

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CUTAQUIG 165 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Imunoglobulină umană normală (Ig s.c.)

Un ml conține:

Imunoglobulină umană normală.....165 mg
(puritate IgG cel puțin 95%)

Fiecare flacon de 6 ml conține: Imunoglobulină umană normală 1 g.

Fiecare flacon de 10 ml conține: Imunoglobulină umană normală 1,65 g.

Fiecare flacon de 12 ml conține: Imunoglobulină umană normală 2 g.

Fiecare flacon de 20 ml conține: Imunoglobulină umană normală 3,3 g.

Fiecare flacon de 24 ml conține: Imunoglobulină umană normală 4 g.

Fiecare flacon de 48 ml conține: Imunoglobulină umană normală 8 g.

Distribuția subclaselor de IgG (valori aproximative):

IgG₁ 71%

IgG₂ 25%

IgG₃ 3%

IgG₄..... 2%

Conținutul maxim de IgA este de 300 micrograme/ml.

Produs din plasmă de la donatori umani.

Excipient cu efect cunoscut:

Acest medicament conține 33,1 mg sodiu pe flacon de 48 ml și 13,8 mg pe flacon de 20 ml, vezi pct. 4.4

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Lichidul este limpede și incolor.

În timpul păstrării, lichidul poate deveni ușor opalescent și galben-deschis.

Osmolalitatea lichidului este de 310 până la 380 mosmol/kg.

pH-ul soluției este de 5-5,5.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Terapia de substituție la adulți, copii și adolescenți (0-18 ani) în:

- Sindroame de imunodeficiență primară (SIP) cu afectarea producției de anticorpi (vezi pct. 4.4).
- Imunodeficiențe secundare (IDS) în cazul pacienților care suferă de infecții severe sau recurente, tratament antimicrobian ineficient și, fie cu insuficiență dovedită a anticorpilor specifici (PSAF)*, fie cu un nivel seric de IgG <4g/l.

*PSAF = imposibilitatea de a obține o creștere de cel puțin 2 ori a titrului de anticorpi IgG la vaccinurile cu polizaharide pneumococice și cu antigen polipeptidic

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia de substituție trebuie inițiată și monitorizată sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul imunodeficienței.

Doze

Doza și schema de administrare depind de indicație.

Terapie de substituție

Medicamentul trebuie administrat subcutanat.

În terapia de substituție, poate fi necesar ca doza să fie individualizată pentru fiecare pacient, în funcție de farmacocinetică și răspunsul clinic.

Cutaquig poate fi administrat la intervale regulate, de la zilnic până la o dată la două săptămâni.

Următoarele scheme de administrare sunt prezentate în scop orientativ.

Terapia de substituție în sindroamele de imunodeficiență primară (conform definiției de la pct. 4.1)

Schema de administrare trebuie să asigure o concentrație minimă de IgG (măsurată înainte de următoarea perfuzie) de cel puțin 5 până la 6 g/l și să aibă ca obiectiv încadrarea în intervalul de referință al valorilor serice ale IgG pentru vârsta respectivă. Este posibil să fie necesară o doză de încărcare de cel puțin 0,2 până la 0,5 g/kg (1,2 până la 3,0 ml/kg) corp. Poate fi necesară divizarea acestuia pe parcursul mai multor zile, cu o doză zilnică maximă de 0,1 până la 0,15 g/kg.

După ce au fost obținute concentrații la starea de echilibru de IgG, se administrează doze de întreținere la intervale repetate, pentru a atinge o doză lunară cumulativă de aproximativ 0,4-0,8 g/kg (2,4 până la 4,8 ml/kg). Poate fi necesar ca fiecare doză individuală să fie injectată în zone anatomice diferite.

Concentrațiile plasmatice minime trebuie măsurate și evaluate coroborat cu incidența infecției. Pentru a reduce frecvența infecțiilor, poate fi necesară creșterea dozelor și atingerea unor concentrații plasmatice minime mai mari.

Terapia de substituție în imunodeficiențele secundare (conform definiției de la pct. 4.1.)

Doza recomandată administrată la intervale repetate (aproximativ o dată pe săptămână) este de a ajunge la o doză lunară cumulată de ordinul a 0,2-0,4 g/kg (1,2 - 2,4 ml/kg). Este posibil ca fiecare doză unică să trebuiască să fie injectată în locuri anatomice diferite.

Nivelurile de IgG trebuie măsurate și evaluate în funcție de incidența infecției. Doza trebuie ajustată după cum este necesar pentru a obține o protecție optimă împotriva infecțiilor, o creștere poate fi necesară la pacienții cu infecție persistentă; o scădere a dozei poate fi luată în considerare atunci când pacientul rămâne fără infecție.

Copii și adolescenți

Schema terapeutică pentru copii și adolescenți (0-18 ani) nu este diferită de cea pentru adulți, deoarece dozele pentru fiecare indicație sunt exprimate în funcție de greutatea corporală și ajustate în funcție de rezultatul clinic în indicațiile terapiei de substituție.

Vârstnici

Deoarece doza este administrată în funcție de greutatea corporală și ajustată în funcție de evoluția clinică a afecțiunilor menționate mai sus, nu se consideră ca doza pentru vârstnici să fie diferită de cea pentru subiecții cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 ani. În cadrul studiilor clinice, Cutaquig a fost evaluat la 17 pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu au fost necesare cerințe speciale privind dozele pentru a se atinge concentrațiile serice dorite de IgG.

Mod de administrare

Numai pentru administrare subcutanată.

Perfuzia subcutanată pentru tratamentul la domiciliu trebuie inițiată și monitorizată de un profesionist din domeniul sănătății, experimentat în îndrumarea pacienților privind tratamentul la domiciliu. Pacientul și/sau persoana care are grijă de pacienți trebuie instruiți cu privire la utilizarea dispozitivului de perfuzie, tehnicile de perfuzie, tehnica de manipulare aseptică, păstrarea jurnalului de tratament, recunoașterea reacțiilor adverse grave și măsurile necesare în cazul apariției acestora.

Cutaquig poate fi injectat în zone precum abdomenul, coapsa, brațul și zona laterală a șoldului.

Viteza de perfuzie

Ajustarea vitezei de perfuzie și a volumului de perfuzie se bazează pe tolerabilitatea subiectului.

Se recomandă utilizarea unei viteze inițiale de administrare de 15 ml/oră/zonă la pacienții care nu au mai urmat tratament cu SCIG. La pacienții care urmează deja tratament cu SCIG și efectuează conversia la Cutaquig, se recomandă utilizarea vitezelor de administrare utilizate anterior pentru perfuziile inițiale. Pentru perfuziile ulterioare, dacă este bine tolerată (vezi pct. 4.4), viteza de perfuzie poate fi crescută treptat cu aproximativ 10 ml/oră/zonă o dată la 2-4 săptămâni la adulți (≥ 40 kg) și cu până la 10 ml/oră/zonă o dată la 4 săptămâni la copii și adolescenți (< 40 kg) (vezi pct. 5.1).

Ulterior, dacă pacientul tolerează perfuziile inițiale la doza completă în fiecare zonă și la viteza maximă, poate fi avută în vedere o creștere a vitezei de administrare a perfuziilor succesive până când se atinge un debit maxim de 67,5 ml/oră/zonă la adulți și 25 ml/oră/zonă la copii și adolescenți (vezi pct. 5.1).

Pot fi utilizate simultan mai multe dispozitive de perfuzie.

Volumul de perfuzie per loc de administrare

Cantitatea de medicament perfuzată într-un anumit loc de administrare variază. La sugari și copii, locurile de administrare pot fi schimbate la fiecare 5-15 ml. La adulți, dozele mai mari de 30 ml pot fi divizate în funcție de preferințele pacientului. Nu există o limită a numărului de locuri de administrare. Locul de administrare trebuie să fie la o distanță de cel puțin 5 cm unul față de celălalt.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi pct. 4.4).

Cutaquig nu trebuie administrat intravascular.

De asemenea, nu trebuie administrat intramuscular în cazul trombocitopeniei severe și alte tulburări ale hemostazei.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă insistent ca de fiecare dată când Cutaquig este administrat unui pacient, numele acestuia și numărul lotului medicamentului să fie înregistrate, în vederea menținerii unei legături între pacient și lotul medicamentului.

Acest medicament conține maltoză maximum 90 mg per ml ca excipient. Interferența maltozei în analiza glicemiei poate duce la determinări fals crescute ale glucozei și, prin urmare, la administrarea necorespunzătoare a insulinei, ducând la hipoglicemie care poate pune viața în pericol și deces. De asemenea, cazurile de hipoglicemie adevărată pot trece netratate dacă starea hipoglicemică este mascată de determinări fals crescute ale glucozei (vezi pct. 4.5). Pentru insuficiența renală acută, vezi mai jos.

Cutaquig este utilizat numai pentru administrare subcutanată. Dacă Cutaquig este administrat din greșeală într-un vas de sânge, pacienții pot dezvolta șoc.

Viteza de perfuzie recomandată prezentată la pct. 4.2 trebuie respectată cu strictețe. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape și observați cu atenție pentru decelarea oricăror simptome pe parcursul perioadei de administrare.

Anumite reacții adverse pot să apară mai frecvent la pacienții cărora li se administrează pentru prima dată imunoglobulină umană normală sau, în cazuri rare, atunci când medicamentul care conține imunoglobulină umană normală este schimbat cu un altul, sau atunci când a trecut o perioadă mai lungă de timp de la ultima administrare.

Complicațiile potențiale pot fi evitate dacă:

- medicamentul este administrat inițial prin perfuzie lentă (vezi pct. 4.2).
- se asigură că pe întreaga durată a perfuziei, pacientul este atent supravegheat pentru orice simptom. În mod special, pacienții care nu au mai fost tratați cu imunoglobulină umană normală, pacienții la care s-a schimbat tratamentul efectuat cu un medicament alternativ pe bază de imunoglobulină sau când a trecut un interval lung de timp de la administrarea anterioară, trebuie monitorizați în timpul primei administrări și în prima oră după prima administrare, pentru a detecta potențialele semne de reacții adverse.

Toți ceilalți pacienți trebuie supravegheați pentru cel puțin 20 minute după administrare.

În cazul unei reacții adverse, trebuie redusă viteza de administrare sau trebuie oprită perfuzia.

Suspiciunea unor reacții alergice sau de tip anafilactic necesită încetarea imediată a injecției.

Tratamentul necesar depinde de natura și severitatea reacției adverse.

În caz de șoc, trebuie implementat tratamentul medical standard pentru șoc.

Hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate adevărate sunt rare. Acestea pot să apară în mod deosebit la pacienții cu anticorpi anti-IgA, care trebuie tratați cu precauție deosebită. Pacienții cu anticorpi anti-IgA, la care tratamentul cu medicamente cu IgG cu administrare subcutanată rămâne singura opțiune, trebuie tratați cu Cutaquig numai sub supraveghere medicală atentă.

Rareori, imunoglobulina umană normală poate determina o scădere a tensiunii arteriale cu reacție anafilactică, chiar și la pacienții care au tolerat anterior tratamentul cu imunoglobulină umană normală.

Tromboembolism

Evenimente tromboembolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară, au fost asociate cu utilizarea imunoglobulinelor. Pacienții trebuie să fie hidratați suficient înainte de administrarea imunoglobulinelor. Trebuie să fie luate măsuri de precauție la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru evenimente trombotice (cum sunt vârsta avansată, hipertensiune arterială, diabet zaharat și antecedente de boli vasculare sau episoade trombotice, pacienți cu afecțiuni trombofilice dobândite sau ereditare, pacienți cu perioade prelungite de imobilizare, pacienți cu hipovolemie severă, pacienți cu afecțiuni care cresc vâscozitatea sângelui).

Pacienții trebuie informați cu privire la primele simptome ale evenimentelor tromboembolice, inclusiv dispnee, durere și edem la nivelul unui membru, deficite neurologice focale și dureri toracice și trebuie sfătuiți să contacteze imediat medicul, după declanșarea simptomelor.

Sindrom de meningită aseptică (SMA)

Sindromul de meningită aseptică a fost raportat în asociere cu tratamentul cu imunoglobulină administrată subcutanat; simptomele debutează de obicei în decurs de câteva ore până la 2 zile după tratament. Întreruperea administrării tratamentului cu imunoglobulină ar putea determina remiterea SMA în câteva zile, fără sechele.

Pacienții trebuie informați cu privire la primele simptome, care includ cefalee severă, rigiditate a gâtului, somnolență, febră, fotofobie, greață și vărsături.

Disfuncție/insuficiență renală

Au fost raportate reacții adverse renale severe la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu imunoglobuline, în special produse care conțin sucroză (Cutaquig nu conține sucroză). Acestea includ insuficiență renală acută, necroză tubulară acută, nefropatie tubulară proximală și nefroză osmotică. Factorii care cresc riscul complicațiilor renale includ, dar nu se limitează la: insuficiență renală preexistentă, diabet zaharat, hipovolemie, administrare concomitentă cu medicamente nefrotice, vârsta peste 65 ani, hipervâscozitate și paraproteinemie.

Hemoliză

Produsele IgG pot conține anticorpi de grupă sanguină care pot acționa ca hemolizine și pot induce acoperirea *in vivo* a globulelor roșii (RBC) cu imunoglobulină, provocând un rezultat pozitiv la testul direct antiglobulină (Coombs) și, rareori, pot provoca hemoliză.

Monitorizați beneficiarii de produse de imunoglobulină pentru semne și simptome clinice de hemoliză.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu 33,1 mg per flacon de 48 ml și 13,8 mg per flacon de 20 ml, echivalent cu 1,7% și respectiv 0,7% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Interferența cu testarea serologică

După administrarea de imunoglobulină, creșterea tranzitorie a diversilor anticorpi transmiși pasiv în sângele pacientului poate determina rezultate fals pozitive ale testării serologice.

Transmiterea pasivă a anticorpilor față de antigenele eritrocitare, de exemplu, A, B, D, poate interfera cu anumite teste serologice pentru determinarea anticorpilor la eritrocite, de exemplu, testul antiglobulinic direct (TAD, testul Coombs direct).

Agenți transmisibili

Măsurile standard pentru prevenirea infecțiilor ca urmare a utilizării medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană includ selecția donatorilor, screening-ul fiecărei donări și a rezervelor de plasmă pentru depistarea markerilor specifici de infecție și includerea în procesul de fabricație a unor etape eficiente pentru inactivarea/eliminarea virusurilor. Cu toate acestea, atunci când se administrează medicamente preparate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea de transmitere a unor agenți infecțioși nu poate fi exclusă în totalitate. Acest lucru este valabil și pentru virusurile necunoscute sau nou apărute și pentru alte microorganisme patogene.

Măsurile adoptate sunt considerate eficiente în cazul virusurilor încapsulate cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitic B (VHB) și virusul hepatitic C (VHC).

Măsurile adoptate pot avea o valoare limitată față de virusurile neîncapsulate, cum sunt virusul hepatitic A (VHA) și parvovirusul B19.

Există o experiență clinică relevantă cu privire la absența transmiterii hepatitei A sau a parvovirusului B19 prin imunoglobuline și, de asemenea, se presupune că acest conținut de anticorpi are o contribuție importantă în asigurarea siguranței virale.

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile enumerate se aplică atât pentru adulți, cât și pentru copii.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vaccinuri cu virusuri vii atenuate

Administrarea de imunoglobulină poate diminua pentru o perioadă de cel puțin 6 săptămâni și până la 3 luni, eficacitatea vaccinurilor cu virus viu atenuat, cum sunt vaccinurile împotriva rujeolei, rubeolei, parotiditei epidemice și varicelei. După administrarea acestui medicament, trebuie să treacă un interval de 3 luni înainte de vaccinarea cu virusuri vii atenuate. În cazul rujeolei, această perioadă de diminuare a eficacității vaccinului poate persista până la 1 an.

Ca urmare, la pacienții cărora li se administrează vaccin rujeolic trebuie să se verifice titrul anticorpilor.

Testarea glicemiei

Cutaquig conține maltoză, care poate fi interpretată greșit ca glucoză de anumite tipuri de sisteme de testare a glicemiei. Având în vedere potențialul determinărilor fals crescute ale glicemiei, pentru testarea sau pentru monitorizarea glicemiei la pacienții diabetici trebuie utilizate doar sistemele de testare specifice pentru glucoză.

Copii și adolescenți

Interacțiunile enumerate se aplică atât pentru adulți, cât și pentru copii.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța utilizării acestui medicament în timpul sarcinii la om nu a fost stabilită în cadrul studiilor clinice controlate și, prin urmare, acesta trebuie administrat cu prudență femeilor gravide și mamelor care alăptează. S-a demonstrat că medicamentele care conțin imunoglobulină traversează placenta, în mod crescut în timpul celui de-al treilea trimestru. Experiența clinică cu imunoglobuline sugerează că nu sunt de așteptat efecte nocive asupra evoluției sarcinii, sau asupra fătului și a nou-născutului.

Alăptarea

Imunoglobulinele sunt excretate în lapte și pot contribui la protejarea nou-născutului de agenții patogeni cu poartă de intrare la nivelul mucoaselor.

Fertilitatea

Experiența clinică privind utilizarea imunoglobulinelor sugerează că nu se anticipează efecte nocive asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată de anumite reacții adverse asociate cu Cutaquig. Pacienții care manifestă reacții adverse pe durata tratamentului trebuie să aștepte remiterea acestora înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pot apărea ocazional reacții adverse, cum sunt frisoane, cefalee, febră, vărsături, reacții alergice, greață, artralgie, hipotensiune arterială și durere lombară moderată.

Rareori, imunoglobulinele umane normale pot cauza o scădere bruscă a tensiunii arteriale și, în cazuri izolate, șoc anafilactic, chiar atunci când pacientul nu a prezentat hipersensibilitate la administrarea precedentă.

Pot să apară frecvent reacții locale la locurile de administrare: tumefiere, durere, eritem, indurație, căldură locală, prurit, echimoze și erupție cutanată tranzitorie. În mod normal, aceste reacții scad ca frecvență sub tratament continuu.

Pentru informații de siguranță referitoare la agenții transmisibili, vezi pct. 4.4.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele clinice privind siguranța asociate cu Cutaquig la subiecți cu SIP se bazează pe studiul pivot de fază III, în regim deschis, cu un singur braț, prospectiv, multicentric (n=75, 4 462 perfuzii), pe studiul de extensie de fază III, prospectiv, în regim deschis, cu un singur braț, multicentric (n=27, 2 777 perfuzii) și pe studiul de fază III, în regim deschis, cu trei brațe, multicentric (n=64, 1 338 perfuzii).

Tabelul prezentat mai jos este conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termenul preferat).

Frecvențele per pacient au fost evaluate conform următoarei convenții: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Frecvența reacțiilor adverse (RAM) per subiect și per perfuzie în studiile clinice cu Cutaquig:

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacție adversă	Frecvență/perfuzie	Frecvență/subiect
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Amețeală	Mai puțin frecvente Rare	Frecvente Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață Distensie abdominală Durere abdominală Vărsături Erucție sau reflex de vărsătură	Mai puțin frecvente Rare Rare Rare Rare	Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente
Tulburări hepatobiliare	Hipertransaminazemie	Rare	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie Reacție cutanată	Rare Rare	Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie Artralgie	Rare Rare	Frecvente Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacție la locul injecției Febră Frisoane Oboseală Disconfort toracic Boală pseudogripală Stare generală de rău Durere	Foarte frecvente Rare Rare Mai puțin frecvente Rare Rare Rare Rare	Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Prezența hemoglobinei libere	Rare	Frecvente

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacție adversă	Frecvență/perfuzie	Frecvență/subiect
	Rezultat pozitiv la testul Coombs	Rare	Mai puțin frecvente
	Valori scăzute ale haptoglobinei	Rare	Mai puțin frecvente
	Valori crescute ale hemoglobinei	Rare	Mai puțin frecvente
	Valori crescute ale creatininei serice	Rare	Mai puțin frecvente

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării după punerea pe piață a Cutaquig. Deoarece aceste reacții adverse sunt raportate voluntar de către o populație de mărime incertă, nu este întotdeauna posibil să se estimeze cu certitudine frecvența acestora sau să se stabilească o relație cauzală cu expunerea la medicament.

Această listă nu include reacții raportate deja în studiile clinice efectuate cu Cutaquig:

<u>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)</u>	<u>Reacție adversă (TP)</u>
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate (de exemplu, eritem, urticarie)
Tulburări vasculare	Tromboembolie, tromboză (de exemplu, tromboză venoasă profundă, accident vascular cerebral), hipertensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dorsalgie

Următoarele reacții adverse suplimentare au fost raportate în timpul utilizării după autorizarea medicamentelor pe bază de imunoglobulină cu administrare subcutanată: edem facial, tremor, paloare, bronhospasm, dispnee, tuse, diaree, bufeuri, senzație de căldură, senzație de frig, astenie, durere la nivelul locului de injecție, constricție faringiană, meningită aseptică.

Copii și adolescenți

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii se așteaptă să fie aceleași ca pentru adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu se cunosc consecințele unui supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunoseruri și imunoglobuline: imunoglobulină umană normală, pentru administrare extravasculară, codul ATC: J06BA01.

Imunoglobulina umană normală conține în principal imunoglobulină G (IgG) cu un spectru larg de anticorpi împotriva microorganismelor infecțioase.

Imunoglobulina umană normală conține anticorpii de tip IgG prezenți la populația normală. De regulă, se prepară din rezerve de plasmă provenită din minimum 1000 donări. Are o distribuție a subclaselor de imunoglobulină G într-o proporție asemănătoare cu cea din plasma umană nativă. Dozele adecvate ale acestui medicament pot restabili la valori normale concentrațiile de imunoglobulină G scăzute în mod patologic.

Într-un studiu clinic, un total de 75 subiecți (37 adulți, 12 copii mici [≥ 2 și < 6 ani], 14 copii mai mari [≥ 6 și < 12 ani], 12 adolescenți [≥ 12 și < 17 ani]) cu sindroame de imunodeficiență primară au fost tratați cu Cutaquig timp de până la 64 săptămâni. Doza medie administrată în fiecare săptămână per pacient a fost de 0,187 g/kg la pacienții adulți, 0,150 g/kg la copiii mici, 0,164 g/kg la copiii mai mari și 0,170 g/kg la adolescenți. Subiecților le-au fost administrate în total 4462 perfuzii săptămânale cu Cutaquig.

Nu a fost raportată nicio infecție bacteriană gravă, nici pe parcursul perioadei de „wash-in/wash-out” (inițiere/eliminare) și nici în timpul perioadei de evaluare a eficacității la subiecții cărora li s-a administrat Cutaquig în cadrul studiului clinic.

Cutaquig a fost evaluat la 38 subiecți copii și adolescenți (26 copii [vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani] și 12 adolescenți [vârsta cuprinsă între 12 și < 16 ani] cu sindrom de imunodeficiență primară. Nu au fost necesare cerințe speciale privind dozele pentru copii și adolescenți pentru a se atinge concentrațiile serice dorite de IgG.

Studiul de extensie a fost un studiu de fază 3, prospectiv, în regim deschis, cu un singur braț, multicentric, de monitorizare a siguranței, în care au fost înrolați 27 subiecți (17 adulți, 2 copii mici [≥ 2 și < 6 ani], 4 copii mai mari [≥ 6 și < 12 ani], 4 adolescenți [≥ 12 și < 17 ani]) cu imunodeficiență primară. 21 subiecți au fost tratați inițial în studiul pivot și 6 subiecți au fost înrolați recent. Subiecții au fost monitorizați în decurs de până la 4,5 ani pentru subiecții înrolați anterior în studiul pivot și de 12 luni pentru subiecții nou înrolați. Subiecților li s-a administrat Cutaquig în cadrul unei scheme de tratament săptămânal (25 subiecți) sau o dată la 2 săptămâni (2 subiecți). Doza medie efectivă de Cutaquig perfuzată fiecărui pacient a fost de 0,127 g/kg la copiii mici, 0,210 g/kg la copiii mai mari, 0,160 g/kg la pacienții adolescenți și 0,166 g/kg la pacienții adulți. Subiecților li s-au administrat în total 2 777 perfuzii (2 740 săptămânale și 37 o dată la două săptămâni). A fost raportată o IBS (infecție bacteriană severă) de tip bacteriemie/sepsis.

Pentru monitorizarea siguranței, tolerabilității și eficacității Cutaquig, într-un studiu de fază III prospectiv, în regim deschis, cu trei brațe, multicentric, au fost înrolați 64 subiecți cu SIP (59 adulți, 1 copil mic [≥ 2 și < 6 ani], 2 copii mai mari [≥ 6 și < 12 ani], 2 adolescenți [≥ 12 și < 17 ani]), cu vârsta cuprinsă între 5 și 74 ani.

După finalizarea perioadei de stabilizare de 4 săptămâni, subiecții au intrat în perioada de tratament cu o perioadă de monitorizare de până la 24 săptămâni și au fost distribuiți în una dintre cele 3 cohorte:

- Cohorta 1 a evaluat creșterea volumului pentru fiecare zonă, cu până la maxim 100 ml/zonă.
- Cohorta 2 a evaluat creșterea debitului perfuziei pentru fiecare zonă, până la maxim 100 ml/oră/zonă sau debitul maxim pe care îl putea atinge pompa.
- Cohorta 3 a evaluat Cutaquig în cadrul unei scheme de administrare o dată la două săptămâni la o doză echivalentă cu de două ori doza săptămânală în funcție de greutatea corporală a pacientului (mg/kg).

Criteriul co-principal final de evaluare l-a constituit compararea concentrațiilor minime totale de IgG între grupul cu perfuzii săptămânale și cel cu perfuzii o dată la două săptămâni și evaluarea siguranței și tolerabilității creșterii volumelor perfuzabile și a debitelor în fiecare zonă de administrare a perfuziei și în schema cu administrare o dată la două săptămâni.

În mod global, subiecților li s-au administrat în total 1 338 perfuzii (386 în Cohorta 1, 396 în Cohorta 2, 556 în Cohorta 3). În Cohorta 1 (n=15 adulți), volumul maxim mediu realizat pentru fiecare zonă a fost de 69,4 ml/zonă, cu un volum maxim de 108 ml/zonă. La o treime dintre subiecți (5/15; 33,3%) s-a atins $\geq 90\%$ din volumul maxim permis de 100 ml/zonă, la altă treime s-a atins între 50% și $< 90\%$ din volumul maxim permis și la o treime s-a atins $< 50\%$ din volumul maxim permis. Debitul median maxim realizat pentru fiecare subiect a fost de 56,9 ml/oră, variind între 34,0 ml/oră și 94,7 ml/oră.

În Cohorta 2 (n=15; 13 adulți, 1 copil mai mare $[\geq 6$ și < 12 ani], 1 adolescent $[\geq 12$ și < 17 ani]), debitul mediu maxim realizat pentru fiecare zonă a fost de 42,1 ml/oră/zonă, cu un debit maxim de 67,5 ml/oră/zonă. La 73,3% s-a atins un debit maxim pentru fiecare zonă de $< 50\%$ din debitul maxim permis de 100 ml/oră/zonă, iar la restul de 26,7% s-a atins între 50% și 75% din debitul maxim permis. Debitul median maxim realizat pentru fiecare subiect a fost de 135,0 ml/oră, variind între 51,4 ml/oră și 192,0 ml/oră.

În Cohorta 3 (n=34; 31 adulți, 1 copil mic $[\geq 2$ și < 6 ani], 1 copil mai mare $[\geq 6$ și < 12 ani], 1 adolescent $[\geq 12$ și < 17 ani]), s-a observat o scădere a concentrațiilor minime totale medii (AS) de IgG în cazul administrării o dată la două săptămâni (9,927 [2,0146] g/l) comparativ cu administrarea săptămânală (10,364 [1,9632] g/l) ($p=0,0017$; limită inferioară de încredere [LIÎ] unilaterală 97,5% = 0,799). Debitul median maxim realizat pentru fiecare subiect a fost de 93,5 ml/oră, variind între 24,3 ml/oră și 145,9 ml/oră.

Doza medie efectivă de Cutaquig administrată în funcție de greutatea corporală a fost de 0,143 g/kg în Cohorta 1, 0,157 g/kg în Cohorta 2, respectiv 0,256 g/kg în Cohorta 3.

Pe parcursul studiului nu au fost raportate IBS, iar incidența globală a IBS a fost de 0,00 per persoană-an (limită superioară a ÎI 98% [metoda alternativă]=0,135 [0,614 în Cohorta 1, 0,602 în Cohorta 2 și 0,244 în Cohorta 3]).

Copii și adolescenți

Nu au fost observate diferențe privind proprietățile farmacodinamice între pacienții adulți și copiii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În cadrul unui studiu clinic de fază III, s-a efectuat un sub-studiu farmacocinetic (FC) la 37 de subiecți cu SIP. Probele de sânge pentru studiul FC au fost recoltate înainte de trecerea la Cutaquig (profil IVIG): FC_{IV}), după cea de-a 11-a perfuzie de Cutaquig (primul profil SC: FC_{SC1}) și după cea de-a 28-a perfuzie de Cutaquig (al doilea profil SC: FC_{SC2}). Obiectivul sub-studiului FC a fost de a compara ASC după administrarea IV și SC, utilizând un factor de corecție a dozei (FCD) de 1,5. Cu ajutorul unui model populațional FC, au fost estimați parametrii FC și au fost efectuate simulări.

Absorbție și distribuție

În urma administrării subcutanate de Cutaquig, concentrațiile serice maxime sunt atinse după aproximativ 2 zile.

Datorită absorbției graduale, administrarea SCIG duce la profile mai plate și fluctuații mai mici la starea de echilibru în comparație cu tratamentul cu IVIG: C_{max} medie a fost mai mică după SCIG (13,2 \pm 3,4 g/l și 13,5 \pm 3,7 g/l pentru FC_{SC1} și, respectiv, FC_{SC2}) în comparație cu nivelul de la sfârșitul perfuziei după tratamentul cu IVIG (18,0 \pm 4,5 g/l). În mod corespunzător, nivelurile serice medii ale IgG și ale subclasei IgG au fost mai ridicate după tratamentul cu SC (11,5 și 11,7 g/l pentru FC_{SC1} și, respectiv, FC_{SC2}; intervalul general de la 6,5 la 18,9 g/l în comparație cu cel de la sfârșitul perioadei de IVIG (10,1 g/l; interval: 6,5 g/l până la 14,3 g/l).

Biodisponibilitatea SC a fost calculată ca fiind de 75%, ceea ce corespunde unui factor de corecție a dozei de 1,3 pentru obținerea unei expuneri ASC egale după un tratament SCIG bazat pe greutatea corporală în comparație cu tratamentul cu IVIG.

Modelarea și simularea bazate pe FC efectuate pe baza datelor din studiul clinic cu administrarea săptămânală a Cutaquig au indicat că o dozare ajustată la greutatea corporală fără un FCD pentru

biodisponibilitatea SC mai mică ar fi suficientă pentru a menține expunerea sistemică la IgG în intervalul terapeutic, pentru intervale de dozare de până la 1 săptămână, inclusiv administrări mai frecvente decât o dată pe săptămână (de exemplu, zilnic).

Intervalele mai lungi de administrare a dozelor (în special la niveluri inițiale mai scăzute de IgG) cresc riscul de a scădea sub nivelurile minime de IgG de 5 g/l.

Exemplu: Presupunând un nivel de bază al IgG de 4,0 g/l și un factor de conversie a dozei de 1,0 de la tratamentul cu IVIG la tratamentul cu SCIG, fracțiunea de pacienți care se încadrează sub nivelul minim al IgG de 5 g/l a fost prezisă să crească la 4 % la un interval de doză de 2 săptămâni, comparativ cu 1,4 % la intervale de doză \leq Q1W.

Eliminare

IgG și complexe de IgG sunt distruse în celule de către sistemul reticuloendotelial. Timpul de înjumătățire median al IgG după administrarea Cutaquig la subiecții cu SIP a fost estimat la aproximativ 16 [9,2-36,3] zile, conform calculelor modelului FC populațional, presupunând o producție endogenă zero de IgG.

Copii și adolescenți

Nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic în parametrii farmacocinetici între pacienții adulți și pediatrici din studiul SIP.

Modelele bazate pe FC și simularea efectuată pe datele provenite din studiul clinic cu dozare săptămânală de Cutaquig indică faptul că dozarea ajustată în funcție de greutatea corporală este suficientă pentru menținerea expunerii sistemice la IgG în intervalul terapeutic, indiferent de vârstă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Imunoglobulinele sunt componente normale ale plasmei umane. Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice non-clinice privind evaluarea siguranței și toleranței locale. Deoarece experiența clinică nu prezintă nicio dovadă de potențial carcinogen sau mutagen al imunoglobulinelor, nu au fost efectuate studii experimentale la specii heterologe.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Maltoză, polisorbate 80, apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După deschiderea flaconului, soluția trebuie utilizată imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

În cadrul perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (a nu se păstra la temperaturi de peste 25°C) timp de maximum 9 luni, fără a fi reintrodus la frigider în timpul acestei perioade, și trebuie eliminat dacă nu este utilizat după acest timp.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon (din sticlă de tip I) închis cu dop din cauciuc bromobutolic conținând 6 ml, 10 ml, 12 ml, 20 ml, 24 ml sau 48 ml soluție.

Mărimi de ambalaj: 1, 10 flacoane sau 20 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament trebuie adus la temperatura camerei sau la temperatura corpului, înainte de utilizare.

Medicamentele trebuie inspectate vizual pentru depistarea materiilor sub formă de particule și a modificărilor de culoare înainte de administrare.

Soluțiile tulburi sau cele care conțin depuneri nu trebuie utilizate.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15356/2024/01-18

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Iunie 2019

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2024