

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CUTAQUIG, 165 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Immunoglobulina ludzka normalna (SCIg)

Jeden ml zawiera:

Immunoglobulina ludzka normalna.....165 mg
(o czystości co najmniej 95% IgG)

Każda fiolka po 6 ml zawiera 1 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej.
Każda fiolka po 10 ml zawiera 1,65 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej.
Każda fiolka po 12 ml zawiera 2 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej.
Każda fiolka po 20 ml zawiera 3,3 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej.
Każda fiolka po 24 ml zawiera 4 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej.
Każda fiolka po 48 ml zawiera 8 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej.

Rozkład podklas IgG (wartości przybliżone):

IgG₁ 71%
IgG₂ 25%
IgG₃ 3%
IgG₄..... 2%

Maksymalna zawartość IgA wynosi 300 mikrogramów/ml.

Wytwarzany z ludzkiego osocza pochodzącego od dawców.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 33,1 mg sodu na fiolkę po 48 ml i 13,8 mg sodu na fiolkę po 20 ml, patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest przejrzysty i bezbarwny.

Podczas przechowywania płyn może stać się lekko opalizujący i blado żółtawy.

Osmolalność produktu wynosi od 310 do 380 mOsmol/kg.

pH roztworu wynosi 5-5,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Terapia zastępcza u dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku 0-18 lat) w następujących przypadkach:

- Zespoły pierwotnego niedoboru odporności (PID) z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał (patrz punkt 4.4).
- Wtórne niedobory odporności (SID) u pacjentów z ciężkimi lub nawracającymi infekcjami, po nieskutecznym leczeniu przeciwdrobnoustrojowym i z potwierdzoną niewydolnością przeciwciał (PSAF)* lub stężeniem immunoglobuliny IgG w surowicy na poziomie 4g/l.

*PFAS = brak co najmniej 2-krotnego wzrostu miana przeciwciał IgG po zastosowaniu antygenowych szczepionek polisacharydowych i polipeptydowych przeciwko pneumokokom

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia zastępcza powinna być rozpoczęta i monitorowana pod nadzorem lekarza z odpowiednim doświadczeniem w leczeniu niedoborów odporności.

Dawkowanie

Dawka i schemat dawkowania zależą od wskazania.

Terapia zastępcza

Ten produkt leczniczy powinien być podawany podskórnie.

W terapii zastępczej może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania dla każdego pacjenta w zależności od farmakokinetyki i odpowiedzi klinicznej.

Produkt leczniczy Cutaquig można podawać w regularnych odstępach czasu, od codziennego podawania do podawania raz na 2 tygodnie.

Poniższe schematy dawkowania podane są jako ogólne wytyczne.

Terapia zastępcza w zespołach pierwotnego niedoboru odporności (zgodnie z pkt. 4.1)

Schemat dawkowania powinien zapewniać osiągnięcia minimalnego stężenia IgG (oznaczonego przed kolejną infuzją) co najmniej 5 do 6 g/l w celu utrzymania w zakresie referencyjnym zawartości IgG w surowicy właściwym dla wieku danego pacjenta. Konieczne może być zastosowanie dawki nasycającej od 0,2 do 0,5 g/kg (1,2 do 3,0ml/kg) masy ciała. Może być konieczne rozdzielanie tej dawki na kilka dni, przy maksymalnej dawce dobowej 0,1 do 0,15 g/kg.

Po osiągnięciu stężenia IgG stanu równowagi należy podawać dawki podtrzymujące w regularnych odstępach czasu, aby osiągnąć skumulowaną dawkę miesięczną rzędu 0,4-0,8 g/kg (2,4 do 4,8 ml/kg). Konieczne może być podanie każdej pojedynczej dawki w różne obszary anatomiczne.

Stężenie minimalne powinno być oznaczane i analizowane w odniesieniu do częstości występowania zakażeń. Konieczne może być zwiększenia dawki, z myślą o zwiększeniu stężenia minimalnego, w celu zmniejszenia wskaźnika zakażeń.

Terapia zastępcza we wtórnych niedoborach odporności (zgodnie z pkt. 4.1)

Podawanie zalecanej dawki w równych odstępach czasu (około raz w tygodniu) ma na celu doprowadzenie do osiągnięcia skumulowanej dawki miesięcznej rzędu 0,2–0,4 g/kg (1,2–2,4 ml/kg). Może istnieć konieczność wstrzykiwania każdej pojedynczej dawki w inne miejsce.

Minimalne stężenia IgG należy mierzyć i oceniać w powiązaniu z częstością występowania infekcji. W razie potrzeby należy dostosować dawkę w celu uzyskania optymalnej ochrony przed infekcjami. U pacjentów z utrzymującą się infekcją może być konieczne zwiększenie dawki. Można rozważyć zmniejszenie dawki, gdy u pacjenta nie występują infekcje.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (0-18 lat) jest takie same, jak u dorosłych, bowiem dawkowanie przy każdym wskazaniu jest oparte na masie ciała i korygowane stosownie do efektów stosowania terapii zastępczej w odnośnych wskazaniach.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ dawka jest oparta na masie ciała i korygowana stosownie do efektów leczenia wyżej wymienionych stanów patologicznych, nie uważa się, że dawka u pacjentów w podeszłym wieku powinna być inna niż u pacjentów w wieku od 18 do 65 lat. W badaniach klinicznych produkt Cutaquig był oceniany u 17 pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Nie było żadnych wymogów związanych z dawką koniecznych do osiągnięcia pożądanego stężenia IgG w surowicy.

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania podskórnego.

Infuzje podskórne w warunkach leczenia domowego powinny być rozpoczynane i monitorowane przez członka profesjonalnego personelu medycznego z doświadczeniem w prowadzeniu pacjentów stosujących leczenie domowe. Pacjent i/lub opiekun musi przejść przeszkolenie w zakresie obsługi urządzenia do infuzji, technik infuzji, stosowania zasad aseptyki, prowadzenia dzienniczka leczenia oraz rozpoznawania poważnych działań niepożądanych i środków, jakie należy zastosować w razie ich wystąpienia.

Cutaquig może być podawany w takie miejsca, jak brzuch, udo, ramię i boczna strona biodra.

Szybkość infuzji

Szybkość infuzji i objętość infuzji w danym miejscu dostosowuje się w zależności od tolerancji pacjenta.

Przy pierwszym podaniu zaleca się szybkość 15 ml/godz./miejsce w przypadku pacjentów nieleczonych uprzednio SCIG. W przypadku pacjentów już leczonych SCIG i przechodzących na produkt leczniczy Cutaquig zaleca się stosowanie poprzednio stosowanej szybkości podawania w początkowych infuzjach. W kolejnych infuzjach, jeśli produkt jest dobrze tolerowany (patrz punkt 4.4), szybkość podawania można stopniowo zwiększać o ok. 10 ml/godz./miejsce co 2-4 tygodnie u dorosłych (≥ 40 kg) oraz maksymalnie do 10 ml/godz./miejsce co 4 tygodnie u dzieci i młodzieży (< 40 kg) (patrz punkt 5.1).

Następnie, jeśli pacjent toleruje początkowe infuzje przy pełnej dawce na miejsce i maksymalnej szybkości, można rozważyć zwiększenie szybkości kolejnych infuzji, aż do osiągnięcia maksymalnej szybkości przepływu 67,5 ml/godz./miejsce u dorosłych i 25 ml/godz./miejsce u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1).

Można stosować jednocześnie więcej niż jedno urządzenie do infuzji.

Objętość infuzji na jedno miejsce

Objętość produktu podawana w konkretne miejsce jest zmienna. U noworodków i dzieci miejsce infuzji można zmienić po podaniu 5-15 ml. U dorosłych dawki powyżej 30 ml można podzielić według uznania pacjenta. Nie ma żadnych ograniczeń liczby miejsc infuzji. Poszczególne miejsca infuzji powinny być oddalone od siebie o co najmniej 5 cm.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4).

Produktu Cutaquig nie wolno podawać donaczyniowo.

Nie wolno także podawać domięśniowo w przypadku ciężkiej małopłytkowości lub innych zaburzeń hemostazy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaleca się usilnie, aby w każdym przypadku podawania produktu Cutaquig pacjentowi odnotować nazwę i numer serii produktu w celu zachowania związku pacjenta z daną serią produktu.

Ten produkt zawiera maksymalnie 90 mg maltozy, jako substancję pomocniczą w przeliczeniu na jeden ml. Zakłócenie testu oznaczania zawartości glukozy przez obecność maltozy może być powodem fałszywie wysokiego wyniku stężenia glukozy we krwi i w konsekwencji podania nieodpowiedniej ilości insuliny, powodującej zagrażającą życiu hipoglikemię i zgon. Także przypadki rzeczywistej hipoglikemii mogą pozostać niezauważone i nieleczone, jeśli zostaną zamaskowane przez fałszywie zwiększone wyniki oznaczenia glukozy (patrz punkt 4.5). W przypadku ostrej niewydolności nerek, patrz niżej.

Produkt Cutaquig przeznaczony jest wyłącznie do podawania podskórnego. W razie przypadkowego podania produktu Cutaquig do naczynia krwionośnego, u pacjenta może dojść do wstrząsu.

Należy ściśle przestrzegać zalecanych szybkości infuzji podanych w punkcie 4.2. Należy dokładnie monitorować stan pacjenta i obserwować uważnie pod kątem jakichkolwiek objawów przez cały czas infuzji.

Niektóre działania niepożądane mogą występować częściej u pacjentów otrzymujących normalną ludzką immunoglobulinę po raz pierwszy lub, w rzadkich przypadkach, przy zmianie produktu zawierającego ludzką immunoglobulinę na inny lub w razie dużego odstępu czasowego od poprzedniej infuzji.

Można uniknąć możliwych powikłań poprzez:

- powolne podawania produktu na początku (patrz punkt 4.2).
- upewnienie się, że pacjent jest starannie monitorowany pod kątem jakichkolwiek objawów przez cały czas infuzji. W szczególności przez cały czas pierwszej infuzji i przez jedną godzinę od jej zakończenia należy monitorować pacjentów nieleczonych uprzednio normalną ludzką immunoglobuliną, pacjentów, u których zmieniono produkt zawierający immunoglobulinę na inny lub w razie dużego odstępu czasowego od poprzedniej infuzji, w celu wykrycia objawów możliwych działań niepożądanych.

Wszyscy inni pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 20 minut po podaniu produktu.

W razie wystąpienia działania niepożądanego należy zmniejszyć szybkość infuzji lub przerwać podawanie produktu. Podejrzenie reakcji alergicznych lub typu anafilaktycznego wymaga natychmiastowego przerwania infuzji. Niezbędne leczenie zależy od charakteru i ciężkości działania niepożądanego.

W razie wystąpienia wstrząsu należy zastosować odpowiednie standardowe postępowanie lecznicze.

Nadwrażliwość

Rzeczywiste reakcje alergiczne występują rzadko. W szczególności mogą one wystąpić u pacjentów z przeciwciałami przeciwko IgA, którzy powinni być leczeni ze wyjątkową ostrożnością. Pacjenci z przeciwciałami przeciwko IgA, dla których podskórne podawanie produktów z IgG jest jedyną możliwością leczenia, powinni być leczeni produktem Cutaquig tylko pod ścisłym nadzorem lekarskim.

W rzadkich przypadkach normalna ludzka immunoglobulina może wywołać spadek ciśnienia krwi połączony z reakcją anafilaktyczną, nawet u pacjentów, którzy uprzednio dobrze tolerowali leczenie normalną ludzką immunoglobuliną.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Ze stosowaniem immunoglobulin wiążą się tętnicze i żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym zawał mięśnia sercowego, udar, zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni przed zastosowaniem immunoglobulin. Należy zachować ostrożność u pacjentów z istniejącymi uprzednio czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowych (jak podeszły wiek, nadciśnienie, cukrzyca oraz choroba naczyń lub zdarzenia zakrzepowe w wywiadzie, nabyta lub

dziedziczna skłonność do zakrzepicy, długi okres unieruchomienia, ciężka hipowolemia i z choroby zwiększające lepkość krwi).

Należy pouczyć pacjentów o pierwszych objawach zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takich jak duszność, ból i obrzęk kończyny, ogniskowe deficyty neurologiczne i ból w klatce piersiowej, i poradzić, aby w razie wystąpienia takich objawów skontaktować się z natychmiast z lekarzem.

Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (AOMR)

Zgłaszano występowanie aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w związku z podskórnym podawaniem immunoglobulin; objawy zwykle rozpoczynają się kilka godzin do 2 dni po podaniu leczenia. Przerwanie leczenia immunoglobulinami może spowodować remisję AOMR w ciągu kilku dni bez żadnych następstw.

Pacjenci powinni być poinformowani o pierwszych objawach, obejmujących silny ból głowy, sztywność karku, senność, gorączkę, światłowstręt, nudności i wymioty.

Upośledzenie czynności/niewydolność nerek

Zgłaszano występowanie ciężkich działań niepożądanych dotyczących nerek u pacjentów leczonych immunoglobulinami, w szczególności produktami zawierającymi sacharozę (Cutaquig nie zawiera sacharozy). Działania takie obejmowały ostrą niewydolność nerek, ostrą martwicę kanalików nerkowych, nefropatię kanalików bliższych oraz nefropatię osmotyczną. Czynniki zwiększające ryzyko powikłań nerkowych to m.in. istniejące uprzednio upośledzenie czynności nerek, cukrzyca, hipowolemia, jednoczesne podawanie produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym, wiek powyżej 65 lat, posocznica, nadmierna lepkość krwi i paraproteinemia.

Hemoliza

Produkty lecznicze zawierające IgG mogą zawierać przeciwciała przeciwko antygenom grupy krwi, które mogą działać jak hemolizyny i powodować opłaszczanie czerwonych krwinek in vivo immunoglobuliną, co może skutkować dodatnim wynikiem bezpośredniego testu antyglobulinowego (testu Coombsa), a w rzadkich przypadkach, prowadzić do hemolizy.

Pacjentów otrzymujących produkty zawierające immunoglobuliny należy monitorować pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych hemolizy.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 33,1 mg sodu na fiolkę 48 ml i 13,8 mg sodu na fiolkę 20 ml, co odpowiada, odpowiednio, 1,7% i 0,7% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu przez dorosłych.

Zakłócenia testów serologicznych

Przemijające zwiększenie zawartości różnorodnych, biernie przeniesionych przeciwciał w krwi pacjentów po podaniu immunoglobuliny może prowadzić do fałszywie dodatnich wyników testów serologicznych.

Bierne przeniesienie przeciwciał przeciwko antygenom erytrocytów, np. antygenom A, B, D, może zakłócić wyniki niektórych testów serologicznych w kierunku przeciwciał przeciwko krwinkom czerwonym, na przykład bezpośredniego testu antyglobulinowego (odczynu Coombsa).

Czynniki zakaźne

Standardowe środki ostrożności zapobiegające zakażeniom wynikającym ze stosowania produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych donacji i całych pul osocza w kierunku swoistych markerów zakażenia oraz wprowadzenie skutecznych etapów procesu wytwarzania w celu inaktywacji/usunięcia wirusów. Mimo to, w przypadku podawania produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanych lub pojawiających się od niedawna wirusów i innych patogenów.

Podejmowane środki są uważane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak wirus ludzkiego niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV).

Podejmowane środki ostrożności mogą mieć ograniczoną skuteczność wobec wirusów bezotoczkowych, takich jak wirus zapalenia wątroby typu A (HAV) i parwovirus B19.

Doświadczenie kliniczne potwierdza brak przypadków przeniesienia wirusa zapalenia wątroby typu A lub parwovirusa B19 za pośrednictwem immunoglobulin; ponadto przyjmuje się, że zawartość przeciwciał w znacznym stopniu przyczynia się do zapewnienia ochrony przeciwko tym wirusom.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionki zawierające żywe atenuowane wirusy

Podanie immunoglobuliny może upośledzić skuteczność szczepionek z żywych atenuowanych wirusów, jak szczepionka przeciwko odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej przez okres od co najmniej 6 tygodni do 3 miesięcy. Po podaniu tego produktu należy zachować odstęp 3 miesięcy przed szczepieniem szczepionką z żywych atenuowanych wirusów. W przypadku szczepionki przeciwko odrze takie upośledzenie skuteczności może utrzymywać się przez okres do jednego roku. Stąd należy sprawdzić poziom przeciwciał u pacjentów otrzymujących szczepionkę przeciwko odrze.

Oznaczanie stężenia glukozy we krwi

Cutaquig zawiera maltozę, która może być błędnie rozpoznana jako glukoza przez niektóre systemy oznaczania zawartości glukozy we krwi. Z uwagi na możliwość fałszywie zwiększonych wyników oznaczeń glukozy, u pacjentów z cukrzycą do monitorowania lub oznaczania stężenia glukozy należy stosować wyłącznie systemy swoiste dla glukozy.

Dzieci i młodzież

Wymienione interakcje odnoszą się zarówno do dorosłych jak i dzieci.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie określono bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego podczas ciąży, w związku z czym powinien być on podawany kobietom w ciąży lub karmiącym piersią tylko z zachowaniem szczególnej ostrożności. Wykazano, że produkty zawierające immunoglobuliny przenikają przez łożysko; zjawisko to nasila się podczas trzeciego trymestru. Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania immunoglobulin nie wskazuje na występowanie działań szkodliwych dla przebiegu ciąży ani dla płodu czy noworodka.

Karmienie piersią

Immunoglobuliny są wydzielane do mleka matki i mogą mieć swój udział w ochronie noworodka przed patogenami wnikającymi przez błony śluzowe.

Płodność

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania immunoglobulin nie wskazuje na szkodliwy wpływ na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane związane z produktem Cutaquig mogą upośledzić zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których podczas leczenia wystąpią

działania niepożądane, powinni poczekać na ich ustąpienie przed prowadzeniem pojazdu lub obsługiwaniem maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W okazjonalnych przypadkach mogą wystąpić takie działania niepożądane, takie jak dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, niskie ciśnienie tętnicze krwi i umiarkowany ból okolicy lędźwiowej.

W rzadkich przypadkach normalne ludzkie immunoglobuliny mogą powodować nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz, w odosobnionych przypadkach, wstrząs anafilaktyczny, nawet jeżeli po poprzednim podaniu produktu pacjent nie wykazywał nadwrażliwości.

Często mogą występować reakcje lokalne w miejscu infuzji: obrzęk, bolesność, zaczerwienienie, stwardnienie, miejscowe ucieplenie, swędzenie, zasinienie i wysypka. Częstość występowania tych działań zwykle maleje w miarę kontynuacji leczenia.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

Lista działań niepożądanych w postaci tabeli

Dane dotyczące bezpieczeństwa klinicznego produktu leczniczego Cutaquig u pacjentów z PID oparte są na kluczowym prospektywnym badaniu wieloośrodkowym fazy III prowadzonym metodą otwartą w jednej grupie (n=75, 4462 infuzje), prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu rozszerzającym fazy III prowadzonym metodą otwartą w jednej grupie (n=27, 2777 infuzji) oraz wieloośrodkowym badaniu fazy III prowadzonym metodą otwartą w trzech grupach (n=64, 1338 infuzji).

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz preferowaną terminologią).

Kategorie częstości występowania na pacjenta określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się poważnością.

Częstość działań niepożądanych w przeliczeniu na pacjenta i na infuzję w badaniach klinicznych produktu Cutaquig:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość/infuzję	Częstość/pacjenta
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Zawroty głowy	Niezbyt często Rzadko	Często Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Rozdęcie jamy brzusznej Ból brzucha Wymioty Odruchy wymiotne	Niezbyt często Rzadko Rzadko Rzadko Rzadko	Często Często Często Często Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Hipertransaminazemia	Rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Reakcja skórna	Rzadko Rzadko	Niezbyt często Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-	Ból mięśni Ból stawów	Rzadko Rzadko	Często Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość/infuzję	Częstość/pacjenta
szkieletowego i tkanki łącznej			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu infuzji Gorączka Dreszcze Zmęczenie Dyskomfort w klatce piersiowej Objawy grypopodobne Ogólne złe samopoczucie Ból	Bardzo często Rzadko Rzadko Niezbędnie często Rzadko Rzadko Rzadko Rzadko	Bardzo często Często Często Często Niezbędnie często Niezbędnie często Niezbędnie często Niezbędnie często
Badania diagnostyczne	Obecność wolnej hemoglobiny Dodatni wynik testu Coombsa Zmniejszenie stężenia haptoglobiny Zwiększenie stężenia hemoglobiny Zwiększenie stężenia kreatyniny	Rzadko Rzadko Rzadko Rzadko Rzadko	Często Niezbędnie często Niezbędnie często Niezbędnie często Niezbędnie często

Poniższe działania niepożądane stwierdzono podczas stosowania produktu leczniczego Cutaquig po dopuszczeniu do obrotu. Ponieważ te działania niepożądane były zgłaszane dobrowolnie w populacji o nieznanym liczebności, nie zawsze istnieje możliwość rzetelnej oceny częstości ich występowania lub ustalenia związku przyczynowego z ekspozycją na lek.

Lista ta nie obejmuje reakcji, które zostały już zgłoszone w badaniach klinicznych produktu leczniczego Cutaquig:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA (SOC)	Działanie niepożądane (PT)
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (np. Rumień, pokrzywka)
Zaburzenia naczyniowe	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, zakrzepica (np. zakrzepica żył głębokich, incydent mózgowo-naczyniowy), nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców

Po dopuszczeniu do obrotu produktów zawierających immunoglobuliny podawane podskórnie zgłaszano następujące dodatkowe działania niepożądane: obrzęk twarzy, drżenie, bledność, skurcz oskrzeli, duszności, kaszel, biegunka, uderzenia gorąca, uczucie gorąca, uczucie zimna, osłabienie, ból w miejscu wstrzyknięcia, ucisk w gardle, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że częstości występowania, typ i ciężkość działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane skutki przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny: immunoglobuliny normalne ludzkie, do podawania pozanaczyniowego, kod ATC: J06BA01.

Normalna ludzka immunoglobulina zawiera głównie immunoglobulinę typu G (IgG) zawierającą szerokie spektrum przeciwciał przeciwko czynnikom zakaźnym.

Normalna ludzka immunoglobulina zawiera przeciwciała IgG występujące w normalnej populacji. Zwykle jest przygotowywana z puli osocza pochodzącego od co najmniej 1000 donacji. Zawiera rozkład podklas immunoglobuliny G zbliżony do występującego w osoczu zdrowego człowieka. Właściwe dawki tego produktu leczniczego mogą przywrócić patologicznie małe stężenie immunoglobulin G do wartości prawidłowych.

W badaniu klinicznym łącznie 75 (37 dorosłych, 12 młodszych dzieci ≥ 2 i < 6], 14 starszych dzieci ≥ 6 i < 12], 12 nastolatków ≥ 12 i < 17)) pacjentów z zespołami pierwotnego niedoboru odporności leczonych było produktem Cutaquig przez okres do 64 tygodni.

Średnia dawka podawana co tydzień pacjentowi wynosiła 0,187 g/kg u dorosłych pacjentów, 0,150 g/kg u małych dzieci, 0,164 g/kg u starszych dzieci i 0,170 g/kg u młodzieży. Pacjenci otrzymali łącznie 4462 cotygodniowe infuzje produktu Cutaquig.

W okresie inicjowania/wyplukiwania ani w okresie oceny skuteczności w badaniu klinicznym nie zgłoszono żadnego poważnego zakażenia bakteryjnego u pacjentów otrzymujących produkt Cutaquig. Produkt Cutaquig był oceniany u 38 pacjentów pediatrycznych (26 dzieci [w wieku od 2 do < 12 lat] 12 starszych pacjentów [w wieku od 12 do < 16 lat] z chorobą związaną z pierwotnym niedoborem odporności. Nie było żadnych wymogów dotyczących dawki a związanych z wiekiem pacjentów pediatrycznych koniecznych do osiągnięcia pożądanego stężenia IgG w surowicy.

Badanie rozszerzające było prospektywnym, wieloośrodkowym badaniem uzupełniającym fazy III prowadzonym metodą otwartą w jednej grupie obejmującym 27 pacjentów (17 dorosłych, 2 młodszych dzieci ≥ 2 i < 6], 4 starszych dzieci ≥ 6 i < 12], 4 nastolatków ≥ 12 i < 17]) z pierwotnym niedoborem odporności. Dwudziestu jeden pacjentów było początkowo leczonych w kluczowym badaniu, a 6 pacjentów zostało nowo włączonych. Pacjenci byli obserwowani przez okres do 4,5 roku w przypadku pacjentów, którzy wcześniej brali udział w kluczowym badaniu, oraz przez 12 miesięcy w przypadku pacjentów, którzy nie brali udziału w badaniu. Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Cutaquig co tydzień (25 pacjentów) lub co drugi tydzień (2 pacjentów). Średnia przeciętna rzeczywista dawka produktu leczniczego Cutaquig podana w infuzji na jednego pacjenta wynosiła 0,127 g/kg u młodszych dzieci, 0,210 g/kg u starszych dzieci, 0,160 g/kg u nastolatków i 0,166 g/kg u dorosłych pacjentów. Pacjenci otrzymali całkowitą dawkę 2777 infuzji (2740 co tydzień i 37 co dwa tygodnie). Zgłoszono jedno SBI (ang. serious bacterial infection, poważne zakażenie bakteryjne) o typie zakażenia bakteriemia/sepsa.

W celu monitorowania bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i skuteczności produktu leczniczego Cutaquig do prospektywnego, wieloośrodkowego badania fazy III prowadzonego metodą otwartą w trzech grupach włączono 64 pacjentów z PID (59 dorosłych, 1 młodsze dziecko ≥ 2 i < 6], 2 starszych dzieci ≥ 6 i < 12], 2 nastolatków ≥ 12 i < 17]) w wieku od 5 do 74 lat.

Po zakończeniu 4-tygodniowego okresu stabilizacji pacjenci rozpoczęli okres leczenia z 24-tygodniową obserwacją i zostali przydzieleni do jednej z 3 kohort:

- Kohorta 1 oceniała zwiększenie objętości na jedno miejsce, maksymalnie do 100 ml/miejsce.
- Kohorta 2 oceniała zwiększoną szybkość przepływu infuzji w każdym miejscu do maksymalnie 100 ml/godz./miejsce lub maksymalnej szybkości przepływu możliwej do uzyskania przez pompę.
- Kohorta 3 oceniała produkt leczniczy Cutaquig w schemacie co drugi tydzień w ilości odpowiadającej podwójnej dawce tygodniowej zależnej od masy ciała pacjenta (mg/kg).

Równorzędnym pierwszorzędnym punktem końcowym było porównanie minimalnych stężeń całkowitej IgG w infuzjach co tydzień z infuzjami co drugi tydzień oraz ocena bezpieczeństwa stosowania i tolerancji zwiększonych objętości infuzji i zwiększonych szybkości infuzji w każdym miejscu infuzji i dawkowania co drugi tydzień.

W sumie uczestnicy otrzymali 1338 infuzji (386 w kohorcie 1, 396 w kohorcie 2, 556 w kohorcie 3). W kohorcie 1 (n=15 dorosłych) średnia maksymalna zrealizowana objętość na jedno miejsce wynosiła 69,4 ml/miejsce, a maksymalna objętość 108 ml/miejsce. Jedna trzecia pacjentów (5/15; 33,3%) osiągnęła $\geq 90\%$ dozwolonej maksymalnej objętości 100 ml/miejsce, kolejna jedna trzecia osiągnęła pomiędzy 50% a $< 90\%$ dozwolonej maksymalnej objętości, a jedna trzecia osiągnęła $< 50\%$ dozwolonej maksymalnej objętości. Mediana maksymalnej zrealizowanej szybkości przepływu na pacjenta wynosiła 56,9 ml/godz., w zakresie od 34,0 ml/godz. do 94,7 ml/godz.

W kohorcie 2 (n=15; 13 dorosłych, 1 starsze dziecko ≥ 6 i < 12], 1 nastolatek ≥ 12 i < 17]) średnia maksymalna zrealizowana szybkość przepływu na jedno miejsce wynosiła 42,1 ml/godz./miejsce, a maksymalna szybkość przepływu 67,5 ml/godz./miejsce. 73,3% osiągnęło maksymalną szybkość przepływu na jedno miejsce $< 50\%$ dozwolonej maksymalnej szybkości 100 ml/godz./miejsce, a pozostałe 26,7% osiągnęło pomiędzy 50% a 75% dozwolonej maksymalnej szybkości. Mediana maksymalnej zrealizowanej szybkości przepływu na pacjenta wynosiła 135,0 ml/godz., w zakresie od 51,4 ml/godz. do 192,0 ml/godz.

W kohorcie 3 (n=34; 31 dorosłych, 1 młodsze dziecko ≥ 2 i < 6], 1 starsze dziecko ≥ 6 i < 12], 1 nastolatek ≥ 12 i < 17]) zaobserwowano obniżenie średnich (SD) minimalnych stężeń całkowitej IgG przy podawaniu co drugi tydzień (9,927 [2,0146] g/l) w porównaniu z podawaniem co tydzień (10,364 [1,9632] g/l) (p = 0,0017; 1-stronna dolna granica ufności [LCL] = -0,799). Mediana maksymalnej zrealizowanej szybkości przepływu na pacjenta wynosiła 93,5 ml/godz., w zakresie od 24,3 ml/godz. do 145,9 ml/godz.

Średnia przeciętna rzeczywista dawka produktu leczniczego Cutaquig podana na masę ciała wynosiła odpowiednio 0,143 g/kg w kohorcie 1, 0,157 g/kg w kohorcie 2 i 0,256 g/kg w kohorcie 3.

Podczas badania nie zgłoszono żadnych SBI, a ogólny wskaźnik SBI wyniósł 0,00 na osobo-rok (górna granica 98% CI [metoda alternatywna] = 0,135 [0,614 w kohorcie 1, 0,602 w kohorcie 2 i 0,244 w kohorcie 3]).

Dzieci i młodzież

Nie zaobserwowano żadnych różnic w zakresie właściwości farmakodynamicznych pomiędzy pacjentami dorosłymi a pediatrycznymi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu klinicznym III fazy przeprowadzono podbadanie farmakokinetyczne (PK) z udziałem 37 pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności. Próbki krwi do badania PK pobrano przed przejściem na produkt leczniczy Cutaquig (profil po podaniu podskórnym immunoglobulin: PK_{IV}), po 11 infuzji produktem Cutaquig (pierwszy profil po podaniu podskórnym: PK_{SC1}) i po 28 infuzji produktem Cutaquig (drugi profil po podaniu podskórnym: PK_{SC2}). Celem podbadania PK było porównanie AUC po podaniu dożylnym i podskórnym przy zastosowaniu współczynnika korekcji dawki (DCF) wynoszącego 1,5. Przy zastosowaniu populacyjnego modelu PK oszacowano parametry farmakokinetyczne i przeprowadzono symulacje.

Wchłanianie i dystrybucja

Po podskórnym podaniu produktu Cutaquig maksymalne stężenie w surowicy osiągane jest po około 2 dniach.

Ze względu na stopniowe wchłanianie, podskórne podawanie immunoglobulin prowadzi do bardziej płaskich profili i mniejszych wahań w stanie równowagi dynamicznej w porównaniu z dożylnym podawaniem immunoglobulin: średnia wartość C_{max} była niższa po podaniu podskórnym immunoglobulin (13,2±3,4 g/l i 13,5±3,7 g/l odpowiednio dla PK_{SC1} i PK_{SC2}) w porównaniu ze stężeniem po zakończeniu infuzji dożylnej immunoglobulin (18,0±4,5 g/l). Odpowiednio, średnie stężenia IgG w surowicy i minimalne stężenia podklasy IgG były wyższe po podaniu podskórnym (11,5 i 11,7 g/l odpowiednio dla PK_{SC1} i PK_{SC2}; łączny zakres od 6,5 do 18,9 g/l w porównaniu z zakresem po zakończeniu okresu dożylnego podawania immunoglobulin (10,1 g/l; zakres: 6,5 g/l do 14,3 g/l).

Obliczono, że biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 75%, co odpowiada konieczności zastosowania współczynnika korekcji dawki wynoszącego 1,3 w celu osiągnięcia po podskórnym podaniu immunoglobulin w dawce dostosowanej do masy ciała takiej samej ekspozycji definiowanej przez AUC jak po podaniu dożylnym

Modelowanie oparte na danych PK i symulacje oparte na danych z badania klinicznego obejmującego cotygodniowe podawanie produktu Cutaquig wskazują, że dawkowanie dostosowane do masy ciała, bez stosowania współczynnika korekcji dawki ze względu na niższą biodostępność po podaniu podskórnym wystarczy, aby utrzymać ogólnoustrojową ekspozycję na IgG w zakresie terapeutycznym, pod warunkiem stosowania odstępów między dawkami wynoszących maksymalnie 1 tydzień, a także przy podawaniu częściej niż raz w tygodniu (np. codziennie).

Dłuższe odstępy między dawkami (zwłaszcza przy niższym wyjściowym stężeniu IgG) zwiększają ryzyko spadku stężenia IgG poniżej stężenia minimalnego wynoszącego 5 g/l.

Przykład: zakładając wyjściowe stężenie IgG wynoszące 4,0 g/l i współczynnik przeliczania dawki wynoszący 1,0 z przy przechodzeniu z podawania dożylnego na podawanie podskórne immunoglobulin, przewidywano, że odsetek pacjentów, u których stężenie IgG spadnie poniżej stężenia minimalnego wynoszącego 5 g/l, wzrośnie do 4% w przypadku podawania dawek w odstępach 2 tygodni w porównaniu z 1,4% przy podawaniu dawek ≤ raz na tydzień.

Eliminacja

IgG i kompleksy IgG rozkładane są w komórkach przez układ siateczkowo-śródbłonkowy. Średni okres półtrwania IgG po podaniu produktu leczniczego Cutaquig u pacjentów z PID oszacowano na ~16 (9,2–36,3) dni, jak obliczono w modelu PK populacji, przy założeniu zerowego endogennego wytwarzania IgG.

Dzieci i młodzież

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych między pacjentami dorosłymi i pediatrycznymi z PID.

Modelowanie oparte na danych PK i symulacje oparte na danych z badania klinicznego obejmującego cotygodniowe podawanie produktu Cutaquig wskazują, że dawkowanie dostosowywane do masy ciała jest wystarczające do utrzymania ogólnoustrojowej ekspozycji na IgG w zakresie terapeutycznym niezależnie od wieku pacjenta.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Immunoglobuliny stanowią normalny składnik ludzkiego osocza. Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań nieklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, farmakologii i tolerancji miejscowej nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Ponieważ doświadczenie kliniczne nie wskazuje na rakotwórcze ani mutagenne działanie immunoglobulin, nie przeprowadzono eksperymentalnych badań u gatunków heterogennych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Maltoza,
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata
Po otwarciu fiolki roztwór powinien być zużyty natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W okresie ważności produkt może być przechowywany w temperaturze pokojowej (nie przechowywać w temperaturze przekraczającej 25°C) przez okres do 9 miesięcy bez konieczności przechowywania w lodówce w tym okresie; jeśli produkt nie zostanie zużyty w tym okresie, musi być usunięty po jego upływie.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

6, 10, 12, 20, 24 lub 48 ml roztworu w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem z gumy bromobutyłowej - opakowania zawierające 1, 10, lub 20 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed użyciem produkt powinien być doprowadzony do temperatury pokojowej lub temperatury ciała. Przed podaniem należy sprawdzić wzrokowo, czy produkt nie zawiera cząsteczek stałych ani przebarwień.

Nie należy używać roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Octapharma (IP) SPRL
Allée de la Recherche 65
1070 Anderlecht
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25442

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2019-07-02

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2024-02-03

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2023-11-09