

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız: Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CUVITRU 4 g/20 mL S.C. uygulama için enjeksiyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 mL çözelti 200 mg insan normal immünoglobulini (SCIg)* içerir.

*En az % 98 immünoglobulin G (IgG) saflıkta.

Her 20 mL'lik flakon, 4 g insan normal immünoglobulini içerir.

IgG alt sınıflarının dağılımı (yaklaşık değerler):

IgG1 $\geq$ %56,9

IgG2 $\geq$ %26,6

IgG3 $\geq$ %3,4

IgG4 $\geq$ %1,7

İmmünoglobulin A (IgA) içeriği en fazla 280 mikrogram/mL'dir.

İnsan bağışçılardan alınan plazmadan üretilmiştir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Subkutan enjeksiyon için çözelti

Berrak ve renksiz ile açık sarı veya açık kahverengi renkte çözelti

pH 4,6 ile 5,1 (salin içinde % 1 oranında seyreltmeyle ölçülür)

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Subkutan uygulamaya (SCIg) yönelik endikasyonlar

Yetişkin, çocuk ve adölesanlarda (0-18 yaş) replasman tedavisi:

- Antikor üretiminin bozulduğu primer immün yetmezlik (PİY) sendromları (bkz Bölüm 4.4).

- Şiddetli veya tekrarlayan enfeksiyonlar gelişen, antimikrobiyal tedavinin yetersiz kaldığı ve kanıtlanmış spesifik antikor yetmezliği (SAE)* olan ya da serum IgG düzeyi <4 g/L olan hastalarda sekonder immün yetmezliklerde (SİY) kullanılır.

*Kanıtlanmış SAE: IgG antikor titresinde pnömokokal polisakkarit ve polipeptit antijen aşılarna en az 2 kat artış sağlanamaması.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Replasman tedavisi, immün yetmezlik tedavisinde deneyimli bir doktorun gözetiminde başlatılmalı ve izlenmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doz ve doz rejimi endikasyona bağlıdır.

Ürün subkutan yoldan uygulanmalıdır.

Replasman tedavisinde hastadaki farmakokinetik ve klinik yanıtı bağlı olarak dozun bireysel olarak ayarlanması gerekebilir. Düşük kilolu ya da kilolu hastalarda vücut ağırlığına bağlı doz düzenlemesi gerekebilir. Bir rehber olarak aşağıdaki doz rejimleri verilmektedir.

Primer immün yetmezlikte replasman tedavisi (4.1’de belirtildiği şekilde):

Doz rejimi, en az 5 ila 6 g/L’lik bir IgG çukur seviyesine (bir sonraki infüzyondan önce ölçülür) ulaşmalı ve yaşa göre serum IgG’nin referans aralığı içinde tutulmalıdır. En az 0,2 ila 0,5 g/kg (1 ila 2,5 mL/kg) vücut ağırlığı kadar bir yükleme doz gerekebilir. Bunun, en fazla 0,1 ila 0,15 g/kg’lık günlük dozla birkaç güne bölünmesi gerekebilir. Kararlı hal IgG seviyeleri elde edildikten sonra, 0,3 ila 1 g/kg’lık düzeyde bir kümülatif aylık doza ulaşmak için tekrarlanan aralıklarla idame dozlar uygulanır (ayrıntılar için bölüm 5.2’ye bakınız). Her bir ayrı dozun farklı anatomik bölgelere enjekte edilmesi gerekebilir.

Çukur seviyeleri enfeksiyon insidansı ile birlikte ölçülmeli ve değerlendirilmelidir. Enfeksiyon oranını azaltmak için dozu arttırmak ve daha yüksek çukur seviyelerini hedeflemek gerekli olabilir.

Sekonder immün yetmezlikte replasman tedavisi (4.1’de belirtildiği şekilde):

Tekrarlanan aralıklarla uygulanan önerilen doz 0,2 ila 0,4 g/kg düzeyinde kümülatif aylık doza ulaşmaktadır. Her bir dozun farklı anatomik bölgelere enjekte edilmesi gerekebilir.

IgG çukur seviyeleri ölçülmeli ve enfeksiyon varlığı ile birlikte değerlendirilmelidir. Doz, enfeksiyona karşı en iyi korumayı sağlayacak gerekli şekilde düzenlenmelidir, ısrarcı enfeksiyonu olan hastalarda doz artırım gerekebilirken, enfeksiyonu kalmayan hastalarda dozun azaltılması düşünülebilir.

Uygulama şekli

Sadece subkutan kullanım içindir.

CUVITRU, uygulama öncesinde partiküler madde ve renk değişimi açısından görsel olarak incelenmelidir. Partiküler madde ve/veya renk değişikliği gözlenirse kullanılmamalıdır.

İnfüzyon, CUVITRU'nun enjektörün içine aktarılmasından hemen sonra başlatılmalıdır. Uygulamanın iki saate kadar sürmesi öngörülmektedir. CUVITRU'nun gerekli doz veya uygulama hızına bağlı olarak iki saatten daha kısa bir süre uygulanması mümkün değil ise, gerekli doz bölünmeli ve farklı infüzyon bölgelerine uygulanmalıdır. CUVITRU iki saatten uzun bir süre silikonlu enjektörlerde kalırsa, görünür parçacıklar oluşabilir. Daha fazla bilgi için bölüm 4.4'e bakınız.

CUVITRU seyreltilmemelidir.

Evde tedavi için subkutan infüzyon, evde tedavi için hastalara rehberlik etme konusunda deneyimli bir doktor tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir. İmmünoglobulinlerin subkutan uygulanması için uygun olan infüzyon pompaları veya enjektör ile manuel uygulama kullanılabilir. Hasta veya hasta bakıcı, enjektör pompasının kullanımı (cihaz yardımı) veya bir enjektör ile (manuel uygulama), infüzyon teknikleri, tedavi günlüğünün tutulması, olası ciddi advers reaksiyonların tanınması ve bu reaksiyonların görülmesi durumunda alınacak önlemler konusunda eğitilmelidir. (bkz. Bölüm 4.4)

CUVITRU, batin, uyluk, üst kol ve yan kalça gibi bölgelere enjekte edilebilir.

Her bir bölge için infüzyon hızının ve infüzyon hacminin ayarlanması, hastanın tolerabilitesine bağlıdır.

İnfüzyon hızı

CUVITRU aşağıdakiler kullanılarak infüze edilebilir:

- bir infüzyon cihazı veya
- bir enjektör ile manuel uygulama yoluyla.

Tavsiye edilen ilk infüzyon hızı, her bir hastanın ihtiyacına bağlıdır. Hastanın takdirine bağlı olarak ve sağlık uzmanlarının kararına dayanarak, ardışık infüzyonların infüzyon hızında bir artış düşünülebilir.

Cihaz destekli infüzyon:

İlk uygulama hızının 10 mL/saat/infüzyon bölgesi olarak kullanılması tavsiye edilir. İyi tolere edildiyse (bakınız bölüm 4.4), uygulama hızı en az 10 dakika aralıklarla ilk iki infüzyon için maksimum 20 mL/saat/infüzyon bölgesine kadar artırılabilir. Daha sonraki infüzyonlar için infüzyon hızı tolere edildiği şekilde artırılabilir.

Aynı anda birden fazla pompa kullanılabilir. Belirli bir bölgeye uygulanan ürün miktarı değişir. Bebeklerde ve çocuklarda infüzyon bölgesi her 5-15 mL'de bir değiştirilebilir. Yetişkinlerde 30 mL'nin üzerindeki dozlar hasta tercihine göre bölünebilir. İnfüzyon bölgelerinin sayısı için bir sınır bulunmamaktadır.

Manuel uygulama infüzyonu:

CUVITRU, tek bir infüzyon bölgesinde bir enjektör kullanılarak uygulanabilir. Ek bölgelere uygulama gerekiyorsa, yeni bir steril enjeksiyon iğnesi kullanılmalıdır.

Önerilen maksimum infüzyon hızı dakikada yaklaşık 1-2 mL'dir.

Uygulama hızı, her bir subkutan infüzyon bölgesine ve o bölgedeki her bir hastanın subkutan doku miktarına bağlı olarak, her hastanın lokal toleransına göre ayarlanmalıdır.

Belirli bir bölgeye infüze edilen ürün miktarı değişiklik gösterir. Bebek ve çocuklarda infüzyon yeri 5-15 mL'de bir değiştirilebilir. Yetişkinlerde 30 mL'nin üzerindeki dozlar hasta tercihine göre bölünebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

CUVITRU'nun böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenlilik ve etkililiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar ve adolesanlardaki (0-18 yaş) pozoloji, her bir endikasyon için vücut ağırlığına göre verildiğinden ve yukarıda belirtilen endikasyonların klinik sonuçlarına göre ayarlandığından yetişkinlerden farklı değildir.

CUVITRU ile 0 ila 2 yaş arası çocuklarda hiçbir klinik çalışma yapılmamıştır, ancak immünoglobülinlerle ilgili deneyimler, 0 ila 2 yaş arası çocuklarda CUVITRU ile tedaviye yönelik hiçbir zararlı etki beklenemeyeceğini düşündürmektedir.

Geriatrik popülasyon:

CUVITRU'nun yaşlı hastalardaki güvenlilik ve etkililiği incelenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 4.4).
- Ciddi IgA yetmezliği ve insan immünoglobulin tedavisine aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalarda.
- CUVITRU intravasküler veya intramüsküler olarak verilmemelidir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CUVITRU yanlışlıkla kan damarı içine uygulanırsa hastalar şok geliştirebilir.

Bölüm 4.2 'de önerilen infüzyon hızı ve uygulama talimatları yakından takip edilmelidir. Hastalar infüzyon süresi boyunca herhangi bir semptom için yakından izlenmeli ve dikkatle gözlemlenmelidir. Ürün iki saatten uzun bir süre silikonlu bir enjektörde kalırsa, görünür parçacıklar oluşabilir.

İnsan normal immünoglobulinini ilk kez alan hastalarda veya nadiren insan normal immünoglobulin ürününün değiştirildiği veya bir önceki infüzyondan sonra uzun bir ara verilen hastalarda belirli advers reaksiyonlar daha sık ortaya çıkabilir.

Aşağıdaki kurallara uyulması ile olası komplikasyonlar genellikle engellenebilir

- Ürün başlangıçta yavaşça enjekte edilmelidir (bkz. bölüm 4.2)
- Hastaların infüzyon süresi boyunca semptomlar açısından dikkatle izlendiğinden emin olunmalıdır. Özellikle, daha önce insan normal immünoglobulin almamış hastalar, bir başka üründen geçiş yapmış hastalar veya bir önceki infüzyonundan beri uzun bir süre

geçmiş hastalar, olası advers belirtilerin tespit edilmesi için ilk infüzyon süresince ve ilk infüzyondan sonra bir saat süreyle izlenmelidir.

Diğer tüm hastalar uygulama sonrası en az 20 dakika süreyle gözlenmelidir.

Advers reaksiyon durumunda, uygulama hızı düşürülmeli veya infüzyon durdurulmalıdır. Şiddetli aşırı duyarlılık veya anafilaktik tip reaksiyonların şüphesi, enjeksiyonun derhal durdurulmasını gerektirir. Gerekli tedavi, advers reaksiyonun niteliğine ve şiddetine bağlıdır. Şok durumunda şok için standart medikal tedavi uygulanmalıdır.

Hastalar manuel uygulamaya başladığında advers olayların sayısında ve ciddiyetinde bir artış meydana gelebilir. Sonuç olarak, manuel uygulama için düşünülen hastalar, tıbbi olarak istikrarlı olmalı ve ciddi advers reaksiyonları tanıma ve alınması gereken önlemler konusunda yeterince eğitilmelidir.

Aşırı duyarlılık

Gerçek alerjik reaksiyonlar seyrekler. Bu reaksiyonlar, özellikle dikkatli tedavi edilmesi gereken anti-IgA antikorları olan hastalarda ortaya çıkabilir. Anti-IgA antikorları olan, subkutan IgG ürünleri ile tedavinin tek seçenek olduğu hastalar, sadece yakın tıbbi gözetim altında CUVITRU ile tedavi edilmelidir. CUVITRU eser miktarda IgA içerir (280 mikrogram/ml'den fazla değildir).

İnsan normal immünoglobulini nadiren, insan normal immünoglobulin ile daha önce tedaviyi tolere eden hastalarda dahi, anafilaktik reaksiyon ile birlikte kan basıncında düşüşü indükleyebilir.

Tromboembolizm

İmmünoglobülinlerin kullanımı ile miyokard enfarktüsü, inme, derin ven trombozu ve pulmoner emboli dahil olmak üzere arteriyel ve venöz tromboembolik olaylar ilişkilendirilmiştir. Trombotik olaylar için daha önceden risk faktörleri (ileri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus ve vasküler hastalık veya trombotik epizod öyküsü, edinilmiş veya kalıtsal trombofilik bozuklukları olan hastalar, uzun süreli immobilizasyonu olan hastalar, ağır hipovolemik hastalar, kan viskozitesini artıran hastalıkları olan hastalar gibi) bulunan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Hastalar, nefes darlığı, ekstremitelerde ağrı ve şişlik fokal nörolojik defisitler ve göğüs ağrısı dahil olmak üzere tromboembolik olayların ilk semptomları hakkında bilgilendirilmeli ve hastalara semptomların başlaması halinde hemen hekimleri ile iletişime geçmeleri tavsiye edilmelidir.

Uygulamadan önce hastalarda yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Hiperviskozite riski taşıyan hastalarda tromboz bulguları ve semptomları izlenmeli ve kan viskozitesi değerlendirilmelidir.

Böbrek komplikasyonları

Özellikle sukroz içeren ürünler olmak üzere (CUVITRU sukroz içermemektedir) immünoglobulin tedavisi alan hastalarda, böbrekle ilgili şiddetli advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Bunlar arasında akut böbrek yetmezliği, akut tübüler nekroz, proksimal tübüler nefropati ve ozmotik nefroz vardır. Böbrek komplikasyonları riskini artıran faktörler arasında, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte önceden var olan böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, hipovolemi, eş zamanlı nefrotoksik ilaç kullanımı, kişinin 65 yaş üzeri olması, sepsis, hiperviskozite ve paraproteinemi bulunmaktadır.

Aseptik Menenjit Sendromu (AMS)

Aseptik menenjit sendromunun (AMS) CUVITRU dahil immünoglobulin tedavileri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (bakınız Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler – Pazarlama sonrası). AMS kadın hastalarda daha sık görülebilir.

İmmünoglobulin tedavisinin sonlandırılması, AMS'nin birkaç gün içerisinde sekelsiz olarak remisyonu ile sonuçlanabilir. Semptomlar genellikle immünoglobulin tedavisini takip eden birkaç saat ile 2 gün içinde başlar. Beyin omurilik sıvısı çalışmaları, ağırlıklı olarak granülositik serilerden mm^3 başına birkaç bin hücreye kadar pleositoz ve birkaç yüz mg/dL'ye kadar yükselmiş protein düzeyleri açısından sıklıkla pozitifdir.

Hastalar şiddetli baş ağrısı, ense sertliği, uykuya meyilli olma, ateş, fotofobi, bulantı ve kusmayı kapsayan ilk semptomlar hakkında bilgilendirilmelidir.

Hemoliz

CUVITRU, hemolizinler gibi davranabilen ve immünoglobulin ile kırmızı kan hücrelerinin (RBC) in vivo kaplanmasını indükleyebilen kan grubu antikorları içerir. Bu, pozitif doğrudan bir antiglobulin reaksiyonuna (DAT, doğrudan Coombs testi) ve nadiren hemolize neden olabilir. Gecikmiş hemolitik anemi, artmış RBC sekestrasyonuna bağlı olarak immünoglobulin tedavisinin ardından gelişebilir. İntravasküler hemoliz ile uyumlu akut hemolitik anemi bildirilmiştir.

Serolojik testler ile etkileşim

İmmünoglobulin enjeksiyonundan sonra, pasif olarak transfer edilmiş çeşitli antikorların hasta kanında geçici olarak yükselmesi, serolojik testlerde yanıltıcı pozitif sonuçlara yol açabilir, örneğin, Hepatit A, Hepatit B, kızamık ve suçiçeği. Eritrosit antijenlerine karşı antikorların (örn. A, B, D) pasif geçişi, kırmızı hücre antikorları için bazı serolojik testlere örneğin, doğrudan antiglobulin testine (DAT, doğrudan Coombs testi) engel olabilir.

CUVITRU tedavisi, fungal enfeksiyonların teşhisine yönelik beta-D-glukanların saptanmasına bağlı analizlerde yanlış pozitif okumalara yol açabilir; bu, ürünün infüzyonundan sonraki haftalarda devam edebilir.

Virüs güvenliği

CUVITRU, insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak Varyant Creutzfeldt-Jacob (v-CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. CUVITRU'da Varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, plazma verenlerin belirli virüslere önceden maruz kalıp kalmadığının izlenmesi, belirli virüs enfeksiyonlarının halihazırda varlığının test edilmesi ve belirli virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu azaltılmıştır. Bütün önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcıların bu ürünlerin içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur.

HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüsler için etkili önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi).

Doktor, bu ilacı hastaya reçete etmeden veya uygulamadan önce hastası ile risk ve yararlarını tartışmalıdır.

Ayrıca;

CUVITRU kullanılması gerekiyorsa hekim tarafından, hastalık yapıcı etkenlerin hastaya bulaşmasını önlemek için uygun aşılardan (Hepatit A, Hepatit B vb.) yaptırılması önerilebilir.

İzlenebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Pediyatrik popülasyon

Listelenen uyarılar ve önlemler hem yetişkinler hem de çocuklar için geçerlidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Zayıflatılmış canlı virüs aşılı:

İmmünoglobulin uygulaması, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği gibi canlı zayıflatılmış virüs aşılarının etkililiğini en az 6 hafta olmak üzere, 3 aya kadar bir süre için bozabilir. CUVITRU uygulamasından sonra zayıflatılmış canlı virüs aşılı ile aşılamadan önce 3 aylık bir zaman geçmelidir. Kızamık durumunda, bu bozulma 1 yıla kadar devam edebilir. Bu nedenle kızamık aşısı alan hastalarda antikor durumları kontrol edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

Listelenen etkileşimler hem yetişkinler hem de çocuklar için geçerlidir.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

CUVITRU'nun çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Hekimler potansiyel riskleri dengelemeli ve sadece şüphesiz ihtiyaç duyulduğunda CUVITRU reçetelemelidir.

CUVITRU'nun insan gebeliğinde kullanımının güvenliliği kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmediğinden hamile kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. İmmünoglobulin ürünlerinin plasentadan geçtikleri ve bu geçişin üçüncü trimesterde giderek arttığı gösterilmiştir. İmmünoglobülinlerle olan klinik deneyimlere göre, hamilelik sürecinde veya fetüs ve yenidoğanda zararlı etkilerin beklenemeyeceğini düşündürmektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Bu nedenle gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

CUVITRU'nun insan gebeliğinde kullanımının güvenliliği kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmediğinden, emziren annelerde dikkatli kullanılmalıdır.

İmmünoglobulinler anne sütüne geçer ve yenidoğanın mukozalarından girebilecek patojenlerden korunmasında yardımcı olabilir.

Üreme yeteneği / Fertilite

İmmünoglobülinlerle olan klinik deneyimlere göre, fertilite üzerinde zararlı etkilerin beklenemeyeceğini düşündürmektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

Araç ve makine kullanma yeteneği, CUVITRU ile ilişkili bazı advers reaksiyonlardan dolayı bozulabilir. Tedavi sırasında advers reaksiyonlar yaşayan hastalar, araç ve makine kullanmadan önce bu reaksiyonların düzelmesini beklemelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, kusma, alerjik reaksiyonlar, bulantı, artralji, düşük kan basıncı ve orta şiddette bel ağrısı gibi advers reaksiyonlar zaman zaman ortaya çıkabilir.

Nadiren insan normal immünoglobulinler, hasta daha önceki uygulamalarda herhangi bir aşırı duyarlılık göstermemiş olsa dahi, kan basıncında ani bir düşüşe ve izole vakalarda, anafilaktik şoka neden olabilir.

İnfüzyon bölgesinde şişlik, acı, kızarıklık, sertlik, lokalize sıcaklık, lokal ağrı, kaşıntı, morarma ve döküntü gibi lokal reaksiyonlar sıklıkla meydana gelebilir.

Bulaşıcı ajanlara ilişkin güvenlik bilgileri için Bölüm 4.4. bakınız.

Advers reaksiyonların tablosal özeti

Subkutan olarak uygulanan CUVITRU'nun güvenliliği primer immün yetmezliği (PID) olan 122 hastada iki prospektif, açık etiketli, kontrolsüz, çok merkezli çalışmada değerlendirilmiştir.

Lokal advers reaksiyonların (AR'ler) çoğu (% 98,8) hafif şiddetteydi. Bir hasta lokal bir AR (ağrı) nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. CUVITRU ile tedavi edilen 122 hastadan 112'si çalışmayı tamamlamıştır.

Aşağıda sunulan tablo MedDRA sistem organ sınıflandırmasına (SOC ve Tercih Edilen Terim Seviyesi) göre yapılmıştır. Advers olayların sıklığı, şu kriterler kullanılarak değerlendirilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1: CUVITRU klinik çalışmalarında Advers Reaksiyonların (ADR'lar) sıklığı

CUVITRU klinik çalışmalarında Advers Reaksiyonların (ADR'lar) sıklığı			
MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyon	Hasta başına sıklık ^a	İnfüzyon başına sıklık ^b
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Çok yaygın	Yaygın
	Baş dönmesini de içeren sersemlik hali	Yaygın	Yaygın olmayan
	Yanma hissi	Yaygın olmayan	Seyrek
	Migren	Yaygın	Seyrek
	Somnolans	Yaygın	Seyrek
Vasküler hastalıklar	Hipotansiyon	Yaygın	Seyrek
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare	Çok yaygın	Yaygın
	Bulantı	Çok yaygın	Yaygın olmayan
	Alt abdominal ağrısı	Yaygın olmayan	Seyrek
	Abdominal ağrı	Yaygın	Yaygın olmayan
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Pruritus	Yaygın	Seyrek
	Ürtiker	Yaygın	Seyrek
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Miyalji	Yaygın	Yaygın olmayan
	Lokal reaksiyon	Çok yaygın	Yaygın

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	• İnfüzyon bölgesinde eritem (Enjeksiyon bölgesinde eritem dahil)	Çok yaygın	Yaygın
	• Enjeksiyon bölgesi ağrısı (İnfüzyon bölgesi rahatsızlığı ve infüzyon bölgesi ağrısı dahil)	Çok yaygın	Yaygın
	• İnfüzyon bölgesinde şişlik	Yaygın	Yaygın olmayan
	• Enjeksiyon bölgesinde pruritus (infüzyon bölgesinde pruritus dahil)	Yaygın	Yaygın olmayan
	• İnfüzyon bölgesinde ürtiker	Yaygın	Yaygın olmayan
	• İnfüzyon bölgesinde morarma	Yaygın	Seyrek
	• İnfüzyon bölgesinde ödem	Yaygın olmayan	Seyrek
	Yorgunluk	Çok yaygın	Yaygın olmayan
	Ağrı	Yaygın	Seyrek
Araştırmalar	Pozitif Anti-GAD antikor testi	Yaygın olmayan	Seyrek
	Pozitif doğrudan Coombs testi	Yaygın olmayan	Seyrek

^a Hasta başına sıklık, CUVITRU'ya bağlı olmaksızın tüm AO'larla ilişkili hastaların sayısı kullanılarak hesaplanmaktadır.

^b İnfüzyon başına sıklık, CUVITRU'ya bağlı olmaksızın tüm AO'larla ilişkili infüzyonların sayısı kullanılarak hesaplanmaktadır.

Tablo 2: Pazarlama Sonrası Advers Reaksiyonlar (AR'ler)

Pazarlama Sonrası Advers Reaksiyonlar (AR'ler)		
MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyon	Sıklık
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar	Aseptik menenjit	Bilinmiyor

Başka bir subkuan immünoglobulin ürününün pazarlama sonrası kullanımı sırasında tanımlanmış ve bildirilmiş ek advers reaksiyonlar; paraestezi, tremor, taşikardi, dispne, laringospazm ve göğüs rahatsızlığıdır.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyondaki güvenlik profili, yetişkin bireylere benzerdi.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

CUVITRU'nun doz aşımı sonuçları bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: immün serum ve immünoglobulinler, normal insan immünoglobulini

ATC kodu: J06BA01

Etki mekanizması

İnsan normal immünoglobulini esas olarak, enfeksiyöz ajanlara karşı geniş spektrumlu antikorlar bulunan immünoglobulin G (IgG) içerir.

İnsan normal immünoglobulini, normal popülasyonda bulunan IgG antikorlarını içerir. Bu, genellikle 1000 bağıştan az olmayan plazma havuzundan hazırlanır. Doğal insan plazmasındaki ile benzer orantılı olarak immünoglobulin G alt sınıflarının bir dağılımı vardır. Bu tıbbi ürünün yeterli dozları, anormal derecede düşük immünoglobulin G seviyelerini normal seviyeye geri getirebilir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda immünoglobulinlerin etkisinde yetişkinlere kıyasla teorik veya gözlenen farklılıklar yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

CUVITRU'nun subkutan yoldan uygulanmasını takiben yaklaşık 3 gün sonra pik serum seviyeleri elde edilir.

Dağılım:

CUVITRU ile yapılan bir klinik araştırmada hastalar (n = 48), haftalık medyan 0,125 g/kg'lık dozlar aldığı anda 52 haftalık bir süre boyunca sürekli IgG çukur düzeylerine (medyan 8,26 g/l) ulaşmıştır.

CUVITRU'nun klinik araştırmasından elde edilen veriler, serum IgG çukur düzeylerinin, 0,3 ila 1 g/kg vücut ağırlığı/4 haftalık doz rejimleriyle sürdürülebileceğini göstermektedir. CUVITRU'nun farmakokinetiği, 12 yaş ve üstü 31 PID hastasında faz 3 etkililik ve güvenlilik çalışmasında değerlendirildi. Farmakokinetik sonuçlar aşağıdaki tabloda sunulmaktadır.

CUVITRU'nun Farmakokinetik Parametreleri	
Parametre	CUVITRU Medyan (% 95 GA), N=31
EAA (Eğri altındaki alan) [g*gün/l]	62,52 (57,16 ila 68,86)
EAA / (Doz/Ağırlık) [(g*gün/l)/(g/kg)]	589,49 (448,40 ila 638,81)
Görünür klirens [ml/kg/gün]	1,70 (1,57 ila 2,23)
C _{maks} [g/l]	9,80 (9,31 ila 10,62)
C _{min} [g/l]	8,04 (7,30 ila 8,99)
T _{maks} [saat]	73,92 (69,82 ila 120,08)

Haftada Bir kez, İki Haftada bir kez veya daha Sık Dozlama (haftada 2-7 kez)

CUVITRU'nun haftada iki kez veya daha sık dozajının farmakokinetik (PK) karakterizasyonu, popülasyon PK'ine dayalı modelleme ve simülasyon kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Serum IgG konsantrasyon verileri, PID olan 32 benzersiz pediatrik ve yetişkin hastadan alınan 724 örnekten oluşuyordu. PK modelleme ve simülasyonu, CUVITRU'nun iki haftada bir iki kat haftalık dozda uygulanmasının haftalık uygulama ile karşılaştırıldığında, iki haftalık bir aralık boyunca üst üste binen IgG maruziyetine yol açtığını öngörmüştür. Buna ek olarak, PK modelleme ve simülasyonu ayrıca, aynı toplam haftalık doz için haftada 2-7 kez verilen CUVITRU infüzyonlarının (sık aralıklı dozlama) da 2 haftalık bir aralık boyunca üst üste binen IgG maruziyetine yol açtığını öngörmüştür.

Biyotransformasyon:

IgG ve IgG-kompleksleri retiküloendotelial sistemin hücrelerinde parçalanır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda immünoglobulinlerin farmakokinetiğinde yetişkinlere kıyasla teorik veya gözlenen farklılıklar yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

İmmünoglobulinler, insan vücudunun normal bileşenleridir.

İmmünoglobulinler için klinik olmayan veriler, konvansiyonel güvenlik farmakolojisi ve toksisite çalışmalarına dayanarak insanlar için özel bir risk ortaya koymaz. CUVITRU, hayvanlara subkutan olarak verildiğinde lokal olarak iyi tolere edilmiştir. Hayvanlarda tekrarlanan doz toksisitesi ve üreme toksisitesi çalışmaları, heterolog proteinlere karşı antikor gelişiminin uyarılması ve antikor gelişimiyle müdahalesi nedeniyle yapılamaz.

CUVITRU'nun karsinogenik potansiyelini veya fertilite üzerindeki etkisini değerlendirmek için uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır. %10'luk İmmünoglobulin için bir *in vitro* mutajenite testi yapılmış ve gözlemlenen mutajenite kanıtı bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Glisin

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

CUVITRU'nun diğer tıbbi ürünlerle uygulanması önerilmemektedir.

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

CUVITRU seyreltilmemelidir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

Açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Ürünü dondurmayınız.

Işıktan korumak için flakonu karton kutusunda saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bromobutil tıpalı Tip I cam flakonda 20 mL çözelti.

Her bir ambalaj 1 flakon içermektedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Ürünün buzdolabında saklanması durumunda, açılmamış flakonlar kullanımdan önce en az 90 dakika boyunca oda sıcaklığında bırakılmalı ve uygulama sırasında oda sıcaklığında tutulmalıdır. Mikrodalga fırınlar dahil ısıtma cihazları kullanmayınız.

Bulanık veya birikintili çözeltiler kullanılmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Ltd. Şti.

Adres: River Plaza Büyükdere Cad. Bahar Sok. No:13 Kat:24

34394 Levent, Şişli – İstanbul, Türkiye

8. RUHSAT NUMARASI

2021/60

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.03.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ