

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cuvitru 200 mg/ml soluzione per iniezione sottocutanea

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Immunoglobulina umana normale (SCIg)

Un ml contiene:

Immunoglobulina umana normale .....200 mg  
(IgG pura almeno al 98%)

Un flaconcino da 5 ml contiene: 1 g di immunoglobulina umana normale  
Un flaconcino da 10 ml contiene: 2 g di immunoglobulina umana normale  
Un flaconcino da 20 ml contiene: 4 g di immunoglobulina umana normale  
Un flaconcino da 40 ml contiene: 8 g di immunoglobulina umana normale  
Un flaconcino da 50 ml contiene: 10 g di immunoglobulina umana normale

Distribuzione delle sottoclassi di IgG (valori approssimativi):

IgG1  $\geq$  56,9%

IgG2  $\geq$  26,6%

IgG3  $\geq$  3,4%

IgG4  $\geq$  1,7%

Il contenuto massimo di IgA è di 280 microgrammi/ml.

Prodotta dal plasma di donatori umani.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

La soluzione è chiara e incolore, giallo pallido o marrone chiaro.

pH di 4,6-5,1 (misurato diluendo all'1% in soluzione salina)

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Indicazioni per la somministrazione sottocutanea (SCIg)

Terapia sostitutiva in pazienti adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) in:

- Sindromi da immunodeficienza primaria con compromissione della produzione di anticorpi (vedere paragrafo 4.4).
- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica (LLC), ove gli antibiotici per uso profilattico abbiano fallito o siano controindicati.

- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo (MM).
- Ipogammaglobulinemia in pazienti prima e dopo allotrapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation).

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia sostitutiva deve essere iniziata e monitorata sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della immunodeficienza.

##### Posologia

La dose e lo schema posologico dipendono dall'indicazione.

##### *Terapia sostitutiva*

Il prodotto deve essere somministrato per via sottocutanea.

Nella terapia sostitutiva può essere necessario personalizzare la dose per ciascun paziente in funzione della risposta farmacocinetica e clinica. I seguenti schemi posologici vengono indicati come linea guida.

Lo schema posologico deve raggiungere un livello minimo di IgG (misurato prima dell'infusione successiva) di almeno 5 o 6 g/l e mirare a rimanere entro l'intervallo di riferimento dell'IgG sierica per l'età. Può essere necessaria una dose di carico di almeno 0,2-0,5 g/kg (1-2,5 ml/kg) di peso corporeo. Tale dose può dover essere frazionata nell'arco di diversi giorni, con una dose massima giornaliera di 0,1-0,15 g/kg. Una volta ottenuti livelli di IgG allo stato stazionario, le dosi di mantenimento vengono somministrate a intervalli ripetuti per raggiungere una dose mensile cumulativa di 0,3-1,0 g/kg (per i dettagli, vedere il paragrafo 5.2). Può essere necessario iniettare ogni singola dose in sedi anatomiche differenti.

I livelli minimi devono essere misurati e valutati insieme all'incidenza di infezioni. Per ridurre il tasso di infezioni può essere necessario aumentare il dosaggio e mirare a livelli minimi più elevati.

##### *Popolazione pediatrica*

La posologia nei bambini e negli adolescenti (0-18 anni) non differisce da quella negli adulti dal momento che la posologia per ogni indicazione viene fornita in base al peso corporeo e corretta tenendo conto dell'esito clinico delle suddette indicazioni.

Non sono state condotte sperimentazioni cliniche con Cuvitru in bambini di età compresa tra 0 e 2 anni (non compiuti), ma l'esperienza con le immunoglobuline indica che non ci si devono attendere effetti dannosi dal trattamento di bambini di età compresa tra 0 e 2 anni (non compiuti) con Cuvitru.

##### Modo di somministrazione

Solo per uso sottocutaneo.

Cuvitru deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione, allo scopo di rilevare la presenza di eventuale particolato e di alterazione del colore. Non utilizzare in presenza di particolato e/o di alterazione del colore.

L'infusione deve essere iniziata immediatamente dopo il trasferimento di Cuvitru nella siringa. Si prevede che la somministrazione duri un massimo di due ore. Se a causa della dose necessaria o della velocità di somministrazione di Cuvitru non fosse possibile una somministrazione più breve di due ore, la dose necessaria dovrà essere suddivisa e somministrata in sedi di infusione diverse. Se Cuvitru rimane nelle siringhe rivestite di silicone per più di due ore, possono formarsi particelle visibili. Vedere paragrafo 4.4 per ulteriori informazioni.

Cuvitru non deve essere diluito.

L'infusione sottocutanea per il trattamento domiciliare deve essere iniziata e monitorata da un medico esperto nell'addestramento dei pazienti al trattamento domiciliare. È possibile utilizzare pompe da infusione o somministrazione manuale mediante una siringa adatta alla somministrazione sottocutanea delle immunoglobuline. Al paziente o alla persona che presta le cure dovrà essere insegnato come usare la siringa temporizzata (infusione assistita da dispositivo) o una siringa (somministrazione manuale), le tecniche di infusione, il mantenimento di un diario del trattamento, il riconoscimento di gravi reazioni avverse e le misure da intraprendere nel caso in cui queste si verificano, vedere paragrafo 4.4.

Cuvitru può essere iniettato in sedi quali l'addome, la coscia, la parte superiore del braccio e la parte laterale dell'anca.

La regolazione della velocità di infusione e del volume di infusione per ogni sede si effettua in base alla tollerabilità del soggetto.

#### Velocità di infusione

L'infusione di Cuvitru può essere realizzata in due modi:

- con un dispositivo per infusione oppure
- mediante somministrazione manuale con una siringa.

La velocità di infusione iniziale raccomandata dipende dalle esigenze del singolo paziente. Un aumento della velocità di infusione nelle infusioni successive può essere preso in considerazione a discrezione del paziente e in base al giudizio degli operatori sanitari.

#### *Infusione mediante dispositivo:*

Si raccomanda di usare una velocità iniziale di somministrazione di 10 ml/h/sede di infusione. Se ben tollerata (vedere paragrafo 4.4), la velocità di somministrazione può essere aumentata a intervalli di almeno 10 minuti fino a un massimo di 20 ml/h/sito per le due infusioni iniziali. Per le infusioni successive, la velocità di infusione può essere aumentata in base alla tollerabilità.

È possibile utilizzare più di una pompa simultaneamente. La quantità di prodotto infusa dipende dalla sede. Nella prima infanzia e nei bambini si può cambiare sede di infusione ogni 5-15 ml. Negli adulti, in base alle preferenze del paziente, si possono frazionare le dosi superiori a 30 ml. Non c'è limite al numero di sedi di infusione.

#### *Infusione mediante somministrazione manuale:*

Cuvitru può essere somministrato mediante una siringa in un'unica sede di infusione. Se è necessaria la somministrazione in ulteriori sedi, deve essere utilizzato un nuovo ago sterile per iniezione.

La velocità di infusione massima proposta è di circa 1-2 ml al minuto.

La velocità di somministrazione deve essere adattata alla tolleranza locale di ciascun paziente, che può dipendere dalla sede di ciascuna iniezione sottocutanea nonché dalla quantità di tessuto sottocutaneo del singolo paziente in quella sede.

La quantità di prodotto infusa in una specifica sede è variabile. Nella prima infanzia e nei bambini, si può cambiare sito di infusione ogni 5-15 ml. Negli adulti, in base alle preferenze del paziente, si possono frazionare le dosi superiori a 30 ml.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.4).

Grave deficit di IgA e anamnesi di ipersensibilità al trattamento con immunoglobuline umane.

Cuvitru non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Se si somministra accidentalmente Cuvitru all'interno di un vaso sanguigno i pazienti possono manifestare uno shock.

È necessario seguire rigorosamente la velocità di infusione raccomandata e le istruzioni di somministrazione indicate al paragrafo 4.2. I pazienti devono essere monitorati attentamente e osservati con cura alla ricerca di eventuali sintomi per tutta la durata dell'infusione. Se il prodotto rimane in una siringa rivestita di silicone per più di due ore, possono formarsi particelle visibili.

Determinate reazioni avverse possono verificarsi con maggiore frequenza nei pazienti trattati per la prima volta con immunoglobulina umana normale o, in casi rari, quando l'immunoglobulina umana normale viene cambiata o quando è trascorso un lungo intervallo di tempo dall'infusione precedente.

Le potenziali complicazioni spesso possono essere evitate:

- Infondendo inizialmente il prodotto lentamente (vedere paragrafo 4.2).
- Assicurandosi che i pazienti siano sottoposti ad attento monitoraggio di qualsiasi sintomo per l'intera durata dell'infusione. In particolare, i pazienti mai trattati prima con l'immunoglobulina umana normale, i pazienti che sono passati da un prodotto alternativo a base di immunoglobulina o per i quali vi sia stato un lungo intervallo di tempo dalla infusione precedente devono essere monitorati durante la prima infusione e per la prima ora dopo la prima infusione, per poter rilevare potenziali segni avversi.

Tutti gli altri pazienti devono essere posti in osservazione per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

In caso di reazioni avverse si deve ridurre la velocità di somministrazione o interrompere l'infusione. Il sospetto di grave ipersensibilità o di reazioni di tipo anafilattico richiede l'immediata interruzione dell'iniezione. Il trattamento richiesto dipende dalla natura e dalla gravità della reazione avversa. In caso di shock deve essere effettuato il trattamento medico standard per lo shock.

Quando i pazienti iniziano la somministrazione manuale, si può verificare un aumento del numero e della gravità degli eventi avversi. Di conseguenza, i pazienti candidati alla somministrazione manuale devono essere stabili dal punto di vista medico nonché adeguatamente addestrati al riconoscimento delle reazioni avverse gravi e alle misure da intraprendere nel caso in cui queste si verifichino.

##### Ipersensibilità

Le vere reazioni allergiche sono rare. Possono verificarsi in particolare in pazienti con anticorpi anti IgA che devono essere trattati con particolare cautela. I pazienti con anticorpi anti IgA, nei quali il trattamento con prodotti a base di IgG sottocutanee rimane l'unica opzione, devono essere trattati con Cuvitru solo sotto stretta supervisione del medico. Cuvitru contiene tracce di IgA (non più di 280 microgrammi/ml).

Raramente, l'immunoglobulina umana normale può causare una riduzione della pressione arteriosa con reazione anafilattica, anche in pazienti che avevano tollerato un trattamento precedente con immunoglobulina umana normale.

## Tromboembolia

Eventi tromboembolici arteriosi e venosi inclusi infarto miocardico, ictus, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare sono stati associati all'uso di immunoglobuline. È necessario procedere con cautela nei pazienti con fattori di rischio preesistenti per gli eventi trombotici (quali età avanzata, ipertensione, diabete mellito e anamnesi di malattia vascolare o episodi trombotici, pazienti con disturbi trombofilici acquisiti o ereditari, pazienti con periodi prolungati di immobilizzazione, pazienti gravemente ipovolemici, pazienti affetti da malattie che aumentano la viscosità del sangue). I pazienti devono essere informati riguardo ai primi sintomi degli eventi tromboembolici, compresi dispnea, dolore e tumefazione di un arto, deficit neurologico focale e dolore toracico, e devono essere avvisati di contattare il medico immediatamente dopo l'esordio dei sintomi.

Prima della somministrazione assicurare una adeguata idratazione dei pazienti. Effettuare il monitoraggio dei segni e dei sintomi della trombosi e valutare la viscosità del sangue nei pazienti a rischio di iperviscosità.

## Complicazioni renali

Sono state segnalate reazioni avverse renali gravi in pazienti sottoposti a trattamento con immunoglobuline, soprattutto con i prodotti contenenti saccarosio (Cuvitru non contiene saccarosio). Tra queste, insufficienza renale acuta, necrosi tubulare acuta, nefropatia tubulare prossimale e nefrosi osmotica. I fattori che fanno aumentare il rischio di complicazioni renali includono, tra gli altri, insufficienza renale pre-esistente, diabete mellito, ipovolemia, assunzione concomitante di medicinali nefrotossici, età superiore ai 65 anni, sepsi, iperviscosità e paraproteinemia.

## Sindrome da meningite asettica (AMS)

È stata segnalata sindrome da meningite asettica (AMS) in associazione con trattamenti a base di immunoglobuline, incluso Cuvitru (vedere paragrafo 4.8 Effetti Indesiderati – Post commercializzazione). L'AMS può verificarsi con maggiore frequenza nelle pazienti di sesso femminile.

L'interruzione del trattamento con Ig può causare la remissione dell'AMS entro qualche giorno, senza conseguenze. La sindrome inizia in genere entro un periodo compreso tra qualche ora e 2 giorni dopo il trattamento con IG. Gli studi sul liquor cerebrospinale sono spesso positivi, con pleiocitosi fino a varie migliaia di cellule per mm<sup>3</sup>, prevalentemente di serie granulocitica, e livelli elevati di proteine fino a varie centinaia di mg/dl.

I pazienti devono essere informati sui primi sintomi che comprendono cefalea grave, rigidità del collo, sonnolenza, febbre, fotofobia, nausea e vomito.

## Emolisi

Cuvitru contiene anticorpi anti-gruppi sanguigni che possono agire da emolisine e indurre *in vivo* il rivestimento degli eritrociti (GR) con immunoglobuline. Ciò può provocare un test dell'antiglobulina diretto (DAT, test di Coombs diretto) positivo e, raramente, emolisi. Successivamente alla terapia con IG può svilupparsi anemia emolitica ritardata a causa dell'intensificazione del sequestro dei GR. Sono stati riportati casi di anemia emolitica acuta, compatibili con emolisi intravascolare.

## Interferenza con le analisi sierologiche

Dopo l'iniezione di immunoglobuline, l'aumento temporaneo dei vari anticorpi trasferiti passivamente nel sangue del paziente può dare luogo a risultati falsi positivi nelle analisi sierologiche, per esempio per epatite A, epatite B, morbillo e varicella. La trasmissione passiva di anticorpi anti antigeni degli eritrociti, (ad es. A, B, D), può interferire con alcune analisi sierologiche per gli anticorpi anti eritrociti, per es. il test dell'antiglobulina diretto (DAT, test di Coombs diretto).

La somministrazione di Cuvitru può portare a risultati falsi positivi dei test dipendenti dal rilevamento di beta D glucani per la diagnosi di micosi. Ciò può perdurare nelle settimane successive all'infusione del prodotto.

#### Agenti trasmissibili

Le misure standard di prevenzione delle infezioni conseguenti all'uso di medicinali prodotti da sangue o plasma umano includono la selezione dei donatori, il controllo delle singole donazioni e dei pool di plasma per determinati marcatori di infezione e l'adozione di procedure di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus. Malgrado ciò, quando vengono somministrati medicinali preparati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmissione di agenti infettivi non può essere totalmente esclusa. Ciò si applica anche a virus o altri patogeni sconosciuti ed emergenti.

Le misure adottate sono considerate efficaci per virus capsulati, come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B e il virus dell'epatite C, e per i virus non capsulati dell'epatite A e parvovirus B19.

L'esperienza clinica è rassicurante in merito all'assenza di trasmissione del virus dell'epatite A o del parvovirus B19 con le immunoglobuline; si presume inoltre che il contenuto anticorpale costituisca un contributo importante alla sicurezza virale.

Si raccomanda vivamente, ogni volta che un paziente viene trattato con Cuvitru, di registrare il nome e il numero di lotto del prodotto, allo scopo di conservare un collegamento tra il paziente e il lotto del prodotto.

#### Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni elencate si applicano alla popolazione sia adulta sia pediatrica.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### *Vaccini contenenti virus vivi attenuati*

La somministrazione di immunoglobuline può compromettere per un periodo di almeno 6 settimane e fino a 3 mesi l'efficacia dei vaccini contenenti virus vivi attenuati, quali i vaccini contro il morbillo, la rosolia, la parotite epidemica e la varicella. Dopo la somministrazione di Cuvitru, deve trascorrere un intervallo di 3 mesi prima di una vaccinazione con vaccini contenenti virus vivi attenuati. Nel caso del morbillo, questa compromissione può persistere anche fino a 1 anno, pertanto nei pazienti sottoposti a vaccinazione contro il morbillo deve essere controllato lo stato anticorpale.

#### Popolazione pediatrica

Le interazioni elencate si applicano alla popolazione sia adulta sia pediatrica.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

I medici devono soppesare il rischio potenziale e prescrivere Cuvitru solo ove sia realmente necessario.

#### Gravidanza

La sicurezza di questo medicinale per l'uso durante la gravidanza umana non è stata stabilita nel corso di studi clinici controllati, pertanto deve essere somministrato solo con cautela alle donne in gravidanza o che allattano al seno. I prodotti a base di IG hanno mostrato di attraversare la placenta, in modo maggiore durante il terzo trimestre. L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce che non ci si debbano attendere effetti dannosi sull'andamento della gravidanza oppure sul feto e sul neonato.

## Allattamento

Le immunoglobuline vengono escrete nel latte e possono contribuire a proteggere il neonato dai patogeni il cui sito di ingresso è costituito dalle mucose.

## Fertilità

L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce che non ci si debbano attendere effetti dannosi sulla fertilità.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Alcune reazioni avverse associate a Cuvitru possono compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti che manifestano reazioni avverse durante il trattamento devono attenderne la risoluzione prima di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Sintesi del profilo di sicurezza

Possono verificarsi occasionalmente reazioni avverse quali brividi, cefalea, capogiro, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia, pressione arteriosa bassa e dolore dorso-lombare moderato.

Raramente, le immunoglobuline umane normali possono causare una improvvisa riduzione della pressione arteriosa e, in casi isolati, shock anafilattico, anche quando il paziente non ha mostrato ipersensibilità alla somministrazione precedente.

Reazioni locali in sede di infusione: tumefazione, indolenzimento, arrossamento, indurimento, calore localizzato, dolore localizzato, sensazione di prurito, livido ed eruzione cutanea possono verificarsi frequentemente.

Per le informazioni sulla sicurezza rispetto ad agenti infettivi trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

#### Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di Cuvitru somministrato per via sottocutanea è stata valutata in due studi multicentrici prospettici, in aperto, non controllati condotti in 122 soggetti affetti da immunodeficienza primaria.

Le reazioni avverse (RA) locali sono state per la maggior parte (98,8%) di lieve intensità. Un soggetto ha interrotto il trattamento a causa di una RA locale (dolore). Su 122 soggetti trattati con Cuvitru, 112 hanno completato uno studio.

La tabella riportata in basso è conforme alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC, system organ classification, e livello dei termini preferiti). Le classi di frequenza sono state determinate in base alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1:** Frequenza delle reazioni avverse (RA) negli studi clinici con Cuvitru

<b>Frequenza delle reazioni avverse (RA) negli studi clinici con Cuvitru</b>			
<b>Classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza per soggetto<sup>a</sup></b>	<b>Frequenza per infusione<sup>b</sup></b>
PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO	Cefalea	Molto comune	Comune
	Capogiro	Comune	Non comune

<b>Frequenza delle reazioni avverse (RA) negli studi clinici con Cuvitru</b>			
<b>Classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza per soggetto<sup>a</sup></b>	<b>Frequenza per infusione<sup>b</sup></b>
	Sensazione di bruciore	Non comune	Raro
	Emicrania	Comune	Raro
	Sonnolenza	Comune	Raro
PATOLOGIE VASCOLARI	Ipotensione	Comune	Raro
PATOLOGIE GASTROINTESTINALI	Diarrea	Molto comune	Comune
	Nausea	Molto comune	Non comune
	Dolore addominale inferiore	Non comune	Raro
	Dolore addominale	Comune	Non comune
PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	Prurito	Comune	Raro
	Orticaria	Comune	Raro
PATOLOGIE DEL SISTEMA MUSCOLOSCELETRICO E DEL TESSUTO CONNETTIVO	Mialgia	Comune	Non comune
PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE	Reazione locale	Molto comune	Comune
	• Eritema in sede di infusione (include eritema in sede di iniezione)	Molto comune	Comune
	• Dolore in sede di iniezione (include fastidio in sede di infusione e dolore in sede di infusione)	Molto comune	Comune
	• Gonfiore in sede di infusione	Comune	Non comune
	• Prurito in sede di iniezione (include prurito in sede di infusione)	Comune	Non comune
	• Orticaria in sede di infusione	Comune	Non comune
	• Livido in sede di infusione	Comune	Raro
	• Edema in sede di infusione	Non comune	Raro
	Affaticamento	Molto comune	Non comune
	Dolore	Comune	Raro
ESAMI DIAGNOSTICI	Anticorpo anti-decarbossilasi dell'acido glutammico, positivo	Non comune	Raro
	Test di Coombs diretto positivo	Non comune	Raro

<sup>a</sup> La frequenza per soggetto è stata calcolata utilizzando il numero dei soggetti che hanno manifestato qualunque EA indipendentemente dalla correlazione con Cuvitru.

<sup>b</sup> La frequenza per infusione è stata calcolata utilizzando il numero delle infusioni associate a qualunque EA indipendentemente dalla correlazione con Cuvitru.

**Tabella 2: Reazioni avverse (RA) Post-commercializzazione**

<b>Reazioni avverse (RA) Post-commercializzazione</b>		
<b>Classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
Infezioni e infestazioni	Meningite asettica	Non nota

Le seguenti ulteriori reazioni avverse da farmaco sono state identificate e segnalate durante l'uso post-marketing di un altro prodotto a base di immunoglobuline per via sottocutanea: parestesia, tremore, tachicardia, dispnea, laringospasmo e fastidio al torace.

#### Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza nella popolazione pediatrica è risultato simile a quello nei soggetti adulti.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia italiana del Farmaco, sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Le conseguenze di un sovradosaggio non sono note.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: immunosieri e immunoglobuline: immunoglobuline, umane normali, per somministrazione extravascolare, codice ATC: J06BA01

#### Meccanismo d'azione

L'immunoglobulina normale umana contiene prevalentemente immunoglobulina G (IgG) con un ampio spettro di anticorpi contro gli agenti infettivi.

L'immunoglobulina normale umana contiene gli anticorpi anti-IgG presenti nella popolazione normale. Solitamente viene prodotta da plasma umano raggruppato da almeno 1.000 donazioni. La distribuzione delle sottoclassi di immunoglobulina G è strettamente proporzionale a quella nel plasma umano nativo. Dosi adeguate di questo medicinale possono riportare livelli anormalmente bassi di immunoglobulina G a valori nell'intervallo normale.

#### Popolazione pediatrica

Non vi sono differenze teoriche né osservate nell'attività delle immunoglobuline nei bambini rispetto agli adulti.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

In seguito alla somministrazione di Cuvitru per via sottocutanea, i livelli sierici di picco vengono raggiunti dopo circa 3 giorni.

In una sperimentazione clinica con Cuvitru (n = 48), i soggetti hanno raggiunto livelli minimi prolungati di IgG (mediana 8,26 g/l) per un periodo di 52 settimane assumendo dosi settimanali mediane di 0,125 g/kg.

I dati ottenuti con la sperimentazione clinica con Cuvitru mostrano che è possibile mantenere livelli sierici minimi di IgG somministrando regimi di 0,3-1,0 g/kg di peso corporeo/4 settimane.

I dati farmacocinetici di Cuvitru sono stati valutati nello studio di efficacia e di sicurezza di fase 3 condotto in 31 pazienti affetti da immunodeficienza primaria, di età pari e superiore a 12 anni. I risultati farmacocinetici sono riportati nella tabella seguente.

<b>Parametri farmacocinetici di Cuvitru</b>	
<b>Parametro</b>	<b>Cuvitru Mediana (IC al 95%), N=31</b>
AUC [g*giorni/l]	62,52 (da 57,16 a 68,86)
AUC / (dose/peso) [(g*giorni/l)/(g/kg)]	589,49 (da 448,40 a 638,81)
Clearance apparente [ml/kg/giorno]	1,70 (da 1,57 a 2,23)
C <sub>max</sub> [g/l]	9,80 (da 9,31 a 10,62)
C <sub>min</sub> [g/l]	8,04 (da 7,30 a 8,99)
T <sub>max</sub> [ore]	73,92 (da 69,82 a 120,08)

Le IgG e i complessi di IgG vengono degradati nelle cellule del sistema reticoloendoteliale.

#### Somministrazione settimanale, quindicinale o più frequente (2-7 volte alla settimana)

La caratterizzazione farmacocinetica (PK) della somministrazione di Cuvitru quindicinale o più frequente è stata effettuata utilizzando la modellizzazione e la simulazione basate sulla PK di popolazione. I dati sulla concentrazione sierica di IgG erano costituiti da 724 campioni ottenuti da 32 distinti soggetti pediatrici e adulti affetti da immunodeficienza primaria. Rispetto alla somministrazione settimanale, la modellizzazione e la simulazione farmacocinetica hanno previsto una sovrapposizione dell'esposizione alle IgG su un intero intervallo di 2 settimane nel caso di somministrazione di Cuvitru su base quindicinale al doppio della dose settimanale. Inoltre, la modellizzazione e la simulazione farmacocinetica hanno previsto che, con la stessa dose settimanale complessiva, anche l'infusione di Cuvitru somministrata 2-7 volte alla settimana (somministrazione frequente) determina una sovrapposizione dell'esposizione alle IgG su un intero intervallo di 2 settimane.

#### Popolazione pediatrica

Non vi sono differenze teoriche né osservate nella farmacocinetica delle immunoglobuline nei bambini rispetto agli adulti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Le immunoglobuline sono elementi costitutivi normali dell'organismo umano.

I dati preclinici per le immunoglobuline non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology e di tossicità. A livello locale, Cuvitru è stato ben tollerato in seguito a infusione sottocutanea negli animali. Gli studi di tossicità a dose ripetuta e di tossicità della riproduzione negli animali non sono fattibili a causa dell'induzione di anticorpi interferenti che si sviluppano contro le proteine eterologhe.

Non sono stati condotti studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno o gli effetti sulla fertilità di Cuvitru. È stato effettuato un test di mutagenicità in vitro per IG 10% e non sono state osservate prove di mutagenicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Glicina

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

La somministrazione di Cuvitru con altri medicinali è sconsigliata.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. Cuvitru non deve essere diluito.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Utilizzare immediatamente dopo l'apertura.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Non congelare il prodotto.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

5, 10, 20, 40 o 50 ml di soluzione in un flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (bromobutile).

Confezioni:

1, 10 o 20 flaconcino(i) contenente(i) 1 g di immunoglobulina normale umana in 5 ml di soluzione per iniezione

1, 10, 20 o 30 flaconcino(i) contenente(i) 2 g di immunoglobulina normale umana in 10 ml di soluzione per iniezione

1, 10, 20 o 30 flaconcino(i) contenente(i) 4 g di immunoglobulina normale umana in 20 ml di soluzione per iniezione

1, 5, 10 o 20 flaconcino(i) contenente(i) 8 g di immunoglobulina normale umana in 40 ml di soluzione per iniezione

1 flaconcino contenente 10 g di immunoglobulina normale umana in 50 ml di soluzione per iniezione

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Qualora il prodotto sia conservato in frigorifero, i flaconcini chiusi devono essere posti a temperatura ambiente per almeno 90 minuti prima dell'uso e mantenuti a temperatura ambiente durante la somministrazione. Non utilizzare dispositivi riscaldanti, inclusi quelli a microonde.

Le soluzioni torbide o con depositi non devono essere utilizzate.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxalta Innovations GmbH - Industriestrasse 67, A - 1221 Vienna

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

044244010 - "200 MG/ML SOLUZIONE PER INIEZIONE SOTTOCUTANEA" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 5 ML

044244061 - "200 MG/ML SOLUZIONE PER INIEZIONE SOTTOCUTANEA" 10 FLACONCINI IN VETRO DA 5 ML

044244073 - "200 MG/ML SOLUZIONE PER INIEZIONE SOTTOCUTANEA" 20 FLACONCINI IN VETRO DA 5 ML

044244022 - "200 MG/ML SOLUZIONE PER INIEZIONE SOTTOCUTANEA" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 10 ML

044244085 - "200 MG/ML SOLUZIONE PER INIEZIONE SOTTOCUTANEA" 10 FLACONCINI IN VETRO DA 10 ML

044244147 - "200 MG/ML SOLUZIONE PER INIEZIONE SOTTOCUTANEA" 20 FLACONCINI IN VETRO DA 10 ML

044244097 - "200 MG/ML SOLUZIONE PER INIEZIONE SOTTOCUTANEA" 30 FLACONCINI IN VETRO DA 10 ML

044244034 - "200 MG/ML SOLUZIONE PER INIEZIONE SOTTOCUTANEA" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 20 ML

044244109 - "200 MG/ML SOLUZIONE PER INIEZIONE SOTTOCUTANEA" 10 FLACONCINI IN VETRO DA 20 ML

044244150 - "200 MG/ML SOLUZIONE PER INIEZIONE SOTTOCUTANEA" 20 FLACONCINI IN VETRO DA 20 ML

044244111 - "200 MG/ML SOLUZIONE PER INIEZIONE SOTTOCUTANEA" 30 FLACONCINI IN VETRO DA 20 ML

044244046 - "200 MG/ML SOLUZIONE PER INIEZIONE SOTTOCUTANEA" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 40 ML

044244123 - "200 MG/ML SOLUZIONE PER INIEZIONE SOTTOCUTANEA" 5 FLACONCINI IN VETRO DA 40 ML

044244162 - "200 MG/ML SOLUZIONE PER INIEZIONE SOTTOCUTANEA" 10 FLACONCINI IN VETRO DA 40 ML

044244135 - "200 MG/ML SOLUZIONE PER INIEZIONE SOTTOCUTANEA" 20 FLACONCINI IN VETRO DA 40 ML

044244059 - "200 MG/ML SOLUZIONE PER INIEZIONE SOTTOCUTANEA" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 50 ML

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 12 settembre 2016

Data del rinnovo più recente: 7 luglio 2021

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

07/2023

AIC n.	Descrizione	Classe di rimborsabilità	Classificazione ai fini della fornitura	Prezzo al pubblico
044244010	200 mg/ml soluzione per iniezione sottocutanea 1 flaconcino in vetro da 5 ml	H	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - internista, specialista in malattie infettive, ematologo, immunologo (RNRL)	€ 83,18
044244022	200 mg/ml soluzione per iniezione sottocutanea 1 flaconcino in vetro da 10 ml			€ 166,36
044244034	200 mg/ml soluzione per iniezione sottocutanea 1 flaconcino in vetro da 20 ml			€ 332,72
044244046	200 mg/ml soluzione per iniezione sottocutanea 1 flaconcino in vetro da 40 ml			€ 665,45