

## FICHA TÉCNICA

### ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cuvitru 200 mg/ml, solución para inyección subcutánea.

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Inmunoglobulina humana normal (IgSC)

Un ml contiene:

Inmunoglobulina humana normal .....200 mg  
(pureza de, al menos, 98% de IgG)

Cada vial de 5 ml contiene: 1 g de inmunoglobulina humana normal

Cada vial de 10 ml contiene: 2 g de inmunoglobulina humana normal

Cada vial de 20 ml contiene: 4 g de inmunoglobulina humana normal

Cada vial de 40 ml contiene: 8 g de inmunoglobulina humana normal

Cada vial de 50 ml contiene: 10 g de inmunoglobulina humana normal

Distribución de las subclases de IgG (valores aproximados):

IgG1  $\geq 56,9\%$

IgG2  $\geq 26,6\%$

IgG3  $\geq 3,4\%$

IgG4  $\geq 1,7\%$

El contenido máximo de IgA es de 280 microgramos/ml.

Producido a partir de plasma de donantes humanos.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es transparente e incolora, amarillo pálido o marrón claro.

pH de 4,6 a 5,1 (medido por dilución al 1% en solución salina).

#### 4. DATOS CLÍNICOS

##### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Indicaciones para la administración por vía subcutánea (IgSC).

Terapia de sustitución en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años) con:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con la producción de anticuerpos alterada (ver sección 4.4).
- Inmunodeficiencias secundarias (IDS) en pacientes que padecen infecciones graves o recurrentes, tratamiento antibiótico ineficaz y deficiencia de anticuerpos específicos demostrada (PSAF, por sus siglas en inglés)\* o un nivel de IgG sérico de <4 g/l.

\*PSAF = incapacidad de, como mínimo, duplicar el título de anticuerpos IgG con las vacunas antineumocócica polisacárida y con antígeno polipéptido.

#### **4.2. Posología y forma de administración**

La terapia de sustitución debe ser iniciada y monitorizada bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

##### Posología

La dosis y la pauta posológica dependen de la indicación.

El producto debe administrarse por vía subcutánea.

En la terapia de sustitución puede que sea necesario individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de la farmacocinética y de la respuesta clínica. Es posible que la dosis basada en el peso corporal requiera un ajuste en pacientes con bajo peso o sobrepeso. Las siguientes pautas posológicas se ofrecen como guía.

##### *Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria (como se definen en la sección 4.1)*

La pauta posológica debe conseguir un nivel valle de IgG (medido antes de la siguiente infusión) por lo menos de 5 a 6 g/l infusión y debe tratar de estar dentro del intervalo de referencia de la IgG sérica correspondiente a la edad. Puede ser necesaria una dosis de carga de, por lo menos, 0,2 a 0,5 g/kg (1 a 2,5 ml/kg) de peso corporal. Puede ser necesario dividir esta dosis en varios días, con una dosis diaria máxima de 0,1 a 0,15 g/kg. Después de haber alcanzado el nivel estacionario de IgG, se administran dosis de mantenimiento a intervalos repetidos para alcanzar una dosis mensual acumulada del orden de 0,3 a 1,0 g/kg (ver sección 5.2 para más información). Puede ser necesario administrar cada dosis única en diferentes lugares de administración.

Los niveles valle se deben medir y valorar junto con la incidencia de la infección. Para reducir la frecuencia de infecciones puede que sea necesario aumentar la dosis y alcanzar unos niveles valle más elevados.

##### *Terapia de sustitución en inmunodeficiencias secundarias (como se definen en la sección 4.1)*

La dosis recomendada administrada a intervalos repetidos es alcanzar una dosis mensual acumulada del orden de 0,2 a 0,4 g/kg. Puede ser necesario administrar cada dosis única en diferentes lugares de administración.

Se deben medir y valorar los niveles mínimos de IgG junto con la incidencia de la infección. La dosis se debe ajustar según sea necesario para conseguir una protección óptima frente a las infecciones; en pacientes con infección persistente puede ser necesario aumentar la dosis; si el paciente permanece sin infección puede considerarse una reducción de la dosis.

### *Población pediátrica*

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente de la de los adultos, ya que la posología para cada indicación se calcula según el peso corporal y se ajusta a los resultados clínicos de las indicaciones mencionadas anteriormente.

No se ha realizado ningún ensayo clínico con Cuvitru en niños de edades comprendidas entre 0 y < 2 años; sin embargo, la experiencia con inmunoglobulinas sugiere que no se debe esperar efectos perjudiciales durante el tratamiento con Cuvitru de los niños de 0 a < 2 años.

### Forma de administración

Únicamente para uso por vía subcutánea.

Cuvitru debe examinarse visualmente para comprobar que no contiene partículas y que no ha cambiado de color. No utilice la solución si observa que contiene partículas o cambio de color.

La infusión se debe iniciar inmediatamente después de introducir Cuvitru en la jeringa. Se preve que la administración dure hasta dos horas. Si no es posible realizar la administración en menos de dos horas debido a la dosis necesaria o a la velocidad de administración de Cuvitru, la dosis necesaria se dividirá y se administrará en distintos lugares de infusión. Si Cuvitru permanece en jeringas siliconizadas durante más de dos horas, se pueden formar partículas visibles. Ver los detalles en la sección 4.4.

Cuvitru no se debe diluir.

La infusión subcutánea para el tratamiento en el domicilio debe ser iniciada y supervisada por un médico con experiencia en la formación de pacientes para el tratamiento en el domicilio. Se pueden utilizar bombas de infusión o la administración manual con una jeringuilla adecuada para la administración de inmunoglobulinas por vía subcutánea. Se formará al paciente o al cuidador en el uso de una bomba de infusión continua (administración asistida mediante dispositivo) o una jeringuilla (administración manual), en las técnicas de infusión, en el mantenimiento de un diario de tratamiento, en el reconocimiento de posibles reacciones adversas graves y en las medidas que hay que adoptar si estas se producen, ver sección 4.4.

Cuvitru se puede inyectar en lugares como el abdomen, el muslo, la parte alta del brazo y la parte lateral de la cadera.

El ajuste de la velocidad y del volumen en el lugar de infusión se basa en la tolerabilidad del paciente.

### Velocidad de infusión

Cuvitru se puede infundir utilizando:

- un dispositivo de infusión, o
- mediante administración manual utilizando una jeringuilla.

La velocidad de infusión inicial recomendada depende de las necesidades individuales del paciente. Se puede considerar un aumento de la velocidad de infusión en infusiones sucesivas a discreción del paciente y según el criterio de los profesionales sanitarios.

### *Infusión asistida mediante dispositivo:*

Se recomienda utilizar una velocidad inicial de administración de 10 ml/h por lugar de infusión. Si se tolera bien (ver sección 4.4), la velocidad de administración puede aumentarse a intervalos de, al menos, 10 minutos, hasta un máximo de 20 ml/h por lugar de infusión, para las dos primeras infusiones. En las infusiones posteriores, la velocidad de infusión puede aumentarse según la tolerancia. Se puede utilizar más de una bomba simultáneamente. La cantidad de producto infundido depende del lugar de infusión. En lactantes y niños, el lugar de infusión se puede cambiar cada 5 a 15 ml. En los adultos, las dosis superiores a 30 ml se pueden dividir según la preferencia del paciente. No hay límite en cuanto a la cantidad de lugares de infusión.

### *Infusión mediante administración manual:*

Cuvitru se puede administrar utilizando una jeringuilla en un único lugar de infusión. Si se requiere la administración en lugares adicionales, se debe utilizar una aguja de inyección estéril nueva.

La velocidad máxima de infusión propuesta es de aproximadamente 1-2 ml por minuto. La velocidad de administración se debe ajustar a la tolerancia local de cada paciente, que puede depender del lugar de cada infusión subcutánea y de la cantidad de tejido subcutáneo de cada paciente en ese lugar.

La cantidad de producto infundido en un lugar concreto varía. En lactantes y niños, el lugar de infusión puede cambiarse cada 5-15 ml. En adultos, las dosis superiores a 30 ml se pueden dividir según las preferencias del paciente.

## **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4).

Déficit grave de IgA y antecedentes de hipersensibilidad al tratamiento con inmunoglobulinas humanas.

Cuvitru no debe administrarse por vía intravascular ni intramuscular.

## **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Si Cuvitru se administra accidentalmente en un vaso sanguíneo, los pacientes podrían sufrir un shock.

La velocidad de infusión recomendada y las instrucciones de administración indicadas en la sección 4.2 deben respetarse cuidadosamente. Los pacientes se deben monitorizar y observar cuidadosamente respecto a cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión. Si el producto permanece en una jeringa siliconizada durante más de dos horas, se pueden formar partículas visibles.

Ciertas reacciones adversas pueden producirse de forma más frecuente en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en raras ocasiones, cuando se cambia de producto de inmunoglobulina humana normal o cuando ha transcurrido un largo periodo desde la infusión anterior.

Las posibles complicaciones se pueden evitar asegurándose de:

- inicialmente inyectar el producto lentamente (ver sección 4.2)
- se realiza un seguimiento cuidadoso de los pacientes para detectar si muestran algún síntoma durante el periodo de infusión. Concretamente, en pacientes a los que no se ha administrado previamente inmunoglobulina humana normal, en pacientes que han cambiado de otro producto alternativo o en pacientes para los que ha transcurrido un largo periodo desde la infusión anterior, se debe realizar un seguimiento de la primera infusión durante la primera hora desde su administración para detectar posibles signos adversos.

Los demás pacientes deben permanecer en observación durante un mínimo de 20 minutos después de la administración.

En caso de que se produzcan reacciones adversas, se debe reducir la velocidad de administración o detener la infusión. La sospecha de reacciones de hipersensibilidad grave o de tipo anafiláctico exige la suspensión inmediata de la inyección. El tratamiento adecuado depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

En caso de shock, deberá emplearse el tratamiento médico estándar.

Se puede producir un aumento del número y la gravedad de los acontecimientos adversos cuando los pacientes comienzan la administración manual. En consecuencia, los pacientes considerados para la administración manual deben estar estables médicamente y adecuadamente formados en el reconocimiento y las medidas a adoptar en caso de reacciones adversas graves.

### Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdadera son raras. Pueden producirse específicamente en pacientes con anticuerpos anti IgA, que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti IgA cuya única opción sea el tratamiento con productos con IgG solo deben tratarse con Cuvitru si se les somete a un seguimiento médico exhaustivo. Cuvitru contiene cantidades traza de IgA (no más de 280 microgramos/ml).

Raramente, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron tratamientos anteriores con inmunoglobulina humana normal.

### Tromboembolia

La aparición de eventos tromboembólicos como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda se han asociado con el uso de inmunoglobulinas. Se debe tener precaución en los pacientes con factores de riesgo preexistentes de eventos tromboticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o episodios tromboticos, pacientes con trastornos trombofílicos congénicos o adquiridos, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre). Se debe informar a los pacientes sobre los primeros síntomas de acontecimientos tromboembólicos, que incluyen dificultad para respirar, dolor e inflamación de una extremidad, déficits neurológicos focales y dolor torácico, y se les debe aconsejar que contacten inmediatamente con su médico si estos síntomas aparecieran.

Se debe asegurar una hidratación adecuada en los pacientes antes de la administración. Se debe realizar un seguimiento para detectar los signos y síntomas de trombosis y evaluar la viscosidad de la sangre de los pacientes con riesgo de hiperviscosidad.

### Complicaciones renales

Se han notificado reacciones adversas renales graves en pacientes que recibieron terapia con inmunoglobulinas, especialmente con aquellos productos que contienen sacarosa (Cuvitru no contiene sacarosa). Estas incluyen insuficiencia renal aguda, necrosis tubular aguda, nefropatía tubular proximal y nefrosis osmótica. Los factores que aumentan el riesgo de estas complicaciones son, entre otros, insuficiencia renal previa, diabetes mellitus, hipovolemia, terapia concomitante con medicamentos nefrotóxicos, edad superior a 65 años, sepsis, hiperviscosidad y paraproteinemia.

### Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica (SMA) asociados al tratamiento con inmunoglobulinas, incluido Cuvitru (ver sección 4.8 Reacciones adversas-Postcomercialización). El SMA puede ocurrir con más frecuencia en las pacientes de sexo femenino.

La interrupción del tratamiento con Ig puede provocar la remisión del SMA en el plazo de varios días sin secuelas. Los síntomas suelen comenzar desde varias horas hasta 2 días después del tratamiento con Ig. Los estudios de líquido cefalorraquídeo suelen ser positivos en pleocitosis con varios miles de células por mm<sup>3</sup>, principalmente de la serie granulocítica, y mostrar niveles altos de proteínas de hasta varios centenares de mg/dl.

Se debe informar a los pacientes de los primeros síntomas, que incluyen cefalea intensa, contractura de la nuca, adormecimiento, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos.

### Hemólisis

Cuvitru contiene anticuerpos de grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento *in vivo* de glóbulos rojos con inmunoglobulina. Esto puede causar un resultado positivo de la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba de Coombs) y, en raras ocasiones, hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica después del tratamiento con Ig debido a un aumento del secuestro de glóbulos rojos. Se ha descrito la anemia hemolítica aguda, compatible con hemólisis intravascular.

### Interferencia con pruebas serológicas

Después de la inyección de inmunoglobulinas, el aumento transitorio de varios de los anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede provocar la aparición de falsos positivos en las pruebas serológicas, por ejemplo, de hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos eritrocitarios (por ejemplo, A, B, D) puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos de glóbulos rojos, por ejemplo, la prueba directa de antiglobulina (DAT, prueba de Coombs).

La administración de Cuvitru puede provocar resultados falsos positivos en las pruebas que dependen de la detección de  $\beta$ -D-glucanos para el diagnóstico de infecciones por hongos. Dichos resultados pueden persistir durante las semanas siguientes a la infusión del medicamento.

## Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, el análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para inactivar/eliminar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede descartar totalmente. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida u otros tipos de infecciones.

Estas medidas se consideran eficaces para los virus envueltos, como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) y para los virus no envueltos, como el de la hepatitis A (VHA) y parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante en la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente que, cada vez que se administre Cuvitru, se deje constancia del nombre del medicamento y del número de lote administrado, para poder mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del medicamento administrado.

## Población pediátrica

Las advertencias y precauciones incluidas aplican tanto a los adultos como a los niños.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Vacunas de virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede alterar la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados, como sarampión, rubéola, paperas y varicela, durante un periodo de, al menos 6 semanas y hasta 3 meses. Tras la administración de Cuvitru, debe pasar un intervalo de 3 meses antes de vacunar con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta interacción puede llegar hasta 1 año. Por tanto, a los pacientes vacunados frente al sarampión se les debe comprobar el estado de los anticuerpos.

#### Población pediátrica

Las interacciones mencionadas aplican tanto a los adultos como a los niños.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Los médicos deben sopesar el posible riesgo y prescribir Cuvitru sólo si es claramente necesario.

#### Embarazo

La seguridad del uso de este medicamento durante el embarazo en el ser humano no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha demostrado que los medicamentos con inmunoglobulinas atraviesan la placenta, de manera más intensa durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se prevén efectos perjudiciales durante el embarazo, ni en el feto y ni en el recién nacido.

## Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que acceden al organismo a través de las mucosas.

## Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no es de esperar que se produzcan efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse alterada a causa de algunas reacciones adversas asociadas a Cuvitru. Los pacientes que experimenten reacciones adversas durante el tratamiento deberán esperar a que se resuelvan antes de conducir o de utilizar máquinas.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Pueden producirse ocasionalmente reacciones adversas como escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión arterial baja y dolor moderado de la parte baja de la espalda.

Raramente la inmunoglobulina humana normal puede provocar una bajada repentina de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no mostraron hipersensibilidad en administraciones anteriores.

Pueden producirse frecuentemente reacciones locales en el lugar de infusión como: inflamación, dolor, enrojecimiento, induración, calor local, dolor local, picor, cardenales y erupción cutánea.

Para información sobre la seguridad relativa a los agentes transmisibles, ver sección 4.4.

#### Tabla de reacciones adversas

Se ha evaluado la seguridad de Cuvitru administrado por vía subcutánea en dos estudios prospectivos, abiertos, no controlados y multicéntricos, en 122 pacientes con inmunodeficiencia primaria.

La mayoría (98,8%) de las reacciones adversas fueron leves. Un paciente interrumpió el tratamiento a causa de una reacción adversa local (dolor). 112 de 122 pacientes tratados con Cuvitru finalizaron un estudio.

La tabla que figura a continuación sigue la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC y nivel del término preferente). Las frecuencias se han evaluado mediante los siguientes criterios: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raras ( $< 1/10,000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.



Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas en estudios clínicos con Cuvitru

<b>Frecuencia de las reacciones adversas en los estudios clínicos con CUVITRU</b>			
<b>Clasificación de órganos del sistema (SOC) del MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia por paciente<sup>a</sup></b>	<b>Frecuencia por infusión<sup>b</sup></b>
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	Cefalea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Mareo	Frecuentes	Poco frecuentes
	Sensación de ardor	Poco frecuentes	Raros
	Migraña	Frecuentes	Raros
	Somnolencia	Frecuentes	Raros
TRASTORNOS VASCULARES	Hipotensión	Frecuentes	Raros
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Poco frecuentes
	Dolor en la zona inferior del abdomen	Poco frecuentes	Raros
	Dolor abdominal	Frecuentes	Poco frecuentes
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO	Prurito	Frecuentes	Raros
	Urticaria	Frecuentes	Raros
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	Mialgia	Frecuentes	Poco frecuentes
TRASTORNOS GENERALES Y	Reacción local	Muy frecuentes	Frecuentes

<b>Frecuencia de las reacciones adversas en los estudios clínicos con CUVITRU</b>			
<b>Clasificación de órganos del sistema (SOC) del MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia por paciente<sup>a</sup></b>	<b>Frecuencia por infusión<sup>b</sup></b>
	• Eritema en la zona de infusión (incluye eritema en la zona de inyección)	Muy frecuentes	Frecuentes
	• Dolor en la zona de inyección (incluye molestia en la zona de infusión y dolor en la zona de infusión)	Muy frecuentes	Frecuentes
	• Hinchazón en la zona de infusión	Frecuentes	Poco frecuentes
	• Prurito en el lugar de infusión (incluye prurito en el lugar de infusión)	Frecuentes	Poco frecuentes
	• Urticaria en el lugar de infusión	Frecuentes	Poco frecuentes
	• Cardenales en la zona de infusión	Frecuentes	Raros
	• Edema en la zona de infusión	Poco frecuentes	Raros
	Fatiga	Muy frecuentes	Poco frecuentes
	Dolor	Frecuentes	Raros
<b>EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS</b>	Anticuerpos anti-GAD positivos	Poco frecuentes	Raros
	Prueba directa de Coombs positiva	Poco frecuentes	Raros

<sup>a</sup> Se calcula la frecuencia por paciente con el número de pacientes asociados a todas las reacciones adversas, independientemente de la relación con Cuvitru.

<sup>b</sup> Se calcula la frecuencia por infusión con el número de infusiones asociadas a todas las reacciones adversas, independientemente de la relación con Cuvitru.

Tabla 1: Reacciones Adversas Postcomercialización

<b>Reacciones Adversas Postcomercialización</b>		
<b>Clasificación de órganos del sistema (SOC) del MedDRA</b>	<b>Reacción Adversa</b>	<b>Frecuencia</b>
Infecciones e infestaciones	Meningitis aséptica	No conocida

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han identificado y se han notificado durante el uso poscomercialización de otro medicamento de inmunoglobulina subcutánea: parestesia, temblor, taquicardia, disnea, laringoespasma y malestar torácico.

#### Población pediátrica

El perfil de seguridad en la población pediátrica fue similar al de los pacientes adultos.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sitio web del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

## **4.9. Sobredosis**

Las consecuencias de una sobredosis se desconocen.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: sueros inmunes e inmunoglobulinas: inmunoglobulinas humanas normales para administración extravascular, código ATC: J06BA01.

#### Mecanismo de acción

La inmunoglobulina humana normal contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un amplio espectro de anticuerpos frente a los agentes infecciosos.

La inmunoglobulina humana normal contiene anticuerpos IgG presentes en la población normal. Suele prepararse a partir de mezclas de plasma humano de no menos de 1.000 donaciones. Tiene una distribución de subclases de inmunoglobulina G estrechamente proporcional a la del plasma humano nativo. Las dosis adecuadas de este medicamento pueden restablecer las concentraciones anormalmente bajas de inmunoglobulina G a los valores normales.

#### Población pediátrica

No hay diferencias teóricas ni observadas en la acción de las inmunoglobulinas en los niños, en comparación con los adultos.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Tras la administración subcutánea de Cuvitru, se obtuvieron los niveles pico en suero después de aproximadamente 3 días.

En un ensayo clínico con Cuvitru (n = 48) los pacientes alcanzaron niveles valle sostenidos de IgG (mediana de 8,26 g/l) durante un período de 52 semanas cuando recibían medianas de dosis semanales de 0,125 g/kg.

Los datos de los ensayos clínicos de Cuvitru mostraron que las concentraciones séricas mínimas de IgG se pueden mantener con pautas de dosificación de 0,3 a 1,0 g/kg de peso corporal cada 4 semanas. La farmacocinética de Cuvitru se evaluó en el estudio de eficacia y seguridad de fase 3, en 31 pacientes con IDP de 12 años o más. Los resultados farmacocinéticos se presentan en la tabla siguiente.

<b>Parámetros farmacocinéticos de Cuvitru</b>	
<b>Parámetro</b>	<b>Cuvitru Mediana (IC 95%), N = 31</b>

<b>Parámetros farmacocinéticos de Cuvitru</b>	
<b>Parámetro</b>	<b>Cuvitru Mediana (IC 95%), N = 31</b>
AUC [g*días/l]	62,52 (57,16 a 68,86)
AUC / (dosis/peso [(g*días/l)/(g/kg)]	589,49 (448,40 a 638,81)
Eliminación aparente [ml/kg/día]	1,70 (1,57 a 2,23)
C <sub>máx</sub> [g/l]	9,80 (9,31 a 10,62)
C <sub>mín</sub> [g/l]	8,04 (7,30 a 8,99)
T <sub>máx</sub> [horas]	73,92 (69,82 a 120,08)

La IgG y los complejos de IgG se degradan en las células del sistema reticuloendotelial.

#### Una vez a la semana, cada dos semanas o dosificación más frecuente (2-7 veces por semana)

La caracterización farmacocinética (PK) de la dosificación de Cuvitru se realizó con dosis bisemanales o más frecuentes utilizando un modelo y simulación poblacional basados en la farmacocinética. Los datos de la concentración sérica de IgG consistieron en 724 muestras de 32 únicos pacientes pediátricos y adultos con IDP. En comparación con la administración semanal, el modelo y simulación basados en la farmacocinética predijeron que la administración de Cuvitru cada dos semanas, a una dosis doble de la semanal, provoca una superposición de la exposición a las IgG durante todo un intervalo de 2 semanas. Además, el modelo y simulación basados en la farmacocinética predijeron que, para la misma dosis semanal total, las infusiones de Cuvitru administradas de 2 a 7 veces por semana (dosificación frecuente) provoca también una superposición de la exposición a las IgG durante todo un intervalo de 2 semanas.

#### Población pediátrica

No hay diferencias teóricas ni observadas en la farmacocinética de las inmunoglobulinas en los niños, en comparación con los adultos.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Las inmunoglobulinas son componentes normales del cuerpo humano.

Los datos preclínicos de las inmunoglobulinas no muestran un riesgo especial en humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicidad. Cuvitru fue bien tolerado localmente cuando se administró mediante infusión subcutánea a animales. Los estudios de toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción en animales no se pueden realizar debido a la inducción y a la interferencia a desarrollar anticuerpos a proteínas heterólogas.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinógeno de Cuvitru ni estudios sobre su efecto en la fertilidad. Se efectuó una prueba de mutagenicidad in vitro para la IGI al 10% y no se observaron pruebas de mutagenicidad

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Glicina

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

No se recomienda la administración de Cuvitru con otros medicamentos.

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.  
Cuvitru no se debe diluir.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años

Una vez abierto, usar inmediatamente.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

No congelar el producto.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

5, 10, 20, 40 o 50 ml de solución en un vial (de vidrio de tipo I) con un tapón (caucho de bromobutilo).

Tamaño del envase:

1, 10 o 20 vial(es) con 1 g de inmunoglobulina humana normal en 5 ml de solución inyectable

1, 10, 20 o 30 vial(es) con 2 g de inmunoglobulina humana normal en 10 ml de solución inyectable

1, 10, 20 o 30 vial(es) con 4 g de inmunoglobulina humana normal en 20 ml de solución inyectable

1, 5, 10 o 20 vial(es) con 8 g de inmunoglobulina humana normal en 40 ml de solución inyectable

1 vial con 10 g de inmunoglobulina humana normal en 50 ml de solución inyectable

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

En caso de que el producto se conserve en una nevera, los viales sin abrir se deben colocar a temperatura ambiente durante 90 minutos como mínimo antes de su uso y deben mantenerse a temperatura ambiente durante la administración. No usar aparatos para calentar, incluyendo hornos microondas.

No se deben utilizar las soluciones que estén turbias o que contengan partículas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Baxalta Innovations GmbH

Industriestrasse 67

1221 Viena

Austria

E-mail: medinfoEMEA@takeda.com

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

81066

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Diciembre 2017/ Julio 2021

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2024