

VALMISTEYHTEENVETO

Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cutaquig 165 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen normaali immunoglobuliini (SCIg)

Yksi millilitra sisältää:

Ihmisen normaali immunoglobuliini.....165 mg
(puhtaus vähintään 95 % IgG)

Yksi 6 ml:n injektioampulli sisältää: 1 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Yksi 10 ml:n injektioampulli sisältää: 1,65 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Yksi 12 ml:n injektioampulli sisältää: 2 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Yksi 20 ml:n injektioampulli sisältää: 3,3 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Yksi 24 ml:n injektioampulli sisältää: 4 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Yksi 48 ml:n injektioampulli sisältää: 8 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Jakautuminen IgG-alaluokkiin (summittaiset arvot):

IgG₁ 71 %

IgG₂ 25 %

IgG₃ 3 %

IgG₄..... 2 %

IgA:n enimmäispitoisuus on 600 mikrogrammaa/ml.

Valmistettu ihmisluovuttajien plasmasta.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää 33,1 mg natriumia yhtä 48 ml:n injektioampulloa kohti ja 13,8 mg yhtä 20 ml:n injektioampulloa kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Nestemäinen valmiste on kirkas ja väritön.

Varastoinnin aikana neste voi muuttua heikosti opaalinhohtoiseksi ja vaaleankeltaiseksi.

Nestemäisen valmisteen osmolaliteetti on 310-380 mosm/kg.

Liuoksen pH on 5-5,5.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Korvaushoito aikuisille, lapsille ja nuorille (0-18-vuotiailla), jotka

- sairastavat primaaria immuunipuutosoireyhtymää, johon liittyy vasta-ainetuotannon häiriö (ks. kohta 4.4).
- sairastavat kroonista lymfosyyttileukemiaa ja kärsivät hypogammaglobulinemiasta ja toistuvista bakteeri-infektioista ja joilla ehkäisevä antibioottihoito on epäonnistunut tai vasta-aiheista.
- sairastavat multipplia myeloomaa ja kärsivät hypogammaglobulinemiasta ja toistuvista bakteeri-infektioista.
- kärsivät hypogammaglobulinemiasta joko ennen allogeenista hematopoeettista kantasolusiirtoa tai sen jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Korvaushoito on aloitettava ja sitä on seurattava immuunivajauksen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Annos ja annosteluohjelma riippuvat käyttöaiheesta.

Korvaushoito

Lääkevalmiste annetaan ihon alle.

Korvaushoidossa voi olla tarpeen valita annos kullekin potilaalle yksilöllisesti farmakokineettisestä ja kliinisestä vasteesta riippuen. Ohjeeksi annetaan seuraavat annosteluohjelmat.

Annosteluohjelmalla on tärkeää saavuttaa pitoisuus, joka on alhaisimmillaan (ennen seuraavaa infuusiota mitattuna) vähintään 5-6 g/l, ja pyrkiä pysymään seerumin IgG:n iän mukaisella viitealueella. Aloitusannokseksi saatetaan tarvita vähintään 0,2-0,5 g/kg (1,2-3,0 ml/kg). Tämä voi olla tarpeen jakaa usealle päivälle. Päivittäinen enimmäisannos on 0,1-0,15 g/kg.

Kun IgG-pitoisuus on asettunut tasapainotilaan, annetaan toistuvien väliajoin ylläpitoannoksia (noin kerran viikossa), jotta saavutetaan kumulatiivinen kuukausiannos luokkaa 0,4-0,8 g/kg (2,4-4,8 ml/kg). Kukin yksittäinen annos voi olla tarpeen injektoida eri anatomiseen kohtaan.

Alhaisimpia pitoisuuksia on mitattava ja arvioitava suhteessa infektioitiheyteen. Infektioitiheyden vähentämiseksi voi olla tarpeen nostaa annosta ja pyrkiä nostamaan alhaisimpia pitoisuuksia.

Pediatriset potilaat

Annostus lapsille ja nuorille (0-18-vuotiailla) ei poikkea aikuisista, sillä annostus määräytyy kussakin käyttöaiheessa kehon painon mukaan ja se sovitetaan korvaushoitoa koskevissa käyttöaiheissa kliinisen hoitotuloksen perusteella.

Cutaquig-valmistetta arvioitiin 22 primaaria immuunivajaussairautta sairastavalla pediatrisella potilaalla (viidellätoista vähintään 2-vuotiaalla, alle 12-vuotiaalla lapsella ja seitsemällä vähintään 12-vuotiaalla, alle 16-vuotiaalla nuorella). Erityiset lapsia koskevat annosvaatimukset eivät olleet haluttujen seerumin IgG-pitoisuuksien saavuttamiseksi tarpeellisia.

Iäkkäät potilaat

Koska annos määräytyy kehon painon mukaan ja se sovitetaan edellä mainittujen sairauksien hoitotuloksen perusteella, iäkkäiden potilaiden annoksen ei ajatella poikkeavan 18-65-vuotiaiden annoksesta. Kliinisessä Cutaquig-tutkimuksessa arvioitiin kolme yli 65-vuotiasta potilasta. Erityiset annosvaatimukset eivät olleet haluttujen seerumin IgG-pitoisuuksien saavuttamiseksi tarpeellisia.

Antotapa

Vain ihon alle.

Kotihoidossa infuusio ihon alle on aloitettava ja sitä on seurattava potilaiden opastukseen kotihoidossa perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Potilasta ja/tai hänestä huolehtivaa henkilöä on neuvottava infuusiolaitteen käytössä, infuusiotekniikoissa, aseptisessä käsittelytekniikassa, hoitopäiväkirjan pitämisessä ja mahdollisten vakavien haittavaikutusten havaitsemisessa ja hoitamisessa.

Cutaquig voidaan injektoida esimerkiksi vatsaan, reiteen, olkavarteen ja lonkan seudulle.

Infuusionopeus

Infuusionopeuden ja yhteen kohtaan annettavan infuusiotilavuuden sovittaminen perustuu potilaan sietokykyyn.

On suositeltavaa, että käytetään aloitusnopeutta 15 ml/t/kohta. Infuusiosta 7 alkaen, jos hoito on hyvin siedetty (ks. kohta 4.4), infuusionopeutta voi nostaa vähitellen 25 ml:aan/t/kohta.

Suosittelunopeus tuntia kohti kaikkiin kohtiin yhteensä: kuuden ensimmäisen infuusion kohdalla 30 ml/t, nostetaan sitten vähitellen 50 ml:aan/t, ja jos hoito on hyvin siedetty, 80 ml:aan/t. Samanaikaisesti voi käyttää useampaa kuin yhtä infuusiolaitetta.

Yhteen kohtaan annettava infuusiotilavuus

Yhteen tiettyyn kohtaan infusoitava valmistemäärä vaihtelee. Imeväisillä ja lapsilla infuusiokohtaa voidaan vaihtaa 5-15 ml:n välein. Aikuisilla 30 ml:aa suuremmat annokset voidaan jakaa potilaan toiveiden mukaisesti. Infuusiokohtien lukumäärää ei ole rajoitettu. Infuusiokohtien on sijaittava vähintään 5 cm:n etäisyydellä toisistaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.4).

Cutaquig-valmistetta ei saa antaa suonensisäisesti.

Sitä ei myöskään pidä antaa lihakseen, jos potilas kärsii vaikeasta trombosytopeniasta tai muista hemostaasin häiriöistä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

On erittäin suositeltavaa, että aina kun Cutaquig-valmistetta annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan, jotta potilaan ja valmiste-erän välillä säilyy yhteys.

Tämä lääkevalmiste sisältää apuaineena korkeintaan 90 mg/ml maltoosia. Maltoosi häiritsee veren glukoosipitoisuuden mittausta. Se saattaa aiheuttaa vääriä kohonneita glukoosilukemia ja tämän seurauksena virheitä insuliinin annostelussa, mikä voi johtaa henkeä uhkaavaan hypoglykemiaan ja kuolemaan. Myös todelliset hypoglykemiatapaukset voivat jäädä hoitamatta, jos hypoglykeeminen tila peittyy väärien kohonneiden glukoosilukemien alle (ks. kohta 4.5). Akuutti munuaisten vajaatoiminta, ks. alla.

Cutaquig-valmistetta annetaan vain ihon alle. Jos Cutaquig-valmistetta annetaan vahingossa suoneen, potilas voi joutua sokkiin.

Kohdassa 4.2 annettua infuusionopeutta on noudatettava tarkasti. Potilaita on seurattava tarkasti ja havainnoitava huolellisesti oireiden varalta koko infuusion ajan.

Tiettyjä haittavaikutuksia voi esiintyä useammin potilailla, jotka saavat ihmisen normaalia immunoglobuliinia ensimmäistä kertaa tai, harvinaisissa tapauksissa, kun ihmisen normaalia immunoglobuliinia sisältävä valmiste vaihtuu tai kun edellisestä infuusiosta on kulunut paljon aikaa.

Mahdollisilta komplikaatioilta voidaan usein välttyä:

- injektoimalla valmistetta aluksi hitaasti (ks. kohta 4.2).
- varmistamalla, että potilasta seurataan huolellisesti oireiden varalta koko infuusion ajan. Erityisesti potilaita, jotka eivät aiemmin ole saaneet ihmisen normaalia immunoglobuliinia, potilaita, jotka ovat aiemmin saaneet vaihtoehtoista immunoglobuliinivalmistetta tai potilaita, joilla edellisestä infuusiosta on kulunut paljon aikaa, on seurattava ensimmäisen infuusion aikana ja tunnin ajan ensimmäisen infuusion jälkeen, jotta mahdolliset haittavaikutukset huomataan.

Kaikkia muita potilaita on tarkkailtava vähintään 20 minuuttia annon jälkeen.

Jos haittavaikutuksia ilmenee, infuusionopeutta on joko laskettava tai infuusio lopetettava. Jos epäillään allergista tai anafylaktista reaktiota, injektio on keskeytettävä välittömästi. Tarvittava hoito riippuu haittavaikutuksen luonteesta ja vaikeusasteesta.

Jos potilas joutuu sokkiin, on noudatettava sokin käypää hoitoa.

Yliherkkyys

Todelliset allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Niitä voi esiintyä erityisesti potilailla, joilla on anti-IgA-vasta-aineita ja joita on hoidettava erityistä varovaisuutta noudattaen. Potilaita, joilla on anti-IgA-vasta-aineita ja joilla IgG-valmisteiden antaminen ihon alle on ainoa hoitovaihtoehto, on hoidettava Cutaquig-valmisteella vain tarkassa lääketieteellisessä valvonnassa.

Harvinaisissa tapauksissa ihmisen normaali immunoglobuliini voi aiheuttaa verenpaineen alenemisen ja anafylaktisen sokin, jopa potilailla, jotka ovat sietäneet aiempaa hoitoa ihmisen normaalilla immunoglobuliinilla hyvin.

Tromboembolia

Tromboembolisia tapahtumia valtimoissa ja laskimoissa, mukaan lukien sydäninfarkti, aivohalvaus, syvä laskimotukos ja keuhkoembolia, on liitetty immunoglobuliinien käyttöön. Potilaiden on oltava riittävällä tavalla nesteytettyjä ennen immunoglobuliinien käyttöä. Potilaita, joilla on entuudestaan tromboottisten tapahtumien riskitekijöitä (kuten korkea ikä, kohonnut verenpaine, diabetes ja aiempaa verisuonisairautta tai tromboottisia tapahtumia, potilaita, joilla on hankinnainen tai perinnöllinen trombofiilinen sairaus, potilaita, jotka ovat olleet pitkään liikkumatta, vaikeasti hypervoleemisia potilaita, potilaita, joilla on veren viskositeettia lisääviä sairauksia), on hoidettava varoen.

Potilaille on kerrottava tromboembolisten tapahtumien, kuten hengenahdistuksen, raajassa esiintyvän kivun ja turvotuksen, fokaalisten neurologisten puutosoireiden ja rintakivun ensimmäisistä oireista, ja heitä on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos tällaisia oireita ilmaantuu.

Aseptinen aivokalvotulehdus

Aseptista aivokalvotulehdusta on raportoitu esiintyneen ihon alle annetun immunoglobuliinihoidon yhteydessä; oireet alkavat tavallisesti muutaman tunnin tai viimeistään kahden vuorokauden kuluttua hoidosta. Immunoglobuliinihoidon keskeyttäminen voi saada aseptisen aivokalvotulehduksen remissioon muutamassa päivässä ilman jälkiseurauksia.

Potilaille on kerrottava ensimmäisistä oireista, joita ovat vaikea päänsärky, niskajäykkyys, uneliaisuus, kuume, valonarkuus, pahoinvointi ja oksentelu.

Munuaisten toimintahäiriö/vajaatoiminta

Immunoglobuliinihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu vaikeita haittavaikutuksia munuaisissa, erityisesti sakkaroosia sisältävillä valmisteilla (Cutaquig ei sisällä sakkaroosia). Näitä ovat akuutti munuaisten vajaatoiminta, äkillinen tubulusnekroosi, proksimaalinen tubulaarinen nefropatia ja osmoottinen nefroosi. Munuaisiin liittyvien komplikaatioiden riskiä lisäävät mm. entuudestaan esiintyvä munuaisten vajaatoiminta, diabetes, hypovolemia, munuaistoksisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö, yli 65 vuoden ikä, hyperviskositeetti ja paraproteinemia.

Tärkeää tietoa eräistä Cutaquig-valmisteen ainesosista

Tämä lääkevalmiste sisältää 33,1 mg natriumia yhtä 48 ml:n injektiopulloa kohti ja 13,8 mg yhtä 20 ml:n injektiopulloa kohti, mikä on vastaavasti 1,7 prosenttia ja 0,7 prosenttia Maailman terveysjärjestön suosittamasta päivittäisen natriuminsaannin 2 g:n enimmäismäärästä aikuisilla.

Serologisille testimenetelmille aiheutuva häiriö

Immunoglobuliinien injektioimisen jälkeen erilaisten potilaan veressä passiivisesti siirtyvien vasta-aineiden ohimenevä nousu voi aiheuttaa harhaanjohtavia positiivisia tuloksia serologisissa testeissä.

Erytrosyyttiantigeenivasta-aineiden, esim. A, B, D, passiivinen leviäminen voi häiritä joitakin punasoluvasta-aineita koskevia serologisia testejä, esimerkiksi suoraa antiglobuliin testiä (DAT, suora Coombs-testi).

Tarttavat tekijät

Tavanomaisiin toimenpiteisiin ihmisverestä tai -plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden käytöstä johtuvien infektioiden ehkäisemiseksi lukeutuvat luovuttajien valinta, yksittäisten luovutusten ja plasmapuulien seulonta spesifisten infektiomerkkiaineiden varalta sekä sellaisten tehokkaiden tuotantovaiheiden käyttö, joissa virukset inaktivoidaan/poistetaan. Tästä huolimatta ihmisverestä tai -plasmasta valmistettuja lääkevalmisteita annettaessa ei taudinaiheuttajien tarttumisen mahdollisuutta voida täysin sulkea pois. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia ja muita patogeeneja.

Käytettyjen toimenpiteiden katsotaan olevan tehokkaita viruksille, joilla on vaippa, kuten ihmisen immuunikatovirus (HIV), B-hepatiittivirus ja C-hepatiittivirus.

Käytetyistä toimenpiteistä saattaa olla vain rajallisesti hyötyä sellaisia viruksia vastaan, joilla ei ole vaippaa, kuten A-hepatiittivirus ja parvovirus B19.

On olemassa vakuuttavaa kliinistä kokemusta siitä, että A-hepatiitti tai parvovirus B19 eivät siirry immunoglobuliinien mukana. Lisäksi oletetaan, että vasta-ainesisällöllä on merkittävä myönteinen vaikutus virusturvallisuuteen.

Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Elävät, heikennetyt virusrokotteet

Immunoglobuliinien antaminen saattaa häiritä vähintään 6 viikon ja jopa 3 kuukauden ajan elävien, heikennettyjen virusrokotteiden, kuten tuhkarokko-, vihurirokko-, sikotauti- ja vesirokkorokotteen tehoa. Tämän lääkevalmisteen antamisen jälkeen on odotettava kolme kuukautta ennen elävien, heikennettyjen virusrokotteiden antamista. Tuhkarokon kohdalla häiriintyminen voi kestää jopa yhden vuoden.

Siksi tuhkarokkorokotteen saavilla potilailla vasta-ainetilanne on tarkastettava.

Veren glukoosimääritys

Cutaquig sisältää maltoosia, joka tietyn tyypissä veren glukoosia mittaavissa laitteissa voidaan virheellisesti ymmärtää glukoosiksi. Väärien, kohonneiden glukoosilukemien mahdollisuuden vuoksi diabetespotilaiden veren glukoosipitoisuuden testaamisessa tai seuraamisessa on käytettävä ainoastaan glukoosispesifisiä testilaitteita.

Pediatriset potilaat

Luetellut yhteisvaikutukset koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa turvallisuustietoja kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista tämän lääkevalmisteen käytöstä raskaana oleville naisille, ja siksi sitä on annettava raskaana oleville naisille ja imettäville äideille varoen. On osoitettu, että immunoglobuliinivalmisteet läpäisevät istukan, kolmannen raskauskolmanneksen aikana yhä enenevässä määrin. Kliininen kokemus immunoglobuliineista osoittaa, että raskauden aikana tai sikiölle ja vastasyntyneelle ei ole odotettavissa haitallisia vaikutuksia.

Imetys

Immunoglobuliinit erittyvät rintamaitoon ja voivat osaltaan suojata vastasyntyntä limakalvojen välityksellä siirtyviltä patogeeneiltä.

Hedelmällisyys

Kliininen kokemus immunoglobuliineista osoittaa, että hedelmällisyydelle haitallisia vaikutuksia ei ole odotettavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Jotkut Cutaquig-valmisteeseen liittyvät haittavaikutukset voivat häiritä ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Potilaiden, jotka saavat haittavaikutuksia hoidon aikana, on odotettava näiden häviämistä ennen kuin ajavat autoa tai käyttävät koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto haittavaikutuksista

Haittavaikutuksia, kuten vilunväristyksiä, päänsärkyä, pyörryttävää oloa, kuumetta, oksentelua, allergisia reaktioita, pahoinvointia, nivelkipua, matalaa verenpainetta ja kohtalaista alaselkääkipua voi esiintyä ajoittain.

Harvinaisissa tapauksissa ihmisen normaalit immunoglobuliinit voivat aiheuttaa äkillisen verenpaineen laskun ja, yksittäistapauksissa, anafylaktisen sokin, myös silloin kun potilas ei aiemman annon yhteydessä ole osoittanut merkkejä yliherkkyydestä.

Paikallisia reaktioita infuusiokohdissa: turvotusta, arkuutta, punoitusta, kovettumista, paikallista kuumotusta, kutinaa, mustelmia ja ihottumaa esiintyy usein. Näiden reaktioiden esiintymistiheys vähenee tavallisesti hoidon jatkuessa.

Taudinaiheuttajia koskevaa turvallisuustietoa, ks. kohta 4.4.

Lista haittavaikutuksista

Kliiniset turvallisuustulokset perustuvat vaiheen III avoimeen, yhden hoitoryhmän prospektiiviseen, monessa keskuksessa suoritettuun avaintutkimukseen Cutaquig-valmisteella primaaria immuunipuutosoireyhtymää sairastavilla henkilöillä, jotka olivat aiemmin saaneet IVIG-hoitoa vähintään kuuden kuukauden ajan. Tutkimus suoritettiin Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa. Tässä tutkimuksessa Cutaquig-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 60 henkilöllä. Kaikkiaan annettiin 3 534 Cutaquig-infuusiota.

Alla esitetty taulukko noudattaa MedDRA-elinjärjestelmää (MedDRA-elinjärjestelmä ja -termit).

Esiintymistiheydet potilasta kohti on esitetty seuraavaa tapaa noudattaen: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Kussakin ryhmässä haittavaikutukset on esitetty vaikeusasteen suhteen alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutusten esiintymistiheys henkilöä ja infuusiota kohti kliinisessä Cutaquig-tutkimuksessa:

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys/infuusio	Esiintymistiheys/henkilö
Hermosto	Päänsärky	Harvinainen	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Vatsan turvotus Vatsakipu Oksentelu	Harvinainen Harvinainen Harvinainen	Yleinen Yleinen Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Myalgia	Harvinainen	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Reaktiot injektiokohdassa Kuume	Hyvin yleinen Harvinainen	Hyvin yleinen Yleinen
Tutkimukset	Positiivinen Coombs-testi Vapaata hemoglobiinia läsnä Alentunut haptoglobiini	Harvinainen Harvinainen Harvinainen	Yleinen Yleinen Yleinen

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu hyväksynnän jälkeisen subkutaanisten immunoglobuliinituotteiden käytön aikana: kasvojen turvotus, vapina, kalpeus, bronkospasmi, hengitysvaikeudet, yskä, ripuli, nokkosihottuma, ihottuma, punoitus, kuumuuden tunne, kylmän tunne, heikkous, väsymys, influenssaa muistuttava sairaus, pahoinvointi, injektiokohdan kipu, kurkun ahdistus, aseptinen aivokalvontulehdus, korkea verenpaine ja tromboemboliset tapahtumat.

Markkinoille hyväksynnän jälkeisten haittavaikutusten raportointitiheys ei ole tiedossa.

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintymistiheyden, tyypin ja vakavuusasteen odotetaan olevan lapsilla sama kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen seurauksia ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunoseerumit ja immunoglobuliinit: immunoglobuliinit, normaali ihmisen, ekstravaskulaariseen antoon, ATC-koodi: J06BA01.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää pääasiassa immunoglobuliinia G (IgG) ja laajan kirjon vasta-aineita taudinaiheuttajia vastaan.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää IgG-vasta-aineita, joita normaaliväestössä esiintyy. Se valmistetaan tavallisesti vähintään 1000 luovuttajan yhdistetystä plasmasta. Siinä immunoglobuliini G -alaluokkien jakauma on lähes oikeasuhteinen natiiviin ihmisplasmaan nähden. Asianmukaiset annokset tätä lääkevalmistetta voivat palauttaa epänormaalin matalat immunoglobuliini G -pitoisuudet normaaliarvoille.

Kliinisessä tutkimuksessa kaikkiaan 60 primaaria immuunivajausoireyhtymää sairastaneelle henkilölle annettiin Cutaquig-hoitoa 64 viikon ajan. Joka viikko annettu keskimääräinen annos oli 0,176 (0,134-0,185) g/kg. Tutkimushenkilöt saivat kaikkiaan 3 534 viikoittaista Cutaquig-infuusiota. Viikoittaisilla infuusioilla viikosta 2 lähtien pitoisuudet olivat alhaisimmillaan alueella 6,1-8,4 g/l. Keskimääräinen C_{max} oli 13,5 g/l, ja se saavutettiin 2,02 vuorokauden jälkeen (mediaani). Vakavia bakteri-infektioita ei Cutaquig-valmistetta kliinisessä tutkimuksessa saaneilla potilailla raportoitu ennen tehojaksoa (nk. wash-in), tehojaksen aikana eikä tehojaksen jälkeen (nk. wash-out).

Pediatriset potilaat

Farmakodynamiikassa ei havaittu eroa aikuisten ja pediatristen potilaiden välillä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Kun Cutaquig-valmistetta on annettu ihon alle, huippupitoisuudet saavutetaan seerumissa noin kahden vuorokauden kuluttua.

Eliminaatio

IgG ja IgG-kompleksit hajoavat retikuloendoteliaalijärjestelmän soluissa.

Pediatriset potilaat

Farmakokinetiikkaan perustuva mallinnus ja simulaatio, joka suoritettiin viikoittaisella Cutaquig-annostelulla kliinisessä tutkimuksessa saatujen tulosten perusteella, osoittaa, että kehon painon mukaan sovitettu annostelu riittää ylläpitämään systeemisen IgG-altistuksen terapeutisella alueella iästä riippumatta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Immunoglobuliinit ovat ihmisplasman normaaleja rakenneosia. Non-kliiniset tulokset eivät paljasta erityistä riskiä ihmisille perinteisten, turvallisuusfarmakologiaa ja paikallista siedettävyyttä koskevien non-kliinisten tutkimusten perusteella. Koska kliininen kokemus ei tarjoa näyttöä immunoglobuliinien syöpää aiheuttavasta tai perimää vaurioittavasta potentiaalista, kokeellisia tutkimuksia heterologisilla lajeilla ei tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maltoosi

Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta
Kun injektiopullo on avattu, liuos on käytettävä välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2-8 °C).
Ei saa jäätyä.
Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Ennen viimeistä käyttöpäivämäärää valmistetta voi säilyttää huoneenlämmössä (älä säilytä yli 25 °C:ssa) enintään kuuden kuukauden ajan ilman, että sitä pannaan tänä aikana uudelleen jääkaappiin. Jos valmiste on tämän jälkeen edelleen käyttämättä, se on hävitettävä.
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

6, 10, 12, 20, 24 tai 48 ml liuosta injektiopullossa (tyypin I lasi), jossa on bromobutyylikumitulppa - pakkauskoko 1, 10 tai 20.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lääkevalmiste on otettava huoneenlämpöön tai tehtävä ruumiinlämpöiseksi ennen käyttöä.
Valmisteita on tarkasteltava visuaalisesti kiinteiden hiukkasten ja värjäytymien varalta ennen antoa.
Sameita liuoksia tai liuoksia, joissa on saostumia, ei saa käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
112 75 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35371

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.03.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.11.2020

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivulla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

■ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cutaquig 165 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humant normalt immunoglobulin (SCIg)

En ml innehåller:

Humant normalt immunoglobulin.....165 mg
(renhet på minst 95 % IgG)

Varje injektionsflaska med 6 ml innehåller: 1 g humant normalt immunoglobulin.

Varje injektionsflaska med 10 ml innehåller: 1,65 g humant normalt immunoglobulin.

Varje injektionsflaska med 12 ml innehåller: 2 g humant normalt immunoglobulin.

Varje injektionsflaska med 20 ml innehåller: 3,3 g humant normalt immunoglobulin.

Varje injektionsflaska med 24 ml innehåller: 4 g humant normalt immunoglobulin.

Varje injektionsflaska med 48 ml innehåller: 8 g humant normalt immunoglobulin.

Fördelning av IgG-subklasserna (ungefärliga värden):

IgG₁ 71 %

IgG₂ 25 %

IgG₃ 3 %

IgG₄..... 2 %

Maximalt IgA-innehåll är 600 mikrogram/ml.

Framställt ur plasma från humana donatorer.

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 33,1 mg natrium per injektionsflaska à 48 ml och 13,8 mg natrium per injektionsflaska à 20 ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är klar och färglös.

Vid förvaring kan lösningen bli lätt opaliserande och svagt gul.

Vätskans osmolalitet är 310 till 380 mOsmol/kg.

Lösningens pH är 5-5,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling för vuxna, barn och ungdomar (0-18 år) vid

- primära immunbristsyndrom med nedsatt produktion av antikroppar (se avsnitt 4.4)
- hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella infektioner hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), hos vilka antibiotikaproylax har misslyckats
- hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella infektioner hos patienter med multipelt myelom (MM)
- hypogammaglobulinemi hos patienter före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation.

4.2 Dosering och administreringsätt

Substitutionsbehandling ska inledas och övervakas under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av immunbrist.

Dosering

Dosen och doseringsregimen beror på indikationen.

Substitutionsbehandling

Läkemedlet ska administreras subkutant.

Vid substitutionsbehandling kan dosen behöva anpassas individuellt till varje patient beroende på det farmakokinetiska och kliniska svaret. Följande doseringsregimer ges som vägledning.

Doseringsregimen bör åstadkomma en lägsta IgG-nivå (mätt före nästföljande infusion) på minst 5 till 6 g/l och sträva efter att ligga inom referensintervallet för serum-IgG för åldersgruppen. Detta kan kräva en laddningsdos på minst 0,2 till 0,5 g/kg (1,2 till 3,0 ml/kg) kroppsvikt. Denna kan behöva delas upp på flera dagar, med en maximal dygnsdos på 0,1 till 0,15 g/kg.

När IgG-nivåer uppnått jämnvikt ges underhållsdoser med jämna mellanrum (ungefär en gång i veckan) för att uppnå en kumulativ, månadsdos i storleksordningen 0,4-0,8 g/kg (2,4 till 4,8 ml/kg). Varje enskild dos kan behöva injiceras på olika ställen på kroppen.

Dalvärden ska mätas och bedömas tillsammans med förekomst av infektion. För att minska infektionsfrekvensen kan det bli nödvändigt att öka dosen och sikta på högre dalvärden.

Pediatrik population

Doseringen till barn och ungdomar (0-18 år) skiljer sig inte från den för vuxna, eftersom doseringen ges enligt kroppsvikt för varje indikation och justeras enligt det kliniska svaret vid indikationer för substitutionsbehandling.

Cutaquig utvärderades hos 22 pediatrika försökspersoner (15 barn [mellan 2 och <12 år] och 7 ungdomar [mellan 12 och <16 år]) med primär immunbristsjukdom. Inga specifika doseringskrav för barn var nödvändiga för att uppnå önskade nivåer av serum-IgG.

Äldre population

Eftersom doseringen ges enligt kroppsvikt och justeras enligt det kliniska svaret av de ovan nämnda tillstånden, anses doseringen hos äldre patienter inte skilja sig från den för patienter i åldern 18-65 år. I den kliniska prövningen utvärderades Cutaquig hos 3 patienter över 65 år. Inga specifika doseringskrav var nödvändiga för att uppnå önskade nivåer av serum-IgG.

Administreringsätt

Endast för subkutan användning.

Subkutan infusion för behandling i hemmet ska inledas och övervakas av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av att instruera patienter för behandling i hemmet. Patienten eller vårdgivaren ska instrueras i hur infusionsanordningar används, infusionstekniken, aseptisk hanteringsteknik, att behandlingsdagbok ska föras och hur eventuella allvarliga biverkningar känns igen och hanteras.

Cutaquig kan injiceras i ställen som buk, lår, överarm och sidan av höften.

Infusionshastighet

Infusionshastigheten och infusionsvolym per ställe kan justeras enligt patientens tolerabilitet.

Det rekommenderas att använda en initial infusionshastighet på 15 ml/timme/ställe. Om det tolereras väl (se avsnitt 4.4) kan infusionshastigheten gradvis ökas till 25 ml/timme/ställe från och med infusion 7.

Rekommenderad infusionshastighet per timme för alla ställen tillsammans: 30 ml/timme för de första 6 infusionerna, sedan gradvis ökad till 50 ml/timme och, om det tolereras väl, till 80 ml/timme.

Fler än en infusionsanordning kan användas samtidigt.

Infusionsvolym per ställe

Mängden läkemedel som infunderas i ett särskilt ställe varierar. Hos nyfödda och barn kan infusionsställe bytas var 5-15 ml. Hos vuxna kan doser över 30 ml delas upp enligt patientens preferens. Det finns ingen gräns för antalet infusionsställen. Infusionsställena ska vara på minst 5 cm avstånd från varandra.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4).

Cutaquig får inte ges intravaskulärt.

Det får inte heller ges till patienter med svår trombocytopeni och andra hemostasrubbningsr.

4.4 Varningar och försiktighet

Det rekommenderas bestämt att notera läkemedlets namn och batchnummer varje gång Cutaquig administreras till en patient för att upprätthålla en koppling mellan patienten och läkemedelsbatchen.

Detta läkemedel innehåller maximalt 90 mg maltos per ml som ett hjälpämne. Påverkan av maltos i blodglukostester kan leda till att glukosnivåerna felaktigt avläses som förhöjda och därmed, genom olämplig administrering av insulin, till livshotande hypoglykemi och dödsfall. Samtidigt kan verkliga fall av hypoglykemi förbli obehandlade om det hypoglykemiska tillståndet maskeras av falskt förhöjda glukosvärden (se avsnitt 4.5). Beträffande akut njursvikt, se nedan.

Cutaquig är endast avsett för subkutan användning. Om Cutaquig av misstag administreras i ett blodkärl kan patienter drabbas av chock.

Den rekommenderade infusionshastigheten som anges i avsnitt 4.2 ska följas noga. Patienter ska övervakas och hållas under noggrann observation för eventuella biverkningar under hela infusionsperioden.

Vissa biverkningar är vanligare hos patienter som får humant normalt immunglobulin för första gången eller, i sällsynta fall, när det humana normala immunglobulinläkemedlet byts eller när det varit ett långt uppehåll sedan den senaste infusionen.

Potentiella komplikationer kan ofta undvikas genom att:

- initialt injicera läkemedlet långsamt (se avsnitt 4.2).

- säkerställa att patienter övervakas noggrant med avseende på eventuella symtom under hela infusionsperioden. Detta gäller särskilt patienter som inte har behandlats tidigare med humant normalt immunglobulin, patienter som har bytt från ett annat immunglobulinläkemedel eller när det varit ett långt uppehåll sedan den senaste infusionen. Dessa patienter bör övervakas under den första infusionen och under en timme efter den första infusionen, för att kunna upptäcka eventuella biverkningar.

Alla andra patienter bör övervakas i minst 20 minuter efter administrering.

Om biverkningar uppstår måste antingen infusionshastigheten sänkas eller infusionen stoppas. Vid misstänkt allergi eller anafylaktisk reaktion ska infusionen omedelbart avbrytas. Vilken behandling som krävs beror på biverkningens typ och allvarlighetsgrad.

Vid chock ska behandling ges i enlighet med gällande riktlinjer.

Överkänslighet

Äkta överkänslighetsreaktioner är sällsynta. De kan särskilt inträffa hos patienter med anti-IgA-antikroppar och dessa borde behandlas med särskild försiktighet. Patienter med anti-IgA-antikroppar där behandling med subkutana IgG-produkter är det enda återstående alternativet, borde byta till Cutaquig enbart under noga medicinsk övervakning.

I sällsynta fall kan humant normalt immunglobulin orsaka blodtrycksfall med anafylaktisk reaktion, även hos patienter som tidigare har tolererat behandling med humant normalt immunglobulin.

Tromboembolism

Arteriella och venösa tromboemboliska händelser inklusive hjärtinfarkt, stroke, djup ventrombos och lungemboli har associerats med användningen av immunglobuliner. Patienter ska vara tillräckligt hydrerade före användning av immunglobuliner. Försiktighet ska iaktas när det gäller patienter med befintliga riskfaktorer för trombotiska händelser (såsom hög ålder, hypertoni, diabetes mellitus och tidigare vaskulär sjukdom eller trombosepisoder, patienter med förvärvat eller ärftlig trombofili, patienter med långvariga perioder av immobilisering, kraftigt hypovolemiska patienter, patienter med sjukdomar som ökar blodets viskositet).

Patienter ska informeras om de inledande symtomen på tromboemboliska händelser, inklusive andfåddhet, smärta och svullnad i en extremitet, fokala neurologiska bortfall och bröstsmärta och de ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtomdebut.

Aseptiskt meningitsyndrom (AMS)

Aseptiskt meningitsyndrom (AMS) har rapporterats i samband med subkutan behandling med immunglobulin. Symtom debuterar vanligtvis inom några timmar till 2 dagar efter behandling. Utsättning av behandling har resulterat i remission av AMS inom loppet av några dagar utan följdverkningar.

Patienter ska informeras om de inledande symtomen som omfattar svår huvudvärk, stel nacke, dåsighet, feber, ljuskänslighet, illamående och kräkningar.

Renal dysfunktion/njursvikt

Allvarliga renala biverkningar har rapporterats hos patienter som får behandling med immunglobulin, särskilt de läkemedel som innehåller sackaros (Cutaquig innehåller inte sackaros). Dessa inkluderar akut njursvikt, akut njurkanalnekros, nefropati i proximala tubuli, osmotisk nefros. Riskfaktorer för renala komplikationer omfattar bland annat preexisterande njurinsufficiens, diabetes mellitus, hypovolemi, samtidigt behandling med nefrotoxiska läkemedel, över 65 års ålder, sepsis, hyperviskositet och paraproteinemi.

Viktig information om några innehållsämnen i Cutaquig

Detta läkemedel innehåller 33,1 mg natrium per injektionsflaska à 48 ml och 13,8 mg natrium per injektionsflaska à 20 ml, motsvarande 1,7 % respektive 0,7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Interferens med serologiska tester

Efter injektion av immunglobulin kan den tillfälliga ökningen av passivt överförda antikroppar i patientens blod ge falskt positiva resultat i serologiska tester.

Passiv överföring av antikroppar mot erytrocytantigener, t.ex. A, B eller D, kan påverka vissa serologiska tester för antikroppar mot röda blodkroppar, t.ex. direkt antiglobulintest (DAT, Coombs test).

Överförbara smittämnen

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel som är tillverkade av humant blod eller plasma omfattar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler med specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkats av humant blod eller plasma ges. Detta gäller även nya, hittills okända virus och andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses effektiva mot höljeförsedda virus såsom humant immunbristvirus (hiv), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV).

Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke höljeförsedda virus såsom hepatit A (HAV) och parvovirus B19.

Det finns övertygande klinisk erfarenhet om att hepatit A och parvovirus B19 inte överförs med immunglobuliner. Det kan också förutsättas att antikroppsinnehållet på ett betydande sätt bidrar till virussäkerheten.

Pediatrik population

Listade varningar och försiktighetsåtgärder gäller för både barn och vuxna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande försvagade virusvacciner

Behandling med immunglobuliner kan försämra effekten av levande, försvagade virusvacciner som t.ex. mässling, röda hund, påssjuka och vattkoppor under en period på minst 6 veckor och upp till 3 månader. Efter administrering av denna produkt bör det gå 3 månader innan vaccination med levande försvagade virusvacciner görs. För mässling kan risken för försämrat anslag bestå i upp till 1 år. Därför bör patienter som får mässlingvaccin få sin antikroppstatus kontrollerad.

Blodglukostester

Cutaquig innehåller maltos som felaktigt kan tolkas som glukos av vissa blodglukostester. På grund av risken att glukosnivåerna felaktigt avläses som förhöjda ska endast glukosspecifika tester användas för att kontrollera blodglukosnivåer hos patienter med diabetes.

Pediatrik population

Listade interaktioner gäller för både barn och vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Läkemedlets säkerhet vid användning under graviditet har inte fastställts i kontrollerade kliniska prövningar. Det bör därför användas med försiktighet till gravida och ammande kvinnor. Immunglobulin har visats passera placenta och detta i ökad omfattning under den tredje trimestern. Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder inte på att skadliga effekter på graviditetsförloppet eller på fostret och det nyfödda barnet kan förväntas.

Amning

Immunglobuliner utsöndras i bröstmjolk och kan bidra till att skydda det nyfödda barnet mot patogener som tar sig in via slemhinnan.

Fertilitet

Klinisk erfarenhet av immunglobuliner tyder på att inga skadliga effekter på graviditetsförloppet förväntas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan försämrans av vissa biverkningar som har samband med Cutaquig. Patienter som upplever biverkningar under behandlingen bör inte framföra fordon eller använda maskiner förrän dessa gått över.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar t.ex. frossa, huvudvärk, yrsel, feber, kräkningar, allergiska reaktioner, illamående, ledvärk, lågt blodtryck och måttliga ländryggsbesvär kan ibland förekomma.

I sällsynta fall kan humana immunglobuliner orsaka plötsligt blodtrycksfall och i enstaka fall anafylaktisk chock, även om patienten inte har visat överkänslighet vid tidigare behandling.

Lokala reaktioner vid injektionsstället: svullnad, ömhet, rodnad, induration, lokal värmekänsla, klåda, blåmärke och utslag kan förekomma ofta. Dessa reaktioner avtar normalt i frekvens med fortsatt behandling.

För säkerheten avseende överförbara agens, se avsnitt 4.4.

Biverkningar i tabellform

Kliniska säkerhetsdata för Cutaquig grundar sig på den pivotala, öppna, prospektiva, multicenterstudien i fas III med försökspersoner med PID som tidigare behandlats med IVIg i minst 6 månader. Studien genomfördes i Europa och i Nordamerika.

I studien utvärderades säkerheten för Cutaquig hos 60 försökspersoner. Sammanlagt administrerades 3 534 Cutaquig-infusioner.

I nedanstående tabell presenteras biverkningar enligt MedDRA-systemets klassificering av organklasser (organklass och föredragen term).

Frekvenser per patient har klassats enligt följande kriterier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningsfrekvens per patient och per infusion i den kliniska prövningen med Cutaquig:

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens/infusion	Frekvens/patient
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Sällsynt	Vanlig
Magtarmkanalen	Bukdistension Buksmärta Kräkningar	Sällsynt Sällsynt Sällsynt	Vanlig Vanlig Vanlig
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	Sällsynt	Vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktion vid injektionsstället Pyrexia	Mycket vanlig Sällsynt	Mycket vanlig Vanlig
Undersökningar	Positivt Coombs test Förekomst av fritt hemoglobin Minskad mängd haptoglobin	Sällsynt Sällsynt Sällsynt	Vanlig Vanlig Vanlig

Följande ytterligare biverkningar har rapporterats efter godkännandet vid användning av subkutana immunoglobulinprodukter: ansiktsvullnad, tremor, blekhet, bronkospasm, andnöd, hosta, diarré, urtikaria, utslag, pruritus, rodnad, varm känsla, kall känsla, asteni, trötthet, influensaliknande symptom, svaghet, smärta vid injektionsstället, trång känsla i halsen, aseptisk meningit, hypertoni och tromboemboliska händelser.

Rapporteringsfrekvensen för biverkningar efter marknadsintroduktionen (ADR) är okänd.

Pediatrik population

Biverkningar hos barn förväntas vara av samma frekvens, typ och svårighetsgrad som hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Följder av överdosering är inte kända.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsera och immunglobuliner: humant normalt immunglobulin för extravaskulär administrering, ATC-kod: J06BA01.

Humant normalt immunglobulin innehåller huvudsakligen immunglobulin G (IgG) med ett brett spektrum av antikroppar mot infektiösa agens.

Humant normalt immunglobulin innehåller de IgG-antikroppar som finns i den normala befolkningen. Det bereds vanligen från poolad plasma från minst 1 000 donatorer. Det har en fördelning av immunglobulin G-subklasser som nästan motsvarar den hos naturlig human plasma. Adekvata doser av detta läkemedel kan återställa onormalt låga nivåer av immunglobulin G till normalnivån.

I en klinisk prövning fick totalt 60 försökspersoner med primär immunbristsjukdom behandling med Cutaquig i upp till 64 veckor. Genomsnittlig dos administrerad varje vecka var 0,176 (0,134-0,185) g/kg. Patienterna fick sammanlagt 3 534 Cutaquig-infusioner, uppdelade veckovis. Med infusioner varje vecka från och med vecka 2 låg de lägsta dalvärdena mellan 6,1 och 8,4 g/l. Genomsnittligt C_{max} var 13,5 g/l och uppnåddes efter en mediantid på 2,02 dagar. Inga allvarliga bakteriella infektioner rapporterades varken under wash-in/wash-out-perioden eller under effektperioden hos patienter som fick Cutaquig i den kliniska studien.

Pediatrisk population

Inga skillnader i de farmakokinetiska egenskaperna sågs mellan vuxna och pediatrika patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Vid subkutan administrering av Cutaquig uppnås maximala serumnivåer efter ungefär 2 dagar.

Eliminering

IgG- och IgG-komplex bryts ned i det retikuloendoteliala systemet.

Pediatrisk population

Den PK-baserade modellen och simuleringen som genomfördes på data från den kliniska studien med dosering av Cutaquig varje vecka visar att dosering justerad efter kroppsvikt är tillräckligt för att bibehålla systemisk IgG-exponering i det terapeutiska intervallet oberoende av ålder.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Immunglobuliner är normala beståndsdelar i human plasma. Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, och lokal tolerans visade inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella icke-kliniska studier. Eftersom klinisk erfarenhet inte har visat på någon karcinogen eller mutagen potential hos immunglobuliner har inga experimentella studier i heterologa arter genomförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Maltos
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år
När en injektionsflaska har öppnats ska lösningen användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2-8 °C).

Får ej frysas.

Inom hållbarhetstiden kan produkten förvaras i rumstemperatur (vid högst 25 °C) i upp till 6 månader utan att förvaras i kylskåp igen, och måste kastas om den inte används efter detta.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

6, 10, 12, 20, 24 eller 48 ml lösning i en injektionsflaska (typ I-glas) med en propp av bromobutylgummi. Förpackningsstorlek: 1, 10 eller 20 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Läkemedlet bör få anta rums- eller kroppstemperatur före användning.

Lösningen ska inspekteras visuellt för att upptäcka eventuella partiklar eller missfärgningar före användning.

Använd inte lösning som är grumlig eller innehåller fällningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
112 75 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35371

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.03.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02.11.2020

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea webbplats www.fimea.fi.