

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cuvitru 200 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Normální lidský imunoglobulin (SCIg)

Jeden ml obsahuje:

Normální lidský imunoglobulin200 mg
(o čistotě alespoň 98 % IgG)

Jedna injekční lahvička o objemu 5 ml obsahuje: 1 g normálního lidského imunoglobulinu
Jedna injekční lahvička o objemu 10 ml obsahuje: 2 g normálního lidského imunoglobulinu
Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml obsahuje: 4 g normálního lidského imunoglobulinu
Jedna injekční lahvička o objemu 40 ml obsahuje: 8 g normálního lidského imunoglobulinu
Jedna injekční lahvička o objemu 50 ml obsahuje: 10 g normálního lidského imunoglobulinu

Rozložení podtříd IgG (přibližné hodnoty):

IgG1 \geq 56,9 %

IgG2 \geq 26,6 %

IgG3 \geq 3,4 %

IgG4 \geq 1,7 %

Maximální obsah IgA je 280 mikrogramů/ml.

Vyrobena z plazmy lidských dárců.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Roztok je čirý a bezbarvý nebo nažloutlý nebo světle hnědý.

pH 4,6 až 5,1 (měřeno při zředění na 1 % ve fyziologickém roztoku)

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Indikace pro subkutánní podání (SCIg)

Substituční terapie u dospělých a dětí a dospívajících (0–18 let) u:

- syndromů primární imunodeficiency (PID) s narušenou tvorbou protilátek (viz bod 4.4),
- sekundární imunodeficiency (SID) u pacientů, kteří trpí závažnými nebo rekurentními infekcemi, není u nich účinná antimikrobiální léčba a buď je u nich prokázáno selhání specifických protilátek (PSAF)*, nebo mají sérovou hladinu IgG < 4 g/l.

*PSAF = neschopnost dosáhnout alespoň dvojnásobného zvýšení titru IgG protilátek po podání pneumokokových polysacharidových a polypeptidových antigenních vakcín.

4.2 Dávkování a způsob podání

Substituční terapie má být zahájena a monitorována lékařem se zkušeností s léčbou imunodeficitu.

Dávkování

Dávka a dávkovací režim závisí na indikaci.

Přípravek je určen k subkutánnímu podání.

Při substituční terapii je nutné dávku u každého pacienta stanovit individuálně v závislosti na konkrétní farmakokinetice a klinické odpovědi. Dávkování na základě tělesné hmotnosti může vyžadovat úpravu dávky u pacientů s podváhou nebo nadváhou. Jsou doporučeny následující dávkovací režimy.

Substituční terapie u syndromů primární imunodeficiency (jak je stanoveno v bodě 4.1)

Dávkovací režim má dosáhnout minimální hladiny IgG (měřené před další infuzí) alespoň 5 až 6 g/l a cílová hladina se má nacházet v referenčním intervalu sérové hladiny IgG pro daný věk. Může být nutné podání nasycovací dávky o velikosti alespoň 0,2 až 0,5 g/kg (1 až 2,5 ml/kg) tělesné hmotnosti. Tuto dávku může být třeba rozdělit do několika dnů s maximální denní dávkou 0,1 až 0,15 g/kg. Po dosažení hladiny IgG ustáleného stavu se v opakovaných intervalech podávají udržovací dávky, aby se dosáhlo kumulativní měsíční dávky v řádu 0,3 až 1,0 g/kg (podrobnosti viz bod 5.2). Každou jednotlivou dávku je třeba podat do různých anatomických míst.

Minimální hladiny mají být měřeny a hodnoceny ve spojení s incidencí infekce. Ke snížení frekvence infekce může být nezbytné zvýšit dávkování a snažit se o vyšší minimální hladiny.

Substituční terapie u sekundárních imunodeficiencí (jak je stanoveno v bodě 4.1)

Doporučená dávka podávaná v opakovaných intervalech má dosáhnout kumulativní měsíční dávky v řádu 0,2–0,4 g/kg. Každou jednotlivou dávku je třeba podat do různých anatomických míst.

Minimální hladiny IgG mají být měřeny a hodnoceny ve spojení s incidencí infekce. Dávka má být upravena podle potřeby, aby bylo dosaženo optimální ochrany proti infekcím. Zvýšení dávky může být nutné u pacientů s přetrvávajícími infekcemi. Snížení dávky lze zvážit, pokud pacient zůstává bez infekcí.

Pediatrická populace

Dávkování u dětí a dospívajících (0–18 let) se neliší od dospělých, neboť dávkování pro každou indikaci se stanoví na základě tělesné hmotnosti a upraví se podle klinického výsledku výše zmíněných indikací.

Nebyly provedeny žádné klinické studie s přípravkem Cuvitru u dětí ve věku 0 - < 2 roky, avšak zkušenosti s imunoglobuliny naznačují, že u dětí ve věku 0 - < 2 roky není třeba očekávat nežádoucí účinky způsobené léčbou přípravkem Cuvitru.

Způsob podání

Pouze subkutánní podání.

Přípravek Cuvitru je nutné před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje pevné částice a zda nezměnil barvu. Nepoužívejte, pokud pozorujete částice a/nebo změnu barvy.

Infuzi je nutné zahájit ihned po převedení přípravku Cuvitru do injekční stříkačky. Předpokládá se, že podání bude trvat až dvě hodiny. Není-li podání v době kratší než dvě hodiny možné kvůli požadované dávce nebo rychlosti podávání, je třeba požadovanou dávku rozdělit a podat infuze do různých míst. Pokud přípravek Cuvitru zůstane v silikonizovaných injekčních stříkačkách déle než dvě hodiny, mohou se vytvářet viditelné částice. Další podrobnosti viz bod 4.4.

Přípravek Cuvitru se nesmí ředit.

Subkutánní infuze k domácí léčbě má být zahájena a monitorována lékařem se zkušenostmi s instruktáží pacientů v domácí léčbě. Lze použít infuzní pumpy nebo ruční podání pomocí injekční stříkačky vhodné pro subkutánní podání imunoglobulinů. Pacient nebo poskytovatel péče musí být poučen o použití injektomatu (pomocí zařízení) nebo injekční stříkačky (ruční podání), o infuzních technikách, o vedení deníku léčby, o rozpoznání závažných nežádoucích účinků a opatřeních prováděných při jejich výskytu, viz bod 4.4.

Přípravek Cuvitru lze podat injekcí do břicha, stehna, horní části paže a laterální oblasti kyčelního kloubu.

Úprava rychlosti infuze a objemu infuze v každém místě aplikace závisí na snášenlivosti pacienta.

Rychlost infuze

Přípravek Cuvitru lze podat infuzí:

- pomocí infuzního prostředku nebo
- ručním podáním pomocí injekční stříkačky.

Doporučená úvodní rychlost infuze závisí na individuálních potřebách pacienta. Podle uvážení pacienta a na základě rozhodnutí zdravotnického pracovníka lze uvažovat o zvýšení rychlosti infuze následujících infuzí.

Infuze pomocí zařízení:

Doporučuje se použít počáteční rychlost podávání 10 ml/h/místo infuze. Pokud je dobře snášena (viz bod 4.4), lze u prvních dvou infuzí rychlost podání zvyšovat v intervalech nejméně 10 minut maximálně na 20 ml/h/místo infuze. U dalších infuzí lze rychlost infuze zvyšovat podle snášenlivosti.

Současně je možné použít více než jednu pumpu. Množství přípravku podávané do určitého místa se různí. U kojenců a dětí lze místo infuze měnit po každých 5–15 ml. U dospělých lze dávky přesahující 30 ml rozdělit podle přání pacienta. Počet míst infuze není nijak omezen.

Ruční podání infuze:

Přípravek Cuvitru lze podávat pomocí injekční stříkačky v jednom místě infuze. Pokud je zapotřebí podání na další místa, musí se použít nová sterilní injekční jehla.

Navrhovaná maximální rychlost infuze je přibližně 1–2 ml za minutu.

Rychlost podávání lze upravit podle snášenlivosti každého pacienta v daném místě, což může záviset na místě každé subkutánní infuze a množství subkutánní tkáně jednotlivých pacientů v daném místě.

Množství přípravku podané do určitého místa se různí. U kojenců a dětí lze místo infuze měnit po každých 5–15 ml. U dospělých lze dávky přesahující 30 ml rozdělit podle přání pacienta.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz bod 4.4).

Závažný deficit IgA a hypersenzitivita na léčbu lidskými imunoglobuliny v anamnéze.

Přípravek Cuvitru se nesmí podávat intravaskulárně nebo intramuskulárně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Pokud je přípravek Cuvitru náhodně aplikován do krevní cévy, může to u pacienta vyvolat šok.

Musí se pečlivě dodržovat doporučená rychlost infuze a pokyny pro podávání uvedené v bodě 4.2. Pacienty je nutné důsledně monitorovat a pečlivě sledovat, zda se u nich neobjevují jakékoli příznaky, v průběhu celé infuze. Pokud přípravek zůstane v silikonizované injekční stříkačce déle než dvě hodiny, mohou se vytvářet viditelné částice.

Určité nežádoucí účinky se mohou objevovat častěji u pacientů, kteří dostávají normální lidský imunoglobulin poprvé nebo, ve vzácných případech, pokud jej mění nebo pokud uběhla dlouhá doba od předchozí infuze.

Potenciálním komplikacím je často možné předejít následujícími opatřeními:

- pomalou počáteční aplikací přípravku (viz bod 4.2),
- zajištěním pečlivého monitorování výskytu jakýchkoli příznaků u pacientů v průběhu celé infuze. Případný výskyt nežádoucích účinků během první infuze a během jedné hodiny po první infuzi je třeba sledovat zvláště u pacientů dosud neléčených normálním lidským imunoglobulinem, u pacientů převedených z alternativního imunoglobulinového přípravku nebo u pacientů, u kterých od předchozí infuze uběhl delší časový úsek.

Všechny ostatní pacienty je nutné sledovat po dobu alespoň 20 minut po podání.

V případě nežádoucích účinků je nutné buď snížit rychlost podávání infuze, nebo ji úplně zastavit. Podezření na závažnou hypersenzitivitu nebo reakce anafylaktického typu vyžaduje okamžité přerušení injekce. Potřebná léčba závisí na povaze a závažnosti nežádoucího účinku. V případě šoku mají být provedena standardní lékařská protišoková opatření.

Po zahájení ručního podávání může u pacienta dojít ke zvýšení počtu a závažnosti nežádoucích účinků. Z tohoto důvodu musí mít pacienti, u nichž se zvažuje ruční podávání, stabilní zdravotní stav a být náležitě vyškoleni v rozpoznávání závažných nežádoucích účinků a opatřeních, které je třeba provést, pokud se tyto nežádoucí účinky objeví.

Hypersenzitivita

Pravé alergické reakce jsou vzácné. Může k nim docházet především u pacientů s protilátkami proti IgA, které je třeba léčit se zvláštní opatrností. Pacienti s protilátkami proti IgA, u nichž zůstává léčba subkutánně podávanými přípravky IgG jedinou možností, mají být léčeni přípravkem Cuvitru pouze

pod pečlivým lékařským dohledem. Přípravek Cuvitru obsahuje stopová množství IgA (nanejvýš 280 mikrogramů/ml).

Normální lidský imunoglobulin může vzácně vyvolat pokles krevního tlaku s anafylaktickou reakcí, a to dokonce i u pacientů, kteří předchozí léčbu normálním lidským imunoglobulinem tolerovali.

Tromboembolismus

S používáním imunoglobulinu byly spojeny arteriální a venózní tromboembolické příhody včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, hluboké žilní trombózy a plicní embolie. U pacientů s preexistujícími rizikovými faktory výskytu trombotické příhody (např. pokročilý věk, hypertenze, diabetes mellitus a anamnéza cévního onemocnění nebo trombotických příhod, získané nebo dědičné trombofilní poruchy, dlouhodobá imobilizace, těžká hypovolemie a onemocnění, která zvyšují viskozitu krve), je třeba postupovat s opatrností. Pacienti mají být poučeni o prvních příznacích tromboembolických příhod, včetně dušnosti, bolesti a otoku končetin, fokálních neurologických deficitů a bolesti na hrudi. Mají být také instruováni, aby neprodleně po nástupu těchto příznaků kontaktovali svého lékaře.

Zajistěte, aby byli pacienti před podáním přípravku dostatečně hydratováni. Sledujte, zda nedochází ke známkám a příznakům trombózy a vyšetřete viskozitu krve u pacientů s rizikem hyperviskozity.

Renální komplikace

U pacientů léčených imunoglobuliny byly hlášeny závažné renální nežádoucí účinky, zejména v případě přípravků obsahujících sacharózu (přípravek Cuvitru neobsahuje sacharózu). Patří mezi ně akutní renální selhání, akutní tubulární nekróza, proximální tubulární nefropatie a osmotická nefróza. Faktory, které zvyšují riziko renálních komplikací, zahrnují mimo jiné preexistující poruchu funkce ledvin, diabetes mellitus, hypovolemii, souběžné podávání nefrotoxických léčivých přípravků, věk přesahující 65 let, sepsi, hyperviskozitu a paraproteinemii.

Syndrom aseptické meningitidy (AMS)

Ve spojení s imunoglobulinovou léčbou, včetně přípravku Cuvitru (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky – po uvedení přípravku na trh), byl hlášen výskyt syndromu aseptické meningitidy (AMS). AMS se může vyskytovat častěji u žen. Přerušeni Ig léčby může vést do několika dnů k remisi AMS bez následků. Příznaky obvykle začínají do několika hodin až 2 dnů po podání Ig léčby. Studie s mozkomíšním mokem jsou často pozitivní na pleocytózu až několik tisíc buněk na mm³, především z řad granulocytů, a se zvýšením hladin proteinů až na několik stovek mg/dl.

Pacienti mají být informováni o prvních příznacích, které zahrnují silnou bolest hlavy, ztuhlost krku, ospalost, horečku, fotofobii, nauzeu a zvracení.

Hemolýza

Přípravek Cuvitru obsahuje protilátky proti krevním skupinám, které mohou působit jako hemolyziny a vyvolat *in vivo* obalení erytrocytů imunoglobulinem. To může vést k pozitivnímu přímému antiglobulinovému testu (PAT, přímý Coombsův test) a vzácně k hemolýze. Po Ig léčbě se může rozvinout pozdní hemolytická anemie v důsledku zvýšené sekvestrace erytrocytů. Byla hlášena akutní hemolytická anemie odpovídající intravaskulární hemolýze.

Interference se sérologickými testy

Po imunoglobulinové injekci může mít přechodný vzestup různých pasivně přenášených protilátek v krvi pacienta za následek zavádějící pozitivní výsledky sérologických testů, například na hepatitidu A,

hepatitidu B, spalničky a varicellu. Pasivní přenos protilátek proti povrchovým antigenům erytrocytů (např. A, B, D) může interferovat s některými sérologickými testy na protilátky proti erytrocytům, např. přímý antiglobulinový test (PAT, přímý Coombsův test).

Podání přípravku Cuvitru může vést k falešně pozitivním výsledkům analýz v diagnostice plísňových infekcí, které závisí na detekci beta-D-glukanů. Tento stav může přetrvávat týdny po infuzi přípravku.

Přenosná agens

Standardní opatření zabraňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují pečlivý výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů na specifické ukazatele infekce a účinné výrobní kroky, při nichž jsou inaktivovány/odstraněny viry. Přes všechna tato opatření při přípravě léčivých přípravků vyráběných z lidské krve nebo plazmy nelze riziko přenosu infekce zcela vyloučit. Toto se vztahuje také na neznámé a nově vznikající viry a jiné typy patogenů.

Přijatá opatření jsou považována za účinná u obalených virů, například u viru lidské imunodeficiency (HIV), viru hepatitidy B (HBV) a viru hepatitidy C (HCV), a u neobalených virů hepatitidy A (HAV) a parvoviru B19.

Klinické zkušenosti potvrzují, že k přenosu viru hepatitidy typu A nebo parvoviru B19 pomocí imunoglobulinů nedochází, a předpokládá se, že obsah protilátek významně přispívá k protivirové ochraně.

Důrazně se doporučuje pokaždé, když je přípravek Cuvitru podán pacientovi, zaznamenat název a číslo šarže přípravku, aby bylo možné zpětně přiřadit k pacientovi číslo použité šarže.

Pediatrická populace

Uvedená upozornění a opatření se týkají dospělých i dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé atenuované virové vakcíny

Aplikace imunoglobulinu může na dobu nejméně 6 týdnů a nejvýše 3 měsíců snížit účinnost živých atenuovaných virových vakcín, jako jsou spalničky, rubeola, příušnice a varicella. Po podání přípravku Cuvitru je třeba vyčkat 3 měsíce před vakcinací živou atenuovanou vakcínou. V případě spalniček může toto narušení účinnosti trvat až 1 rok. Proto je potřeba u pacientů očkovaných vakcínou proti spalničkám zkontrolovat stav protilátek.

Pediatrická populace

Uvedené interakce se týkají dospělých i dětí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Lékaři musí zvážit potenciální riziko a předepsat přípravek Cuvitru, pouze pokud je nezbytně nutný.

Těhotenství

Bezpečnost tohoto léčivého přípravku při podávání těhotným ženám nebyla stanovena v kontrolovaných klinických studiích, a proto se má tento přípravek podávat těhotným a kojícím ženám pouze s opatrností. Bylo prokázáno, že imunoglobulinové přípravky prochází placentou, ve třetím

trimestru stoupající měrou. Klinické zkušenosti s imunoglobuliny naznačují, že není třeba očekávat žádné škodlivé účinky na průběh těhotenství nebo na plod a novorozence.

Kojení

Imunoglobuliny se vylučují do lidského mateřského mléka a mohou přispět k ochraně novorozence před patogeny, které do těla vstupují sliznicemi.

Fertilita

Klinické zkušenosti s imunoglobuliny naznačují, že není třeba očekávat žádné škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Schopnost řídit a obsluhovat stroje může být ovlivněna některými nežádoucími účinky spojenými s přípravkem Cuvitru. Pacienti, kteří během léčby některé nežádoucí účinky zaznamenají, mají počkat, až odezní, než začnou řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Příležitostně se mohou objevit nežádoucí účinky, jako je třesavka, bolest hlavy, závrať, horečka, zvracení, alergické reakce, nauzea, artralgie, nízký krevní tlak a středně závažná bolest dolní části zad.

Vzácně může normální lidský imunoglobulin způsobit náhlý pokles krevního tlaku a v ojedinělých případech anafylaktický šok, a to i u pacientů, kteří při předchozí aplikaci přípravku nejevili žádné známky hypersenzitivity.

Lokální reakce v místě infuze: často se může vyskytnout zduření, bolestivost, erytém, indurace, lokální zahřátí, lokální bolest, svědění, podlitina a vyrážka.

Informace o bezpečnosti vzhledem k přenosným agens viz bod 4.4.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Bezpečnost subkutánně podávaného přípravku Cuvitru byla hodnocena ve dvou prospektivních, otevřených, nekontrolovaných, multicentrických studiích u 122 pacientů s primární imunodeficiencí (PID).

Většina (98,8 %) lokálních nežádoucích účinků (NÚ) byla co do intenzity mírná. Jeden pacient léčbu přerušil v důsledku lokálního nežádoucího účinku (bolest). 112 ze 122 pacientů léčených přípravkem Cuvitru studii dokončilo.

Níže uvedená tabulka byla sestavena podle tříd orgánových systémů dle MedDRA (třída orgánového systému a preferovaný termín). Četnosti byly vyhodnoceny podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Četnost nežádoucích účinků (NÚ) v klinických studiích s přípravkem Cuvitru

Četnost nežádoucích účinků (NÚ) v klinických studiích s přípravkem Cuvitru

Třídy orgánových systémů (TOS) podle MedDRA	Nežádoucí účinek	Četnost na pacienta^a	Četnost na infuzi^b
PORUCHY NERVOVÉHO SYSTÉMU	Bolest hlavy	Velmi časté	Časté
	Závrať	Časté	Méně časté
	Pálivý pocit	Méně časté	Vzácné
	Migréna	Časté	Vzácné
	Somnolence	Časté	Vzácné
CÉVNÍ PORUCHY	Hypotenze	Časté	Vzácné
GASTROINTESTINÁLNÍ PORUCHY	Průjem	Velmi časté	Časté
	Nauzea	Velmi časté	Méně časté
	Bolest dolní poloviny břicha	Méně časté	Vzácné
	Bolest břicha	Časté	Méně časté
PORUCHY KŮŽE A PODKOŽNÍ TKÁŇ	Pruritus	Časté	Vzácné
	Kopřivka	Časté	Vzácné
PORUCHY SVALOVÉ A KOSTERNÍ SOUSTAVY A POJIVOVÉ TKÁŇ	Myalgie	Časté	Méně časté
CELKOVÉ PORUCHY A REAKCE V MÍSTĚ APLIKACE	Lokální reakce	Velmi časté	Časté
	• Erytém v místě infuze (včetně erytému v místě injekce)	Velmi časté	Časté
	• Bolest v místě injekce (včetně diskomfortu v místě infuze a bolesti v místě infuze)	Velmi časté	Časté
	• Zduření v místě infuze	Časté	Méně časté
	• Pruritus v místě injekce (včetně pruritu v místě infuze)	Časté	Méně časté
	• Kopřivka v místě infuze	Časté	Méně časté
	• Podlitina v místě infuze	Časté	Vzácné
	• Otok v místě infuze	Méně časté	Vzácné
	Únava	Velmi časté	Méně časté
	Bolest	Časté	Vzácné
VYŠETŘENÍ	Anti-GAD protilátky pozitivní	Méně časté	Vzácné

Četnost nežádoucích účinků (NÚ) v klinických studiích s přípravkem Cuvitru			
Třídy orgánových systémů (TOS) podle MedDRA	Nežádoucí účinek	Četnost na pacienta^a	Četnost na infuzi^b
	Přímý Coombsův test pozitivní	Méně časté	Vzácné

^a Četnost na pacienta se vypočítá s použitím počtu subjektů spojených se všemi nežádoucími účinky bez ohledu na souvislost s přípravkem Cuvitru.

^b Četnost na infuzi se vypočítá s použitím počtu infuzí spojených se všemi nežádoucími účinky bez ohledu na souvislost s přípravkem Cuvitru.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky (NÚ) po uvedení přípravku na trh

Nežádoucí účinky (NÚ) po uvedení přípravku na trh		
Třídy orgánových systémů (TOS) podle MedDRA	Nežádoucí účinek	Četnost
Infekce a infestace	Aseptická meningitida	Není známo

Následující další nežádoucí účinky byly zjištěny a hlášeny během používání po uvedení na trh jiných subkutánních imunoglobulinových přípravků: parestezie, tremor, tachykardie, dyspnoe, laryngospasmus a hrudní diskomfort.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil u pediatrické populace byl podobný jako u dospělých subjektů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Následky předávkování nejsou známy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hyperimunní séra a imunoglobuliny: imunoglobuliny, normální lidské, pro extravaskulární aplikaci, ATC kód: J06BA01

Mechanismus účinku

Normální lidský imunoglobulin obsahuje převážně imunoglobulin G (IgG) se širokým spektrem protilátek proti infekčním agens.

Normální lidský imunoglobulin obsahuje IgG protilátky přítomné v normální populaci. Obvykle se připravuje z plazmatických poolů od nejméně 1000 dárců. Distribuci podtříd imunoglobulinu G má v podobném poměru, jaký je v nativní lidské plazmě. Adekvátní dávky tohoto léčivého přípravku mohou zvýšit abnormálně nízké hladiny imunoglobulinu G do jejich normálního rozmezí.

Pediatrická populace

Neexistují žádné teoretické ani pozorované rozdíly v působení imunoglobulinů u dětí v porovnání s dospělými.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po subkutánním podání přípravku Cuvitru jsou dosaženy vrcholové hladiny v séru za přibližně 3 dny.

V klinických studiích s přípravkem Cuvitru (n = 48) dosáhly subjekty trvalé minimální hladiny IgG (medián 8,26 g/l) v období 52 týdnů při podávání týdenních dávek o mediánu 0,125 g/kg.

Údaje z klinické studie s přípravkem Cuvitru ukazují, že minimální sérové hladiny IgG lze udržet dávkovacími režimy 0,3 až 1,0 g/kg tělesné hmotnosti/4 týdny.

Farmakokinetika přípravku Cuvitru byla vyhodnocena ve studii účinnosti a bezpečnosti fáze 3 u 31 pacientů s PID ve věku 12 let a starších. Farmakokinetické výsledky jsou uvedeny v tabulce níže.

Farmakokinetické parametry přípravku Cuvitru	
Parametr	Cuvitru Medián (95% CI), n = 31
AUC [g*dny/l]	62,52 (57,16 až 68,86)
AUC/(dávka/hmotnost) [(g*dny/l)/(g/kg)]	589,49 (448,40 až 638,81)
Zdánlivá clearance [ml/kg/den]	1,70 (1,57 až 2,23)
C _{max} [g/l]	9,80 (9,31 až 10,62)
C _{min} [g/l]	8,04 (7,30 až 8,99)
T _{max} [hodiny]	73,92 (69,82 až 120,08)

IgG a komplexy IgG se rozkládají v buňkách retikuloendotelového systému.

Dávkování jednou týdně, každý druhý týden nebo častěji (2–7krát za týden)

Farmakokinetická (FK) charakteristika dávkování přípravku Cuvitru každý druhý týden nebo častěji byla provedena s použitím populačního modelování a simulace založeného na FK. Údaje o sérové koncentraci IgG se skládaly ze 724 vzorků od 32 jedinečných pediatrických a dospělých pacientů s PID. FK modelování a simulace předpověděly, že v porovnání s podáváním přípravku jednou týdně vede podávání přípravku Cuvitru každý druhý týden při dvojnásobné dávce (oproti týdenní dávce) k překryvání expozice IgG v celém 2týdenním intervalu. Kromě toho FK modelování a simulace předpověděly, že při stejné celkové týdenní dávce vede podávání infuzí přípravku Cuvitru 2–7krát týdně (časté dávkování) rovněž k překryvání expozice IgG v celém 2týdenním intervalu.

Pediatrická populace

Neexistují žádné teoretické ani pozorované rozdíly ve farmakokinetice imunoglobulinů u dětí v porovnání s dospělými.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Imunoglobuliny jsou normální složkou lidského těla.

Neklinické údaje o imunoglobulinech získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Přípravek Cuvitru byl lokálně dobře snášen, když se podával zvířatům subkutánní infuzí. Studie toxicity po opakovaném podávání a reprodukční toxicity u zvířat jsou neproveditelné v důsledku indukce rozvoje protilátek proti heterologním proteinům a jejich rušivého vlivu.

Nebyly provedeny dlouhodobé studie na zvířatech k hodnocení kancerogenního potenciálu přípravku Cuvitru nebo jeho účinku na fertilitu. Byl proveden *in vitro* test mutagenity u 10% imunoglobulinové infuze (IGI, 10%) a nebyly pozorovány žádné známky mutagenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycin
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Podávání přípravku Cuvitru s dalšími léčivými přípravky se nedoporučuje.
Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.
Přípravek Cuvitru se nesmí ředit.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po otevření okamžitě použijte.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5, 10, 20, 40 nebo 50 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (brombutyl).
Velikost balení:

1, 10 nebo 20 injekčních lahviček obsahujících 1 g normálního lidského imunoglobulinu v 5 ml injekčního roztoku

1, 10, 20 nebo 30 injekčních lahviček obsahujících 2 g normálního lidského imunoglobulinu v 10 ml injekčního roztoku

1, 10, 20 nebo 30 injekčních lahviček obsahujících 4 g normálního lidského imunoglobulinu ve 20 ml injekčního roztoku

1, 5, 10 nebo 20 injekčních lahviček obsahujících 8 g normálního lidského imunoglobulinu ve 40 ml injekčního roztoku

1 injekční lahvička obsahující 10 g normálního lidského imunoglobulinu v 50 ml injekčního roztoku

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokud se přípravek uchovává v chladničce, musí se neotevřené injekční lahvičky před použitím umístit do pokojové teploty na nejméně 90 minut a během podávání udržovat při pokojové teplotě. Nepoužívejte zařízení pro ohřev včetně mikrovlnné trouby.

Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeniny, se nesmí používat.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vídeň
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

59/646/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 1. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 8. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 1. 2024