeling kan binnen enkele dagen leiden tot remissie van aseptische meningitis zonder restverschijnselen. De symptomen treden meestal op binnen enkele uren tot 2 dagen na een immunoglobulinebehandeling. Onderzoeken naar cerebrospinaal vocht testen vaak positief op pleocytose tot enkele duizenden cellen per mm³, hoofdzakelijk afkomstig van granulocyten en verhoogde proteïneniveaus tot een paar honderd mg/dl.

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de eerste symptomen, waaronder ernstige hoofdpijn, stijfheid van de nek, suf voelen, koorts, fotofobie, misselijkheid en braken.

Hemolyse

Cuvitru bevat bloedgroepantistoffen die kunnen optreden als hemolysinen en zorgen voor *in vivo* coating van rode bloedcellen met immunoglobuline. Dit kan een positieve directe antiglobulinetest (DAT, directe Coombs-test) en in zeldzame gevallen hemolyse veroorzaken. Vertraagde hemolytische

anemie kan na immunoglobulinetherapie ontstaan als gevolg van een verhoogde sequestratie van rode bloedcellen. Er is melding gemaakt van acute hemolytische anemie, die wijst op intravasculaire hemolyse.

Interferentie met serologische testen

Na injectie van immunoglobuline kan de tijdelijke toename van de diverse passief overgedragen antilichamen in het bloed van de patiënt leiden tot misleidende positieve resultaten bij serologische testen, zoals hepatitis A, hepatitis B, mazelen en varicella. Passieve transmissie van antilichamen naar antigenen op het erythrocytoppervlak, zoals A, B of D, kan interfereren met enkele serologische testen op antilichamen tegen rode cellen, zoals de directe antiglobulinetest (DAT, directe Coombs-test).

Toediening van Cuvitru kan misleidende positieve waarden opleveren bij onderzoeken die afhankelijk zijn van de detectie van bèta-D-glucanen voor de diagnose van schimmelinfecties. Dit effect kan aanhouden in de weken na infusie van het product.

Overdraagbare ziekteverwekkers

Selectie van donoren, screening van individuele donaties en plasmapools op specifieke infectiemarkers, en doeltreffende virusinactivatie-/virusverwijderingsstappen in het productieproces behoren tot de standaardmaatregelen om infecties, als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen, bereid uit humaan bloed of plasma, te voorkomen. Ondanks deze maatregelen kan het risico op overdracht van verwekkers van infectieziekten niet helemaal worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma toegediend worden. Dat geldt tevens voor onbekende of opkomende virussen en andere ziekteverwekkers.

De genomen maatregelen worden geacht effectief te zijn voor omhulde virussen, zoals het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), het hepatitis B-virus en het hepatitis C-virus en voor de niet-omhulde virussen hepatitis A en parvovirus B19.

Er is geruststellende klinische ervaring met het uitblijven van overdracht van hepatitis A of parvovirus B19 met immunoglobulinen en er wordt ook aangenomen dat het gehalte aan antilichamen een belangrijke bijdrage levert aan de virale veiligheid.

Het wordt sterk aanbevolen altijd, wanneer een patiënt een dosis Cuvitru krijgt, de naam en het partijnummer van het product te noteren om de koppeling tussen de patiënt en het partijnummer van het product te behouden.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik zijn van toepassing op zowel volwassenen als kinderen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Levende verzwakte virusvaccins

Na toediening van immunoglobuline kan de werkzaamheid van levende verzwakte virusvaccins, zoals mazelen, rode hond, de bof en varicella gedurende een periode van ten minste 6 weken tot 3 maanden verstoord zijn. Na toediening van Cuvitru moet 3 maanden worden gewacht voordat vaccinatie met levende verzwakte virusvaccins mag plaatsvinden. In het geval van mazelen kan de verminderde werkzaamheid tot een jaar duren. Patiënten die een mazelenvaccin krijgen, moeten daarom hun antilichaamstatus laten controleren.

Pediatrische patiënten

De vermelde interacties zijn van toepassing op zowel volwassenen als kinderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Artsen moeten de mogelijke risico's zorgvuldig afwegen en Cuvitru alleen voorschrijven indien strikt noodzakelijk.

Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld in gecontroleerde klinische studies en mag daarom alleen met voorzichtigheid worden toegediend aan zwangere vrouwen en moeders die borstvoeding geven. Van immunoglobulineproducten is aangetoond dat ze de placenta kunnen passeren; in het derde trimester in toenemende mate. Klinische ervaring met immunoglobulinen suggereert dat schadelijke gevolgen voor het verloop van de zwangerschap, of voor de foetus en de pasgeborene, niet waarschijnlijk zijn.

Borstvoeding

Immunoglobulinen worden uitgescheiden in de melk en kunnen bijdragen aan de bescherming van de pasgeborene tegen pathogenen die via de slijmvliezen het lichaam binnendringen.

Vruchtbaarheid

Klinische ervaring met immunoglobulinen suggereert dat er geen schadelijke effecten voor de vruchtbaarheid te verwachten zijn.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen zijn verminderd door bepaalde bijwerkingen van Cuvitru. Patiënten die tijdens de behandeling bijwerkingen ervaren moeten wachten met het besturen van voertuigen of het bedienen van machines totdat de bijwerkingen zijn verdwenen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen zoals koude rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, artralgie, lage bloeddruk en milde lage rugpijn kunnen soms voorkomen.

In zeldzame gevallen kunnen humaan normaal immunoglobulinen een plotse daling van de bloeddruk en, in geïsoleerde gevallen, anafylactische shock veroorzaken; zelfs bij patiënten die bij eerdere toediening geen overgevoeligheidsreacties vertoonden.

Lokale reacties op de infuusplaats: zwelling, gevoeligheid, roodheid, verharding van de huid, lokale warmte, lokale pijn, jeuk, blauwe plekken en (huid)uitslag kunnen vaak voorkomen.

Zie voor veiligheidsinformatie met betrekking tot overdraagbare ziekteverwekkers, zie rubriek 4.4.

Tabel met bijwerkingen

De veiligheid van subcutaan toegediende Cuvitru is beoordeeld in twee prospectieve, open-label, niet-gecontroleerde, multicentrische onderzoeken bij 122 patiënten met primaire immunodeficiëntie.

De meeste (98,8%) plaatselijke bijwerkingen waren van een milde intensiteit. Eén patiënt staakte de behandeling vanwege een plaatselijke bijwerking (pijn). 112 van de 122 patiënten die werden behandeld met Cuvitru hebben een onderzoek voltooid.

De bijwerkingen in de volgende tabel zijn gerangschikt volgens de systeem-/orgaanklassen van de MedDRA-gegevensbank en MedDRA-voorkeursterm. De frequenties zijn vastgesteld volgens de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden

($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt op afnemende ernst.

Tabel 1. Frequentie van de bijwerkingen in klinische onderzoeken met Cuvitru

Frequentie van de bijwerkingen in klinische onderzoeken met Cuvitru			
MedDRA Systeem-/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie per patiënt^a	Frequentie per infusie ^b
ZENUWSTELSELAANDOENINGEN	Hoofdpijn	Zeer vaak	Vaak
	Duizeligheid	Vaak	Soms
	Branderig gevoel	Soms	Zelden
	Migraine	Vaak	Zelden
	Somnolentie	Vaak	Zelden
BLOEDVATAANDOENINGEN	Hypotensie	Vaak	Zelden
MAAG- DARMSTELSELAANDOENINGEN	Diarree	Zeer vaak	Vaak
	Misselijkheid	Zeer vaak	Soms
	Lage abdominale pijn	Soms	Zelden
	Abdominale pijn	Vaak	Soms
HUID- EN ONDERHUIDAANDOENINGEN	Pruritus	Vaak	Zelden
	Urticaria	Vaak	Zelden
SKELETSPIERSTELSEL- EN BINDWEEFSELAANDOENINGEN	Myalgie	Vaak	Soms
	Lokale reactie	Zeer vaak	Vaak

Frequentie van de bijwerkingen in klinische onderzoeken met Cuvitru			
MedDRA Systeem-/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie per patiënt ^a	Frequentie per infusie ^b
ALGEMENE AANDOENINGEN EN TOEDIENINGSPLAATSSTOORNISSEN	• Infuusplaatserythem (inclusief erythem op de injectieplaats)	Zeer vaak	Vaak
	• Injectieplaatspijn (inclusief ongemak en pijn op de infuusplaats)	Zeer vaak	Vaak
	• Zwelling ter hoogte van de infuusplaats	Vaak	Soms
	• Pruritus op de injectieplaats (inclusief pruritus op de infuusplaats)	Vaak	Soms
	• Urticaria op de infuusplaats	Vaak	Soms
	• Blauwe plek op de infuusplaats	Vaak	Zelden
	• Oedeem op de infuusplaats	Soms	Zelden
	Vermoeidheid	Zeer vaak	Soms
	Pijn	Vaak	Zelden
ONDERZOEKEN	Anti-GAD-antistof positief	Soms	Zelden
	Directe Coombs-test positief	Soms	Zelden

^a De frequentie per patiënt wordt berekend op basis van het aantal patiënten dat een bijwerking ervaart, ongeacht of de bijwerking verband houdt met Cuvitru.

^b De frequentie per infuus wordt berekend op basis van het aantal infusies dat een bijwerking geeft, ongeacht of de bijwerking verband houdt met Cuvitru.

Tabel 2: Post-Marketing Bijwerkingen

Post-Marketing Bijwerkingen		
MedDRA Systeem-/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Aseptische meningitis	Niet bekend

De volgende aanvullende bijwerkingen zijn vastgesteld en gemeld tijdens post-marketinggebruik van een ander subcutaan immunoglobulineproduct: paresthesie, tremor, tachycardie, dyspneu, laryngospasme en borstongemak.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel bij pediatrische patiënten was vergelijkbaar met dat van volwassen patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De gevolgen van overdosering zijn niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immuunsera en immunoglobulinen: immunoglobulinen, normaal humaan, voor extravasculaire toediening, ATC-code: J06BA01

Werkingsmechanisme

Humaan normaal immunoglobuline bevat voornamelijk immunoglobuline G (IgG) met een breed spectrum aan antilichamen tegen infectieuze agentia.

Humaan normaal immunoglobuline bevat de IgG-antilichamen die aanwezig zijn in de normale populatie. Deze immunoglobuline wordt meestal vervaardigd uit humane plasmapools van ten minste 1000 donaties en heeft een distributie van IgG-subklassen in praktisch dezelfde proportie als in normaal humaan plasma. Adequate doses van dit geneesmiddel kunnen abnormaal lage IgG-niveaus herstellen tot het normale bereik.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen theoretische of waargenomen verschillen in de werking van immunoglobulinen bij kinderen in vergelijking met volwassenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na subcutane toediening van Cuvitru stijgen de serumniveaus na ongeveer 3 dagen tot een piekconcentratie.

In een klinisch onderzoek met Cuvitru (n = 48) werden bij patiënten langdurige IgG-dalconcentraties (mediaan 8,26 g/l) bereikt gedurende een periode van 52 weken, bij toediening van mediane wekelijkse doses van 0,125 g/kg.

Gegevens uit het klinisch onderzoek naar Cuvitru wijzen uit dat de serum IgG-dalconcentraties kunnen worden onderhouden met doseringsschema's van 0,3 tot 1,0 g/kg lichaamsgewicht per vier weken. De farmacokinetische gegevens van Cuvitru zijn beoordeeld in het fase III onderzoek naar veiligheid en werkzaamheid, bij 31 patiënten van 12 jaar en ouder die lijden aan PID (primaire immunodeficiëntiesyndromen). De farmacokinetische resultaten zijn aangegeven in de volgende tabel.

Farmacokinetische parameters van Cuvitru	
Parameter	Cuvitru Mediaan (95% BI), N=31
AUC [g*dagen/l]	62,52 (57,16 t/m 68,86)
AUC / (dosis/gewicht) [(g*dagen/l)/(g/kg)]	589,49 (448,40 t/m 638,81)
Duidelijke klaring [ml/kg/dag]	1,70 (1,57 t/m 2,23)
C _{max} [g/l]	9,80 (9,31 t/m 10,62)
C _{min} [g/l]	8,04 (7,30 t/m 8,99)
T _{max} [uur]	73,92 (69,82 t/m 120,08)

IgG en IgG-complexen worden afgebroken in cellen van het reticulo-endotheliaal systeem.

Wekelijkse, tweewekelijkse of frequentere dosering (2-7 keer per week)

De farmacokinetiek (PK) van de tweewekelijkse of frequentere dosering van Cuvitru is uitgevoerd met populatie-farmacokinetische modellen en simulaties. Gegevens over de serum IgG-concentraties zijn afkomstig van 724 monsters van 32 unieke pediatrische en volwassen patiënten die lijden aan PID. Volgens farmacokinetische modellen en simulaties resulteert een tweewekelijkse toediening van een dubbele wekelijkse dosis Cuvitru, in vergelijking met een wekelijkse toediening, tot overlappende IgG-blootstelling gedurende het hele tweewekelijkse interval. Ook bleek uit de farmacokinetische modellen en simulaties dat bij gelijke totale wekelijkse dosis de Cuvitru-infusies die 2-7 keer per week (frequente dosering) werden toegediend, ook leiden tot overlappende IgG-blootstelling gedurende het hele tweewekelijkse interval.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen theoretische of waargenomen verschillen in de farmacokinetiek van immunoglobulinen bij kinderen in vergelijking met volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Immunoglobulinen zijn normale bestanddelen van het menselijk lichaam.

Niet-klinische gegevens voor immunoglobulinen duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek naar veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering. Cuvitru werd na subcutane infusie bij dieren lokaal goed verdragen. Onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde doses en reproductietoxiciteit bij dieren zijn niet praktisch haalbaar vanwege inductie van en interferentie met de -zich ontwikkelende- antilichamen tegen heterologe eiwitten.

Met Cuvitru zijn geen langetermijnonderzoeken naar carcinogeniteit of onderzoeken naar het effect op de vruchtbaarheid bij dieren gedaan. Een in vitro test naar mutageniciteit is uitgevoerd voor IgI: 10% en er is geen bewijs van mutageniciteit waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Toediening van Cuvitru met andere geneesmiddelen wordt niet aanbevolen.

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Cuvitru mag niet worden verdund.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Direct gebruiken na opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5, 10, 20, 40 of 50 ml oplossing in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (broombutyl).

Verpakkingsgrootte:

1, 10 of 20 injectieflacon(s) met 1 g humaan normaal immunoglobuline in 5 ml oplossing voor injectie
1, 10, 20 of 30 injectieflacon(s) met 2 g humaan normaal immunoglobuline in 10 ml oplossing voor injectie

1, 10, 20 of 30 injectieflacon(s) met 4 g humaan normaal immunoglobuline in 20 ml oplossing voor injectie

1, 5, 10 of 20 injectieflacon(s) met 8 g humaan normaal immunoglobuline in 40 ml oplossing voor injectie

1 injectieflacon met 10 g humaan normaal immunoglobuline in 50 ml oplossing voor injectie

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Wanneer het product wordt bewaard in een koelkast, moeten de ongeopende injectieflacons vóór gebruik gedurende minimaal 90 minuten op kamertemperatuur worden gebracht en tijdens de toediening op kamertemperatuur blijven. Gebruik geen verwarmingsapparaten, inclusief magnetrons.

Oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten, mogen niet worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH
onderdeel van Shire
Industriestrasse 67
1221 Wenen
Oostenrijk

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cuvitru 200 mg/ml, oplossing voor injectie - RVG 117460

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 december 2016

Datum van laatste verlenging: 7 juli 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.1 en 4.2: 02 januari 2024.