

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CUTAQUIG 165 mg/ml injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Immunoglobulinum humanum normale (SCIg)

Jeden ml obsahuje:

immunoglobulinum humanum normale.....165 mg  
(čistota nejméně 95 % IgG)

Jedna 6ml injekční lahvička obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 1 g.  
Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 1,65 g.  
Jedna 12ml injekční lahvička obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 2 g.  
Jedna 20ml injekční lahvička obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 3,3 g.  
Jedna 24ml injekční lahvička obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 4 g.  
Jedna 48ml injekční lahvička obsahuje: immunoglobulinum humanum normale 8 g.

Distribuce podtříd IgG (přibližné hodnoty):

IgG<sub>1</sub> ..... 71 %  
IgG<sub>2</sub> ..... 25 %  
IgG<sub>3</sub> ..... 3 %  
IgG<sub>4</sub>..... 2 %

Maximální obsah IgA je 300 mikrogramů/ml.

Vyrobena z plazmy od lidských dárců.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 33,1 mg sodíku v injekční lahvičce o objemu 48 ml a 13,8 mg sodíku v injekční lahvičce o objemu 20 ml, viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Tekutý přípravek je čirý a bezbarvý.

Během uchování se tekutina může změnit na mírně opalizující a bledě žlutou.

Osmolalita tekutého přípravku je 310 až 380 mosmol/kg.

pH roztoku je 5–5,5.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

## 4.1 Terapeutické indikace

### Substituční léčba u dospělých, dětí a dospívajících (0-18 let) při:

- syndromech primární imunodeficiencie (PID) s narušenou tvorbou protilátek (viz bod 4.4).
- sekundárních imunodeficiencích (SID) u pacientů, kteří trpí závažnými nebo rekurentními infekcemi, neúčinnou antimikrobiální léčbou a buďto prokázaným selháním specifických protilátek (PSAF)\* nebo mají hladinu IgG v séru < 4 g/l.

\*PSAF = neschopnost dosáhnout alespoň dvojnásobného zvýšení titru protilátek IgG proti vakcíně s pneumokokovým polysacharidem a polypeptidovým antigenem

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Substituční léčbu je třeba zahájit a sledovat pod dohledem lékaře se zkušenostmi v oblasti léčby imunodeficiencie.

### Dávkování

Dávka a dávkovací režim závisí na indikaci.

### *Substituční léčba*

Tento léčivý přípravek má být podáván subkutánně.

Při substituční léčbě může být potřeba dávku individuálně přizpůsobit pro každého pacienta v závislosti na farmakokinetické a klinické odpovědi. Přípravek Cutaquig může být podáván v pravidelných intervalech, denně až každý druhý týden. Následující dávkovací režimy jsou uvedeny jako návod.

### *Substituční léčba při syndromech primární imunodeficiencie (jak jsou definovány v bodě 4.1)*

Dávkovací režim musí zajistit navození minimální hladiny IgG (stanovené před další infuzí) nejméně 5 až 6 g/l a cílit na dosažení referenčního intervalu hladiny sérového IgG pro daný věk. Může být potřeba aplikovat úvodní nasycovací dávku nejméně 0,2 až 0,5 g/kg (1,2 až 3,0 ml/kg) tělesné hmotnosti. Tu může být potřeba rozdělit do několika dní s maximální denní dávkou 0,1 až 0,15 g/kg.

Po dosažení ustáleného stavu hladin IgG se podávají opakovaně udržovací dávky tak, aby bylo dosaženo kumulativní měsíční dávky v řádu 0,4–0,8 g/kg (2,4 až 4,8 ml/kg). Každou jednotlivou dávku může být potřeba injekčně podat do jiného místa těla.

Minimální hladiny je třeba měřit a vyhodnocovat v souvislosti s výskytem infekce. V zájmu snížení četnosti infekcí může být nutné zvýšit dávku a snažit se dosáhnout vyšších minimálních hladin.

### *Substituční léčba při sekundárních imunodeficiencích (jak jsou definovány v bodě 4.1)*

Doporučená dávka podávaná v opakovaných intervalech (přibližně jednou týdně) je stanovena tak, aby se dosáhla kumulativní měsíční dávky 0,2–0,4 g/kg (1,2–2,4 ml/kg). Každou jednotlivou dávku může být potřeba podat injekčně do jiného místa těla.

Minimální hodnoty IgG je třeba měřit a vyhodnocovat v souvislosti s výskytem infekce. Dávka má být podle potřeby upravena k dosažení optimální ochrany proti infekcím, zvýšení dávky může být nezbytné u pacientů s přetrvávající infekcí; snížení dávky lze zvážit, když je pacient nadále bez infekce.

### *Pediatrická populace*

Dávkování se u dětí a dospívajících (0–18 let) neliší od dospělých, jelikož dávkování se pro každou indikaci uvádí vztahené na tělesnou hmotnost a přizpůsobuje se klinickému výsledku v indikacích substituční léčby.

### *Starší pacienti*

Jelikož dávkování se uvádí vztažené na tělesnou hmotnost a přizpůsobuje se klinickému výsledku výše uvedených stavů, nepovažuje se dávka pro starší pacienty za rozdílnou od jedinců ve věku 18 až 65 let. V klinických studiích byl přípravek Cutaquig hodnocen u 17 pacientů starších než 65 let. K dosažení požadované hladiny IgG v séru nebylo potřeba provést žádné specifické úpravy dávky.

### Způsob podání

Pouze subkutánní podání.

Subkutánní infuzi pro domácí léčbu má zahájit a sledovat zdravotnický pracovník se zkušenostmi s vedením pacientů k domácí léčbě. Pacient a/nebo pečující osoba musí být poučeni ohledně použití infuzního zařízení, infuzních technik, techniky aseptické manipulace, vedení deníku léčby a rozpoznání závažných nežádoucích účinků a opatření, která je třeba v případě těchto závažných nežádoucích účinků přijmout.

Přípravek Cutaquig lze podat do míst jako je břicho, stehno, horní část paže a bok.

### Rychlost infuze

Úprava rychlosti infuze a objemu infuze podané na jedno místo se zakládá na toleranci jedince.

Doporučená počáteční rychlost podání je 15 ml/h/místo u pacientů dosud neléčených pomocí SCIG. U pacientů již léčených pomocí SCIG a přecházejících na přípravek Cutaquig se doporučuje použít pro úvodní infuze dříve používané rychlosti infuze. Pro následné infuze, pokud jsou dobře tolerované (viz bod 4.4), lze rychlost infuze postupně zvýšit přibližně o 10 ml/h/místo každé 2–4 týdny u dospělých ( $\geq 40$  kg) a až o 10 ml/h/místo každé 4 týdny u dětí ( $< 40$  kg) (viz bod 5.1).

Poté, pokud pacient toleruje počáteční infuze při plné dávce na jedno místo a při maximální rychlosti, lze na základě uvážení zvýšit rychlost infuze po sobě jdoucích infuzích až do dosažení maximální průtokové rychlosti 67,5 ml/h/místo u dospělých a 25 ml/h/místo u dětí (viz bod 5.1).

Lze použít několik infuzních zařízení zároveň.

### Objem infuze na jedno místo

Objem přípravku infudovaného na jedno místo je různý. U kojenců a dětí lze místo infuze měnit po podání každých 5–15 ml. U dospělých lze dávky nad 30 ml rozdělit podle preference pacienta. Počet míst infuze není omezený. Vzdálenost mezi místy infuze musí být nejméně 5 cm.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz bod 4.4).

Přípravek Cutaquig se nesmí podávat intravaskulárně.

Nesmí se podávat ani intramuskulárně v případě závažné trombocytopenie a u jiných poruch hemostázy.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Pokaždé, když je pacientovi podán přípravek Cutaquig, důrazně se doporučuje zaznamenat název a číslo šarže přípravku, aby bylo zachováno spojení mezi pacientem a šarží přípravku.

Tento léčivý přípravek obsahuje jako pomocnou látku maximálně 90 mg maltózy na jeden ml. Interferencí maltózy při měření glykemie může dojít k falešně zvýšenému odečtu hladiny glukózy a v důsledku toho k nesprávnému podání inzulínu s následnou život ohrožující hypoglykemií a smrtí. Může také dojít k tomu, že skutečná hypoglykemie není léčena, pokud je hypoglykemický stav

maskován falešně zvýšeným odečtem hladiny glukózy (viz bod 4.5). Informace o akutním renálním selhání viz níže.

Přípravek Cutaquig je určen pouze k subkutánnímu podání. Pokud je přípravek Cutaquig nedopatřením podán do cévy, u pacientů se může rozvinout šok.

Doporučená rychlost infuze uvedená v bodě 4.2 musí být pečlivě dodržena. Během doby podávání infuze je nutno pacienty důkladně monitorovat a pečlivě sledovat výskyt jakýchkoliv příznaků.

Některé nežádoucí účinky se mohou vyskytnout častěji u pacientů, kteří dostávají normální lidský imunoglobulin poprvé nebo, ve vzácných případech, když se přejde z jednoho přípravku s normálním lidským imunoglobulinem na jiný nebo pokud od poslední infuze uplynula dlouhá doba.

Případným komplikacím lze často předejít, pokud:

- zpočátku přípravek injikujete pomalu (viz bod 4.2).
- je zajištěno, že jsou u pacientů pečlivě sledovány všechny příznaky po celou dobu podávání infuze. Během první infuze a první hodinu po první infuzi je třeba případné nežádoucí známky sledovat zvláště u pacientů, kteří dostávají normální lidský imunoglobulin poprvé, pacientů, kteří přešli z alternativního imunoglobulinového přípravku, nebo pokud od předchozí infuze uplynula dlouhá doba.

Všichni ostatní pacienti mají být sledováni po dobu alespoň 20 minut po ukončení podání infuze.

V případě nežádoucího účinku je nutné buď snížit rychlost podávání, nebo infuzi zastavit. Při podezření na reakce alergického nebo anafylaktického typu je nezbytné podávání okamžitě ukončit. Potřebná léčba závisí na povaze a závažnosti nežádoucího účinku.

V případě šoku má být použit standardní lékařský postup léčby pro šokové stavy.

#### Hypersenzitivita

Skutečné alergické reakce jsou vzácné. Může k nim docházet zejména u pacientů s protilátkami proti IgA, které je třeba léčit zvlášť opatrně. Pacienty s protilátkami proti IgA, u nichž léčba subkutánními přípravky s IgG zůstává jedinou možností, lze přípravkem Cutaquig léčit pouze pod pečlivým lékařským dohledem.

Vzácně může normální lidský imunoglobulin navodit pokles krevního tlaku s anafylaktickou reakcí, dokonce i u pacientů, kteří předchozí léčbu normálním lidským imunoglobulinem tolerovali.

#### Tromboembolismus

S používáním imunoglobulinů se pojí tepenné a žilní tromboembolické příhody včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Před podáním imunoglobulinů musí pacienti být dostatečně hydratováni. S opatrností je třeba postupovat u pacientů s preexistujícími rizikovými faktory trombotických příhod (např. vyšší věk, hypertenze, diabetes mellitus a vaskulární onemocnění nebo trombotické epizody v anamnéze, pacienti se získanými či dědičnými trombofilickými poruchami, pacienti dlouhodobě imobilizovaní, pacienti s těžkou hypovolemií a pacienti s onemocněními, která zvyšují viskozitu krve).

Pacienty je třeba informovat o prvních příznacích tromboembolických příhod, které zahrnují dušnost, bolest a otok končetiny, fokální neurologické deficity a bolest na hrudi, a poučit je, aby při nástupu příznaků okamžitě kontaktovali svého lékaře.

#### Syndrom aseptické meningitidy (SAM)

V souvislosti se subkutánní léčbou imunoglobuliny byl hlášen výskyt syndromu aseptické meningitidy; příznaky se obvykle začínají projevovat během několika hodin až za dva dny po léčbě. Vysazení léčby imunoglobuliny může během několika dní vést k remisi SAM bez následků.

Pacienty je třeba informovat o prvních příznacích, které zahrnují silnou bolest hlavy, ztuhlost krku, ospalost, horečku, fotofobii, nauzeu a zvracení.

### Porucha funkce ledvin/selhání ledvin

U pacientů podstupujících léčbu imunoglobuliny byly hlášeny závažné nežádoucí účinky na funkci ledvin, zejména u přípravků obsahujících sacharózu (přípravek Cutaquig sacharózu neobsahuje). Patří k nim akutní selhání ledvin, akutní tubulární nekróza, proximální tubulární nefropatie a osmotická nefróza. Faktory, které zvyšují riziko renálních komplikací, jsou kromě jiného preexistující renální insuficience, diabetes mellitus, hypovolemie, souběžně podávané nefrotoxické léčivé přípravky, věk nad 65 let, sepse, hyperviskozita a paraproteinemie.

### Hemolýza

IgG přípravky mohou obsahovat protilátky proti krevním skupinám, které se mohou chovat jako hemolyziny a vyvolat obalení červených krvinek (RBC) imunoglobulinem *in vivo*, což lze detekovat jako pozitivitu přímého antiglobulinového testu (Coombsův test) a vzácně mohou způsobit hemolýzu. Příjemci imunoglobulinových přípravků mají být sledováni, zda se u nich neprojeví klinické známky a příznaky hemolýzy.

### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 33,1 mg sodíku v injekční lahvičce o objemu 48 ml a 13,8 mg sodíku v injekční lahvičce o objemu 20 ml, což odpovídá 1,7 %, respektive 0,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

### Ovlivnění sérologického testování

Po injekci imunoglobulinu může mít přechodný vzestup různých pasivně přenesených protilátek v krvi pacienta za následek falešně pozitivní výsledky sérologického testování.

Pasivní přenos protilátek proti erytrocytárním antigenům, např. A, B a D, může ovlivňovat některé sérologické testy na protilátky proti červeným krvinkám, například přímý antiglobulinový test (PAT, přímý Coombsův test).

### Přenosná agens

Standardní opatření k prevenci infekcí vzniklých v důsledku používání léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují výběr dárců, vyšetřování jednotlivých odběrů a směsí plazmy na specifické ukazatele infekce a zařazení účinných výrobních postupů k inaktivaci/odstranění virů. Navzdory tomu nelze při podání léčivých přípravků připravených z lidské krve či plazmy zcela vyloučit možnost přenosu infekčních agens. To se také týká neznámých či nově objevených virů a jiných patogenů.

Přijatá opatření jsou pokládána za účinná proti obaleným virům, jako je např. virus lidské imunodeficience (HIV), virus hepatitidy B (HBV) a virus hepatitidy C (HCV).

Účinnost přijatých opatření může být omezena proti neobaleným virům, jako je virus hepatitidy A (HAV) a parvovirus B19.

Existují uklidňující klinické zkušenosti, že nedochází k přenosu hepatitidy A nebo parvoviru B19 imunoglobuliny a předpokládá se také, že obsah protilátek ve velké míře přispívá k protivirové bezpečnosti.

### Pediatrická populace

Uvedená upozornění a opatření platí jak pro dospělé, tak pro děti.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Živé oslabené virové vakcíny

Po podání imunoglobulinu může dojít ke snížení účinnosti živých oslabených virových vakcín, jako jsou vakcíny proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím a planým neštovicím, po dobu minimálně

6 týdnů až 3 měsíců. Po podání tohoto léčivého přípravku má očkování živými oslabenými virovými vakcínami proběhnout nejdříve za 3 měsíce. U spalniček může toto snížení účinku trvat až 1 rok. Pacienti očkování proti spalničkám proto mají být vyšetřeni na protilátky.

#### Měření glykemie

Přípravek Cutaquig obsahuje maltózu, kterou některé typy systémů k měření glykemie mohou chybně interpretovat jako glukózu. Vzhledem k možnosti falešně zvýšenému odečtu hladiny glukózy se u diabetických pacientů musí k měření nebo monitorování glykemie používat pouze testovací systémy k měření glykemie specifické pro glukózu.

#### Pediatrická populace

Uvedené interakce platí jak pro dospělé, tak pro děti.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Bezpečnost tohoto léčivého přípravku během těhotenství nebyla stanovena v kontrolovaných klinických studiích, proto má být těhotným ženám a kojícím matkám podáván jen s velkou opatrností. Bylo prokázáno, že imunoglobulinové přípravky procházejí placentou, ve třetím trimestru ve zvýšené míře. Klinická zkušenost s imunoglobuliny naznačuje, že nejsou očekávány žádné škodlivé účinky na průběh těhotenství, ani na zdraví plodu či novorozence.

#### Kojení

Imunoglobuliny se vylučují do mléka a mohou přispět k ochraně novorozence před patogeny vstupujícími do organismu sliznicemi.

#### Fertilita

Klinická zkušenost s imunoglobuliny naznačuje, že nejsou očekávány žádné škodlivé účinky na fertilitu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Schopnost řídit a obsluhovat stroje může být narušena některými nežádoucími účinky souvisejícími s přípravkem Cutaquig. Pacienti, u nichž se v průběhu léčby vyskytnou nežádoucí účinky, mají před řízením a obsluhováním strojů počkat, než odezní.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Příležitostně se mohou vyskytnout nežádoucí účinky, jako jsou třesavka, bolest hlavy, závrať, horečka, zvracení, alergické reakce, nauzea, artralgie, nízký krevní tlak a středně silná bolest dolní části zad.

Vzácně mohou normální lidské imunoglobuliny způsobit náhlý pokles krevního tlaku a v ojedinělých případech anafylaktický šok, dokonce ačkoli pacient nevykazoval žádnou hypersenzitivitu při předchozím podání.

Často se mohou vyskytnout lokální reakce v místech infuze: otok, bolestivost, zčervenání, ztvrdnutí, místní pocit tepla, svědění, zhmoždění a vyrážka. Frekvence výskytu těchto nežádoucích účinků se obvykle v průběhu léčby snižuje.

Informace o bezpečnosti v souvislosti s přenosnými agens viz bod 4.4.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Klinické údaje o bezpečnosti přípravku Cutaquig u subjektů s PID vycházejí z pivoňní, otevřené, jednoramenné, prospektivní, multicentrické studie fáze III (n = 75, 4 462 infuzí), prospektivní,

otevřené, jednoramenné, multicentrické prodloužené studie fáze III (n = 27, 2 777 infuzí) a otevřené, tříramenné, multicentrické studie fáze III (n = 64, 1 338 infuzí).

Níže uvedená tabulka je uspořádána podle tříd orgánových systémů podle MedDRA (úroveň třídy orgánových systémů a upřednostňovaného názvu).

Četnosti na pacienta byly vyhodnoceny na základě následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky jsou v každé skupině četnosti seřazeny podle klesající závažnosti.

Četnost nežádoucích účinků na subjekt a infuzi v klinických studiích přípravku Cutaquig:

| Třídy orgánových systémů podle MedDRA               | Nežádoucí účinek  | Četnost/infuze  | Četnost/subjekt  |
|---|---|---|--|
| Poruchy nervového systému                           | Bolest hlavy<br>Závrať  | Méně časté<br>Vzácné  | Časté<br>Méně časté  |
| Gastrointestinální poruchy                          | Nauzea<br>Břišní distenze<br>Bolest břicha<br>Zvracení<br>Dávení  | Méně časté<br>Vzácné<br>Vzácné<br>Vzácné<br>Vzácné                                    | Časté<br>Časté<br>Časté<br>Časté<br>Méně časté   |
| Poruchy jater a žlučových cest                      | Zvýšení hladin aminotransferáz  | Vzácné  | Méně časté   |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                        | Vyrážka<br>Kožní reakce   | Vzácné<br>Vzácné  | Méně časté<br>Méně časté   |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | Myalgie<br>Artralgie  | Vzácné<br>Vzácné  | Časté<br>Méně časté  |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace           | Reakce v místě injekce<br>Pyrexie<br>Třesavka<br>Únava<br>Hrudní diskomfort<br>Onemocnění podobné chřipce<br>Malátnost<br>Bolest                              | Velmi časté<br>Vzácné<br>Vzácné<br>Méně časté<br>Vzácné<br>Vzácné<br>Vzácné<br>Vzácné | Velmi časté<br>Časté<br>Časté<br>Časté<br>Méně časté<br>Méně časté<br>Méně časté<br>Méně časté |
| Vyšetření   | Přítomnost volného hemoglobinu<br>Coombsův test pozitivní<br>Snížená hladina haptoglobinu<br>Zvýšená hladina hemoglobinu<br>Zvýšená hladina kreatininu v krvi | Vzácné<br>Vzácné<br>Vzácné<br>Vzácné<br>Vzácné  | Časté<br>Méně časté<br>Méně časté<br>Méně časté<br>Méně časté                                  |

V průběhu používání přípravku Cutaquig byly po jeho uvedení na trh zaznamenány následující nežádoucí účinky. Protože byly tyto nežádoucí účinky hlášené na dobrovolné bázi populací neurčité velikosti, nelze vždy spolehlivě odhadnout četnost jejich výskytu ani stanovit kauzální souvislost s používáním přípravku.

Tento seznam nezahrnuje nežádoucí účinky, které již byly hlášeny v klinických studiích s přípravkem Cutaquig:

| <b>Třídy orgánových systémů podle MedDRA</b>        | <b>Nežádoucí účinek</b>   |
|---|---|
| Poruchy imunitního systému                          | Hypersenzitivita (např. erytém, kopřivka)   |
| Cévní poruchy                                       | Tromboembolie, trombóza (např. hluboká žilní trombóza, cévní mozková příhoda), hypertenze |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                        | Pruritus  |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | Bolest zad  |

Při používání subkutánních imunoglobulinových přípravků po jejich uvedení na trh byly hlášeny následující dodatečné nežádoucí účinky: edém obličeje, tremor, bledost, bronchospasmus, dyspnoe, kašel, průjem, zrudnutí, pocit horka, pocit chladu, astenie, bolest v místě vpichu, pocit přiškrčení v hrdle, aseptická meningitida.

#### Pediatrická populace

Předpokládá se, že četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí jsou stejné jako u dospělých.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
 Šrobárova 48  
 100 41 Praha 10  
 Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9 Předávkování**

Následky předávkování nejsou známy.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: hyperimunní séra a imunoglobuliny: imunoglobuliny, normální lidské, pro extravaskulární aplikaci, ATC kód: J06BA01.

Normální lidský imunoglobulin obsahuje převážně imunoglobulin G (IgG) se širokým spektrem protilátek proti infekčním agens.

Normální lidský imunoglobulin obsahuje protilátky IgG přítomné v běžné populaci. Zpravidla se připravuje ze směsi lidské plazmy od minimálně 1 000 dárců. Má distribuci podtříd imunoglobulinu G, která je proporcionální s tou, která se vyskytuje v nativní lidské plazmě. Odpovídajícími dávkami tohoto léčivého přípravku lze abnormálně nízké hladiny imunoglobulinu G vrátit do normálního rozmezí.

V klinické studii bylo celkem 75 subjektů (37 dospělých, 12 malých dětí  $\geq 2$  a  $< 6$ ], 14 starších dětí  $\geq 6$  a  $< 12$ ], 12 dospívajících  $\geq 12$  a  $< 17$ ]) se syndromy primární imunodeficiency léčeno

přípravkem Cutaquig po dobu až 64 týdnů. Průměrná podávaná dávka každý týden byla na jednoho pacienta 0,187 g/kg u dospělých pacientů, 0,150 g/kg u malých dětí, 0,164 g/kg u starších dětí a 0,170 g/kg u dospívajících. Subjektům bylo podáno celkem 4 462 týdenních infuzí přípravku Cutaquig.

U subjektů používajících v klinické studii přípravek Cutaquig nebyly hlášeny žádné závažné bakteriální infekce ani během wash-in/wash-out periody, ani během období účinnosti.

Přípravek Cutaquig byl hodnocen u 38 pediatrických subjektů (26 dětí [ve věku mezi 2 až <12 lety] a 12 dospívajících [ve věku mezi 12 až < 16 lety]) s primární imunodeficiencí. K dosažení požadované hladiny IgG v séru nebylo potřeba provést žádné úpravy dávkování specifické pro pediatrické pacienty.

Prodloužená studie byla prospektivní, otevřená, jednoramenná, multicentrická studie fáze III sledující bezpečnost, do které bylo zařazeno 27 subjektů (17 dospělých, 2 malé děti [ $\geq 2$  a < 6], 4 starší děti [ $\geq 6$  a < 12], 4 dospívající [ $\geq 12$  a < 17]) s primární imunodeficiencí. Dvacet jedna subjektů bylo původně léčeno v pivotní studii a 6 subjektů bylo nově zařazeno. Subjekty byly sledovány po dobu až 4,5 roku u subjektů dříve zařazených do pivotní studie a 12 měsíců u nových subjektů. Subjekty dostávaly přípravek Cutaquig v týdenním režimu (25 subjektů) nebo v režimu „každý druhý týden“ (2 subjekty). Průměrná skutečná infuzní dávka přípravku Cutaquig na pacienta byla 0,127 g/kg u malých dětí, 0,210 g/kg u starších dětí, 0,160 g/kg u dospívajících pacientů a 0,166 g/kg u dospělých pacientů. Subjekty dostaly celkem 2 777 infuzí (2 740 týdně a 37 každý druhý týden). Byla hlášena jedna SBI (závažná bakteriální infekce) typu bakteriemie/sepsis.

Ke sledování bezpečnosti, tolerance a účinnosti přípravku Cutaquig bylo do prospektivní, otevřené, tříramenné multicentrické studie fáze III zařazeno 64 subjektů s PID (59 dospělých, 1 malé dítě [ $\geq 2$  a < 6], 2 starší děti [ $\geq 6$  a < 12], 2 dospívající [ $\geq 12$  a < 17]) ve věku 5 až 74 let.

Po absolvování 4týdenního stabilizačního období vstoupily subjekty do léčebného období se sledováním po dobu 24 týdnů a byly zařazeny do jedné ze 3 kohort:

- Kohorta 1 hodnotila zvýšený objem na jedno místo podání s maximálním objemem 100 ml/místo.
- Kohorta 2 hodnotila zvýšení průtoku infuze na jedno místo podání až do maximální hodnoty 100 ml/h/místo nebo maximálního průtoku dosažitelného pumpou.
- Kohorta 3 hodnotila přípravek Cutaquig v režimu každý druhý týden v dávce odpovídající dvojnásobku týdenní dávky závislé na tělesné hmotnosti pacienta (mg/kg).

Vedlejším primárním cílovým ukazatelem bylo porovnání celkových minimálních hladin IgG při týdenních infuzích a infuzích podávaných každý druhý týden a posouzení bezpečnosti a tolerance zvýšených objemů infuze a zvýšených rychlostí infuze v každém infuzním místě a při dávkování každý druhý týden.

Celkem bylo subjektům podáno 1 338 infuzí (386 v kohortě 1, 396 v kohortě 2, 556 v kohortě 3). V kohortě 1 (n = 15 dospělých) byl průměrný maximální realizovaný objem na jedno místo podání 69,4 ml/místo s maximálním objemem 108 ml/místo. Třetina subjektů (5/15; 33,3 %) dosáhla  $\geq 90$  % povoleného maximálního objemu 100 ml/místo, další třetina dosáhla mezi 50 % a < 90 % povoleného maxima a jedna třetina dosáhla < 50 % povoleného maxima. Medián maximálního realizovaného průtoku na subjekt byl 56,9 ml/h, v rozmezí od 34,0 ml/h do 94,7 ml/h.

V kohortě 2 (n = 15; 13 dospělých, 1 starší dítě [ $\geq 6$  a < 12], 1 dospívající [ $\geq 12$  a < 17]) byla průměrná maximální realizovaná průtoková rychlost na jedno místo podání 42,1 ml/h/místo s maximální průtokovou rychlostí 67,5 ml/h/místo. U 73,3 % bylo dosaženo maximální průtokové rychlosti na jedno místo podání < 50 % povoleného maxima 100 ml/h/místo a u zbývajících 26,7 % bylo dosaženo 50 % až 75 % povoleného maxima. Medián maximálního realizovaného průtoku na subjekt byl 135,0 ml/h, v rozmezí od 51,4 ml/h do 192,0 ml/h.

V kohortě 3 (n = 34; 31 dospělých, 1 malé dítě [ $\geq 2$  a < 6], 1 starší dítě [ $\geq 6$  a < 12], 1 dospívající [ $\geq 12$  a < 17]) bylo při dávkování každý druhý týden pozorováno snížení průměrných (SD) minimálních hladin celkového IgG (9,927 [2,0146] g/l) ve srovnání s dávkováním jednou týdně

(10,364 [1,9632] g/l) ( $p=0,0017$ ; 1stranný 97,5% dolní limit spolehlivosti [LCL] = -0,799). Medián maximálního realizovaného průtoku na subjekt byl 93,5 ml/h, v rozmezí od 24,3 ml/h do 145,9 ml/h. Průměrná skutečná dávka přípravku Cutaquig podávaná na tělesnou hmotnost byla 0,143 g/kg v kohortě 1, 0,157 g/kg v kohortě 2 a 0,256 g/kg v kohortě 3 v uvedeném pořadí. Během studie nebyly hlášeny žádné SBI a celková četnost SBI byla 0,00 na osobu a rok (98% CI horní hranice [alternativní metoda] = 0,135 [0,614 v kohortě 1, 0,602 v kohortě 2 a 0,244 v kohortě 3]).

#### Pediatrická populace

Mezi dospělými a pediatrickými pacienty nebyly pozorovány žádné rozdíly ve farmakodynamických vlastnostech.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

V průběhu třetí fáze klinické studie se uskutečnila dílčí studie zaměřená na farmakokinetiku (PK) za účasti 37 subjektů s PID. Vzorky krve určené pro farmakokinetickou studii byly odebrány před převedením na přípravek Cutaquig (profil IVIG: PK<sub>IV</sub>), po podání 11. infuze přípravku Cutaquig (první profil SC: PK<sub>SC1</sub>) a po podání 28. infuze přípravku Cutaquig (druhý profil SC: PK<sub>SC2</sub>). Cílem dílčí farmakokinetické studie bylo porovnat hodnoty AUC po podání IV a SC při využití faktoru korekce dávky (DCF) 1,5. Pomocí farmakokinetického modelu populace byl stanoven odhad farmakokinetického parametru a realizovaly se simulace.

#### Absorpce a distribuce

Po subkutánním podání přípravku Cutaquig bylo vrcholových hladin v séru dosaženo přibližně po 2 dnech.

V důsledku postupné absorpce jsou výsledkem podávání SCIG v ustáleném stavu plošší profily a mírnější fluktuační v porovnání s léčbou IVIG: průměrná hodnota C<sub>max</sub> byla nižší po SCIG (13,2 ± 3,4 g/l u PK<sub>SC1</sub> a 13,5 ± 3,7 g/l u PK<sub>SC2</sub>) v porovnání s hodnotami na konci období podávání infuzí po léčbě IVIG (18,0 ± 4,5 g/l). Shodně byly průměrné minimální hodnoty IgG a podtříd IgG v séru vyšší po absolvování léčby SC (11,5 g/l u PK<sub>SC1</sub> a 11,7 g/l u PK<sub>SC2</sub>; celkové rozmezí od 6,5 do 18,9 g/l) v porovnání s hodnotami na konci období podávání léčby IVIG (10,1 g/l; rozmezí: 6,5 g/l až 14,3 g/l). Biologická dostupnost SC byla vypočítána tak, aby dosahovala 75 %, což odpovídá faktoru korekce dávky 1,3, aby byla dosažena stejná expozice AUC na základě tělesné hmotnosti při léčbě SCIG v porovnání s léčbou IVIG.

Zrealizovaná farmakokinetická modelování a simulace s použitím údajů z klinické studie s týdenním dávkováním přípravku Cutaquig naznačily, že úprava dávkování v závislosti na tělesné hmotnosti bez DCF při nižší biologické dostupnosti SC postačuje na zachování systémové expozice IgG v terapeutickém rozmezí, při intervalech podávání až 1 týden, včetně častějšího podávání dávek než jednou týdně (např. denně).

Delší intervaly mezi podáním jednotlivých dávek (především při nižších počátečních hodnotách IgG) zvyšují riziko, že minimální hodnoty IgG klesnou pod úroveň 5 g/l.

*Příklad: za předpokladu, že počáteční hodnota IgG dosahuje 4,0 g/l a faktor konverze dávky je 1,0 při změně léčby z IVIG na SCIG, předpokládá se, že procentuální podíl subjektů, u kterých minimální hodnoty IgG klesnou pod úroveň 5 g/l, se zvýší na 4 % při intervalu dávkování 2 týdny v porovnání s 1,4 % při intervalech dávkování  $\leq$  Q1W.*

#### Eliminace

IgG a komplexy IgG jsou odbourávány v buňkách retikuloendotelového systému. Průměrný poločas IgG po podání přípravku Cutaquig subjektům s PID se odhaduje na ~16 [9,2–36,3] dní na základě výpočtu pomocí farmakokinetického modelování populace, za předpokladu nulové endogenní tvorby IgG.

### Pediatrická populace

Mezi dospělými a pediatrickými pacienty nebyly ve studii PID pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetických parametrech.

Zrealizovaná farmakokinetická modelování a simulace s použitím údajů z klinické studie s týdenním dávkováním přípravku Cutaquig naznačily, že úprava dávkování v závislosti na tělesné hmotnosti postačí k zachování systémové expozice IgG v terapeutickém rozmezí bez ohledu na věk.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Imunoglobuliny jsou normálními složkami lidské plazmy. Neklinické údaje získané na základě konvenčních neklinických farmakologických studií bezpečnosti a lokální tolerance neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Jelikož klinické zkušenosti neposkytují žádný důkaz kancerogenního ani mutagenního potenciálu imunoglobulinů, nebyly prováděny žádné experimentální studie na jiných živočišných druzích.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Maltóza, polysorbát 80, voda pro injekci.

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

Roztok má být po prvním otevření injekční lahvičky ihned použit.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Během doby použitelnosti může být přípravek uchováván bez chlazení při pokojové teplotě (neuchovávejte při teplotě nad 25 °C) po dobu až 9 měsíců; nepoužitý přípravek musí být po uplynutí této doby zlikvidován.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

6, 10, 12, 20, 24 nebo 48 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) s brombutylovou pryžovou zátkou – velikost balení 1, 10 nebo 20.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Přípravek je třeba před použitím ohřát na pokojovou nebo tělesnou teplotu.

Před podáním mají být přípravky vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují částice či nevykazují změnu zbarvení.

Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeniny, nesmí být použity.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Octapharma (IP) SPRL  
Route de Lennik 451  
1070 Brussels (Anderlecht)  
Belgie

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

59/298/17-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 22. 5. 2019  
Datum posledního prodloužení registrace: 6. 11. 2023

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

1. 1. 2025