

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

CUTAQUIG, 165 mg/ml, rastvor za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Human normalni imunoglobulin (subkutani imunoglobulin)

Jedan ml sadrži:

Human normalni imunoglobulin.....165 mg
(čistoće od najmanje 95% IgG)

Jedna bočica od 10 ml sadrži: 1.65 g normalnog humanog imunoglobulina.

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

Jedna bočica od 20 ml sadrži: 3.3 g normalnog humanog imunoglobulina.

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

Distribucija podrazreda IgG (približne vrijednosti):

IgG₁ 71%

IgG₂ 25%

IgG₃ 3%

IgG₄..... 2%

Maksimalni sadržaj IgA je 300 mikrograma/ml.

Lijek je proizveden iz plazme dobijene od ljudskih donatora.

Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem:

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 kompletnu listu pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Rastvor je bistar i bezbojan.

Tokom čuvanja, rastvor može postati blago opalescentan i blijedo žut.

Osmolalnost rastvora je 310 do 380 mosmol/kg.

pH rastvora je 5-5.5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

- Sindroma primarne imunodeficiencije (*eng. primary immunodeficiency, PID*) sa smanjenim stvaranjem antitijela (vidjeti dio 4.4).

- Sekundarne imunodeficijencije (SID) kod pacijenata sa teškim ili rekurentnim infekcijama kod kojih antimikrobno liječenje nije bilo efikasno i pacijenata sa dokazanim nedostatkom stvaranja specifičnog antitijela (PSAF)* ili koncentracijom IgG-a u serumu < 4 g/l.

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

4.2 Doziranje i način primjene

Nadomjesnu terapiju treba započeti i nadgledati ljekar sa iskustvom u liječenju imunodeficijencije.

Doziranje

Doza i režim doziranja zavise od indikacije.

Nadomjesna terapija

Lijek je potrebno primijeniti subkutano.

Kod nadomjesne terapije doziranje treba individualno prilagoditi svakom pacijentu, u zavisnosti od farmakokinetičkog i kliničkog odgovora.

Cutaquig se može primjenjivati u redovnim intervalima koji mogu biti u rasponu od svakodnevne primjene do primjene svake druge sedmice.

Sljedeći režim doziranja navedeni su kao smjernica:

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

Režimom doziranja treba postići najnižu koncentraciju IgG (mjereno prije naredne infuzije) od najmanje 5 do 6 g/l unutar referentnog intervala serumskog IgG za određenu dob. Može biti potrebna udarna doza od najmanje 0,2-0,5 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 0,1 do 0,15 g/kg.

Nakon postizanja dinamičke ravnoteže u nivoima IgG, primjenjuju se doze održavanja u jednakim intervalima kako bi se postigla ukupna mjesečna doza od 0,4 - 0,8 g/kg (2,4 do 4,8 ml/kg). Može biti potrebno svaku pojedinačnu dozu primijeniti (injicirati) u različito mjesto.

Potrebno je mjeriti i procjenjivati nivo imunoglobulina u odnosu na učestalost pojave infekcija. Da bi se smanjila stopa infekcija, možda će biti potrebno povećati dozu i ciljati na više nivo imunoglobulina.

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

Primjena preporučene doze koja se primjenjuje u jednakim intervalima (približno jednom sedmično) 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.

Najniži potrebni nivo IgG potrebno je mjeriti i procjenjivati zajedno sa incidencom infekcije. Dozu treba prilagoditi prema potrebi kako bi se postigla optimalna zaštita od infekcija. Povećanje doze može biti potrebno kod pacijenata sa upornom infekcijom; smanjenje doze može se razmotriti kod izostanka infekcija.

Pedijatrijska populacija

Doziranje kod djece i adolescenata (0-18 godina) se ne razlikuje od doziranja kod odraslih, jer je doziranje za svaku indikaciju dato po tjelesnoj težini i prilagođava se 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 prethodna navedeno, doza potrebna starijim pacijentima ne treba biti drugačija od doza potrebnih pacijentima u dobi od 18 do 65 godina. U kliničkom ispitivanju Cutaquig je ocijenjen kod 17 pacijenata starija od 65 godina. Za postizanje željenih nivoa IgG-a u serumu nije bio potreban specifičan režim doziranja.

Način primjene

Samo za subkutanu primjenu.

Subkutanu infuziju u kućnom liječenju treba započeti i nadzirati zdravstveni radnik sa iskustvom u vođenju pacijenata na kućnom liječenju. Pacijent 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

Prilagođavanje brzine i volumena infuzije prema mjestu primjene zasniva se na podnošljivosti pacijenta.

Preporučuje se početna brzina primjene od 15 ml/sat po mjestu primjene kod pacijenata koji prethodno nisu primali terapiju s.c.Ig. Kod pacijenata 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 postepeno povećavati za približno 10 ml/h po mjestu primjene svake 2-4 sedmice kod odraslih (≥ 40 kg) i do 10 ml/h po mjestu primjene svake 4 sedmice kod pedijatrijskih pacijenata (< 40 kg) (vidjeti dio 5.1.).

Nakon toga, ako pacijent 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 za odrasle i 25 ml/h po mjestu primjene kod pedijatrijskih pacijenata (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. Kod dojenčadi i djece mjesto primjene za infuziju može se mijenjati svakih 5-15 ml. Doze iznad 30 ml kod odraslih mogu se podijeliti prema preferenciji pacijenta. Ne postoji ograničenje za broj mjesta primjene infuzije. Infuzijska mjesta primjene trebaju biti udaljena najmanje 5 cm.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dio 4.4).

Cutaquig se ne smije davati intravenski.

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Preporučuje se kod svake primjene lijeka Cutaquig zabilježiti naziv i broj serije lijeka kako bi se održala veza između pacijenta i primijenjene serije lijeka.

Kao pomoćnu supstancu, 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 subkutanu primjenu. Ako se Cutaquig slučajno primijeni u krvnu žilu, pacijenti mogu razviti stanje šoka.

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

Određena neželjena djelovanja mogu se češće javiti kod pacijenata koji po prvi put primaju humani normalni imunoglobulin ili, u rijetkim slučajevima, kada se zamjenjuje lijek s humanim 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 pacijenata u toku razdoblja infuzije radi uočavanja simptoma. Pacijenti koji još nisu nikad primili humani normalni imunoglobulin, pacijenti koji prelaze s drugog lijeka koji sadrže imunoglobuline ili pacijenti s dugačkim intervalom od prethodne infuzije moraju se naročito pažljivo nadzirati za vrijeme prve infuzije i prvog sata nakon prve infuzije radi otkrivanja znakova potencijalnih neželjenih djelovanja.

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

U slučaju pojavljivanja neželjenih djelovanja 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 posebno mogu javiti kod pacijenata s anti-IgA antitijelima koji se moraju liječiti uz naročiti oprez. Pacijenti s anti-IgA antitijelima, kod kojih je liječenje subkutanim lijekovima s IgG antitijelima jedina mogućnost, smiju se liječiti lijekom Cutaquig samo uz strogi ljekarski nadzor.

U rijetkim slučajevima humani normalni imunoglobulin može inducirati pad krvnog pritiska uz anafilaktičku reakciju, čak i kod pacijenata koji su dobro podnosili prethodno liječenje humanim 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 pacijenti moraju biti dovoljno hidrirani. Nužan je oprez kod pacijenata s postojećim faktorima rizika za trombotske događaje (poput starije životne dobi, hipertenzije, diabetes mellitus-a i krvožilnih bolesti ili trombotskih epizoda u anamnezi, pacijenata sa stečenom ili naslijeđenom trombofilijom, pacijenata s produženim razdobljima

nepokretnosti, pacijenata s teškom hipovolemijom, pacijenata s bolestima koje povećavaju viskoznost krvi).

Pacijente 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 ljekaru.

Sindrom aseptičnog meningitisa (AMS)

Sindrom aseptičnog meningitisa prijavljen je u vezi sa subkutanim 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.

Pacijente 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 kod pacijenata liječenih imunoglobulinom, naročito 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 antitijela krvne grupe koja mogu djelovati kao hemolizini i potaknuti *in vivo* oblaganje crvenih krvnih ćelija (RBC) imunoglobulinom, čime se dobiva pozitivan rezultat direktnog antiglobulinskog (Coombsovog) testa, što u rijetkim slučajevima može dovesti do hemolize.

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

Važne informacije o pomoćnim tvarima lijeka Cutaquig

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 antitijela u pacijentovoj krvi može rezultirati lažno pozitivnim rezultatima u serološkim pretragama. Pasivan prijenos antitijela protiv eritrocitnih antigena, npr. A, B, D može utjecati na neke serološke pretrage za antitijela crvenih krvnih stanica, na primjer direktni antiglobulinski test (DAT, direktan Coombsov test).

Prenosivi agensi

Kada se lijekovi proizvode od humane krvi ili plazme, poduzimaju se određene mjere za sprječavanje prijenosa infekcija na pacijente. One uključuju pažljivi odabir donatora krvi i plazme kako bi se osiguralo isključivanje osoba s rizikom od prenošenja infekcija, testiranje svake donacije i pula plazme na znakove virusa/infekcija, uvođenje koraka u procesu obrade krvi ili plazme koji mogu inaktivirati ili ukloniti viruse.

Uprkos ovim mjerama, kada se primjenjuju lijekovi koji su dobijeni iz ljudske krvi ili plazme, mogućnost prenošenja infekcije ne može se u potpunosti isključiti. To se također odnosi na nepoznate ili nove viruse ili druge vrste infekcija.

Navedene mjere smatraju se djelotvornim za viruse sa ovojnicom kao što je virus humane imunodeficijencije (HIV- virus koji uzrokuje AIDS), hepatitis B virus i hepatitis C virus. Navedene mjere mogu imati ograničeno djelovanje kod virusa bez ovojnice kao što je virus hepatitisa A i kod parvovirusa B19.

Imunoglobulini nisu povezivani sa infekcijama hepatitisom A ili parvovirusom B19 zbog toga što antitijela protiv ovih infekcija, a koja se nalaze u ovom lijeku, imaju zaštitnu ulogu.

Pedijatrijska populacija

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Žive atenuirane virusne vakcine

Primjena imunoglobulina, u vremenu od najmanje 6 sedmica do 3 mjeseca, može uticati na efikasnost živih atenuiranih virusnih vakcina, kao što su morbile, rubeola, zaušnjaci i varičele. Nakon primjene ovog lijeka potrebno je da prođe 3 mjeseca prije vakcinacije živim atenuiranim virusnim vakcinama. U slučaju morbila, ovaj period može trajati i do 1 godine. Zbog toga pacijenti koji primaju vakcinu protiv morbila trebaju provjeriti status antitijela.

Određivanje glukoze u krvi

Cutaquig sadrži maltozu koju određene vrste sistema za određivanje glukoze u krvi mogu pogrešno interpretirati kao glukozu. Zbog potencijalnih lažno povišenih vrijednosti glukoze, za određivanje i praćenje nivoa glukoze kod pacijenata s diabetesom potrebno je koristiti samo sisteme 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 lijeka Cutaquig u trudnoći nije utvrđena u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima te se zato lijek Cutaquig samo uz oprez može primijeniti kod trudnica i dojilja. Imunoglobulini prolaze placentu, pojačano u trećem trimestru. Kliničko iskustvo s imunoglobulinima upućuje da nije za očekivati štetne efekte na tok trudnoće, fetus ili novorođenče.

Dojenje

Imunoglobulini se izlučuju u mlijeko i mogu doprinijeti zaštiti novorođenčeta od patogena koji ulaze u organizam preko mukoze.

Plodnost

Kliničko iskustvo sa imunoglobulinima ukazuje na to da nema štetnih efekata na plodnost.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Sposobnost upravljanja vozilima i mašinama može biti umanjena nekim neželjenim djelovanjima povezanim sa primjenom lijeka Cutaquig. Pacijenti kod kojih se jave neželjena djelovanja tokom liječenja, trebaju sačekati da se povuku prije upravljanja vozilima i mašinama.

4.8 Neželjena djelovanja

Sažetak sigurnosnog profila

Povremeno se mogu javiti neželjena djelovanja kao što su groznica (jeza), glavobolja, vrtoglavica, temperatura, povraćanje, alergijske reakcije, mučnina, artralgiya, nizak krvni pritisak i umjereni bol u leđima.

Rijetko, humani normalni imunoglobulini mogu izazvati nagli pad krvnog pritiska i, u izolovanim slučajevima, anafilaktički šok, čak i kada pacijent nije pokazao preosjetljivost prilikom prethodne primjene.

Često se mogu pojaviti lokalne reakcije na mjestima primjene: otok, osjetljivost, crvenilo, otvrdnuće, lokalni osjećaj topline, svrab, modrice i osip, mogu se često pojaviti.

Za sigurnosne informacije vezane za prenosive agense vidjeti dio 4.4.

Tabelarna lista neželjenih djelovanja

Klinički podaci o sigurnosti lijeka Cutaquig kod ispitanika sa PID-om zasnovani su na ključnom, otvorenom, prospektivnom, multicentričnom ispitivanju faze III s jednom grupom pacijenata (n=75, 4462 infuzije); prospektivnom, otvorenom, multicentričnom produžetku ispitivanja faze III sa jednom grupom pacijenata (n= 27, 2777 infuzija) i otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze III sa tri grupe pacijenata (n= 64, 1338 infuzija). Tablica u nastavku u skladu je sa MedDRA klasifikacijom organskih Sistema (SOC I nivo preporučenog pojma (*eng. Preferred Term Level*)).

Učestalost je ocijenjena prema sljedećoj konvenciji:

Veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $<1/10$); manje često ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$); veoma rijetko ($<1/10.000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjena djelovanja su prikazana prema ozbiljnosti u padajućem nizu.

Učestalost neželjenih djelovanja po ispitaniku i po infuziji u kliničkom ispitivanju lijeka Cutaquig:

MedDRA klasifikacija organskih Sistema (SOC)	Neželjeno djelovanje	Učestalost/infuziji	Učestalost/ispitaniku
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja omaglica	manje često rijetko	često manje često
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina nadimanje abdomena abdominalna bol 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	osip	rijetko	manje često

MedDRA klasifikacija organskih Sistema (SOC)	Neželjeno djelovanje	Učestalost/infuziji	Učestalost/ispitaniku
potkožnog tkiva	kožne reakcije	rijetko	manje često
Poremećaji koštano-mišićnog sistema i vezivnog tkiva	mialgija artralgija	rijetko rijetko	često manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na mjestu injekcije pireksija groznica (zimica) umor nelagoda u grudnom košu bolest slična gripi 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 lažno pozitivan Coombsov test snižen haptoglobin povišen hemoglobin povišen kreatinin u krvi	rijetko rijetko rijetko rijetko rijetko	često manje često manje često manje često manje često

Sljedeća neželjena djelovanja prijavljena su tokom razdoblja primjene lijeka Cutaquig nakon odobrenja. S obzirom na to da se ta neželjena djelovanja dobrovoljno prijavljuju iz populacije neodređene veličine, nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost ili utvrditi uzročno-posljedičnu vezu s izloženosti lijeku.

Ova lista ne uključuje neželjena djelovanja koje su već zabilježene u kliničkim ispitivanjima lijeka Cutaquig:

MedDRA klasifikacija sistema organa (SOC)	Neželjeno djelovanje (PT)
Poremećaji imunog sistema	preosjetljivost (npr. eritem, urtikarija)
Vaskularni poremećaji	tromboembolija, tromboza (npr. duboka venska tromboza, cerebrovaskularni incident), hipertenzija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus
Poremećaji koštano-mišićnog sistema i vezivnog tkiva	bol u leđima

Sljedeća dodatna neželjena djelovanja prijavljene su tijekom razdoblja nakon odobrenja primjene subkutanih 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 neželjenih djelovanja kod djece ista kao kod odraslih.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nisu poznate posljedice predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamske karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi za liječenje sistemskih infekcija/imunoserumi i imunoglobulini/imunoglobulini; normalni humani imunoglobulin za ekstravaskularnu primjenu. ATC: J06BA01

Normalni humani imunoglobulin sadrži uglavnom imunoglobulin G (IgG) sa širokim spektrom antitijela protiv infektivnih agenasa.

Normalni humani imunoglobulin sadrži antitijela IgG prisutna u normalnoj populaciji. Obično se proizvodi iz poolova plazme iz ne manje od 1000 donacija. Distribucija podrazreda imunoglobulina G usko je proporcionalna onoj u nativnoj ljudskog plazmi. Odgovarajuće doze lijeka Cutaquig mogu vratiti abnormalno niske nivoe imunoglobulina G na normalnu vrijednost.

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 tokom razdoblja od 64 sedmice. Srednja doza po pacijentu primijenjena svake sedmice bila je 0,187 g/kg kod odraslih, 0,150 g/kg kod male djece, 0,164 g/kg kod starije djece i 0,170 g/kg kod adolescenata. Ispitanici su primili ukupno 4462 sedmičnih infuzija lijeka Cutaquig.

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

Cutaquig je ocijenjen kod 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 nivoa IgG-a u serumu pedijatrijskih pacijenata nisu bili potrebni specifični režimi doziranja.

Produžetak ispitivanja bilo je prospektivno, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze III praćenja sigurnosti primjene u jednoj grupi 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)) sa 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 tokom razdoblja od 4,5 godine, dok su novouključeni ispitanici praćeni 12 mjeseci. Ispitanici su primali Cutaquig svake sedmice (25 ispitanika) ili prema rasporedu "svake druge sedmice" (2 ispitanika). Srednja vrijednost prosječne stvarne doze lijeka Cutaquig u infuziji po pacijentu iznosila je 0,127 g/kg kod male djece, 0,210 g/kg kod starije djece, 0,160 g/kg kod adolescentnih pacijenata i 0,166 g/kg kod odraslih pacijenata. Ispitanici su primili ukupnu dozu od 2777 infuzija (2740 svake sedmice i 37 svake dvije sedmice). 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-sedmičnog razdoblja stabilizacije započelo je razdoblje liječenja u kojem su ispitanici raspodijeljeni u jednu od 3 grupe i praćeni do 24 sedmice:

- U grupi 1 procijenjeno je povećanje volumena po mjestu primjene do maksimalnog volumena od 100 ml po mjestu primjene.
- U grupi 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 grupi 3 procijenjen je raspored primjene lijeka Cutaquig svake druge sedmice u dozi koja odgovara dvostrukoj sedmično dozi po kilogramu tjelesne težine pacijenta (mg/kg).

Jedna od primarnih mjera ishoda bila je uporediti najniže nivoe ukupnog IgG-a kod sedmičnih infuzija sa onima kod infuzija svake druge sedmice i procijeniti sigurnost i podnošljivost povećanja volumena infuzije i povećanja brzine infuzije na svakom mjestu infuzije i pri doziranju svake druge sedmice.

Ispitanici su primili ukupno 1338 infuzija (386 u grupi 1, 396 u grupi 2, 556 u grupi 3). U grupi 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 grupi 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 preostalih 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 grupi 3 (n = 34; 31 odrasli pacijent, 1 malo dijete (≥ 2 i < 6 godina), 1 starije dijete (≥ 6 i < 12 godina), 1 adolescent (≥ 12 i < 17 godina)) opaženo je smanjenje srednje vrijednosti (SD) najnižih nivoa ukupnog IgG-a pri doziranju svake druge sedmice (9,927 (2,0146) g/l) u poređenju sa doziranjem svake sedmice (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 grupi 3.

Tokom 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 grupi 1, 0,602 u grupi 2 i 0,244 u grupi 3)).

Pedijatrijska populacija

Nisu primijećene razlike u farmakodinamičkim karakteristikama između odraslih i pedijatrijskih pacijenata.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

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 uporediti površine ispod krivulje nakon intravenske i potkožne primjene pomoću faktora korekcije doze (DCF) od 1,5. Pomoću populacijskog modela na osnovu farmakokinetičkih podataka procijenjen je farmakokinetički parametar i provedene su simulacije.

Apsorpcija i distribucija

Nakon subkutane primjene lijeka Cutaquig maksimalna koncentracija (pik) 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 poređenju sa 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 poređenju sa krajnjom razinom infuzije nakon liječenja intravenskim imunoglobulinom ($18,0 \pm 4,5$ g/l). U skladu s tim, prosječne najniži nivoi 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 poređenju sa 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 osnovu tjelesne težine u poređenju sa liječenjem intravenskim imunoglobulinom. Modeliranje i simulacija temeljeni na farmakokinetičkim podacima provedeni na podacima iz kliničkog ispitivanja sa sedmičnim doziranjem lijeka Cutaquig pokazali su da bi doziranje prilagođeno tjelesnoj težini bez DCF-a za nižu bioraspoloživost potkožne primjene bilo dovoljno za održavanje sistemske izloženosti IgG-u u terapijskom rasponu, za intervale doza do 1 sedmice, uključujući i češće primjene (npr. svakodnevno).

Duži intervali doziranja (naročito pri nižim početnim nivoima IgG-a) povećavaju rizik od pada ispod najnižeg potrebnog nivoa IgG-a od 5 g/l.

Primjer: uz pretpostavku da je početni nivo 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 pacijenata koji padnu ispod najniže potrebne razine IgG-a od 5 g/l povećati na 4 % u intervalu doze od 2 sedmice u poređenju sa 1,4 % u intervalima doza $\leq Q1W$.

Eliminacija

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

Pedijatrijska populacija

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

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

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Maltoza, polisorbat 80, voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka studija kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati sa drugim lijekovima.

6.3 Rok trajanja

3 godine.

Nakon prvog otvaranja bočice, sadržaj se mora odmah primijeniti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C).

Ne smrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Unutar roka trajanja lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (ne čuvati na temperature iznad 25°C) do 9 mjeseci, bez ponovnog vraćanja u frižider. Ako se ne upotrijebi unutar tog perioda, proizvod se mora uništiti.

Uslove čuvanja nakon prvog otvaranja vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

10, 12, 20 ili 24 ml rastvora u bočici (staklo tip I) sa zatvaračem (brombutil guma).
1 bočica u pakovanju.

6.6 Uputstva za upotrebu/rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Prije upotrebe proizvod se treba zagrijati na sobnu ili na temperaturu tijela.

Prije upotrebe lijek treba vizuelno pregledati na prisustvo čestica i promjenu boje.

Ne upotrebljavati rastvore koji su mutni ili imaju talog.

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

6.7. Režim izdavanja

ZU/ Rp Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi prilikom pružanja zdravstvenih usluga od strane zdravstvenog radnika samo na početku liječenja, a u nastavku liječenja se može primjenjivati od strane korisnika lijeka ili njegovatelja/staratelja istog.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Octapharma AG
Seidenstrasse 2
CH-8853 Lachen
Švicarska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Octapharma Pharmazeutika Produktionsgesellschaft m.b.H
Oberlaaer Strasse 235
1100 Beč
Austrija

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
112 75 Štokholm
Švedska

NAZIV I ADRESA NOSIOCA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Remedia d.o.o. Sarajevo
Kranjčevićeva 37
71000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

BROJ I DATUM RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CUTAQUIG, rastvor za injekciju, 165 mg/1 ml, 1 staklena bočica sa 10 ml rastvora u kutiji;
broj dozvole: 04-07.3-1-12446/21 od 01.03.2024.

CUTAQUIG, rastvor za injekciju, 165 mg/1 ml, 1 staklena bočica sa 12 ml rastvora u kutiji;
broj dozvole: 04-07.3-1-12447/21 od 01.03.2024.

CUTAQUIG, rastvor za injekciju, 165 mg/1 ml, 1 staklena bočica sa 20 ml rastvora u kutiji;
broj dozvole: 04-07.3-1-12448/21 od 01.03.2024.

CUTAUIG, rastvor za injekciju, 165 mg/1 ml, 1 staklena bočica sa 10 ml rastvora u kutiji;
broj dozvole: 04-07.3-1-12449/21 od 01.03.2024.