

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

CUTAQUIG 165 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Normálny ľudský imunoglobulín (SCIg)

1 ml obsahuje:

Normálny ľudský imunoglobulín 165 mg
(čistota minimálne 95 % IgG)

Jedna 6 ml injekčná liekovka obsahuje: 1 g normálneho ľudského imunoglobulínu.

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje: 1,65 g normálneho ľudského imunoglobulínu.

Jedna 12 ml injekčná liekovka obsahuje: 2 g normálneho ľudského imunoglobulínu.

Jedna 20 ml injekčná liekovka obsahuje: 3,3 g normálneho ľudského imunoglobulínu.

Jedna 24 ml injekčná liekovka obsahuje: 4 g normálneho ľudského imunoglobulínu.

Jedna 48 ml injekčná liekovka obsahuje: 8 g normálneho ľudského imunoglobulínu.

Roztriedenie podtriedy IgG (približné hodnoty):

IgG₁..... 71 %

IgG₂..... 25 %

IgG₃..... 3 %

IgG₄..... 2 %

Maximálny obsah IgA je 300 mikrogramov/ml.

Vyrobená z plazmy ľudských darcov.

Pomocné látky so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 33,1 mg sodíka v 48 ml injekčnej liekovke a 13,8 mg v 20 ml injekčnej liekovke, pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Pripravený injekčný roztok je číry a bezfarebný.

Počas uchovávania môže kvapalina slabo opaleskovať a sfarbiť sa na slabožltlo.

Osmolalita kvapalného lieku je 310 až 380 mosmol/kg.

Hodnota pH roztoku je 5 až 5,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Substitučná liečba u dospelých, detí a dospievajúcich (0-18 rokov)

- Syndrómy primárnej imunodeficiencie (PID) so zhoršenou tvorbou protilátok (pozri časť 4.4).
- Syndrómy sekundárnych imunodeficiencií (SID) u pacientov, ktorí majú závažné alebo opakované infekcie, podstupujú neúčinnú antimikrobiálnu liečbu, a buď majú preukázanú poruchu špecifických protilátok (PSAF)*, alebo im boli namerané hodnoty IgG v sére < 4 g/l.

*PSAF = neschopnosť dosiahnuť aspoň 2-násobný nárast titra protilátok IgG po podaní pneumokokových polysacharidových alebo polypeptidových antigénových vakcín.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Substitučná liečba sa má začať a monitorovať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou imunodeficiencie.

Dávkovanie

Dávkovanie a režim dávkovania závisia od indikácie.

Substitučná liečba

Liek sa má podávať subkutánne.

Pri substitučnej liečbe môže byť potrebné dávku individuálne prispôsobiť pre každého pacienta v závislosti od farmakokinetickej a klinickej odpovede.

Liek CUTAQUIG sa môže podávať v pravidelných intervaloch, od podávania každý deň po podávanie raz za dva týždne.

Nasledujúce dávkovacie režimy sú uvedené ako usmernenie.

Substitučná liečba pri syndrómoch primárnej imunodeficiencie (ako je uvedené v časti 4.1)

Dávkovací režim má dosiahnuť minimálnu hladinu IgG (meranú pred ďalšou infúziou) najmenej 5 až 6 g/l a má byť v rámci referenčného intervalu sérového IgG pre daný vek. Môže byť potrebná nasycovacia dávka od 0,2 do 0,5 g/kg (1,2 až 3,0 ml/kg) telesnej hmotnosti. Toto môže byť potrebné rozdeliť na niekoľko dní s maximálnou dennou dávkou 0,1 až 0,15 g/kg.

Po dosiahnutí hladín IgG v ustálenom stave sa udržiavacie dávky podávajú v opakovaných intervaloch, aby sa dosiahla kumulatívna mesačná dávka rádovo 0,4 až 0,8 g/kg (2,4 až 4,8 ml/kg). Každú jednotlivú dávku môže byť potrebné podať injekčne na rôzne miesta časti tela.

Najnižšie hladiny majú byť merateľné spolu s výskytom infekcie. Na zníženie miery infekcie môže byť potrebné zvýšiť dávku a zamerať sa na vyššie hladiny.

Substitučná liečba pri syndrómoch sekundárnej imunodeficiencie (ako je uvedené v časti 4.1)

Odporúčaná dávka podávaná v opakovaných intervaloch (približne raz za týždeň) je stanovená tak, aby sa dosiahla mesačná kumulatívna dávka 0,2 – 0,4 g/kg (1,2 – 2,4 ml/kg). Každú dávku je potrebné injekčne podať do inej časti tela.

Priebežné hodnoty IgG je potrebné merať a vyhodnocovať spolu s výskytom infekcie. Podľa potreby je možné dávku upraviť tak, aby sa dosiahla optimálna ochrana proti infekciám. U pacientov, ktorí majú pretrvávajúce infekcie je potrebné dávku zvýšiť. Naopak je možné zvážiť zníženie dávky, keď pacient dlhšie obdobie nemá žiadnu infekciu.

Pediatrická populácia

Dávkovanie u detí a dospievajúcich (0-18 rokov) sa nelíši od dávkovania u dospelých, pretože dávkovanie pre každú indikáciu sa stanovuje podľa telesnej hmotnosti a upravuje sa podľa klinického výsledku pri indikáciách substitučnej liečby.

Staršia populácia

Vzhľadom na to, že sa dávka stanovuje podľa telesnej hmotnosti a upravuje sa podľa klinického výsledku pri vyššie uvedených ochoreniach, dávka u staršej populácie sa nepovažuje za odlišnú od dávky u osôb vo veku 18 až 65 rokov. V klinických štúdiách bol CUTAQUIG hodnotený u 17 pacientov starších ako 65 rokov. Žiadne špecifické požiadavky na dávku neboli potrebné na dosiahnutie požadovaných hladín IgG v sére.

Spôsob podávania

Len na subkutánne použitie.

Podkožnú infúziu na domácu liečbu má iniciovať a monitorovať zdravotnícky pracovník, ktorý má skúsenosti s usmernením pacientov na domácu liečbu. Pacient a/alebo opatrovateľ musí byť poučený o používaní infúzneho zariadenia, infúzných technikách, aseptickú manipulácii, uchovávaní liečebného denníka, rozpoznávaní a opatreniach, ktoré sa majú prijať v prípade závažných nežiaducich reakcií.

CUTAQUIG sa môže injekčne aplikovať na miesta ako je brucho, stehno, rameno a bok.

Rýchlosť infúzie

Úprava rýchlosti infúzie a objemu infúzie na mieste závisí od tolerancie pacienta.

Odporúča sa použiť začiatočnú rýchlosť podania 15 ml/h/miesto podania u pacientov predtým neliečených SCIG. U pacientov, ktorí už sú na liečbe SCIG a prechádzajú na CUTAQUIG, sa odporúča použiť pre začiatočné infúzie predtým používané rýchlosti podávania. Pri následných infúziách, ak je rýchlosť infúzie dobre tolerovaná (pozri časť 4.4), môže sa postupne zvyšovať približne o 10 ml/h/miesto podania každé 2 – 4 týždne u dospelých (≥ 40 kg) a až do 10 ml/h/miesto podania každé 4 týždne u detí (< 40 kg) (pozri časť 5.1).

Ak pacient následne toleruje začiatočné infúzie pri celej dávke na miesto podania a maximálnej rýchlosti, možno zvážiť zvýšenie rýchlosti infúzie pri infúziách nasledujúcich po sebe až do dosiahnutia maximálnej rýchlosti prietoku 67,5 ml/h/miesto podania u dospelých a 25 ml/h/miesto podania u detí (pozri časť 5.1).

Súčasne sa môže použiť viac ako jedno infúzne zariadenie.

Objem infúzie na jedno miesto podania

Množstvo infúzie do konkrétneho miesta sa líši. U dojčiat a detí sa miesto infúzie môže meniť každých 5 až 15 ml. U dospelých možno dávky nad 30 ml rozdeliť podľa pacientovho uprednostnenia. Počet infúzných miest nie je obmedzený. Infúzne miesta majú byť od seba vzdialené najmenej 5 cm.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časť 4.4).

CUTAQUIG sa nesmie podávať intravaskulárne.

V prípade závažnej trombocytopenie a iných porúch hemostázy sa nesmie podávať ani intramuskulárne.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Dôrazne sa odporúča, aby sa pri každom podaní lieku CUTAQUIG pacientovi zaznamenal názov a číslo šarže lieku, aby bolo evidované spojenie medzi pacientom a šaržou lieku.

Tento liek obsahuje ako pomocnú látku maximálne 90 mg maltózy v 1 ml. Interferencia maltózy v teste glukózy v krvi môže mať za následok nesprávne zvýšené hodnoty glukózy a následne aj nevhodné podanie inzulínu, čo vedie k život ohrozujúcej hypoglykémii a smrti. Taktiež môžu ostať neliečené prípady skutočnej hypoglykémie, ak je hypoglykemický stav maskovaný nesprávne zvýšenými hodnotami glukózy (pozri časť 4.5). Pre akútne zlyhanie obličiek pozri nižšie. CUTAQUIG je len na subkutánne použitie. Ak sa CUTAQUIG náhodne podá do krvnej cievy môže sa u pacientov vyvinúť šok.

Odporúčaná rýchlosť infúzie uvedená v časti 4.2 musí byť presne dodržaná. Pacient musí byť dôsledne sledovaný pre akékoľvek príznaky počas trvania infúzie.

Niektoré nežiaduce reakcie sa môžu vyskytnúť častejšie u pacientov, ktorí dostanú po prvýkrát ľudský normálny imunoglobulín alebo v zriedkavých prípadoch, keď sa zamení liek z ľudského normálneho imunoglobulínu alebo ak uplynul dlhší čas od predchádzajúcej infúzie.

Potenciálne komplikácie sa často môžu obmedziť tým, že:

- Zo začiatku dávajte liek pomaly (pozri časť 4.2).
- Sa presvedčíte, že je pacient dôkladne sledovaný pre akékoľvek príznaky počas trvania infúzie. Najmä pacienti, ktorí neboli liečení normálnym ľudským imunoglobulínom, pacienti, ktorí prešli z alternatívneho imunoglobulínového lieku alebo keď bol dlhý interval od predchádzajúcej infúzie majú byť monitorovaní počas prvej infúzie a počas prvej hodiny po prvej infúzii, aby sa zistili potenciálne nežiaduce prejavy.

Všetci ostatní pacienti majú byť pozorovaní najmenej 20 minút po podaní.

V prípade nežiaducej reakcie sa musí znížiť rýchlosť podávania alebo zastaviť infúziu. Podozrenie na alergické alebo anafylaktické reakcie vyžaduje okamžité prerušenie injekcie. Požadovaná liečba závisí od povahy a závažnosti nežiaducej reakcie.

V prípade šoku sa má vykonať štandardná lekárska liečba šoku.

Precitlivosť

Skutočné alergické reakcie sú zriedkavé. Môžu sa vyskytnúť najmä u pacientov s protilátkami proti IgA, ktorí by sa mali liečiť obzvlášť opatrne. Pacienti s protilátkami proti IgA, u ktorých zostáva liečba subkutánnymi liekmi IgG jedinou možnosťou, sa majú liečiť liekom CUTAQUIG len pod príslym lekársym dohľadom.

Zriedkavo normálny ľudský imunoglobulín môže vyvolať pokles krvného tlaku s anafylaktickou reakciou, dokonca aj u pacientov, ktorí tolerovali predchádzajúcu liečbu normálnym ľudským imunoglobulínom.

Tromboembólia

Arteriálne a venózne tromboembolické príhody vrátane infarktu myokardu, mŕtvice, hlbokoj žilovej trombózy a pľúcnej embólie boli spojené s použitím imunoglobulínov. Pacienti majú byť pred použitím imunoglobulínov dostatočne hydratovaní. Opatrnosť je potrebná u pacientov s už existujúcimi rizikovými faktormi pre trombotické príhody (ako je pokročilý vek, hypertenzia, diabetes mellitus a anamnéza cievnych ochorení alebo trombotických epizód, pacienti so získanými alebo dedičnými trombofilnými poruchami, pacienti s predĺženou dobou imobilizácie, silne hypovolemický). Pacienti majú byť informovaní o prvých príznakoch tromboembolických udalostí, vrátane dýchavičnosti, bolesti a opuchu končatín, ohniskových neurologických deficitov a bolesti na hrudníku a majú byť poučení aby kontaktovali svojho lekára ihneď po nástupe symptómov.

Syndróm aseptické meningitídy (AMS)

Syndróm aseptické meningitídy sa vyskytol v súvislosti s podkožnou liečbou imunoglobulínom; príznaky zvyčajne začínajú v priebehu niekoľkých hodín až 2 dni po liečbe. Prerušenie liečby imunoglobulínom môže mať za následok remisiu AMS počas niekoľkých dní bez následkov.

Oznámte svojmu lekárovi ak zistíte nasledujúce príznaky bolesti hlavy, stuhnutie šije, ospalosť, horúčka, svetloplachosť, nevoľnosť a zvracanie po použití CUTAQUIG.

Renálna dysfunkcia/zlyhanie

Ťažké renálne nežiaduce reakcie boli hlásené u pacientov liečených imunoglobulínom, najmä u tých liekov, ktoré obsahujú sacharózu (CUTAQUIG neobsahuje sacharózu). Tieto zahŕňajú akútne zlyhanie obličiek, akútnu tubulárnu nekrózu, proximálnu tubulárnu nefropatiu a osmotickú nefrózu. Faktory, ktoré zvyšujú riziko renálnych komplikácií zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na už existujúcu renálnu insuficienciu, diabetes mellitus, hypovolémiu, súbežné nefrotoxicke lieky, vek nad 65 rokov, sepsu, hyperviskozitu a paraproteinémiu.

Hemolýza

IgG môžu obsahovať protilátky krvných skupín, ktoré môžu pôsobiť ako hemolyzíny a vyvolať *in vivo* obalenie červených krviniek (red blood cells, RBC) imunoglobulínom, v dôsledku čoho dôjde k pozitívnej priamej antiglobulínovej reakcii (Coombsov test) a zriedkavo k hemolýze.

U pacientov, ktorým bol podaný imunoglobulínový liek, je potrebné monitorovať výskyt klinických prejavov a príznakov hemolýzy.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 33,1 mg sodíka v 48 ml injekčnej liekovke a 13,8 mg v 20 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 1,7 % a 0,7 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Interferencia so sérologickým vyšetrením

Po injekcii imunoglobulínu môže prechodné zvýšenie rôznych pasívne prenesených protilátok v krvi pacienta viesť k zavádzajúcim pozitívnym výsledkom sérologického vyšetrenia.

Pasívny prenos protilátok na antigény erytrocytov, napr. A, B, D môžu interferovať s niektorými sérologickými testami na protilátky červených krviniek, napríklad s priamym antiglobulínovým testom (DAT, priamy Coombsov test).

Prenosné látky

Štandardné opatrenia na prevenciu infekcií vyplývajúcich z použitia liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy zahŕňajú výber darcov, skrining jednotlivých darcov a plazmy na špecifické markery infekcie a zahrnutie účinných výrobných krokov na inaktiváciu/odstránenie vírusov. Napriek tomu, keď sa podávajú lieky pripravené z ľudskej krvi alebo plazmy, nemožno úplne vylúčiť možnosť prenosu infekčných látok. To platí aj pre neznáme alebo objavujúce sa vírusy a iné patogény.

Prijaté opatrenia sa považujú za účinné pre obalené vírusy, ako je vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV), vírus hepatitídy B (HBV) a vírus hepatitídy C (HCV).

Prijaté opatrenia môžu mať obmedzenú účinnosť oproti neobaleným vírusom, ako je vírus hepatitídy A (HAV) a parvovírus B19.

Existuje ubezpečujúca klinická skúsenosť týkajúca sa absencie prenosu hepatitídy A alebo parvovírusu B19 s imunoglobulínmi a tiež sa predpokladá, že obsah protilátok významne prispieva k ochrane proti vírusom.

Pediatrická populácia

Uvedené upozornenia a opatrenia sa vzťahujú na dospelých aj deti.

4.5 Liekové a iné interakcie

Živé oslabené vírusové vakcíny

Podávanie imunoglobulínu môže počas najmenej 6 týždňov a až 3 mesiacov zhoršiť účinnosť živých atenuovaných vírusových vakcín, ako sú vakcíny proti osýpkam, rubeole, mumpsu a ovčím kiahňam. Po podaní tohto lieku treba pred podaním živých oslabených vírusových vakcín dodržať trojmesačný odstup. V prípade vakcíny proti osýpkam môže oslabenie pretrvávať až jeden rok.

Preto treba skontrolovať stav protilátok u pacientov, ktorí dostanú vakcínu proti osýpkam.

Vyšetrenie glukózy v krvi

CUTAQUIG obsahuje maltózu, ktorá môže byť nesprávne interpretovaná ako glukóza určitými typmi pomôcok na vyšetrenie glukózy v krvi. Vzhľadom na potenciálne nesprávne zvýšené hodnoty glukózy by sa mali použiť iba testovacie pomôcky špecifické pre glukózu u diabetických pacientoch.

Pediatrická populácia

Uvedené upozornenia a opatrenia sa vzťahujú na dospelých aj deti.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť použitia tohto lieku počas tehotenstva u ľudí nebola stanovená v kontrolovaných klinických štúdiách a preto sa má podávať opatrne tehotným ženám a dojčiacim matkám. Ukázalo sa, že imunoglobulínové lieky prechádzajú placentou stále viac počas tretieho trimestra. Klinické skúsenosti s imunoglobulínmi naznačujú, že sa neočakávajú žiadne škodlivé účinky na tehotenstvo, plod a embryo.

Dojčenie

Imunoglobulíny sa vylučujú do mlieka a môžu prispieť k ochrane novorodenca pred patogénmi, ktoré majú vstup na sliznicu.

Fertilita

Klinické skúsenosti s imunoglobulínmi naznačujú, že sa neočakávajú žiadne škodlivé účinky na plodnosť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje môže byť narušená niektorými nežiaducimi reakciami spojenými s liekom CUTAQUIG. Pacienti, u ktorých sa počas liečby vyskytnú nežiaduce reakcie, majú pred vedením vozidla alebo obsluhou strojov počkať, kým tieto neodznejú.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie, ako je triaška, bolesť hlavy, závrat, horúčka, vracanie, alergické reakcie, nauzea, artralgia, nízky krvný tlak a stredne ťažká bolesť chrbta sa môžu vyskytnúť príležitostne.

Zriedkavo normálne ľudské imunoglobulíny môžu spôsobiť náhly pokles krvného tlaku a v ojedinelých prípadoch aj anafylaktický šok, aj keď pacient neprejavil žiadnu precitlivosť na predchádzajúce podanie.

Miestne reakcie na miestach infúzie: často sa môžu vyskytnúť opuchy, bolestivosť, začervenanie, indurácia, lokálne teplo, svrbenie, podliatina a vyrážka. Frekvencia týchto reakcií sa zvyčajne znižuje s pokračujúcou liečbou.

Bezpečnostné informácie týkajúce sa prenosných látok sú uvedené v časti 4.4.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Klinické údaje o bezpečnosti lieku CUTAQUIG u pacientov s PID sú založené na pivotnej, otvorenej, perspektívnej, multicentrovej štúdií fázy III s jednou skupinou (n=75, 4 462 infúzií), perspektívnej otvorenej, multicentrovej predĺženej štúdií fázy III s jednou skupinou (n=27, 2 777 infúzií) a otvorenej, multicentrovej štúdií fázy III s tromi skupinami (n=64, 1 338 infúzií). Nasledujúca tabuľka je podľa klasifikácie orgánových systémov MedDRA (SOC a preferované výrazy).

Frekvencie u pacienta boli hodnotené podľa nasledujúcej konvencie: Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Frekvencia nežiaducich reakcií (ADR) na osobu a infúziu v klinických štúdiách s liekom CUTAQUIG:

Trieda orgánových systémov MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia/infúzia	Frekvencia/osoba
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy Závrat	Menej časté Zriedkavé	Časté Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea Abdominálna distenzia Bolesti brucha Vracanie Pocit na vracanie	Menej časté Zriedkavé Zriedkavé Zriedkavé Zriedkavé	Časté Časté Časté Časté Menej časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Hypertransaminázémia	Zriedkavé	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka Kožná reakcia	Zriedkavé Zriedkavé	Menej časté Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia Artralgia	Zriedkavé Zriedkavé	Časté Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcia v mieste vpichu Horúčka Zimnica Únava Neprijemné pocity na hrudi Ochorenie podobné chrípke Malátnosť Bolesť	Veľmi časté Zriedkavé Zriedkavé Menej časté Zriedkavé Zriedkavé Zriedkavé Zriedkavé	Veľmi časté Časté Časté Časté Menej časté Menej časté Menej časté Menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Prítomnosť voľného hemoglobínu Pozitívny Coombsov test Znížené hladiny haptoglobínu Zvýšené hladiny hemoglobínu Zvýšený kreatinín v krvi	Zriedkavé Zriedkavé Zriedkavé Zriedkavé Zriedkavé	Časté Menej časté Menej časté Menej časté Menej časté

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli zaznamenané počas obdobia používania lieku CUTAQUIG po jeho schválení. Keďže tieto nežiaduce reakcie boli hlásené dobrovoľne populáciou neurčitej veľkosti, nie je vždy možné spoľahlivo odhadnúť frekvenciu ich výskytu ani stanoviť kauzálnu súvislosť s používaním lieku.

Tento zoznam nezahŕňa reakcie, ktoré už boli hlásené v klinických štúdiách s liekom CUTAQUIG:

Trieda orgánových systémov MedDRA	Nežiaduca reakcia (PT)
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť (napr. erytém, urtikária)
Poruchy ciev	Tromboembolizmus, trombóza (napr. hlboká žilová trombóza, cerebrovaskulárna príhoda), hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta

Nasledujúce dodatočné nežiaduce reakcie boli hlásené pri používaní subkutánnych imunoglobulínových liekov po schválení registrácie: edém tváre, tremor, bledosť, bronchospazmus, dyspnoe, kašeľ, hnačka, sčervenenie, pocit horúčavy, pocit chladu, asténia, bolesť v mieste podania injekcie, zvieranie hrdla, aseptická meningitída.

Pediatrická populácia

Frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí sa očakávajú rovnaké ako u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Dôsledky predávkovania nie sú známe.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunoséra a imunoglobulíny: imunoglobulíny, normálne ľudské imunoglobulíny na extravasálne použitie, ATC kód: J06BA01.

Normálny ľudský imunoglobulín obsahuje hlavne imunoglobulín G (IgG) so širokým spektrom protilátok proti infekčným látkam.

Normálny ľudský imunoglobulín obsahuje IgG protilátky prítomné v normálnej populácii. Zvyčajne sa pripravuje zo združenej plazmy od nie menej ako 1000 darcov. Má zastúpenie podtried imunoglobulínu G proporcionálne podobné zastúpeniu v natívnej ľudskej plazme. Adekvátne dávky tohto lieku môžu obnoviť abnormálne nízke hladiny imunoglobulínu G na normálnu úroveň.

V klinickej štúdií bolo spolu s liekom CUTAQUIG liečených celkovo 75 (37 dospelých, 12 malých detí ≥ 2 a < 6], 14 starších detí ≥ 6 a < 12], 12 dospievajúcich ≥ 12 a < 17) pacientov s primárnou imunodeficienciou počas 64 týždňov.

Priemerná podávaná dávka každý týždeň na jedného pacienta bola 0,187 g/kg u dospelých pacientov, 0,150 g/kg u mladších detí, 0,164 g/kg u starších detí a 0,170 g/kg u dospievajúcich. Pacienti dostali celkovo 4462 infúzií CUTAQUIGU týždenne.

Počas klinickej štúdie neboli hlásené žiadne závažné bakteriálne infekcie ani počas obdobia „wash-in/wash-out“, ani počas obdobia účinnosti u pacientov užívajúcich CUTAQUIG.

CUTAQUIG bol hodnotený u 38 pediatrických pacientov (26 detí [vo veku od 2 do < 12 rokov] a 12 dospievajúcich [vo veku od 12 do < 16 rokov]) s primárnou imunodeficienciou. Pre dosiahnutie požadovaných hladín IgG v sére neboli potrebné žiadne dávky špecifické pre deti.

Predĺžená štúdia bola prospektívna, otvorená, multicentrová, následná štúdia bezpečnosti 3. fázy s jednou skupinou, do ktorej bolo zaradených 27 pacientov (17 dospelých, 2 malé deti ≥ 2 a < 6], 4 staršie deti ≥ 6 a < 12], 4 dospievajúci ≥ 12 a < 17) s primárnou imunodeficienciou. V pivotnej štúdií bolo pôvodne liečených 21 pacientov a 6 pacientov bolo novo zaradených. Pacienti boli sledovaní počas obdobia až 4,5 roka v prípade pacientov, ktorí boli predtým zaradení do pivotnej štúdie, a 12 mesiacov v prípade nových pacientov. Pacienti dostávali liek CUTAQUIG týždenne (25 pacientov) alebo „každý druhý týždeň“ (2 pacienti). Priemerná stredná skutočná dávka lieku CUTAQUIG podaná infúziou na jedného pacienta bola 0,127 g/kg u malých detí, 0,210 g/kg u starších detí, 0,160 g/kg u dospievajúcich pacientov a 0,166 g/kg u dospelých pacientov. Pacienti dostali celkovú dávku 2 777 infúzií (2 740 týždenne a 37 dvakrát týždenne). Bola hlásená jedna závažná bakteriálna infekcia (*serious bacterial infection*, SBI) typu bakteriémia/sepsa.

Na sledovanie bezpečnosti, znášateľnosti a účinnosti lieku CUTAQUIG bolo do prospektívnej, otvorenej, multicentrovej štúdie III. fázy s tromi skupinami zaradených 64 pacientov s PID (59 dospelých, 1 malé dieťa $[\geq 2 \text{ a } < 6]$, 2 staršie deti $[\geq 6 \text{ a } < 12]$, 2 dospievajúci $[\geq 12 \text{ a } < 17]$) vo veku 5 až 74 rokov.

Po ukončení 4-týždňového stabilizačného obdobia pacienti vstúpili do liečebného obdobia so sledovaním 24 týždňov a boli zaradení do jednej z 3 kohort:

- V kohorte 1 sa hodnotil zvýšený objem na jedno miesto s maximálnym objemom 100 ml/miesto podania.
- V kohorte 2 sa hodnotil zvýšený prietok infúzie na jedno miesto podania až do maximálnej hodnoty 100 ml/h/miesto podania alebo maximálny prietok dosiahnuteľný pumpou.
- V kohorte 3 sa hodnotil liek Cutaquig v režime každý druhý týždeň v dávke ekvivalentnej dvojnásobku týždennej dávky závislej od telesnej hmotnosti pacienta (mg/kg).

Ko-primárnym cieľovým ukazovateľom bolo porovnať celkové hladiny IgG v krvi pri infúziách raz za týždeň s infúziami podávanými každý druhý týždeň a posúdiť bezpečnosť a znášateľnosť zvýšených objemov infúzie a zvýšených rýchlostí infúzie v každom mieste podania infúzie a pri dávkovaní každý druhý týždeň.

Celkovo pacienti dostali 1 338 infúzií (386 v kohorte 1, 396 v kohorte 2, 556 v kohorte 3). V kohorte 1 (n=15 dospelých) bol priemerný maximálny realizovaný objem na jedno miesto podania 69,4 ml/miesto podania s maximálnym objemom 108 ml/miesto podania. Jedna tretina pacientov (5/15; 33,3 %) dosiahla ≥ 90 % povoleného maximálneho objemu 100 ml/miesto podania, ďalšia tretina dosiahla 50 % až < 90 % povoleného maxima a jedna tretina dosiahla < 50 % povoleného maxima. Medián maximálnej realizovanej rýchlosti prietoku na pacienta bol 56,9 ml/h, v rozmedzí od 34,0 ml/h do 94,7 ml/h.

V kohorte 2 (n=15; 13 dospelých, 1 staršie dieťa $[\geq 6 \text{ a } < 12]$, 1 dospievajúci $[\geq 12 \text{ a } < 17]$) bola priemerná maximálna realizovaná rýchlosť prietoku na jedno miesto podania 42,1 ml/h/miesto podania s maximálnou rýchlosťou prietoku 67,5 ml/h/miesto podania. 73,3 % dosiahlo maximálnu rýchlosť prietoku na jedno miesto < 50 % povoleného maxima na úrovni 100 ml/h/miesto podania a zvyšných 26,7 % dosiahlo 50 až 75 % povoleného maxima. Medián maximálnej realizovanej rýchlosti prietoku na pacienta bol 135,0 ml/h, v rozmedzí od 51,4 ml/h do 192,0 ml/h.

V kohorte 3 (n=34; 31 dospelých, 1 malé dieťa $[\geq 2 \text{ a } < 6]$, 1 staršie dieťa $[\geq 6 \text{ a } < 12]$, 1 dospievajúci $[\geq 12 \text{ a } < 17]$) sa pri dávkovaní každý druhý týždeň pozoroval pokles priemerných (SD) hladín celkového IgG v krvi (9,927 [2,0146] g/l) v porovnaní s týždenným dávkovaním (10,364 [1,9632] g/l) ($p = 0,0017$; 1-stranná 97,5 % dolná hranica spoľahlivosti [LCL] = -0,799). Medián maximálnej realizovanej rýchlosti prietoku na pacienta bol 93,5 ml/h, v rozmedzí od 24,3 ml/h do 145,9 ml/h. Priemerná stredná skutočná dávka lieku CUTAQUIG podaná na telesnú hmotnosť bola 0,143 g/kg v kohorte 1, 0,157 g/kg v kohorte 2 a 0,256 g/kg v kohorte 3.

Počas štúdie neboli hlásené žiadne SBI a celková miera výskytu SBI bola 0,00 na osoborok (98 % hornej hranice IS [alternatívna metóda] = 0,135 [0,614 v kohorte 1, 0,602 v kohorte 2 a 0,244 v kohorte 3]).

Pediatrická populácia

Neboli pozorované žiadne rozdiely vo farmakodynamických vlastnostiach medzi dospelými a pediatrickými pacientmi.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Počas klinického skúšania III. fázy sa uskutočnila doplnková štúdia zameraná na farmakokinetiku (PK) za účasti 37 pacientov s PID. Vzorky krvi určené na štúdiu PK boli odobrané pred prechodom na CUTAQUIG (profil IVIG: PK_{IV}), po podaní 11. infúzie CUTAQUIGU (prvý profil po s.c. podávaní: PK_{SC1}) a po podaní 28. infúzie CUTAQUIGU (druhý profil po s.c. podávaní: PK_{SC2}). Cieľom doplnkovej štúdie PK bolo porovnať hodnoty AUC po intravenóznom (i.v.) a subkutánnom (s.c.) podaní s využitím faktora korekcie dávky (dose correction factor, DCF) na úrovni 1,5. Pomocou PK modelu populácie bol stanovený odhad PK parametra a zrealizovali sa simulácie.

Absorpcia a distribúcia

Po subkutánnom podaní lieku CUTAQUIG sa maximálne sérové hladiny dosiahnu po približne 2 dňoch.

V dôsledku postupnej absorpcie sú výsledkom podávania SCIG v stabilizovanom stave plochejšie profily a miernejšie fluktuácie v porovnaní s IVIG liečbou: priemerná hodnota C_{max} bola nižšia po SCIG ($13,2 \pm 3,4$ g/l pre PK_{SC1} a $13,5 \pm 3,7$ g/l pre PK_{SC2}) v porovnaní s hodnotami na konci obdobia podávania infúzií po IVIG liečbe ($18,0 \pm 4,5$ g/l). Priemerné sérové hodnoty IgG a jeho podskupiny boli vyššie po liečbe so subkutánnym podávaním ($11,5$ g/l pre PK_{SC1} a $11,7$ g/l pre PK_{SC2}); celkové rozmedzie od $6,5$ do $18,9$ g/l v porovnaní s hodnotami na konci obdobia podávania IVIG liečby ($10,1$ g/l; rozmedzie: $6,5$ g/l až $14,3$ g/l).

Biologická dostupnosť po s.c. podávaní bola vypočítaná tak, aby dosahovala 75 %, čo zodpovedá faktoru korekcie dávky na úrovni 1,3, aby bola dosiahnutá rovnaká expozícia AUC na základe telesnej hmotnosti pri liečbe SCIG v porovnaní s liečbou IVIG.

Zrealizované modelovanie a simulácie na základe PK s použitím údajov z klinického skúšania s týždenným dávkovaním lieku CUTAQUIG naznačili, že úprava dávkovania v závislosti od telesnej hmotnosti bez DCF pri nižšej biologickej dostupnosti po s.c. podávaní postačuje na zachovanie systémovej expozície IgG pri intervaloch podávania dávky v terapeutickom rozsahu max. 1 týždeň, vrátane častejšieho podávania dávok ako raz za týždeň (napr. denne).

Dlhšie intervaly medzi podaním jednotlivých dávok (najmä pri nižších začiatkových hodnotách IgG) zvyšujú riziko, že priebežné hodnoty IgG klesnú pod úroveň 5 g/l.

Příklad: za predpokladu, že začiatková hodnota IgG dosahuje 4,0 g/l a faktor konverzie dávky je na úrovni 1,0 pri zmene liečby z IVIG na SCIG, predpokladá sa, že percentuálny podiel pacientov, u ktorých priebežné hodnoty IgG klesnú pod úroveň 5 g/l, sa zvýši na 4 % pri intervale dávkovania raz za 2 týždne v porovnaní s 1,4 % pri intervaloch dávkovania \leq raz za týždeň (Q1W).

Eliminácia

Komplexy IgG a IgG sú degradované v bunkách retikuloendotelového systému. Priemerný polčas rozpadu IgG po podaní lieku CUTAQUIG pacientom s PID sa odhaduje na ~ 16 ($9,2 - 36,3$) dní na základe výpočtu s modelom PK populácie, za predpokladu nulovej endogénnej tvorby IgG.

Pediatrická populácia

Neboli zaznamenané žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických parametroch medzi dospelými a pediatrickými pacientmi z PID štúdie.

Modelovanie a simulácia založené na PK vykonané na základe údajov z klinickej štúdie s týždenným dávkovaním CUTAQUIGU naznačuje, že dávkovanie upravené podľa telesnej hmotnosti postačuje na udržanie systémovej expozície IgG v terapeutickom rozmedzí bez ohľadu na vek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Imunoglobulíny sú prirodzenou zložkou ľudskej krvnej plazmy. Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Keďže klinické skúsenosti neposkytujú žiadne dôkazy o karcinogénnom alebo mutagénnom potenciáli imunoglobulínov, neboli vykonané žiadne experimentálne štúdie s heterológnymi druhmi.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Maltóza, polysorbát 80, voda na injekcie.

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po otvorení injekčnej liekovky sa má roztok ihneď použiť.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Liek sa môže uchovávať pri izbovej teplote (neuchovávajúte ho pri teplote prevyšujúcej 25 °C) až do 9 mesiacov počas doby použiteľnosti bez opätovného uchovávania v chladničke, a po uplynutí tejto doby musí byť zlikvidovaný, ak sa nepoužil.

Podmienky uchovávania po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

6, 10, 12, 20, 24 alebo 48 ml roztoku v injekčnej liekovke (sklo typu I) s brómbutylovou gumovou zátkou - veľkosť balenia 1, 10 alebo 20.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Liek musí byť pred použitím umiestnený v miestnosti pri izbovej alebo telesnej teplote.

Lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby.

Zakalené roztoky alebo s usadeninami nesmú byť použité.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Octapharma (IP) SPRL

Researchdreef 65

1070 Brussels (Anderlecht)

Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

59/0106/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. apríla 2019

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2023