

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Cutaquig 165 mg/ml raztopina za injiciranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

humani polispecifični imunoglobulin (s.c. Ig)

1 ml vsebuje:

humani polispecifični imunoglobulin .....165 mg  
(čistost vsaj 95% IgG)

Ena viala po 6 ml vsebuje: 1 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena viala z 10 ml vsebuje: 1,65 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena viala z 12 ml vsebuje: 2 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena viala z 20 ml vsebuje: 3,3 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena viala s 24 ml vsebuje: 4 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena viala z 48 ml vsebuje: 8 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Porazdelitev podrazredov IgG (približne vrednosti):

IgG<sub>1</sub> ..... 71%

IgG<sub>2</sub> ..... 25%

IgG<sub>3</sub> ..... 3%

IgG<sub>4</sub>..... 2%

Največja vsebnost IgA je 300 mikrogramov/ml.

Izdelano iz plazme človeških darovalcev.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Zdravilo vsebuje 33,1 mg natrija v viali z 48 ml in 13,8 mg v viali z 20 ml, glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Raztopina je bistra in brezbarvna.

Med shranjevanjem se barva raztopine lahko spremeni v rahlo opalescentno in bledorumenno.

Osmolalnost raztopine je med 310 in 380 mosmol/kg.

Raztopina ima pH med 5 in 5,5.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

### Nadomestno zdravljenje odraslih ter otrok in mladostnikov (starih od 0 do 18 let) pri

- Sindromih primarne imunske pomanjkljivosti (PIP) z okvarjenim nastajanjem protiteles (glejte poglavje 4.4).
- Sekundarni imunski pomanjkljivosti (SIP) pri bolnikih, ki trpijo zaradi hudih ali ponavljajočih se okužb, neučinkovitega protimikrobnega zdravljenja in bodisi dokazane odpovedi specifičnih protiteles (PSAF - proven specific antibody failure)\* ali serumske koncentracije IgG < 4 g/l.

\*PSAF = neuspešna vzpostavitev vsaj 2-kratnega dviga titra protiteles IgG po pnevmokoknih polisaharidnih in polipeptidnih antigenskih cepivih

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Nadomestno zdravljenje je treba uvesti in spremljati pod nadzorom zdravnika, izkušenega v zdravljenju imunskih pomanjkljivosti.

### Odmerjanje

Odmerek in shema odmerjanja sta odvisna od indikacije.

### *Nadomestno zdravljenje*

Zdravilo je treba dajati po subkutani poti.

Pri nadomestnem zdravljenju bo morda treba odmerek individualno prilagoditi posameznemu bolniku, odvisno od farmakokinetičnega in kliničnega odziva.

Zdravilo Cutaquig se lahko daje v rednih časovnih presledkih od vsakodnevnega odmerka do odmerka vsak drugi teden.

Naslednje sheme odmerjanja so podane kot smernice.

### *Nadomestno zdravljenje pri sindromih primarne imunske pomanjkljivosti (kot je definirano v poglavju 4.1)*

S shemo odmerjanja je treba doseči najnižjo koncentracijo IgG (izmerjeno pred naslednjo infuzijo) najmanj 5 do 6 g/l in jo vzdrževati znotraj mej referenčnega intervala serumskih IgG glede na starost. Morda bo znašal začetni odmerek vsaj 0,2 do 0,5 g/kg (1,2 do 3,0 ml/kg) telesne mase. Le-tega je morda treba razdeliti na več dni; najvišji dnevni odmerek znaša med 0,1 in 0,15 g/kg.

Ko je doseženo stanje dinamičnega ravnovesja ravni IgG, se dajejo vzdrževalni odmerki v ponavljajočih se presledkih, da se doseže kumulativni mesečni odmerek od 0,4 do 0,8 g/kg (2,4 do 4,8 ml/kg) telesne mase. Vsak posamezni odmerek bo morda potrebno injicirati v različna mesta na telesu.

Najnižje koncentracije je treba izmeriti in oceniti skupaj s pojavnostjo okužb. Za znižanje stopnje okužb bo morda potrebno zvišati odmerek in doseči zvišanje najnižje koncentracije.

### *Nadomestno zdravljenje pri sekundarni imunski pomanjkljivosti (kot je definirano v poglavju 4.1)*

Priporočeni odmerek, ki se daje v ponavljajočih se presledkih (približno enkrat na teden), da se doseže kumulativni mesečni odmerek od 0,2 do 0,4 g/kg (1,2 do 2,4 ml/kg) telesne mase. Vsak posamezni odmerek bo morda potrebno injicirati v različna mesta na telesu.

Najnižje koncentracije IgG je treba izmeriti in oceniti v povezavi z incidenco okužbe. Odmerek je treba po potrebi prilagoditi za doseganje optimalne zaščite pred okužbami, pri bolnikih s persistentno okužbo pa bo morda potrebno povečanje. Ko je bolnik brez okužbe, lahko razmišljamo o zmanjšanju odmerka.

### *Pediatrična populacija*

Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih (0-18 let) se ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih, saj je odmerjanje za vsako indikacijo podano glede na telesno maso in prilagojeno kliničnemu izidu pri indikacijah nadomestnega zdravljenja.

### *Starejša populacija*

Ker je odmerjanje podano glede na telesno maso in prilagojeno kliničnemu izidu zgoraj navedenih stanj, odmerjanje pri starejši populaciji ni drugačno od odmerjanja pri osebah starih od 18 do 65 let. V kliničnih preskušanjih so zdravilo Cutaquig ocenjevali pri 17 bolnikih, starejših od 65 let. Za doseganje zelenih ravni protiteles IgG v serumu niso bili potrebni posebni odmerki.

### Način uporabe

Samo za subkutano uporabo.

Subkutano infundiranje za zdravljenje na domu naj uvede in spremlja zdravstveni delavec z izkušnjami pri usposabljanju bolnikov za zdravljenje na domu. Bolnik in/ali skrbnik naj bosta poučena o uporabi infuzijskih črpalk, tehniki infundiranja, aseptičnemu rokovanju, vodenju dnevnika zdravljenja, prepoznavanju resnih neželenih učinkov in ukrepih, ki naj se izvedejo v primeru le-teh.

Zdravilo Cutaquig se lahko injicira na mestih, kot so trebuh, stegna, nadlaket in lateralni del kolka.

### Hitrost infundiranja

Hitrost infundiranja in količino zdravila, infundiranega v določeno mesto, prilagodimo glede na prenašanje posameznega bolnika.

Pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s subkutanimi imunoglobulini (SCIG), je priporočena začetna hitrost infundiranja 15 ml/h/mesto. Pri bolnikih, ki se že zdravijo s SCIG in bodo prešli na zdravljenje z zdravilom Cutaquig, je pri začetnih infundiranjih priporočljiva uporaba predhodno uporabljene hitrosti. V primeru, da bolnik hitrost infundiranja dobro prenaša (glejte poglavje 4.4), jo pri nadaljnjih infundiranjih lahko počasi povežite, pri odraslih ( $\geq 40$  kg) za približno 10 ml/h/mesto vsake 2–4 tedne, pri pediatričnih bolnikih ( $< 40$  kg) pa do 10 ml/h/mesto vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1).

Če bolnik dobro prenaša začetna infundiranja s polnim odmerkom na mesto in največjo hitrostjo, lahko pri nadaljnjih infundiranjih povežite hitrost infundiranja, dokler pri odraslih ne dosežete največje hitrost pretoka 67,5 ml/h/mesto, pri pediatričnih bolnikih pa 25 ml/h/mesto (glejte poglavje 5.1).

Sočasno lahko uporabite več kot eno infuzijsko črpalko.

### Količina infundiranega zdravila glede na mesto infundiranja

Količina zdravila, infundiranega v določena mesta, je lahko različna. Pri dojenčkih in otrocih se lahko mesto infundiranja menja na vsakih 5-15 ml. Pri odraslih se odmerke nad 30 ml lahko razdeli na željo bolnika. Število mest infundiranja ni omejeno. Mesta infundiranja morajo biti medsebojno oddaljena vsaj 5 cm.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavje 4.4.).

Zdravila Cutaquig ne smete dajati intravensko.

Prav tako zdravila ne smete dajati intramuskularno v primerih hude trombocitopenije in drugih motenj hemostaze.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Priporočeno je, da ob vsakem dajanju zdravila Cutaquig bolniku zabeležite ime in številko serije zdravila, da se ohranja povezava med bolnikom in serijo zdravila.

To zdravilo vsebuje največ 90 mg maltoze na ml kot pomožne snovi. Moteča prisotnost maltoze v testih ravni glukoze v krvi lahko povzroči lažno povečane odčitke koncentracije in posledično neustrezno odmerjanje inzulina, kar lahko povzroči življenjsko nevarno hipoglikemijo in smrt. Prav tako lahko primeri dejanske hipoglikemije ostanejo nezdravljeni, če se hipoglikemično stanje prikrije z lažno povečanim odčitkom koncentracije glukoze (glejte poglavje 4.5). O akutni odpovedi ledvic si preberite spodaj.

Zdravilo Cutaquig je samo za subkutano uporabo. Če se zdravilo Cutaquig po nesreči da v žilo, se lahko pri bolniku razvije šok.

Priporočeno hitrost infundiranja, ki je navedena v poglavju 4.2, morate natančno upoštevati. Bolnike morate skrbno spremljati in jih ves čas infundiranja skrbno opazovati, da bi ugotovili morebitne simptome.

Nekateri neželeni učinki se lahko pogosteje pojavijo pri bolnikih, ki prvič prejmejo humani polispecifični imunoglobulin, ali v redkih primerih, kadar se zdravilo s humanim polispecifičnim imunoglobulinom zamenja ali kadar je od zadnjega infundiranja minilo dalj časa.

Morebitnim zapletom se pogosto lahko izognete, če:

- Na začetku počasi injicirate zdravilo (glejte poglavje 4.2).
- Zagotovite skrbno spremljanje bolnikov ves čas trajanja infuzije, da bi ugotovili morebitne simptome. Zlasti pa morate bolnike, ki še niso prejeli humanega polispecifičnega imunoglobulina, bolnike, pri katerih opravljate prehod z drugega imunoglobulinskega zdravila, ali tiste, pri katerih je od zadnjega infundiranja minilo dalj časa, spremljati med prvim infundiranjem in v prvi uri po prvem infundiranju, da bi ugotovili morebitne neželene znake.

Vse druge bolnike je treba opazovati vsaj 20 minut po dajanju zdravila.

V primeru neželenih učinkov morate bodisi zmanjšati hitrost infundiranja ali infundiranje prekiniti. Sum na alergijsko ali anafilaktično reakcijo zahteva takojšnjo prekinitev injiciranja. Potrebno zdravljenje je odvisno od vrste in resnosti neželenih učinkov.

Če se razvije šok, je potrebno uvesti standardno medicinsko zdravljenje za šok.

##### Preobčutljivost

Prave alergijske reakcije so redke. Pojavijo se predvsem pri bolnikih s protitelesi proti IgA, ki jih je treba zdraviti posebej previdno. Pri bolnikih, ki imajo protitelesa proti IgA, pri katerih je zdravljenje s subkutanimi zdravili IgG edina možnost, je treba zdravljenje z zdravilom Cutaquig strogo nadzorovati. Redko lahko humani polispecifični imunoglobulin sproži padec krvnega tlaka z anafilaktično reakcijo tudi pri bolnikih, ki so prenašali predhodno zdravljenje s humanim polispecifičnim imunoglobulinom.

##### Trombembolija

Z uporabo imunoglobulinov so povezani arterijski in venski trombembolični dogodki, vključno z miokardnim infarkt, možgansko kapjo, globoko vensko trombozo in pljučno embolijo. Pred uporabo imunoglobulinov morajo biti bolniki ustrezno hidrirani. Pri bolnikih z obstoječimi dejavniki tveganja za trombotične dogodke (kot je višja starost, hipertenzija, sladkorna bolezen in boleznimi ožilja ali trombotične epizode v anamnezi, bolniki s pridobljenimi ali podedovanimi trombofilnimi boleznimi, dalj časa nepokretni bolniki, hudo hipovolemični bolniki, bolniki z boleznimi, ki zvišujejo viskoznost krvi) je potrebna previdnost.

Bolnike je treba obvestiti o prvih simptomih trombemboličnih dogodkov, vključno s kratko sapo, bolečimi in oteklimi okončinami, fokalnimi nevrološki primanjkljaji in bolečinami v prsnem košu, in jim svetovati, da se po pojavu teh simptomov takoj posvetujejo z zdravnikom.

### Sindrom aseptičnega meningitisa (AMS - Aseptic Meningitis Syndrome)

V povezavi s subkutanim zdravljenjem z imunoglobulini so poročali o pojavu sindroma aseptičnega meningitisa. Simptomi se običajno pojavijo v nekaj urah do 2 dneh po zdravljenju. Prekinitev zdravljenja z imunoglobulini lahko v nekaj dneh povzroči remisijo AMS brez posledic.

Bolnike je treba podučiti o prvih simptomih, ki vključujejo hud glavobol, tog vrat, zaspanost, zvišano telesno temperaturo, fotofobijo, navzeo in bruhanje.

### Ledvična okvara/odpoved

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z imunoglobulini, so poročali o hudih neželenih učinkih na ledvicah, zlasti pri uporabi zdravil, ki so vsebovala saharozo (zdravilo Cutaquig ne vsebuje saharoze). To vključuje akutno ledvično odpoved, akutno tubularno nekrozo, nefropatijo proksimalnih tubulov in osmotsko nefrozo. Dejavniki, ki povečujejo tveganje za ledvične zaplete, vključujejo, vendar niso omejeni na, obstoječo ledvično insuficienco, sladkorno bolezen, hipovolemijo, sočasno uporabo nefrotoksičnih zdravil, starost nad 65 let, sepsa, hiperviskoznost in paraproteinemijo.

### Hemoliza

Zdravila z IgG lahko vsebujejo protitelesa proti krvnim skupinam, ki lahko delujejo kot hemolizini ter inducirajo prekrivanje rdečih krvnih celic z imunoglobulinom *in vivo*, kar povzroči pozitiven rezultat neposrednega antiglobulinskega (Coombsovega) testa in v redkih primerih lahko povzroči hemolizo. Prejemnike imunoglobulinskega zdravila spremljajte glede kliničnih znakov in simptomov hemolize.

### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 33,1 mg natrija v viali z 48 ml in 13,8 mg v viali z 20 ml, kar je enako 1,7% oziroma 0,7% največjega dnevnega vnosa natrija, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g za odrasle osebe.

### Vpliv na serološke preiskave

Po injiciranju imunoglobulina lahko prehodno povečanje različnih pasivno prenesenih protiteles v bolnikovi krvi povzroči lažno pozitivne rezultate pri seroloških preiskavah.

Pasivni prenos protiteles na eritrocitne antigene, na primer A, B, D, lahko vpliva na nekatere serološke preiskave za eritrocitna protitelesa, na primer neposredni antiglobulinski test (DAT, direktni Coombsov test).

### Prenosljivi povzročitelji bolezni

Standardni ukrepi za preprečevanje okužb zaradi uporabe zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, vključujejo selekcijo darovalcev, presejalno testiranje posameznih enot darovane krvi in združene plazme na specifične markerje okužbe ter vključitev učinkovitih postopkov za inaktivacijo oz. odstranitev virusov pri proizvodnji zdravila. Kljub temu pri dajanju zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti prenosa povzročiteljev nalezljivih bolezni. To se nanaša tudi na doslej še neznan ali porajajoče se viruse in druge povzročitelje bolezni.

Navedeni postopki štejejo za učinkovite proti virusom z ovojnico, kot so virus človeške imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B (HBV) in virus hepatitisa C (HCV).

Njihova učinkovitost proti virusom brez ovojnice, kot sta virus hepatitisa A (HAV) in parvovirus B19, pa je lahko omejena.

Klinične izkušnje glede odsotnosti prenosa virusa hepatitisa A ali parvovirusa B19 z imunoglobulini so spodbudne, predpostavljajo pa tudi, da vsebnost protiteles pomembno prispeva k varnosti pred virusi.

### Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo tako za odrasle kot za otroke.

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

### Živa oslABLJENA virusna cepiva

Uporaba imunoglobulinov lahko zmanjša učinkovitost cepiv z živimi oslABLJENIMI virusi, kot so cepiva proti ošpicam, rdečkam, mumpsu in noricam, za najmanj 6 tednov pa do 3 mesece. Po uporabi tega zdravila morajo preteči 3 meseci, preden lahko bolnika cepite z živim oslABLJENIM virusnim cepivom. V primeru ošpic lahko opisano zmanjšanje učinkovitosti traja celo do enega leta. Zato je treba pri bolnikih, ki se cepijo proti ošpicam, preveriti status protiteles.

### Testiranje ravni glukoze v krvi

Zdravilo Cutaquig vsebuje maltozo, ki se lahko v nekaterih napravah za testiranje ravni glukoze v krvi lažno odčita kot glukoza. Zaradi možnosti lažno povečanih odčitkov koncentracije glukoze, je treba pri bolnikih s sladkorno boleznijo odčitavati in spremljati koncentracijo glukoze v krvi samo z napravami, specifičnimi za glukozo.

### Pediatrična populacija

Navedena medsebojna delovanja veljajo tako za odraslo kot za otroke.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Varnosti zdravila v času nosečnosti pri človeku še niso ugotavljali v nadzorovanih kliničnih raziskavah in ga morate zato v času nosečnosti in dojenja uporabljati previdno. Dokazano je, da zdravila z imunoglobulini v tretjem trimestru vse bolj prehajajo skozi posteljico. Klinične izkušnje z uporabo imunoglobulinov kažejo, da ni pričakovati škodljivih učinkov na potek nosečnosti ali na plod ter novorojenčka.

### Dojenje

Imunoglobulini se izločajo v materino mleko in lahko prispevajo k zaščiti novorojenčka pred bolezenskimi povzročitelji, ki vstopajo preko sluznic.

### Plodnost

Klinične izkušnje z imunoglobulini kažejo, da ni pričakovati škodljivih učinkov na plodnost.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Sposobnost vožnje in upravljanja strojev se lahko poslabša zaradi nekaterih neželenih učinkov, povezanih z zdravilom Cutaquig. Bolniki, pri katerih se med zdravljenjem pojavijo neželeni učinki, morajo počakati, da ti izzvenijo, preden lahko vozijo ali upravljajo stroje.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Občasno se lahko pojavijo neželeni učinki, kot so mrzlica, glavobol, omotica, povišana telesna temperatura, bruhanje, alergijske reakcije, navzea, artralgiya, nizek krvni tlak in zmerna bolečina v križu.

V redkih primerih lahko humani polispecifični imunoglobulini povzročijo nenadno zmanjšanje krvnega tlaka in v posameznih primerih anafilaktični šok, celo pri bolnikih, ki pri predhodnem zdravljenju niso pokazali znakov preobčutljivosti.

Lokalne reakcije na mestih infundiranja: otekanje, bolečina, rdečina, induracija, lokalna vročina, srbenje, modrica in izpuščaj se lahko pojavijo pogosto. Pogostnost teh neželenih učinkov se običajno zmanjšuje z nadaljnji zdravljenji.

Za varnostne informacije glede prenosljivih povzročiteljev bolezni glejte poglavje 4.4.

### Preglednica neželenih učinkov

Podatki o klinični varnosti zdravila Cutaquig pri preiskovancih s primarno imunsko pomanjkljivostjo temeljijo na podatkih iz ključne odprte, enoročne, prospektivne, multicentrične študije III. faze (n = 75; 4462 infundiranj), prospektivne, odprte, enoročne, multicentrične podaljšane študije III. faze (n = 27, 2777 infundiranj) in odprte, triročne, multicentrične študije III. faze (n = 64, 1338 infundiranj).

Spodnja preglednica temelji na razvrstitvi organov po sistemu MedDRA (SOC in najprimernejši izrazi).

Pogostnost na bolnika je bila ocenjena glede na naslednja merila: Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov zdravila (NUZ) na bolnika in na infundiranje iz kliničnih študij z zdravilom Cutaquig:

Razvrstitev organov po sistemu MedDRA (SOC)	Neželeni učinek zdravila	Pogostnost/infundiranje	Pogostnost/bolnika
Bolezni živčevja	glavobol omotičnost	občasni redki	pogosti občasni
Bolezni prebavil	navzea abdominalna distenzija trebušne bolečine bruhanje siljenje na bruhanje	občasni redki redki redki redki	pogosti pogosti pogosti pogosti občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hipertransaminazemija	redki	občasni
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj kožna reakcija	redki redki	občasni občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija artralgija	redki redki	pogosti občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcija na mestu infundiranja pireksija mrzlica utrujenost neugodje v prsnem košu gripi podobna bolezen slabo počutje bolečina	zelo pogosti  redki redki občasni redki  redki redki redki	zelo pogosti  pogosti pogosti pogosti občasni  občasni občasni občasni
Preiskave	prisotnost prostega hemoglobina pozitivni Coombsov test znižana vrednost haptoglobina	redki  redki  redki	pogosti  občasni  občasni

Razvrstitev organov po sistemu MedDRA (SOC)	Neželeni učinek zdravila	Pogostnost/infundiranje	Pogostnost/bolnika
	povišana vrednost hemoglobina	redki	občasni
	povišana vrednost kreatinina v krvi	redki	občasni

Po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom Cutaquig so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Ker o teh neželenih učinkih poročajo prostovoljno iz populacije negotove velikosti, ni vedno mogoče zanesljivo oceniti njihove pogostnosti ali ugotoviti vzročne povezave z izpostavljenostjo zdravilu. Seznam ne vključuje reakcij, o katerih so že poročali v kliničnih preskušanjih z zdravilom Cutaquig:

MedDRA organski sistem (SOC)	Neželeni učinek (PT)
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (npr. eritem, urtikarija)
Žilne bolezni	trombembolija, tromboza (npr. globoka venska tromboza, cerebrovaskularni insult), hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	srbenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu

O naslednjih dodatnih neželenih učinkih so poročali po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravili s subkutanimi imunoglobulini: edem obraza, tresenje, bledica, bronhospazem, dispneja, kašelj, diareja, zardevanje, občutek vročine, občutek mraza, astenija, bolečine na mestu injiciranja, stiskanje v grlu, aseptični meningitis.

#### Pediatrična populacija

Pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih so pričakovano enake kot pri odraslih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
 Sektor za farmakovigilanco  
 Nacionalni center za farmakovigilanco  
 Slovenčeva ulica 22  
 SI-1000 Ljubljana  
 Tel: +386 (0)8 2000 500  
 Faks: +386 (0)8 2000 510  
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
 spletna stran: www.jazmp.si

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Posledice prevelikega odmerka niso znane.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunski serumi in imunoglobulini: imunoglobulini, polispecifični humani, za ekstravaskularno aplikacijo, oznaka ATC: J06BA01.



Humani polispecifični imunoglobulin vsebuje predvsem imunoglobulin G (IgG) s široko paleto protiteles proti povzročiteljem nalezljivih bolezni.

Humani polispecifični imunoglobulin vsebuje protitelesa IgG, ki so prisotna v normalni populaciji. Ponavadi se pripravlja iz združene plazme od najmanj 1000 darovanih enot. Porazdelitev podrazredov IgG je zelo podobna porazdelitvi teh podskupin v nativni človeški plazmi. Z ustreznimi odmerki tega zdravila lahko povečamo nenormalno nizko koncentracijo IgG do normalnega razpona.

V kliničnem preskušanju je skupno 75 (37 odraslih, 12 mlajših otrok  $\geq 2$  in  $< 6$ ], 14 starejših otrok  $\geq 6$  in  $< 12$ ], 12 mladostnikov  $\geq 12$  in  $< 17$ ]) preiskovancev s sindromi primarne imunske pomanjkljivosti bilo zdravljenih z zdravilom Cutaquig v trajanju do 64 tednov.

Srednja vrednost odmerka, danega vsak teden, je bila 0,187 g/kg pri odraslih bolnikih, 0,150 g/kg pri mlajših otrocih, 0,164 g/kg pri starejših otrocih in 0,170 g/kg pri mladostnikih. Preiskovanci so tedensko prejeli skupno 4462 infundiranj z zdravilom Cutaquig.

O resnih bakterijskih okužbah pri preiskovancih klinične študije z zdravilom Cutaquig niso poročali ne v obdobju uvajanja, niti ne v obdobju izpiranja, kot tudi ne v obdobju učinkovanja zdravila.

Zdravilo Cutaquig so ocenjevali pri 38 pediatričnih preiskovancih (26 otrocih [starih med 2 in  $< 12$  let] in 12 mladostnikih [starih med 12 in  $< 16$  let]) z boleznijo primarne imunske pomanjkljivosti. Za doseganje zelenih ravni protiteles IgG v serumu niso bili potrebni posebni odmerki za pediatrične bolnike.

Podaljšana študija je bila prospektivna, odprta, enoročna, multicentrična študija 3. faze za naknadno spremljanje varnosti, ki je vključevala 27 preiskovancev (17 odraslih, 2 mlajša otroka  $\geq 2$  in  $< 6$ ], 4 starejše otroke  $\geq 6$  in  $< 12$ ], 4 mladostnike  $\geq 12$  in  $< 17$ ]) s primarno imunsko pomanjkljivostjo. Enaindvajset preiskovancev je bilo na začetku zdravljenih v ključni študiji, 6 preiskovancev pa je bilo vključenih na novo. V kolikor so bili preiskovanci že prej vključeni v ključno študijo, so jih opazovali v obdobju do 4,5 leta, v kolikor so bili preiskovanci vključeni na novo, pa 12 mesecev. Preiskovanci so prejeli zdravilo Cutaquig enkrat na teden (25 preiskovancev) ali »vsak drugi teden« (2 preiskovanca). Srednji povprečni dejanski odmerek zdravila Cutaquig, infundiran na bolnika, je bil pri mlajših otrocih 0,127 g/kg, pri starejših otrocih 0,210 g/kg, pri mladostnikih 0,160 g/kg, pri odraslih bolnikih pa 0,166 g/kg. Preiskovanci so prejeli skupni odmerek 2777 infundiranj (2740 enkrat na teden in 37 vsaka dva tedna). Poročali so o enem primeru resne bakterijske okužbe tipa bakteriemije/sepse.

Za spremljanje varnosti, prenašanja in učinkovitosti zdravila Cutaquig je prospektivna, odprta, triročna multicentrična študija III. faze vključevala 64 preiskovancev s primarno imunsko pomanjkljivostjo (59 odraslih, 1 mlajši otrok  $\geq 2$  in  $< 6$ ], 2 starejša otroka  $\geq 6$  in  $< 12$ ], 2 mladostnika  $\geq 12$  in  $< 17$ ]), starih od 5 do 74 let.

Po zaključku 4-tedenskega obdobja stabilizacije so preiskovanci začeli z obdobjem zdravljenja ter spremljanja do 24 tednov, vključeni pa so bili v eno od 3 kohort:

- 1. kohorta je ocenjevala povečevanje količine na mesto, z največjo količino 100 ml/mesto.
- 2. kohorta je ocenjevala povečevanje hitrosti pretoka infundiranja na mesto do največ 100 ml/uro/mesto ali največje hitrosti pretoka, ki jo je bilo mogoče doseči s črpalko.
- 3. kohorta je ocenjevala zdravilo Cutaquig pri uporabi vsak drugi teden, v odmerku, ki je enakovreden dvakratnemu tedenskemu odmerku, odvisnemu od bolnikove telesne mase (mg/kg).

Soprimarni opazovani dogodek je bila primerjava skupnih najnižjih koncentracij IgG pri tedenskih infundiranjih oz. infundiranjih vsak drugi teden in ocena varnosti in prenašanja povečevanja količine infundiranja ter povečevanja hitrosti infundiranja na posameznem mestu infundiranja in odmerjanju vsak drugi teden.

Preiskovanci so prejeli skupno 1338 infundiranj (386 v 1. kohorti, 396 v 2. kohorti, 556 v 3. kohorti). V 1. kohorti ( $n = 15$  odraslih) je bila srednja največja realizirana količina na mesto 69,4 ml/mesto, največja količina pa 108 ml/mesto. Ena tretjina preiskovancev (5/15; 33,3 %) je dosegla  $\geq 90$  % dovoljene največje količine 100 ml/mesto, druga tretjina je dosegla med 50 % in  $< 90$  % dovoljene

največje vrednosti, ena tretjina pa je dosegla < 50 % dovoljene največje vrednosti. Mediana največja realizirana hitrost pretoka na preiskovanca je bila 56,9 ml/h, v razponu od 34,0 ml/h do 94,7 ml/h. V 2. kohorti (n = 15; 13 odraslih, 1 starejši otrok [ $\geq 6$  in < 12], 1 mladostnik [ $\geq 12$  in < 17]) je bila srednja največja realizirana hitrost pretoka na mesto 42,1 ml/uro/mesto, največja hitrost pretoka pa 67,5 ml/uro/mesto. 73,3 % preiskovancev je doseglo največjo hitrost pretoka na mesto < 50 % od dovoljene največje vrednosti 100 ml/uro/mesto, preostalih 26,7 % pa je doseglo med 50 % in 75 % dovoljene največje vrednosti. Mediana največja realizirana hitrost pretoka na preiskovanca je bila 135,0 ml/h, v razponu od 51,4 ml/h do 192,0 ml/h.

V 3. kohorti (n = 34; 31 odraslih, 1 mlajši otrok [ $\geq 2$  in < 6], 1 starejši otrok [ $\geq 6$  in < 12], 1 mladostnik [ $\geq 12$  in < 17]) so pri odmerjanju vsak drugi teden opazili zmanjšanje srednje (SD) skupne najnižje koncentracije IgG (9,927 [2,0146] g/l) v primerjavi z odmerjanjem enkrat na teden (10,364 [1,9632] g/l) (p = 0,0017; 1-stranska 97,5-% spodnja meja zaupanja (LCL – lower confidence limit = -0,799). Mediana največja realizirana hitrost pretoka na preiskovanca je bila 93,5 ml/h, v razponu od 24,3 ml/h do 145,9 ml/h.

Srednji povprečni dejanski odmerek zdravila Cutaquig, dan na telesno maso, je bil v 1. kohorti 0,143 g/kg, v 2. kohorti 0,157 g/kg, v 3. kohorti pa 0,256 g/kg.

Med študijo niso poročali o resnih bakterijskih reakcijah, zato je bila skupna vrednost resnih bakterijskih reakcij 0,00 na oseba-leto (98-% zgornja meja IZ [alternativna metoda] = 0,135 [v 1. kohorti 0,614, v 2. kohorti 0,602, v 3. kohorti pa 0,244]).

### Pediatrična populacija

Med odraslimi in pediatrično populacijo ni bilo opaženih razlik v farmakodinamičnih lastnostih.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

V kliničnem preskušanju faze III je bila pri 37 bolnikih s PIP izvedena farmakokinetična (FK) podštudija. Krvni vzorci za FK študijo so bili odvzeti pred prehodom na zdravilo Cutaquig (profil IVIG: FK<sub>IV</sub>) po 11. infuziji zdravila Cutaquig (prvi SC profil: FK<sub>SC1</sub>) in po 28. infuziji zdravila Cutaquig (drugi SC profil: FK<sub>SC2</sub>). Cilj FK podštudije je bil primerjati AUC po i.v. in s.c. dajanju ob uporabi korekcijskega faktorja za odmerek (DCF) 1,5. FK parameter je bil ocenjen s pomočjo populacijskega FK modela, izvedene so bile simulacije.

### Absorpcija in porazdelitev

Po subkutanem dajanju zdravila Cutaquig se najvišje serumske ravni dosežejo po približno 2 dneh.

Zaradi postopne absorpcije uporaba SCIG povzroči bolj ravne profile in manjša nihanja v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi z zdravljenjem z IVIG: mediana vrednost C<sub>max</sub> je bila po SCIG nižja (13,2 ± 3,4 g/l za FK<sub>SC1</sub> oziroma 13,5 ± 3,7 g/l za FK<sub>SC2</sub>) v primerjavi s koncentracijo ob zaključku infuzije po zdravljenju z IVIG (18,0 ± 4,5 g/l). Temu ustrezno so bile povprečne serumske vrednosti IgG in najnižje koncentracije podrazreda IgG višje po SC zdravljenju (11,5 g/l za FK<sub>SC1</sub> oziroma 11,7 g/l za FK<sub>SC2</sub>; skupni razpon od 6,5 do 18,9 g/l v primerjavi s tistimi ob koncu obdobja IVIG (10,1 g/l; razpon: 6,5 g/l do 14,3 g/l).

Izračunana biološka uporabnost SC je znašala 75 %, kar je ustrezalo korekcijskemu faktorju odmerka 1,3 za doseganje enake izpostavljenosti AUC po zdravljenju s SCIG v primerjavi z zdravljenjem z IVIG na osnovi telesne mase.

Modeliranje na osnovi FK in simulacija, opravljena na podatkih iz klinične študije s tedenskim odmerjanjem zdravila Cutaquig, sta pokazala, da bi prilagajanje odmerka na osnovi telesne mase brez DCF za nižjo biološko uporabnost SC zadoščalo za ohranjanje sistemske izpostavljenosti IgG v terapevtskem območju pri intervalih odmerjanja do 1 tedna, vključno s pogostejšim odmerjanjem od enkrat na teden (npr. dnevni odmerjanjem).

Daljši intervali odmerjanja (zlasti pri nižjih izhodiščnih koncentracijah IgG) povečajo nevarnost, da bi vrednost IgG padla pod najnižjo koncentracijo 5 g/l.

*Primer: Ob predpostavljene izhodiščne koncentraciji IgG 4,0 g/l in korekcijskem faktorju odmerka 1,0 pri prehodu iz zdravljenja z IVIG na zdravljenje s SCIG se naj bi napovedani delež bolnikov, ki bodo*

padli pod najnižjo koncentracijo IgG 5 g/l, povečal za 4 % pri intervalu odmerjanja na 2 tedna v primerjavi z 1,4 % pri intervalu odmerjanja ≤ 1-krat tedensko.

#### Izločanje

IgG in kompleksi IgG se razgradijo v celicah retikuloendotelijskega sistema. Mediana razpolovne dobe IgG po uporabi zdravila Cutaquig pri osebah s PIP je bila ocenjena na približno 16 (9,2–36,3) dni na podlagi izračunov v populaciji FK modela in ob predpostavljene ničelni endogeni tvorbi IgG.

#### Pediatrična populacija

Med odraslimi in pediatričnimi bolniki s PIP, ki so sodelovali v študiji, niso opazili klinično pomembnih razlik farmakokinetičnih parametrov.

Na osnovi PK-modeliranja in simulacije s podatki iz kliničnih študij s tedenskimi odmerki zdravila Cutaquig je razvidno, da odmerjanje na osnovi telesne mase zadostuje za vzdrževanje sistemske izpostavljenosti IgG v terapevtskem območju, ki ni odvisno od starosti bolnika.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Imunoglobulini so normalne sestavine človeške plazme. Predklinični podatki na osnovi običajnih predkliničnih študij farmakološke varnosti in lokalne tolerance ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Ker v kliničnih študijah niso opazili kancerogenega ali mutagenega potenciala imunoglobulinov, eksperimentalne študije na heterolognih živalskih vrstah niso bile opravljene.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

maltoza, polisorbat 80, voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Ko je viala odprta, je treba raztopino porabiti takoj.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2°C – 8°C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

V času roka uporabnosti lahko zdravilo do 9 mesecev shranjujete pri sobni temperaturi (shranjujte pri temperaturi do 25°C) ne da bi ga v tem času ponovno hranili v hladilniku. Po preteku tega roka morate neuporabljeno zdravilo zavreči.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

6, 10, 12, 20, 24 ali 48 ml raztopine v viali (steklo tipa I) z zamaškom iz brombutilne gume – velikost pakiranja 1, 10 ali 20.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Zdravilo je treba pred uporabo segreti na sobno ali telesno temperaturo.  
Zdravilo morate pred uporabo vizualno pregledati, ali morda vsebuje delce in ali je obarvano.  
Raztopin, ki so motne ali vsebujejo usedline, ne smete uporabiti.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/19/02621/001-018

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19. 8. 2019  
Datum zadnjega podaljšanja: 21. 5. 2024

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

6. 11. 2023