

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

CUTAQUIG 165 mg/ml, otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Imunoglobulin normalni, ljudski (s.c.Ig)

Jedan ml sadrži:

Imunoglobulin normalni, ljudski.....165 mg
(čistoće od najmanje 95% IgG)

Jedna bočica od 6 ml sadrži: 1 g normalnog ljudskog imunoglobulina.

Jedna bočica od 10 ml sadrži: 1,65 g normalnog ljudskog imunoglobulina.

Jedna bočica od 12 ml sadrži: 2 g normalnog ljudskog imunoglobulina.

Jedna bočica od 20 ml sadrži: 3,3 g normalnog ljudskog imunoglobulina.

Jedna bočica od 24 ml sadrži: 4 g normalnog ljudskog imunoglobulina.

Jedna bočica od 48 ml sadrži: 8 g normalnog ljudskog imunoglobulina.

Distribucija podrazreda IgG (pribl. vrijednosti):

IgG₁ 71%

IgG₂ 25%

IgG₃ 3%

IgG₄..... 2%

Maksimalni sadržaj IgA je 300 mikrograma/ml.

Lijek je proizveden iz plazme ljudskih davatelja.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 33,1 mg natrija po bočici od 48 ml i 13,8 mg natrija po bočici od 20 ml, vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra i bezbojna otopina.

Tijekom čuvanja otopina može postati blago opalescentna do blijedo žuta.

Osmolalnost otopine je 310 do 380 mosmol/kg.

pH otopine je 5-5,5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Nadomjesna terapija u odraslih, djece i adolescenata (0-18 godina) kod:

- Sindroma primarne imunodeficijencije (engl. *primary immunodeficiency*, PID) sa smanjenim stvaranjem protutijela (vidjeti dio 4.4).
- Sekundarne imunodeficijencije (SID) u bolesnika s teškim ili rekurentnim infekcijama u kojih antimikrobno liječenje nije bilo učinkovito i bolesnika s dokazanim nedostatkom stvaranja specifičnog protutijela (PSAF)* ili s koncentracijom IgG-a u serumu < 4 g/l.

*PSAF = (engl. *proven specific antibody failure*) = nemogućnost postizanja barem dvostrukog porasta titra IgG protutijela na polisaharidne i polipeptidne antigene u pneumokoknim cjepivima.

4.2 Doziranje i način primjene

Nadomjesnu terapiju treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju imunodeficijencije.

Doziranje

Doza i režim doziranja ovise o indikaciji.

Nadomjesna terapija

Lijek je potrebno primijeniti supkutano.

Kod nadomjesne terapije, doziranje treba individualno prilagoditi svakom bolesniku ovisno o farmakokinetičkom i kliničkom odgovoru.

Cutaquig se može primjenjivati u redovitim intervalima koji mogu biti u rasponu od svakodnevne primjene do primjene svakog drugog tjedna.

Sljedeći režimi doziranja navedeni su kao smjernica:

Nadomjesna terapija kod sindroma primarne imunodeficijencije (kako je definirano u dijelu 4.1)

Režimom doziranja treba postići najnižu koncentraciju IgG-a (izmjerenu prije naredne infuzije) od najmanje 5 do 6 g/l unutar referentnog intervala serumskog IgG-a za određenu dob. Može biti potrebna udarna doze od najmanje 0,2 do 0,5 g/kg (1,2 do 3,0 ml/kg) tjelesne težine, koju će možda trebati podijeliti na nekoliko dana tako da maksimalna dnevna doza bude od 0,1 do 0,15 g/kg.

Nakon što se postignu razine IgG-a za stanje dinamičke ravnoteže, doze održavanja primjenjuju se u jednakim intervalima kako bi se postigla ukupna mjesečna doza od 0,4-0,8 g/kg (2,4 do 4,8 ml/kg). Svaku pojedinačnu dozu možda će biti potrebno primijeniti (injicirati) u različito mjesto.

Najniže potrebne doze lijeka potrebno je odrediti i dalje procjenjivati u odnosu na učestalost pojave infekcija. Za smanjenje učestalosti infekcija možda će biti potrebno povećati najnižu procijenjenu dozu koju je dalje potrebno održavati.

Nadomjesna terapija kod sekundarnih imunodeficijencija (kako je definirano u dijelu 4.1.)

Primjena preporučene doze koja se primjenjuje u jednakim intervalima (približno jednom tjedno) ima u cilju postizanje ukupne mjesečne doze od 0,2 – 0,4 g/kg (1,2 – 2,4 ml/kg). Svaku pojedinačnu dozu možda će biti potrebno primijeniti (injicirati) u različito mjesto.

Najnižu potrebnu razinu IgG-a potrebno je mjeriti i procjenjivati zajedno s incidencijom infekcije. Dozu treba prilagoditi prema potrebi kako bi se postigla optimalna zaštita od infekcija. Povećanje doze može biti potrebno u bolesnika s ustrajnom infekcijom; smanjenje doze može se razmotriti kod izostanka infekcija.

Pedijatrijska populacija

Doziranje u djece i adolescenata (0-18 godina) ne razlikuje se od onog u odraslih, jer se doziranje određuje prema tjelesnoj težini i prilagođava kliničkom ishodu za svaku indikaciju za nadomjesnu terapiju.

Starija populacija

Budući da se doza daje prema tjelesnoj težini i prilagođava kliničkom ishodu kao što je prethodno navedeno, doza potrebna starijim bolesnicima ne treba biti drugačija od doza potrebnih bolesnicima u dobi od 18 do 65 godina. U kliničkim ispitivanjima Cutaquig je ocijenjen u 17 bolesnika starijih od 65 godina. Za postizanje željenih razina IgG-a u serumu nije bio potreban specifični režim doziranja.

Način primjene

Samo za supkutanu primjenu.

Supkutanu infuziju za kućno liječenje mora započeti i nadzirati zdravstveni radnik s iskustvom u vođenju bolesnika na kućnom liječenju. Bolesnik i/ili njegovatelj moraju biti osposobljeni za primjenu infuzijskog pribora, infuzijske tehnike, aseptične tehnike rukovanja, vođenje dnevnika liječenja, prepoznavanje teških nuspojava i mjera koje je potrebno poduzeti u slučaju njihove pojave.

Cutaquig se može injicirati na mjestima poput abdomena, bedra, nadlaktice i u području kuka.

Brzina infuzije

Prilagodba brzine i volumena infuzije prema mjestu primjene temelji se na podnošljivosti bolesnika.

Preporučuje se početna brzina primjene od 15 ml/h po mjestu primjene u bolesnika koji prethodno nisu primali terapiju s.c.Ig. U bolesnika koji već primaju terapiju s.c.Ig i prelaze na Cutaquig, kao početna brzina infuzije preporučuje se ona primijenjena u prethodnoj terapiji. Kod sljedećih infuzija, ako je podnošljivost dobra (vidjeti dio 4.4), brzina infuzije može se postupno povećavati za približno 10 ml/h po mjestu primjene svaka 2-4 tjedna u odraslih (≥ 40 kg) i do 10 ml/h po mjestu primjene svaka 4 tjedna u pedijatrijskih bolesnika (< 40 kg) (vidjeti dio 5.1).

Nakon toga, ako bolesnik podnosi početne infuzije u punoj dozi po mjestu primjene i pri maksimalnoj brzini, može se razmotriti povećanje brzine infuzije sa svakom sljedećom infuzijom sve do postizanja maksimalne brzine protoka od 67,5 ml/h po mjestu primjene u odraslih i 25 ml/h po mjestu primjene u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Istovremeno se može koristiti više od jednog infuzijskog pribora.

Volumen infuzije po mjestu primjene

Količina lijeka za infuziju u određeno mjesto primjene varira. U dojenčadi i djece mjesto primjene za infuziju može se mijenjati svakih 5-15 ml. Doze iznad 30 ml u odraslih mogu se podijeliti prema preferenciji bolesnika. Ne postoji ograničenje za broj mjesta primjene infuzije. Infuzijska mjesta primjene trebaju biti udaljena najmanje 5 cm.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dio 4.4). Cutaquig se ne smije davati intravenski.

Također se ne smije primijeniti intramuskularno u slučaju teške trombocitopenije i kod drugih poremećaja hemostaze.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preporučuje se kod svake primjene lijeka Cutaquig, zabilježiti naziv i broj serije lijeka kako bi se održala poveznica između bolesnika i primijenjene serije lijeka.

Kao pomoćnu tvar ovaj lijek sadrži maksimalno 90 mg maltoze po ml. Zbog prisustva maltoze, u testovima za određivanje glukoze u krvi može doći do lažno povišenih vrijednosti glukoze a posljedično, neodgovarajuća primjena inzulina može dovesti do po život opasne hipoglikemije i smrti. Isto tako, slučajevi prave hipoglikemije mogu biti neliječeni ako je hipoglikemija zamaskirana lažno

povišenim vrijednostima glukoze (vidjeti dio 4.5). Više o akutnom zatajenju bubrega vidjeti u nastavku.

Cutaquig služi samo za supkutanu primjenu. Ako se Cutaquig slučajno primijeni u krvnu žilu, bolesnici mogu razviti stanje šoka.

Preporučena brzina infuzije navedena u dijelu 4.2 mora se strogo poštivati. Bolesnici se moraju strogo nadzirati i pažljivo pratiti tijekom razdoblja infuzije radi uočavanja bilo kojeg simptoma.

Određene nuspojave mogu se češće javiti u bolesnika koji po prvi puta primaju ljudski normalni imunoglobulin ili, u rijetkim slučajevima, kada se zamjenjuje lijek s ljudskim normalnim imunoglobulinima ili kada je od prethodne infuzije prošao duži vremenski period.

Potencijalne komplikacije često se mogu izbjeći:

- sporim početnim injiciranjem lijeka (vidjeti dio 4.2);
- omogućavanjem pažljivog nadzora bolesnika tijekom razdoblja infuzije radi uočavanja simptoma. Bolesnici koji još nisu nikad primili ljudski normalni imunoglobulin, bolesnici koji prelaze s drugog lijeka koji sadrže imunoglobuline ili bolesnici s dugačkim intervalom od prethodne infuzije moraju se osobito pažljivo nadzirati tijekom prve infuzije i prvog sata nakon prve infuzije radi otkrivanja znakova potencijalnih nuspojava.

Sve druge bolesnike potrebno je pratiti najmanje 20 minuta nakon primjene lijeka.

U slučaju pojavljivanja nuspojave mora se smanjiti brzina primjene lijeka ili se mora zaustaviti infuzija. Sumnja na reakcije alergijskog ili anafilaktičkog tipa zahtijeva trenutačni prekid infuzije. Liječenje ovisi o prirodi i težini nuspojave.

U slučaju šoka potrebno je primijeniti standardno medicinsko liječenje za stanje šoka.

Preosjetljivost

Prave alergijske reakcije su rijetke. One se posebice mogu javiti u bolesnika s anti-IgA protutijelima koji se moraju liječiti uz naročiti oprez. Bolesnici s anti-IgA protutijelima, u kojih je liječenje supkutanim lijekovima s IgG protutijelima jedina mogućnost, smiju se liječiti lijekom Cutaquig samo uz strogi liječnički nadzor.

U rijetkim slučajevima ljudski normalni imunoglobulin može inducirati pad krvnog tlaka uz anafilaktičku reakciju, čak i u bolesnika koji su dobro podnosili prethodno liječenje ljudskim normalnim imunoglobulinom.

Tromboembolija

Arterijski i venski tromboembolijski događaji uključujući infarkt miokarda, moždani udar, duboku vensku trombozu i plućnu emboliju povezani su s primjenom imunoglobulina. Prije primjene imunoglobulina bolesnici moraju biti dostatno hidrirani. Nužan je oprez u bolesnika s postojećim faktorima rizika za trombotske događaje (poput starije životne dobi, hipertenzije, diabetes mellitus-a i krvožilnih bolesti ili trombotskih epizoda u anamnezi, bolesnika sa stečenom ili naslijeđenom trombofilijom, bolesnika s produljenim razdobljima nepokretnosti, bolesnika s teškom hipovolemijom, bolesnika s bolestima koje povećavaju viskoznost krvi).

Bolesnike je potrebno informirati o prvim simptomima tromboembolijskih događaja uključujući nedostatak zraka, bol i oticanje udova, fokalne neurološke deficite i bol u grudima te ih je potrebno savjetovati da se, čim nastupe takvi simptomi obrate svom liječniku.

Sindrom aseptičnog meningitisa (AMS)

Sindrom aseptičnog meningitisa prijavljen je u vezi sa supkutanim liječenjem imunoglobulinom; simptomi obično počinju unutar nekoliko sati do 2 dana nakon liječenja. Prekid liječenja imunoglobulinom može rezultirati remisijom AMS-a unutar nekoliko dana bez posljedica.

Bolesnike je potrebno informirati o prvim simptomima koji obuhvaćaju tešku glavobolju, ukočenost vrata, omamljenost, vrućicu, fotofobiju, mučninu i povraćanje.

Disfunkcija/zatajenje bubrega

Prijavljeno je nekoliko teških nuspojava bubrega u bolesnika liječenih imunoglobulinom, osobito onih lijekova koji sadrže saharozu (Cutaquig ne sadrži saharozu). One uključuju akutno zatajenje bubrega, akutnu tubularnu nekrozu, proksimalnu tubularnu nefropatiju i osmotsku nefrozu. Faktori koji povećavaju rizik od bubrežnih komplikacija uključuju, ali nisu ograničeni na postojeću insuficijenciju bubrega, diabetes mellitus, hipovolemiju, istodobnu primjenu nefrotoksičnih lijekova, dob iznad 65 godina, sepsu, hiperviskoznost i paraproteinemiju.

Hemoliza

Lijekovi koji sadrže IgG mogu sadržavati protutijela krvne grupe koja mogu djelovati kao hemolizini i potaknuti *in vivo* oblaganje crvenih krvnih stanica (RBC) imunoglobulinom, čime se dobiva pozitivan rezultat izravnog antiglobulinskog (Coombsovog) testa, što u rijetkim slučajevima može dovesti do hemolize.

Bolesnike koji primaju imunoglobulinske lijekove potrebno je pratiti na kliničke znakove i simptome hemolize.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 33,1 mg natrija po bočici od 48 ml i 13,8 mg natrija po bočici od 20 ml, što odgovara 1,7% odnosno 0,7% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporuci SZO za odraslu osobu.

Interferencija sa serološkim pretragama

Nakon injekcije imunoglobulina, prolazno povećanje različitih pasivno prenesenih protutijela u bolesnikovoj krvi može rezultirati lažno pozitivnim rezultatima u serološkim pretragama.

Pasivan prijenos protutijela protiv eritrocitnih antigena, npr. A, B, D može utjecati na neke serološke pretrage za protutijela crvenih krvnih stanica, na primjer direktni antiglobulinski test (DAT, direktan Coombsov test).

Prenosivi agensi

Standardne mjere za sprečavanje infekcija koje su posljedica uporabe lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju odabir donora, probir pojedinačnih donacija i pulova plazme na specifične markere infekcije i provođenje učinkovitih koraka za inaktivaciju/uklanjanje virusa tijekom proizvodnje. Unatoč tome, kada se primjenjuju lijekovi pripremljeni iz ljudske krvi ili plazme, ne može se potpuno isključiti mogućnost prijenosa infektivnih agensa. To se također odnosi na nepoznate ili nove viruse ili druge patogene.

Poduzete mjere smatraju se učinkovitima protiv virusa s ovojnicom poput humanog virusa imunodeficijencije (HIV), hepatitisa B (HBV) i hepatitisa C (HCV).

Poduzete mjere mogu imati ograničeno djelovanje protiv virusa bez ovojnice poput hepatitisa A (HAV) i parvovirusa B19.

Postoje ohrabrujuća klinička iskustva o tome kako se imunoglobulinima ne prenosi hepatitis A ili parvovirus B19, a također se pretpostavlja da protutijela pridonose obrani od virusa.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se na odrasle i djecu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Živa atenuirana virusna cjepiva

Primjena imunoglobulina može u razdoblju od najmanje 6 tjedana do 3 mjeseca umanjiti djelotvornost živih atenuiranih virusnih cjepiva poput cjepiva za ospice, rubeole, zaušnjake i vodene kozice. Nakon primjene ovog lijeka mora proći najmanje 3 mjeseca prije cijepjenja živim atenuiranim virusnim cjepivima. U slučaju cjepiva protiv ospica, smanjena djelotvornost može trajati do godinu dana. Stoga je u bolesnika koji primaju cjepivo protiv ospica potrebno provjeriti status njihovih protutijela.

Određivanje glukoze u krvi

Cutaquig sadrži maltozu koju određene vrste sustava za određivanje glukoze u krvi mogu pogrešno interpretirati kao glukozu. Zbog potencijalnih lažno povišenih vrijednosti glukoze, za određivanje i praćenje razina glukoze u bolesnika s diabetesom potrebno je koristiti samo sustave koji su specifični za glukozu.

Pedijatrijska populacija

Navedene interakcije odnosi se jednako na odrasle i djecu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene ovog lijeka u trudnica nije ustanovljena u kontroliranim kliničkim ispitivanjima te se stoga lijek samo uz oprez smije primijeniti u trudnica i dojilja. Dokazano je da lijekovi s imunoglobulinima prolaze kroz placentu, a osobito tijekom trećeg trimestra. Kliničko iskustvo s imunoglobulinima ukazuje da ne treba očekivati štetne učinke na tijek trudnoće, plod ili novorođenče.

Dojenje

Imunoglobulini se izlučuju u majčino mlijeko i mogu pridonijeti zaštiti novorođenčadi od patogena koji u organizam ulaze preko sluznice.

Plodnost

Kliničko iskustvo s imunoglobulinima ukazuje na to da se ne očekuju štetni učinci na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima može biti smanjena uslijed nekih nuspojava povezanih s lijekom Cutaquig. Bolesnici u kojih se jave nuspojave tijekom liječenja moraju prije upravljanja vozilima i rada sa strojevima pričekati da se nuspojave povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Povremeno se mogu javiti nuspojave, poput zimice, glavobolje, omaglice, vrućice, povraćanja, alergijskih reakcija, mučnine, artralgijske, niskog krvnog tlaka i umjerene boli u donjem dijelu leđa.

U rijetkim slučajevima normalni ljudski imunoglobulini mogu uzrokovati nagli pad krvnog tlaka i, u izoliranim slučajevima, anafilaktički šok, čak i kada bolesnik nije pokazao preosjetljivost kod prethodne primjene lijeka.

Često se mogu javiti lokalne reakcije na mjestu infuzije: oticanje, osjetljivost, crvenilo, induracija, lokalna toplina, svrbež, modrice i osip. Učestalost ovih reakcija obično se smanjuje uz napredovanje liječenja.

Za sigurnosne informacije vezane uz prenosive agense vidjeti dio 4.4.

Tablični popis nuspojava

Klinički podaci o sigurnosti lijeka Cutaquig u ispitanika s PID-om temelje se na pivotalnom, otvorenom, prospektivnom, multicentričnom ispitivanju faze III s jednom skupinom bolesnika (n = 75, 4462 infuzije); prospektivnom, otvorenom, multicentričnom produžetku ispitivanja faze III s jednom skupinom bolesnika (n = 27, 2777 infuzija) i otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze III s tri skupine bolesnika (n = 64, 1338 infuzija).

Tablica u nastavku u skladu je s MedDRA klasifikacijom organskih sustava (SOC i razina preporučenog pojma (eng. *Preferred Term Level*)).

Učestalosti su procijenjene sukladno sljedećim konvencijama: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema ozbiljnosti u padajućem nizu.

Učestalost nuspojava po ispitaniku i po infuziji u kliničkim ispitivanjima lijeka Cutaquig:

MedDRA klasifikacija organskih sustava (SOC)	Nuspojava	Učestalost/infuziji	Učestalost/ispitaniku
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja omaglica	manje često rijetko	često manje često
Poremećaji probavnog sustava	mučnina nadimanje trbuha bol u trbuhu povraćanje podrigivanje	manje često rijetko rijetko rijetko rijetko	često često često često manje često
Poremećaji jetre i žuči	hipertransaminazemija	rijetko	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip kožne reakcije	rijetko rijetko	manje često manje često
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	mialgija artralgija	rijetko rijetko	često manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcija na mjestu injekcije pireksija zimica umor nelagoda u prsnom košu bolest nalik na gripu malaksalost bol	vrlo često rijetko rijetko manje često rijetko rijetko rijetko rijetko	vrlo često često često često manje često manje često manje često manje često
Pretrage	prisutan slobodan hemoglobin pozitivan Coombsov test sniženi haptoglobin povišeni hemoglobin povišeni kreatinin u krvi	rijetko rijetko rijetko rijetko rijetko	često manje često manje često manje često manje često

Sljedeće nuspojave prijavljene su tijekom razdoblja primjene lijeka Cutaquig nakon odobrenja. S obzirom na to da se te nuspojave dobrovoljno prijavljuju iz populacije neodređene veličine, nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost ili utvrditi uzročno-posljedičnu vezu s izloženosti lijeku.

Ovaj popis ne uključuje nuspojave koje su već zabilježene u kliničkim ispitivanjima lijeka Cutaquig:

MedDRA klasifikacija organskih sustava (SOC)	Nuspojava (PT)
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost (npr. eritem, urtikarija)
Krvožilni poremećaji	tromboembolija, tromboza (npr. duboka

	venska tromboza, cerebrovaskularni incident), hipertenzija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima

Sljedeće dodatne nuspojave prijavljene su tijekom razdoblja nakon odobrenja primjene supkutanih imunoglobulinskih lijekova: edem lica, drhtanje, bljedilo, bronhospazam, dispneja, kašalj, proljev, navale crvenila, osjećaj vrućine, osjećaj hladnoće, opća slabost, bol na mjestu primjene injekcije, stezanje u grlu, aseptični meningitis.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da su učestalost, vrsta i ozbiljnost nuspojava u djece iste kao u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Posljedice predoziranja nisu poznate.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunoserumi i imunoglobulini: imunoglobulini, normalni ljudski, za ekstravaskularnu primjenu, ATK oznaka: J06BA01.

Normalni ljudski imunoglobulin sadrži uglavnom imunoglobulin G (IgG) sa širokim spektrom protutijela protiv zaraznih bolesti.

Normalni ljudski imunoglobulin sadrži IgG protutijela prisutna u normalnoj populaciji. Obično se priprema iz pulova plazme od najmanje 1000 donacija. Ima distribuciju podrazreda imunoglobulina G gotovo proporcionalnu onoj u nativnoj ljudskoj plazmi. Odgovarajuće doze ovog lijeka mogu abnormalno niske razine imunoglobulina G vratiti do normalnih vrijednosti.

U jednom kliničkom ispitivanju ukupno 75 ispitanika (37 odraslih, 12 male djece ≥ 2 i < 6 godina), 14 starije djece ≥ 6 i < 12 godina, 12 adolescenata ≥ 12 i < 17 godina) sa sindromom primarne imunodeficiencije bilo je liječeno lijekom Cutaquig tijekom razdoblja od 64 tjedana.

Srednja doza po bolesniku primijenjena svakog tjedna bila je 0,187 g/kg u odraslih bolesnika, 0,150 g/kg u male djece, 0,164 g/kg u starije djece i 0,170 g/kg u adolescenata. Ispitanici su primili ukupno 4462 tjedne infuzije lijeka Cutaquig.

Nisu prijavljene ozbiljne bakterijske infekcije tijekom „wash-in/wash-out” perioda niti tijekom perioda djelotvornosti u ispitanika koji su primali lijek Cutaquig.

Cutaquig je ocijenjen u 38 pedijatrijskih ispitanika (26 djece [u dobi između 2 i < 12 godina] i 12 adolescenata [u dobi između 12 i < 16 godina]) s primarnom imunodeficiencijom. Za postizanje željenih razina IgG-a u serumu pedijatrijskih bolesnika nisu bili potrebni specifični režimi doziranja.

Produžetak ispitivanja bilo je prospektivno, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze III praćenja sigurnosti primjene u jednoj skupini od 27 ispitanika (17 odraslih, 2 male djece ≥ 2 i < 6 godina),

4 starije djece [≥ 6 i < 12 godina], 4 adolescenta [≥ 12 i < 17 godina]) s primarnom imunodeficijencijom. Dvadeset i jedan ispitanik početno je bio liječen u glavnom ispitivanju, a uključeno je 6 novih ispitanika. Ispitanici koji su prethodno bili uključeni u glavno ispitivanje praćeni su tijekom razdoblja od 4,5 godine, dok su novouključeni ispitanici praćeni 12 mjeseci. Ispitanici su primali Cutaquig svakog tjedna (25 ispitanika) ili prema rasporedu "svakog drugog tjedna" (2 ispitanika). Srednja vrijednost prosječne stvarne doze lijeka Cutaquig u infuziji po bolesniku iznosila je 0,127 g/kg u male djece, 0,210 g/kg u starije djece, 0,160 g/kg u adolescentnih bolesnika i 0,166 g/kg u odraslih bolesnika. Ispitanici su primili ukupnu dozu od 2777 infuzija (2740 svakog tjedna i 37 svaka dva tjedna). Zabilježena je jedna ozbiljna bakterijska infekcija tipa bakterijemije/sepse.

Radi praćenja sigurnosti, podnošljivosti i djelotvornosti lijeka Cutaquig, u prospektivno, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze III s tri skupine uključena su 64 ispitanika s PID-om (59 odraslih, 1 malo djeteta [≥ 2 i < 6 godina], 2 starija djeteta [≥ 6 i < 12 godina], 2 adolescenta [≥ 12 i < 17 godina]) u dobi od 5 do 74 godine.

Nakon završetka 4-tjednog razdoblja stabilizacije započelo je razdoblje liječenja u kojem su ispitanici raspodijeljeni u jednu od 3 kohorte i praćeni do 24 tjedna:

- U kohorti 1 procijenjeno je povećanje volumena po mjestu primjene do maksimalnog volumena od 100 ml po mjestu primjene.
- U kohorti 2 procijenjeno je povećanje brzine primjene infuzije po mjestu primjene do maksimalne brzine od 100 ml/h po mjestu primjene ili maksimalne brzine primjene koju može postići infuzijska pumpa.
- U kohorti 3 procijenjen je raspored primjene lijeka Cutaquig svakog drugog tjedna u dozi koja odgovara dvostrukoj tjednoj dozi po kilogramu tjelesne težine bolesnika (mg/kg).

Jedna od primarnih mjera ishoda bila je usporediti najniže razine ukupnog IgG-a kod tjednih infuzija s onima kod infuzija svakog drugog tjedna i procijeniti sigurnost i podnošljivost povećanja volumena infuzije i povećanja brzine infuzije na svakom mjestu infuzije i pri doziranju svaki drugi tjedan.

Ispitanici su primili ukupno 1338 infuzija (386 u kohorti 1, 396 u kohorti 2, 556 u kohorti 3). U kohorti 1 ($n = 15$ odraslih) srednja vrijednost maksimalnog ostvarenog volumena iznosila je 69,4 ml po mjestu primjene, uz maksimalni volumen od 108 ml po mjestu primjene. Kod trećine ispitanika (5/15; 33,3%) postignuto je $\geq 90\%$ dopuštenog maksimalnog volumena od 100 ml po mjestu primjene, kod trećine je postignuto između 50% i $< 90\%$ dopuštenog maksimalnog volumena, a kod trećine je postignuto $< 50\%$ dopuštenog maksimalnog volumena. Medijan maksimalne ostvarene brzine infuzije po ispitaniku iznosio je 56,9 ml/h, uz raspon od 34,0 ml/h do 94,7 ml/h.

U kohorti 2 ($n = 15$; 13 odraslih, 1 starije djeteta [≥ 6 i < 12 godina], 1 adolescent [≥ 12 i < 17 godina]) srednja vrijednost maksimalne ostvarene brzine infuzije iznosila je 42,1 ml/h po mjestu primjene, uz maksimalnu brzinu infuzije od 67,5 ml/h po mjestu primjene. U 73,3% postignuta je maksimalna brzina infuzije po mjestu primjene od $< 50\%$ dopuštenog maksimuma od 100 ml/h po mjestu primjene, dok je u preostalim 26,7% postignuto između 50% i 75% dopuštenog maksimuma. Medijan maksimalne ostvarene brzine infuzije po ispitaniku iznosio je 135,0 ml/h, u rasponu od 51,4 ml/h do 192,0 ml/h.

U kohorti 3 ($n = 34$; 31 odrasli bolesnik, 1 malo djeteta [≥ 2 i < 6 godina], 1 starije djeteta [≥ 6 i < 12 godina], 1 adolescent [≥ 12 i < 17 godina]) opaženo je smanjenje srednje vrijednosti (SD) najnižih razina ukupnog IgG-a pri doziranju svaki drugi tjedan (9,927 [2,0146] g/l) u usporedbi s doziranjem svakog tjedna (10,364 [1,9632] g/l) ($p = 0,0017$; 1-strana 97,5%-tna donja granica pouzdanosti (engl *lower confidence limit*, LCL = -0,799). Medijan maksimalne ostvarene brzine infuzije po ispitaniku iznosio je 93,5 ml/h, u rasponu od 24,3 ml/h do 145,9 ml/h.

Srednja vrijednost stvarne doze lijeka Cutaquig primijenjene prema tjelesnoj težini iznosila je 0,143 g/kg u kohorti 1, 0,157 g/kg u kohorti 2 i 0,256 g/kg u kohorti 3.

Tijekom ispitivanja nije zabilježen nijedan slučaj ozbiljne bakterijske infekcije i ukupna stopa ozbiljnih bakterijskih infekcija iznosila je 0,00 po osobi-godini (gornja granica 98% CI [alternativna metoda] = 0,135 [0,614 u kohorti 1, 0,602 u kohorti 2 i 0,244 u kohorti 3]).

Pedijatrijska populacija

Nisu uočene razlike u farmakodinamičkim svojstvima između odraslih i pedijatrijskih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U okviru kliničkog ispitivanja faze III provedeno je farmakokinetičko (PK) podispitivanje na 37 ispitanika s PID-om. Uzorci krvi za farmakokinetičko ispitivanje prikupljeni su prije prelaska na Cutaquig (Profil za intravenski imunoglobulin: PK_{IV}), nakon 11. infuzije lijeka Cutaquig (prvi profil za potkožnu primjenu: PK_{SC1}) i nakon 28. infuzije lijeka Cutaquig (drugi profil za potkožnu primjenu: PK_{SC2}). Cilj PK farmakokinetičkog podispitivanja bio je usporediti površine ispod krivulje nakon intravenske i potkožne primjene pomoću faktora korekcije doze (DCF) od 1,5. Pomoću populacijskog modela na temelju farmakokinetičkih podataka procijenjen je farmakokinetički parametar i provedene su simulacije.

Apsorpcija i distribucija

Nakon supkutane primjene lijeka Cutaquig, vršne razine u serumu postižu se nakon približno 2 dana. Zbog postupne apsorpcije, primjena lijeka s.c.Ig dovodi do tanjih profila i nižih fluktuacija u stabilnom stanju u usporedbi s liječenjem intravenskim imunoglobulinom: srednja vrijednost C_{max} bila je niža nakon primjene lijeka s.c.Ig ($13,2 \pm 3,4$ g/l za PK_{SC1} i $13,5 \pm 3,7$ g/l za PK_{SC2}) u usporedbi s krajnjom razinom infuzije nakon liječenja intravenskim imunoglobulinom ($18,0 \pm 4,5$ g/l). Sukladno tome, prosječne najniže razine IgG-a i podklase IgG-a u serumu bile su veće nakon potkožne primjene lijeka ($11,5$ g/l za PK_{SC1} i $11,7$ g/l za PK_{SC2}; ukupni raspon od 6,5 do 18,9 g/l) u usporedbi s onim na kraju razdoblja liječenja intravenskim imunoglobulinom (10,1 g/l; raspon: od 6,5 g/l do 14,3 g/l).

Bioraspoloživost potkožne primjene izračunata je na 75 %, što odgovara faktoru korekcije doze od 1,3 za postizanje jednake površine ispod krivulje nakon primjena lijeka s.c.Ig na temelju tjelesne težine u usporedbi s liječenjem intravenskim imunoglobulinom.

Modeliranje i simulacija temeljeni na farmakokinetičkim podacima provedeni na podacima iz kliničkog ispitivanja s tjednim doziranjem lijeka Cutaquig pokazali su da bi doziranje prilagođeno tjelesnoj težini bez DCF-a za nižu bioraspoloživost potkožne primjene bilo dovoljno za održavanje sustavne izloženosti IgG-u u terapijskom rasponu, za intervale doza do 1 tjedna, uključujući i češće primjene (npr. svakodnevno).

Duži intervali doziranja (naročito pri nižim početnim razinama IgG-a) povećavaju rizik od pada ispod najniže potrebne razine IgG-a od 5 g/l.

Primjer: uz pretpostavku da je početna razina IgG-a 4,0 g/l i faktor konverzije doze 1,0 s liječenja intravenskim imunoglobulinom na liječenje lijekom s.c.Ig, predviđeno je da će se udio bolesnika koji padnu ispod najniže potrebne razine IgG-a od 5 g/l povećati na 4 % u intervalu doze od 2 tjedna u usporedbi s 1,4 % u intervalima doza $\leq Q1W$.

Eliminacija

IgG i IgG-kompleksi razgrađuju se u stanicama retikuloendotelnog sustava. Medijan poluživota IgG-a nakon primjene lijeka Cutaquig u ispitanika s PID-om procijenjen je na ~16 dana [9,2 – 36,3], prema izračunu u populacijskom modelu na temelju farmakokinetičkih podataka, uz pretpostavku nulte endogene proizvodnje IgG-a.

Pedijatrijska populacija

Nisu uočene nikakve klinički značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima između odraslih i pedijatrijskih bolesnika s PID-om iz ispitivanja.

Modeliranje i simulacija na temelju farmakokinetičkih podataka izvedenih iz kliničkog ispitivanja s tjednim doziranjem lijeka Cutaquig ukazuju na to da je doziranje prilagođeno prema tjelesnoj težini dostatno za održavanje sistemske izloženosti IgG-u u terapijskom rasponu bez obzira na dob.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Imunoglobulini su normalni sastojci ljudske plazme. Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i lokalne podnošljivosti. Budući da kliničko iskustvo ne pruža dokaze za karcinogeni ili mutageni potencijal imunoglobulina, nisu provedena eksperimentalna ispitivanja u heterolognih vrsta.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Maltoza, polisorbat 80, voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon otvaranja bočice, otopina se mora primijeniti odmah.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Unutar roka valjanosti lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C) do 9 mjeseci bez čuvanja u hladnjaku tijekom tog razdoblja, a nakon toga mora se baciti ako nije upotrijebljen.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

6, 10, 12, 20, 24 ili 48 ml otopine u bočici (staklo tip I) sa zatvaračem od brombutilne gume.

Veličine pakiranja: 1, 10 ili 20 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek prije primjene treba postići sobnu temperaturu ili temperaturu tijela.

Prije primjene lijek treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje.

Otopine koje su zamućene ili sadrže talog ne smiju se primijeniti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Octapharma (IP) SPRL
Researchdreef 65
1070 Brussels (Anderlecht)
Belgija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-514594759

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06. ožujka 2019.

Datum posljednje obnove odobrenja: 07. prosinca 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07.12.2023.