

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Cutaquig, 165 mg/ml, solução injetável

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Imunoglobulina humana normal (IGSC)

Um ml contém:

Imunoglobulina humana normal.....165 mg  
(pureza mínima de 95% IgG)

Cada frasco para injetáveis de 6 ml contém: 1 g de imunoglobulina humana normal.  
Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém: 1,65 g de imunoglobulina humana normal.  
Cada frasco para injetáveis de 12 ml contém: 2 g de imunoglobulina humana normal.  
Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém: 3,3 g de imunoglobulina humana normal.  
Cada frasco para injetáveis de 24 ml contém: 4 g de imunoglobulina humana normal.  
Cada frasco para injetáveis de 48 ml contém: 8 g de imunoglobulina humana normal.

Distribuição das subclasses de IgG (valores aproximados):

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

O teor máximo de IgA é de 300 microgramas/ml.

Produzido a partir de plasma de dadores humanos.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Este medicamento contém 33,1 mg de sódio por frasco para injetáveis de 48 ml e 13,8 mg por frasco para injetáveis de 20 ml, ver secção 4.4.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

A solução é transparente e incolor.

Durante a conservação, o líquido pode ficar ligeiramente opalescente e amarelo-pálido.

A osmolalidade da solução é de 310 a 380 mosmol/kg.

O pH da solução é de 5 - 5,5.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Terapêutica de substituição em adultos, crianças e adolescentes (0-18 anos) em:

- Síndromes de Imunodeficiência Primária (IDP) com deficiência na produção de anticorpos (ver secção 4.4).
- Imunodeficiência Secundária (IDS) em doentes com infeções graves ou recorrentes, tratamento antimicrobiano ineficaz e que apresentem incapacidade comprovada de produzir anticorpos específicos (ICAE)\* ou nível sérico de IgG <4 g/L.

\*ICAE = incapacidade comprovada de produzir um aumento de pelo menos 2 vezes do título de anticorpos IgG nas vacinas com antígeno de polissacarídeo pneumocócico e polipéptidos

## 4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica de substituição deve ser iniciada e monitorizada sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de imunodeficiências.

### Posologia

A dose e o regime posológico dependem da indicação clínica.

#### *Terapêutica de substituição*

O medicamento deve ser administrado por via subcutânea.

Na terapêutica de substituição, pode ser necessário individualizar a dose dependendo da resposta farmacocinética e clínica de cada doente.

Cutaquig pode ser administrado em intervalos regulares desde diariamente até de duas em duas semanas.

Os regimes posológicos que se seguem são propostos como orientação.

#### *Terapêutica de substituição em Síndromes de Imunodeficiência Primária (IDP) (conforme definido em 4.1)*

O regime posológico deve atingir um valor mínimo de IgG (medido antes da perfusão seguinte) de, pelo menos, 5 a 6 g/l e ter como objetivo situar-se no intervalo de referência de IgG sérica para a idade. Pode ser necessária uma dose de carga de pelo menos 0,2 a 0,5 g/kg (1,2 a 3,0 ml/kg) de peso corporal. Pode ser necessário dividi-la ao longo de vários dias, sendo a dose máxima diária de 0,1 a 0,15 g/kg.

Após se atingirem os níveis de estado estacionário em IgG, as doses de manutenção são administradas em intervalos repetidos de forma a alcançar uma dose mensal cumulativa na ordem dos 0,4 - 0,8 g/kg (2,4 a 4,8 ml/kg). Cada dose pode ter de ser administrada em diferentes locais anatómicos.

Os níveis mínimos devem ser medidos e avaliados em conjunto com a incidência de infeção. Para reduzir a taxa de infeções, pode considerar-se o ajuste da dose para procurar obter níveis mínimos mais elevados.

#### *Terapêutica de substituição em Síndromes de Imunodeficiência Secundária (IDS) (conforme definido em 4.1)*

A dose recomendada administrada em intervalos repetidos (aproximadamente uma vez por semana) visa alcançar uma dose mensal cumulativa na ordem dos 0,2 - 0,4 g/kg (1,2 a 2,4 ml/kg). Cada dose individual pode ter de ser administrada em diferentes locais anatómicos.

Os níveis de IgG no estado estacionário devem ser medidos e avaliados em conjunto com a incidência de infeção. A dose deve ser ajustada conforme necessário para alcançar uma proteção ótima contra infeções, podendo ser necessário um aumento da mesma nos doentes com infeção persistente; uma diminuição da dose pode ser considerada quando o doente permanece livre de infeção.

### *População pediátrica*

A posologia em crianças e adolescentes (0 - 18 anos) não é diferente da dos adultos, uma vez que, a posologia para cada indicação é dada por peso corporal e ajustada ao resultado clínico nas indicações da terapêutica de substituição.

### *População idosa*

Como a dose é administrada em função do peso corporal e ajustada consoante o resultado clínico nas condições acima mencionadas, a dose na população idosa não é considerada diferente da dos indivíduos entre os 18 e os 65 anos de idade. Nos ensaios clínicos, Cutaquig foi avaliado em 17 doentes com mais de 65 anos. Não foram necessárias doses específicas para atingir os níveis séricos de IgG pretendidos.

### Modo de administração

Exclusivamente para administração por via subcutânea.

A perfusão subcutânea para tratamento domiciliário deve ser iniciada e monitorizada por um profissional de saúde com experiência na orientação de doentes para tratamento domiciliário. O doente e/ou o prestador de cuidados tem de receber instruções no que diz respeito à utilização do dispositivo de perfusão, às técnicas de perfusão, às técnicas de manuseamento assético, à manutenção do diário de tratamento, a saber reconhecer reações adversas graves e quais as medidas a tomar caso estas ocorram.

Cutaquig pode ser injetado em vários locais como o abdómen, a coxa, o braço (acima do cotovelo) e a zona lateral da anca.

### Taxa de perfusão

O ajuste da taxa de perfusão e do volume de perfusão por local baseia-se na tolerabilidade do doente.

Recomenda-se a utilização de uma taxa de perfusão inicial de 15 ml/h/local em doentes sem experiência anterior com IgSC. Nos doentes que já estejam a fazer terapêutica com IgSC e que mudam para Cutaquig, recomenda-se a utilização das taxas de administração utilizadas anteriormente para as perfusões iniciais. Para as perfusões subsequentes, se bem toleradas (ver secção 4.4), a taxa de perfusão pode ser aumentada gradualmente em, aproximadamente, 10 ml/h/local a cada 2-4 semanas nos adultos ( $\geq 40$  kg) e em até 10 ml/h/local em intervalos de 4 semanas nos doentes pediátricos ( $< 40$  kg) (ver secção 5.1).

Daí em diante, se o doente tolerar as perfusões iniciais na dose total por local e à taxa máxima, poderá considerar-se nas perfusões sucessivas um aumento da taxa de perfusão até se atingir uma taxa de fluxo máxima de 67,5 ml/h/local nos adultos e de 25 ml/h/local nos doentes pediátricos (ver secção 5.1).

É possível utilizar mais do que um dispositivo de perfusão em simultâneo.

### Volume de perfusão por local

A quantidade de medicamento perfundido num determinado local pode variar. Em lactentes e crianças, o local de perfusão pode ser alterado a cada 5 - 15 ml. Em adultos, as doses superiores a 30 ml podem ser divididas segundo a preferência do doente. Não existe limite para o número de locais de perfusão. Os locais de perfusão devem distanciar-se, pelo menos, 5 cm entre si.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver secção 4.4).

Cutaquig não pode ser administrado por via intravascular.

Além disso, também não pode ser administrado por via intramuscular em caso de trombocitopenia grave e em outras perturbações da hemóstase.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

É fortemente recomendado que se registre o nome e o número de lote do medicamento de cada vez que se administra Cutaquig a um doente, mantendo assim a rastreabilidade entre o doente e o lote do medicamento.

Este medicamento contém, no máximo, 90 mg de maltose por ml como excipiente. A interferência da maltose nas análises de glicemia pode dar origem a leituras da glicose erroneamente altas e, em consequência, numa administração incorreta de insulina, que pode provocar hipoglicemia e morte. Além disso, é possível que casos reais de hipoglicemia não cheguem a ser tratados se o estado hipoglicémico for mascarado por leituras erroneamente elevadas de glicose (ver secção 4.5). Em caso de insuficiência renal aguda, ver abaixo.

Cutaquig é para utilização exclusiva por via subcutânea. Se Cutaquig for administrado acidentalmente num vaso sanguíneo, os doentes podem entrar em choque.

A taxa de perfusão recomendada na secção 4.2 deve ser cumprida. Os doentes devem ser monitorizados atentamente e observados com cuidado quanto a acontecimentos adversos durante o período de perfusão.

Determinadas reações adversas podem ocorrer com maior frequência em doentes que recebem pela primeira vez imunoglobulina humana normal ou, em casos raros, quando se muda de uma imunoglobulina humana normal alternativa ou quando o tratamento é interrompido por um período prolongado.

Possíveis complicações podem ser frequentemente evitadas assegurando que:

- O medicamento é inicialmente administrado lentamente (ver secção 4.2).
- Os doentes são cuidadosamente monitorizados quanto a sintomas ao longo do período de perfusão.

Em particular, doentes sem experiência terapêutica com imunoglobulina humana normal, doentes nos quais se substituiu o medicamento por uma imunoglobulina humana normal alternativa ou se existiu um longo intervalo de tempo desde a perfusão anterior, devem ser monitorizados durante a primeira perfusão e durante uma hora após a mesma, com o objetivo de detetar possíveis reações adversas.

Todos os outros doentes devem ser observados durante pelo menos 20 minutos após a administração.

Em caso de reação adversa, ou se reduz a velocidade de administração, ou se interrompe a perfusão. A suspeita de reações alérgicas ou do tipo anafilático requer a interrupção imediata da perfusão. O tratamento necessário depende da natureza e da gravidade da reação adversa.

Em caso de choque, deve ser administrado o tratamento clínico habitual para estas situações.

##### Hipersensibilidade

As verdadeiras reações de hipersensibilidade são raras. Podem particularmente ocorrer em doentes com anticorpos anti-IgA, os quais devem ser tratados com especial cuidado.

Os doentes com anticorpos anti-IgA, em que o tratamento com medicamentos IgG por via subcutânea é a única alternativa, devem ser tratados com Cutaquig apenas sob vigilância médica apertada.

Em casos raros, a imunoglobulina humana normal pode induzir uma queda da pressão sanguínea com reação anafilática, mesmo em doentes que tenham tolerado um tratamento anterior com imunoglobulina humana normal.

##### Tromboembolia

Eventos tromboembólicos arteriais e venosos, tais como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e embolia pulmonar, foram associados à utilização de

imunoglobulinas. Os doentes devem ser suficientemente hidratados antes da utilização de imunoglobulinas.

Recomenda-se precaução em doentes com fatores de risco preexistentes para eventos trombóticos (como idade avançada, hipertensão, diabetes mellitus e antecedentes de doença vascular ou episódios trombóticos, doentes com distúrbios trombofílicos adquiridos ou hereditário, doentes sujeitos a períodos prolongados de imobilização, doentes com hipovolemia grave e doentes com patologias que aumentam a viscosidade do sangue).

Os doentes devem ser informados sobre os primeiros sintomas de eventos tromboembólicos, incluindo dificuldade respiratória, dor e tumefação de um membro, défices neurológicos focais e dor torácica, devendo ser aconselhados a contactar imediatamente o médico após o início dos sintomas.

#### Síndrome de Meningite Assética (SMA)

Foi notificada a ocorrência de síndrome de meningite assética associada ao tratamento com imunoglobulina. Os sintomas surgem normalmente dentro de várias horas a 2 dias após o tratamento com imunoglobulinas. A descontinuação do tratamento com imunoglobulinas pode resultar na remissão da SMA, dentro de vários dias sem sequelas.

Os doentes devem ser informados sobre os primeiros sintomas de SMA, que compreendem cefaleia intensa, rigidez do pescoço, sonolência, febre, fotofobia, náuseas e vômitos.

#### Disfunção/insuficiência renal

Foram notificadas reações adversas renais graves em doentes submetidos a terapêutica com imunoglobulina, particularmente com medicamentos contendo sacarose (Cutaquig não contém sacarose). Estas incluem insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, nefropatia tubular proximal e nefrose osmótica. Os fatores que aumentam o risco de complicações renais incluem, entre outros, insuficiência renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, utilização concomitante de medicamentos nefrotóxicos, idade acima dos 65 anos, sépsis, hiperviscosidade e paraproteinemia.

#### Hemólise

Os produtos IgG podem conter anticorpos de grupo sanguíneo que podem atuar como hemolisinas e induzir o revestimento in vivo de glóbulos vermelhos (hemácias) com imunoglobulina, originando um resultado positivo no teste direto de antiglobulina (Coombs) e podem, em casos raros, causar hemólise.

Monitorizar os doentes em terapêutica com imunoglobulina para sinais e sintomas clínicos de hemólise.

#### Conteúdo em sódio

Este medicamento contém 33,1 mg de sódio por frasco para injetáveis de 48 ml e 13,8 mg por frasco para injetáveis de 20 ml, o que equivale a 1,7% e 0,7%, respetivamente, da dose máxima diária recomendada pela OMS de 2 g de sódio para adultos.

#### Interferência com testes serológicos

Após a perfusão de imunoglobulina, o aumento transitório no sangue do doente dos vários anticorpos transferidos passivamente, pode resultar em falsos resultados positivos nos testes serológicos.

A transmissão passiva de anticorpos contra antigénios eritrocitários, por exemplo, A, B, D, pode interferir com alguns testes serológicos para a pesquisa de anticorpos de glóbulos vermelhos, tais como, o Teste de Antiglobulina Direto (TAD, Teste de Coombs direto).

#### Agentes transmissíveis

A seleção de dadores, a análise individual das dádivas e das pools plasmáticas para marcadores específicos de infeção, e a inclusão no processo de fabrico de etapas de remoção/inativação viral eficazes, constituem medidas padrão na prevenção de infeções resultantes do uso de medicamentos derivados do sangue ou plasma humano. No entanto, quando são administrados medicamentos derivados do sangue ou do plasma humano, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não

pode ser completamente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e a outros agentes patogênicos.

As medidas implementadas são consideradas eficazes para os vírus com envólucro (vírus envelopados), tais como, o vírus da imunodeficiência humana (VIH), o vírus da hepatite B (VHB) e o vírus da hepatite C (VHC).

As medidas implementadas podem ter um valor limitado contra os vírus sem envólucro lipídico, tais como, o vírus da hepatite A (VHA) e o parvovírus B19.

No entanto, a experiência clínica suporta a ausência de transmissão de hepatite A ou de parvovírus B19 pelo tratamento com imunoglobulinas e assume que o conteúdo em anticorpos constitui um contributo importante para a segurança viral.

#### População pediátrica

As advertências e precauções aplicam-se tanto a adultos como a crianças.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Vacinas de vírus vivos atenuados

A administração de imunoglobulina pode diminuir, por um período de pelo menos 6 semanas e até 3 meses, a eficácia das vacinas de vírus vivos atenuados, como sarampo, rubéola, papeira e varicela. Após a administração deste medicamento, deve ser respeitado um intervalo de 3 meses antes da vacinação com vacinas de vírus vivos atenuados. No caso do sarampo, esta diminuição pode persistir até 1 ano.

Deste modo, os doentes que sejam vacinados contra o sarampo devem efetuar uma verificação do seu título de anticorpos.

#### Teste da glicemia

Cutaquíq contém maltose, que pode ser interpretada como sendo glicose em determinados tipos de sistemas de teste da glicemia. Devido à possibilidade de leituras erroneamente elevadas da glicose, só se devem utilizar sistemas de teste que sejam específicos para a glicose para testar ou monitorizar os valores da glicemia nos doentes diabéticos.

#### População pediátrica

As interações indicadas aplicam-se tanto a adultos como a crianças.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

A segurança deste medicamento durante a gravidez humana não foi estabelecida em ensaios clínicos controlados, pelo que deverá ser administrado com precaução a mulheres grávidas e mães lactantes. Está demonstrado que as imunoglobulinas atravessam a placenta, cada vez mais durante o terceiro trimestre. A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não são de esperar efeitos nocivos durante a gravidez, no feto ou no recém-nascido.

#### Amamentação

As imunoglobulinas são excretadas no leite e podem contribuir para proteger o recém-nascido de agentes patogênicos que entrem pelas mucosas.

#### Fertilidade

A experiência clínica com imunoglobulinas sugere que não se preveem efeitos nocivos na fertilidade.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

A capacidade de conduzir e utilizar máquinas pode estar comprometida por algumas reações adversas associadas a Cutaquig. Os doentes que sentirem reações adversas durante o tratamento devem esperar que estas se resolvam antes de conduzir ou utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

Podem ocorrer ocasionalmente reações adversas, como arrepios, cefaleias, tonturas, febre, vômitos, reações alérgicas, náuseas, artralgias, hipotensão e lombalgia moderada.

Em casos raros, as imunoglobulinas humanas normais podem provocar uma queda súbita da pressão arterial e, em casos isolados, choque anafilático, mesmo que o doente não tenha apresentado sinais de hipersensibilidade em administrações anteriores.

Reações localizadas nos locais de perfusão: podem ocorrer com frequência tumefação, ulceração, rubor, induração, calor local, prurido, hematoma e exantema. A frequência destas reações costuma diminuir com a continuação do tratamento.

As informações de segurança sobre os agentes transmissíveis podem ser consultadas na secção 4.4.

##### Quadro das reações adversas

Os dados de segurança clínica de Cutaquig em indivíduos com IDP baseiam-se no estudo principal de Fase III, aberto, de braço único, prospetivo e multicêntrico (n=75, 4462 perfusões), no estudo de extensão de Fase III, aberto, de braço único, prospetivo e multicêntrico (n=27, 2777 perfusões) e no estudo de Fase III, aberto, com 3 braços e multicêntrico (n=64, 1338 perfusões).

A tabela abaixo está em conformidade com a Classe de Sistema de Órgãos do MedDRA (CSO) e Nível de Termo Preferencial (TP).

As frequências por doente foram avaliadas de acordo com as seguintes categorias: Muito frequente ( $\geq 1/10$ ); frequente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequente ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito rara ( $< 1/10.000$ ); desconhecida (não podem ser calculadas com base nos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo de frequência.

Frequência de Reações Adversas (RAM) por doente e por perfusão nos estudos clínicos com Cutaquig:

<b>Classes de Sistemas de Órgãos (CSO) do MedDRA</b>	<b>Reação adversa</b>	<b>Frequência/perfusão</b>	<b>Frequência/doente</b>
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia, Tonturas	Pouco frequente Rara	Frequente Pouco frequente
Doenças gastrointestinais	Náuseas, Distensão abdominal, Dores abdominais, Vômitos, Reflexo de vômito	Pouco frequente Rara Rara Rara Rara	Frequente Frequente Frequente Frequente Pouco frequente
Afeções hepatobiliares	Hipertransaminasemia	Rara	Pouco frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea, Reação cutânea	Rara Rara	Pouco frequente Pouco frequente

<b>Classes de Sistemas de Órgãos (CSO) do MedDRA</b>	<b>Reação adversa</b>	<b>Frequência/perfusão</b>	<b>Frequência/doente</b>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia, Artralgia	Rara Rara	Frequente Pouco frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reação no local de injeção, Pirexia, Arrepios, Fadiga, Desconforto no peito, Doença tipo gripe, Mal-estar, Dor	Muito frequente  Rara Rara Pouco frequente Rara Rara Rara Rara	Muito frequente  Frequente Frequente Frequente Pouco frequente Pouco frequente Pouco frequente Pouco frequente
Exames complementares de diagnóstico	Presença de hemoglobina livre, Teste de Coombs positivo, Haptoglobina diminuída, Hemoglobina aumentada, Aumento da creatinina no sangue	Rara  Rara  Rara  Rara	Frequente  Pouco frequente  Pouco frequente  Pouco frequente

Foram reportadas as reações adversas que se seguem durante o uso pós-aprovação de Cutaquiq. Uma vez que estas reações adversas são comunicadas voluntariamente por uma população de dimensão incerta, nem sempre é possível estimar com fiabilidade a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição à substância.

Esta lista não inclui as reações já notificadas nos ensaios clínicos com Cutaquiq:

<b>Classes de Sistemas de Órgãos (CSO) do MedDRA</b>	<b>Reação adversa (TP)</b>
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (p. ex., eritema, urticária)
Vasculopatias	Tromboembolismo, trombose (p. ex., trombose das veias profundas, acidente vascular cerebral), hipertensão
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Lombalgia

Foram reportadas as reações adversas adicionais que se seguem durante o uso de imunoglobulinas subcutâneas pós-aprovação : edema facial, tremores, palidez, broncospasmo, dispneia, tosse, diarreia, rubor, sensação de calor, sensação de frio, astenia, dor no local da injeção, aperto na garganta, meningite asséptica.

#### População pediátrica

É de esperar que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças sejam semelhantes às verificadas nos adultos.

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

### **4.9 Sobredosagem**

Não são conhecidas as consequências da sobredosagem.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: 18.3 Vacinas e imunoglobulinas. Imunoglobulinas, código ATC: J06BA01.

A imunoglobulina humana normal contém principalmente imunoglobulina G (IgG) com um largo espectro de anticorpos contra agentes infecciosos.

A imunoglobulina humana normal contém os anticorpos IgG presentes na população normal. É geralmente preparada a partir de um pool de plasma não inferior a 1000 dádivas. Possui uma distribuição de subclasses de imunoglobulina G aproximadamente proporcional à existente no plasma humano nativo. Doses adequadas deste medicamento podem restaurar os níveis de imunoglobulina G anormalmente baixos para valores normais.

Num ensaio clínico, foram tratados com Cutaquig um total de 75 (37 adultos, 12 crianças pequenas  $\geq 2$  e  $< 6$ ], 14 crianças mais velhas  $\geq 6$  e  $< 12$ ], 12 adolescentes  $\geq 12$  e  $< 17$ ) indivíduos com síndrome de imunodeficiência primária durante um período de até 64 semanas.

A dose média administrada por semana por doente foi de 0,187 g/kg em doentes adultos, 0,150 g/kg em crianças pequenas, 0,164 g/kg em crianças mais velhas e 0,170 g/kg em adolescentes. Os indivíduos receberam um total de 4462 perfusões semanais de Cutaquig.

Não foram notificadas infeções bacterianas graves nem durante o período wash-in/wash-out, nem durante o período de eficácia em indivíduos que receberam Cutaquig no âmbito do estudo clínico. Cutaquig foi avaliado em 38 indivíduos pediátricos (26 crianças [entre os 2 e  $< 12$  anos de idade] e 12 adolescentes [entre os 12 e  $< 16$  anos de idade]) com imunodeficiência primária. Não foram necessárias doses pediátricas específicas para atingir os níveis séricos de IgG pretendidos.

O estudo de extensão foi um estudo de Fase III, aberto, de braço único, prospetivo e multicêntrico, de seguimento da segurança, que incluiu 27 indivíduos (17 adultos, 2 crianças pequenas  $\geq 2$  e  $< 6$ ], 4 crianças mais velhas  $\geq 6$  e  $< 12$ ], 4 adolescentes  $\geq 12$  e  $< 17$ ) com imunodeficiência primária. 21 indivíduos foram inicialmente tratados no estudo principal e 6 indivíduos foram recém recrutados.

Os indivíduos foram observados ao longo de um período de até 4,5 anos, no caso dos indivíduos incluídos no estudo principal, e de 12 meses para os indivíduos recentemente incluídos. Os indivíduos receberam Cutaquig numa base semanal (25 indivíduos) ou em semanas alternadas (2 indivíduos). A dose real média de Cutaquig perfundido por doente foi de 0,127 g/kg em crianças pequenas, 0,210 g/kg em crianças mais velhas, 0,160 g/kg em doentes adolescentes e 0,166 g/kg em doentes adultos. Os indivíduos receberam uma dose total de 2777 perfusões (2740 semanalmente e 37 de 2 em 2 semanas). Foi reportada uma infeção bacteriana grave (IBG) do tipo bacteriemia/sépsis.

Um estudo de Fase III, aberto, com três braços, prospetivo e multicêntrico incluiu 64 indivíduos com IDP (59 adultos, 1 criança pequena  $\geq 2$  e  $< 6$ ], 2 crianças mais velhas  $\geq 6$  e  $< 12$ ], 2 adolescentes  $\geq 12$  e  $< 17$ ) com 5 a 74 anos de idade, a fim de monitorizar a segurança, tolerabilidade e eficácia de Cutaquig.

Após a conclusão de um período de estabilização de 4 semanas, os indivíduos entraram no período de tratamento com um seguimento de 24 semanas e foram alocados a uma de 3 coortes:

- A coorte 1 avaliou o aumento de volume por local com um máximo de 100 ml/local.
- A coorte 2 avaliou o aumento da taxa de fluxo da perfusão por local até um máximo de 100 ml/h/local ou a taxa de fluxo máxima passível de ser atingida pela bomba.
- A coorte 3 avaliou Cutaquig num esquema em semanas alternadas com uma dose equivalente a duas vezes a dose semanal dependente do peso corporal do doente (mg/kg).

O parâmetro de avaliação coprimário serviu para comparar os níveis mínimos totais de IgG das perfusões semanais em relação às perfusões em semanas alternadas e avaliar a segurança e a tolerabilidade de volumes de perfusão aumentados e de taxas de perfusão aumentadas em cada local de perfusão e a administração da dose em semanas alternadas.

Globalmente, os indivíduos receberam um total de 1338 perfusões (386 na coorte 1, 396 na coorte 2, 556 na coorte 3). Na coorte 1 (n=15 adultos), a média do volume máximo realizado por local foi de 69,4 ml/local com um volume máximo de 108 ml/local. Um terço dos indivíduos (5/15; 33,3%) atingiram  $\geq 90\%$  do volume máximo permitido de 100 ml/local, um outro terço atingiu entre 50% e  $< 90\%$  do máximo permitido e um terço atingiu  $< 50\%$  do máximo permitido. A taxa de fluxo máxima mediana realizada por indivíduo foi de 56,9 ml/h, variando de 34,0 ml/h a 94,7 ml/h.

Na coorte 2 (n=15; 13 adultos, 1 criança mais velha  $\geq 6$  e  $< 12$ ], 1 adolescente  $\geq 12$  e  $< 17$ ]), a média da taxa de fluxo máxima realizada por local foi de 42,1 ml/h/local, com uma taxa de fluxo máxima de 67,5 ml/h/local. Setenta e três por cento (73,3%) atingiram uma taxa de fluxo máxima por local  $< 50\%$  do máximo permitido de 100 ml/h/local e os restantes 26,7% atingiram entre 50% e 75% do máximo permitido. A taxa de fluxo máxima mediana realizada por indivíduo foi de 135,0 ml/h, com um intervalo de 51,4 ml/h a 192,0 ml/h.

Na coorte 3 (n=34; 31 adultos, 1 criança pequena  $\geq 2$  e  $< 6$ ], 1 criança mais velha  $\geq 6$  e  $< 12$ ], 1 adolescente  $\geq 12$  e  $< 17$ ]), observou-se um decréscimo na média (DP) dos níveis mínimos totais de IgG com a administração da dose em semanas alternadas (9,927 [2,0146] g/l) em comparação com a administração da dose semanal (10,364 [1,9632] g/l) ( $p = 0,0017$ ; limite inferior do intervalo de confiança unilateral de 97,5% [LIC] = -0,799). A taxa de fluxo máxima mediana realizada por indivíduo foi de 93,5 ml/h, com um intervalo de 24,3 ml/h a 145,9 ml/h.

A dose real média de Cutaquig administrado por peso corporal foi de 0,143 g/kg na coorte 1, 0,157 g/kg na coorte 2 e 0,256 g/kg na coorte 3, respetivamente.

Não foram reportadas IBG durante o estudo e a taxa global de IBG foi de 0,00 por anos-pessoa (limite superior do IC de 98% [método alternativo] = 0,135 [0,614 na coorte 1, 0,602 na coorte 2 e 0,244 na coorte 3]).

### População pediátrica

Não se verificaram diferenças nas propriedades farmacodinâmicas de doentes adultos e pediátricos.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Num ensaio clínico de Fase III foi realizado um subestudo de farmacocinética (FC) em 37 indivíduos com IDP. Foram recolhidas amostras de sangue para o estudo FC antes da mudança para Cutaquig

(perfil IVIG: FC<sub>IV</sub>), após a 11<sup>a</sup> perfusão de Cutaquig (primeiro perfil SC: FC<sub>SC1</sub>) e após a 28<sup>a</sup> perfusão de Cutaquig (segundo perfil SC: FC<sub>SC2</sub>). O objetivo do subestudo FC foi comparar as AUC após a administração de IV e SC, assumindo um fator de correção de dose (FCD) de 1,5. Por meio de um modelo FC da população foram estimados parâmetros FC e realizadas simulações.

#### Absorção e distribuição

Após a administração subcutânea de Cutaquig, foram atingidos picos de níveis séricos ao fim de aproximadamente 2 dias.

Devido à absorção gradual, a administração IGSC leva a perfis mais planos e a menores flutuações em estado estacionário em comparação com o tratamento IGIV: a C<sub>máx</sub> média foi inferior após IGSC (13,2±3,4 g/l e 13,5±3,7 g/l para FC<sub>SC1</sub> e FC<sub>SC2</sub>, respectivamente) em comparação com o fim do nível de infusão após tratamento IGIV (18,0±4,5 g/l). De forma correspondente, os níveis mínimos médios de IgG e das subclasse IgG no soro foram mais elevados após o tratamento com SC (11,5 e 11,7 g/l para FC<sub>SC1</sub> e FC<sub>SC2</sub>, respectivamente; o intervalo global de 6,5 a 18,9 g/l) em comparação com os do final do período IGIV (10,1 g/l; intervalo: 6,5 g/l a 14,3 g/l).

A biodisponibilidade SC foi calculada em 75%, o que corresponde a um fator de correção de dose (FCD) de 1,3 para obter uma exposição AUC igual após um tratamento com IGSC baseado no peso corporal, em comparação com o tratamento IGIV.

A modelagem e simulação com base em FC realizada com base nos dados do estudo clínico com dosagem semanal de Cutaquig indicou que a dosagem ajustada ao peso corporal sem um FCD para a biodisponibilidade SC mais baixa seria suficiente para manter a exposição sistêmica à IgG na gama terapêutica, para intervalos de dose até 1 semana, incluindo administrações mais frequentemente do que uma vez por semana (por exemplo, diariamente).

Intervalos de dose mais longos (especialmente em níveis de base de IgG mais baixos) aumentam o risco dos níveis de IgG caírem abaixo de 5 g/l.

Exemplo: assumindo um nível de base de IgG de 4,0 g/l e um fator de conversão de dose de 1,0 de IGIV para tratamento com IGSC, previa-se que a fração de doentes que descessem abaixo do nível de IgG de 5 g/l aumentaria para 4% a um intervalo de dose de 2 semanas em comparação com 1,4% a intervalos de dose  $\leq$  a 1 semana.

#### Eliminação

A cisão da IgG e dos complexos IgG verifica-se nas células do sistema reticuloendotelial. A semivida média de IgG após administração de Cutaquig em indivíduos com IDP foi estimada em ~16 (9,2-36,3) dias, como calculado no modelo FC da população, assumindo a produção endógena zero de IgG.

#### População pediátrica

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes nos parâmetros farmacocinéticos entre doentes IDP adultos e pediátricos.

As simulações por modelos farmacocinéticos realizadas a partir dos dados do estudo clínico, com posologia semanal de Cutaquig, indicam que a dose ajustada por peso corporal é suficiente para manter a exposição sistêmica a IgG no intervalo terapêutico, independentemente da idade.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

As imunoglobulinas são um componente normal do plasma humano. Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança e de toxicidade. Visto que a experiência clínica não apresenta provas de potencial carcinogénico ou mutagénico das imunoglobulinas, não foram realizados estudos experimentais em espécies heterólogas.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Maltose, polissorbato 80, água para injetáveis.

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

A solução deve ser utilizada imediatamente após a abertura do frasco para injetáveis.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Durante a sua validade, o produto pode ser conservado à temperatura ambiente (não conservar acima de 25 °C), durante até 9 meses, sem ser refrigerado novamente durante este período, findo o qual tem de ser eliminado se não for utilizado.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

6, 10, 12, 20, 24 ou 48 ml de solução num frasco para injetáveis (vidro Tipo I) com uma rolha de borracha bromobutílica – apresentação de 1, 10 ou 20 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Permitir que o medicamento atinja a temperatura ambiente ou corporal antes da utilização.

Os medicamentos devem ser inspecionados visualmente para verificar se existem partículas ou alteração da cor antes da administração.

As soluções que se apresentem turvas ou com depósito não devem ser utilizadas.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Octapharma Produtos Farmacêuticos Lda.

R. dos Lagares d'el Rei 21-C r/c Dtº.

1700-268 Lisboa

Portugal

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

5773460 (6 ml x 10 unidades)

5773478 (10 ml x 10 unidades)  
5773502 (12 ml x 10 unidades)  
5773510 (20 ml x 10 unidades)  
5773528 (24 ml x 10 unidades)  
5773536 (48 ml x 10 unidades)

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 19.07.2019  
Data da última renovação: 03.02.2024

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

11/2023