

VALMISTEYHTEENVETO

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 injektiopullo sisältää: 1 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

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

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

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

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

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

Jakautuminen IgG-alaluokkiin (summittaiset arvot):

IgG₁ 71 %

IgG₂ 25 %

IgG₃ 3 %

IgG₄..... 2 %

IgA:n enimmäispitoisuus on 300 mikrogrammaa/ml.

Valmistettu ihmisluovuttajien plasmasta.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää 33,1 mg natriumia yhtä 48 ml:n injektiopulloa kohti ja 13,8 mg yhtä 20 ml:n injektiopulloa kohti, ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Nestemäinen valmiste on kirkas ja väritön.

Varastoinnin aikana neste voi muuttua heikosti opaalinhoitoiseksi ja vaaleankeltaiseksi.

Nestemäisen valmisteen osmolaliteetti on 310-380 mosm/kg.

Lioksen pH on 5-5,5.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

- sairastavat primaaria immuunipuutosoireyhtymää, johon liittyy vasta-ainetuotannon häiriö (ks. kohta 4.4).
- sairastavat sekundaarista immuunipuutosta (SID) ja kärsivät vaikeista tai toistuvista infektioista, joilla mikrobilääkehoito ei ole tehonnut ja joilla on joko todennettu spesifin vasta-aineen toimimattomuus (PSAF)* tai seerumin IgG-pitoisuus < 4 g/l.

*PSAF = pneumokokkipolysakkaridi- ja polypeptidiantigeenirokotteet eivät suurena IgG-vasta-ainetitteriä vähintään kaksinkertaiseksi.

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.

Cutaquig-valmistetta voidaan antaa säännöllisin väliajoin päivittäisestä annosta joka toinen viikko tapahtuvaan antoon.

Ohjeeksi annetaan seuraavat annosteluohjelmat.

Korvaushoito primaarisessa immuunipuutosoireyhtymässä (kohdassa 4.1 määritellyn mukaisesti)

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, 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.

Korvaushoito sekundaarisissa immuunipuutoksissa (kohdassa 4.1 määritellyn mukaisesti)

Säännöllisin väliajoin (noin kerran viikossa) annettavan annoksen tulee saavuttaa kumulatiivinen kuukausiannos, joka on luokkaa 0,2–0,4 g/kg (1,2–2,4 ml/kg). Kukin yksittäinen annos voi olla tarpeen injektoida eri anatomiseen kohtaan.

Infektioiden yhteydessä pienimmät IgG-pitoisuudet tulee mitata ja arvioida. Annosta pitää tarvittaessa muuttaa siten, että saavutetaan paras mahdollinen suoja infektioita vastaan. Annoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen potilaille, joilla on sitkeä infektio. Annoksen pienentämistä voidaan harkita, kun potilaalla ei enää ole infektioita.

Pediatriiset 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.

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. Kliinisissä Cutaquig-tutkimuksissa arvioitiin 17:ää 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 käsitteilytekniikassa, 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 potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet SCIG-hoitoa, käytetään aloitusnopeutta 15 ml/t/kohta. Potilaille, jotka saavat jo SCIG-hoitoa ja siirtyvät Cutaquig-valmisteeseen, ensimmäisiin infuusioihin suositellaan aiemmin käytettyjä antonopeuksia. Jos hoito on hyvin siedetty (ks. kohta 4.4), infuusionopeutta voi myöhemmissä infuusioissa nostaa vähitellen aikuisille (≥ 40 kg) noin 10 ml/t/kohta 2-4 viikon välein ja pediatrialle potilaille (< 40 kg) enintään 10 ml/t/kohta 4 viikon välein (ks. kohta 5.1).

Jos potilas sietää ensimmäiset infuusiot täydellä annoksella per kohta ja enimmäisnopeudella, myöhempien infuusioiden infuusionopeuden nostamista voidaan tämän jälkeen harkita, kunnes saavutetaan aikuisille enimmäisvirtausnopeus 67,5 ml/t/kohta tai pediatrialle potilaille enimmäisvirtausnopeus 25 ml/t/kohta (ks. kohta 5.1).

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 erännumero 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 väärin 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 riittäväällä 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.

Natriumpitoisuus 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 suositamasta 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 antiglobuliinitestä (DAT, suora Coombs-testi).

Tarttuvat 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 lääkevalmisteiden 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 tietyntyyppisissä 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 vastasyntynyttä 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-valmisteseen 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 alaselkikipua 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

Cutaquig-valmisteen kliiniset turvallisuustulokset primaaria immunipuutosta sairastavilla henkilöillä perustuvat vaiheen III avoimeen, yhden hoitoryhmän prospektiiviseen, monessa keskuksessa suoritettuun avaintutkimukseen (n = 75, 4 462 infuusiota), vaiheen III avoimeen, yhden hoitoryhmän prospektiiviseen, monessa keskuksessa suoritettuun jatkotutkimukseen (n = 27, 2 777 infuusiota) ja

vaiheen III avoimeen, kolmen hoitoryhmän monessa keskuksessa suoritettuun tutkimukseen (n = 64, 1 338 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 kliinisissä Cutaquig-tutkimuksissa:

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys/infuusio	Esiintymistiheys/henkilö
Hermosto	Päänsärky Huimaus	Melko harvinainen Harvinainen	Yleinen Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Vatsan turvotus Vatsakipu Oksentelu Yökkäily	Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen	Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen
Maksa ja sappi	Hypertransaminasemia	Harvinainen	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudus	Ihottuma Ihoreaktio	Harvinainen Harvinainen	Melko harvinainen Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Myalgia Artralgia	Harvinainen Harvinainen	Yleinen Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Reaktiot injektiokehässä Kuume Vilunväristykset Väsymys Epämiellyttävät tuntemukset rinnassa Influenssaa muistuttava sairaus Huonovointisuus Kipu	Hyvin yleinen Harvinainen Harvinainen Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen	Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen
Tutkimukset	Vapaata hemoglobiinia läsnä Positiivinen Coombs-testi Alentunut haptoglobiini Kohonnut hemoglobiini Kohonnut veren kreatiniini	Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen	Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu Cutaquig-valmisteella myyntiluvan hyväksymisen jälkeisen käytön aikana. Koska haittavaikutukset raportoidaan vapaaehtoisesti väestöstä, jonka lukumäärää ei tiedetä, niiden yleisyyttä ei aina ole mahdollista arvioida luotettavasti tai muodostaa syy-seuraussuhdetta lääkealtistuksen kanssa.

Tässä luettelossa ei ole mukana reaktioita, jotka on jo raportoitu kliinisten Cutaquig-tutkimusten yhteydessä:

MedDRA-elinjärjestelmä (SOC):	Haittavaikutus (PT)
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (esim. eryteema, nokkosihottuma)
Verisuonisto	Tromboembolia, tromboosi (esim. syvä laskimotukos, aivoverenkiertohäiriö), korkea verenpaine
Iho ja ihonalaiset kudokset	Kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu hyväksynnän jälkeisen subkutaanisten immunoglobuliinivalmisteiden käytön aikana: kasvojen turvotus, vapina, kalpeus, bronkospasmi, hengitysvaikeudet, yskä, ripuli, punoitus, kuumuuden tunne, kylmän tunne, heikkous, injektiokohdan kipu, kurkun ahdistus, aseptinen aivokalvontulehdus.

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen 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 normaalialueelle.

Kliinisessä tutkimuksessa kaikkiaan 75 primaaria immuunivajausoireyhtymää sairastaneelle henkilölle (37 aikuista, 12 pikkulasta ≥ 2 ja < 6], 14 vanhempaa lasta ≥ 6 ja < 12], 12 nuorta ≥ 12 ja < 17]) annettiin Cutaquig-hoitoa 64 viikon ajan.

Joka viikko annettu keskimääräinen annos oli 0,187 g/kg aikuisilla, 0,150 g/kg pienillä lapsilla, 0,164 g/kg vanhemmilla lapsilla ja 0,170 g/kg nuorilla aikuisilla. Tutkimushenkilöt saivat kaikkiaan 4 462 viikoittaista Cutaquig-infuusiota.

Vakavia bakteeri-infektioita ei Cutaquig-valmistetta kliinisessä tutkimuksessa saaneilla potilailla raportoitu ennen tehojaksoa (nk. wash-in), tehojakson aikana eikä tehojakson jälkeen (nk. wash-out). Cutaquig-valmistetta arvioitiin 38:lla primaaria immuunivajausairautta sairastavalla pediatriassa potilaalla (26:lla vähintään 2-vuotiaalla, alle 12-vuotiaalla lapsella ja 12:lla vähintään 12-vuotiaalla, alle 16-vuotiaalla nuorella). Erityiset lapsia koskevat annosvaatimukset eivät olleet haluttujen seerumin IgG-pitoisuuksien saavuttamiseksi tarpeellisia.

Jatkotutkimus oli vaiheen 3 avoin, prospektiivinen, yhden hoitoryhmän monessa keskuksessa suoritettu turvallisuusseurantatutkimus, johon otettiin 27 primaaria immuunipuutosta sairastavaa tutkittavaa (17 aikuista, 2 pikkulasta ≥ 2 ja < 6], 4 vanhempaa lasta ≥ 6 ja < 12], 4 nuorta ≥ 12 ja < 17]). 21 tutkittavaa oli saanut hoitoa ensin avaintutkimuksessa ja 6 oli uusia tutkittavia. Aiempaan avaintutkimukseen osallistuneita tutkittavia seurattiin enintään 4,5 vuoden ajan ja *de novo* -tutkittavia 12 kuukauden ajan. Tutkittavat saivat Cutaquig-valmistetta viikoittain (25 tutkittavaa) tai joka toinen viikko (2 tutkittavaa). Infusiona annetun Cutaquig-valmisteen keskimääräinen todellinen potilaskohtainen annos oli pikkulapsilla 0,127 g/kg, vanhemmilla lapsilla 0,210 g/kg, nuorilla potilailla 0,160 g/kg ja aikuisilla potilailla 0,166 g/kg. Tutkittavat saivat yhteensä 2 777 infuusiota (2 740 viikoittain annettua ja 37 joka toinen viikko annettua). Tutkimuksessa raportoitiin yksi vakava bakteeri-infektio, joka oli tyyppiä bakteremia/sepsis.

Cutaquig-valmisteen turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa seurattiin vaiheen III avoimessa, prospektiivisessä, kolmen hoitoryhmän monessa keskuksessa suoritettussa tutkimuksessa, johon otettiin 64 primaaria immuunipuutosta sairastavaa 5–74-vuotiaasta tutkittavaa (59 aikuista, 1 pikkulapsi ≥ 2 ja < 6], 2 vanhempaa lasta ≥ 6 ja < 12], 2 nuorta ≥ 12 ja < 17]).

Neljän viikon vakautusvaiheen jälkeen tutkittavat siirtyivät hoitovaiheeseen, jota seurasi 24 viikon seurantavaihe, ja heidät määrättiin johonkin seuraavista 3 kohortista:

- Kohortissa 1 arvioitiin yhteen kohtaan annettavan tilavuuden suurentamista enintään tasolle 100 ml/kohta.
- Kohortissa 2 arvioitiin yhteen kohtaan annettavan infuusion infuusionopeuden suurentamista enintään tasolle 100 ml/t/kohta tai suurimpaan pumpulla saavutettavaan virtausnopeuteen.
- Kohortissa 3 arvioitiin Cutaquig-valmisteen antoa joka toinen viikko annoksella, joka vastasi kaksinkertaista potilaan painosta riippuvaa (mg/kg) viikkoannosta.

Yhdistettyjä ensisijaisia päätetapahtumia olivat pienimpien IgG-kokonaispitoisuuksien vertailu viikoittain annettavien infuusioiden ja joka toinen viikko annettavien infuusioiden välillä sekä yhteen kohtaan infusoitavien tilavuuksien suurentamisen, yhteen kohtaan annettavien infuusioiden infuusionopeuksien suurentamisen ja joka toinen viikko annettavien infuusioiden turvallisuuden ja siedettävyyden arviointi.

Tutkittavat saivat yhteensä 1 338 infuusiota (386 kohortissa 1, 396 kohortissa 2 ja 556 kohortissa 3). Kohortissa 1 (n = 15 aikuista) yhteen kohtaan annettu keskimääräinen enimmäistilavuus oli 69,4 ml/kohta ja enimmäistilavuus oli 108 ml/kohta. Kolmasosalla tutkittavista (5/15; 33,3 %) saavutettiin ≥ 90 % sallitusta enimmäistilavuudesta 100 ml/kohta, kolmasosalla saavutettiin 50 – < 90 % sallitusta enimmäistilavuudesta, ja kolmasosalla saavutettiin < 50 % sallitusta enimmäistilavuudesta. Toteutuneen potilaskohtaisen enimmäisvirtausnopeuden mediaani oli 56,9 ml/t ja vaihteluväli oli 34,0–94,7 ml/t.

Kohortissa 2 (n = 15; 13 aikuista, 1 vanhempi lapsi [≥ 6 ja < 12], 1 nuori [≥ 12 ja < 17]) yhteen kohtaan annettu keskimääräinen enimmäisvirtausnopeus oli 42,1 ml/t/kohta ja enimmäisvirtausnopeus oli 67,5 ml/t/kohta. Yhteen kohtaan annettu enimmäisvirtausnopeus oli 73,3 %:lla tutkittavista < 50 % sallitusta enimmäisvirtausnopeudesta 100 ml/t/kohta ja lopuilla 26,7 %:lla 50–75 % sallitusta enimmäisvirtausnopeudesta. Toteutuneen potilaskohtaisen enimmäisvirtausnopeuden mediaani oli 135,0 ml/t ja vaihteluväli oli 51,4–192,0 ml/t.

Kohortissa 3 (n = 34; 31 aikuista, 1 pikkulapsi [≥ 2 ja < 6], 1 vanhempi lapsi [≥ 6 ja < 12], 1 nuori [≥ 12 ja < 17]) havaittiin keskimääräisten (keskihajonta) pienimpien IgG-kokonaispitoisuuksien pienenemistä, kun lääkettä annettiin joka toinen viikko (9,927 [2,0146] g/l) verrattuna viikoittaiseen annosteluun (10,364 [1,9632] g/l) (p = 0,0017; yksipuolinen 97,5 % alempi luottamusraja [LCL] = -0,799). Toteutuneen potilaskohtaisen enimmäisvirtausnopeuden mediaani oli 93,5 ml/t ja vaihteluväli oli 24,3–145,9 ml/t.

Keskimääräinen todellinen painoon perustuva Cutaquig-annos oli 0,143 g/kg kohortissa 1, 0,157 g/kg kohortissa 2 ja 0,256 g/kg kohortissa 3.

Tutkimuksen aikana ei raportoitu vakavia bakteeri-infektioita, ja vakavien bakteeri-infektioiden kokonaisprosentti oli 0,00 henkilövuotta kohti (98 % luottamusvälin yläraja [vaihtoehtoinen menetelmä] = 0,135 [0,614 kohortissa 1, 0,602 kohortissa 2 ja 0,244 kohortissa 3]).

Pediatriset potilaat

Farmakodynamiikassa ei havaittu eroa aikuisten ja pediatristen potilaiden välillä.

5.2 Farmakokineetiikka

Kliinisessä faasin III tutkimuksessa suoritettiin farmakokineettinen (PK) alitutkimus 37:llä PID-potilaalla. Verinäytteet PK-tutkimusta kerättiin ennen siirtymistä Cutaquig-valmisteeseen (IVIG-profiili: PK_{IV}), 11. Cutaquig-infuusion jälkeen (ensimmäinen SC-profiili: PK_{SC1}) ja 28. Cutaquig-infuusion jälkeen (toinen SC-profiili: PK_{SC2}). PK-alitutkimuksen tavoitteena oli verrata AUC-arvoja IV- ja SC-annon jälkeen käyttäen annoksen korjauskerrointa (DCF) 1,5. Populaatio-PK-mallin avulla arvioitiin PK-parametrija suoritettiin simulaatioita.

Imeytyminen ja jakautuminen

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

Astettaisen imeytymisen vuoksi SCIG:n antaminen johtaa tasaisempiin profiileihin ja vähäisempään vaihteluun vakaassa tilassa verrattuna IVIG-hoitoon: keskimääräinen C_{max} oli SCIG:n (13,2 ± 3,4 g/l PK_{SC1}:lle ja 13,5 ± 3,7 g/l PK_{SC2}:lle) jälkeen pienempi verrattuna infuusion lopputasoon IVIG-hoidon jälkeen (18,0 ± 4,5 g/l). Vastaavasti IgG- ja IgG-alaluokan keskimääräiset pohjatasot seerumissa olivat korkeampia SC-hoidon jälkeen (11,5 PK_{SC1}:lle ja 11,7 g/l PK_{SC2}:lle), kokonaisvaihteluväli 6,5-18,9 g/l verrattuna IVIG-jakson lopun tasoon (10,1 g/l; vaihteluväli 6,5-14,3 g/l).

SC:n hyötyosuuden laskettiin olevan 75 %, vastaten annoksen korjauskerrointa 1,3 yhtä suuren AUC-altistuksen saamiseksi kehon painoon perustuvan SCIG:n jälkeen verrattuna IVIG-hoitoon.

PK-pohjainen mallinnus ja simulointi, joka suoritettiin viikoittain annetun Cutaquig-valmisteen kliinisestä tutkimuksesta saaduilla tiedoilla, osoitti, että kehon painon mukaan säädetty annostus ilman annoksen korjauskerrointa (DCF:tä) pienemmällä SC:n hyötyosuudella riittäisi ylläpitämään systeemisen IgG-altistuksen terapeuttisella alueella annosvälien ajan korkeintaan yhden viikon ajan, mukaan lukien useammin kuin kerran viikossa (esim. päivittäin) tapahtuvan annon.

Pidemmät annosvälit (erityisesti matalammilla IgG-lähtötasoilla) kasvattavat riskiä, että IgG-pohjatasot laskevat alle arvon 5 g/l.

Esimerkki: Oletetaan, että IgG-lähtötaso on 4,0 g/l ja annoksen konversiokerroin on 1,0 IVIG-hoidosta SCIG-hoitoon. Niiden potilaiden, joiden IgG-pohjataso putoaa alle arvon 5 g/l, osuuden

ennakoitiin kasvavan 4 % kahden viikon annosvälillä verrattuna 1,4 prosenttiin, kun annosvälit ovat $\leq Q1W$.

Eliminaatio

IgG ja IgG-kompleksit hajoavat retikuloendoteliaalijärjestelmän soluissa. IgG:n puoliintumisaajan mediaanin Cutaquig-valmisteen antamisen jälkeen PID-potilailla arvioitiin olevan ~16 [9,2–36,3] päivää, laskettuna väestön PK-mallilla, olettaen, että IgG:n endogeenistä tuotantoa ei ole.

Pediatriset potilaat

Aikuisten ja pediatristen PID-tutkimuspotilaiden farmakokineettisten parametrien välillä ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja.

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 terapeuttisella 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 Kesto aika

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 9 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 pakkaus koko (pakkauskoot)

6, 10, 12, 20, 24 tai 48 ml liuosta injektiopullossa (tyypin I lasi), jossa on bromobutylikumitulppa - 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: 22.3.2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 03.02.2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.11.2023

PRODUKTRESUMÉ

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 300 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, se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

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)

- sekundär immunbrist (SID) hos patienter som lider av svåra eller återkommande infektioner, ineffektiv antimikrobiell behandling och antingen påvisad specifik antikroppsvikt (PSAF)* eller serum-IgG-nivå på < 4 g/l.

*PSAF = misslyckande att stiga till minst en 2-faldig ökning av IgG-antikropstiter mot pneumokockpolysackarid- och polypeptidantigenvacciner.

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.

Cutaquig kan administreras i regelbundna intervall, från dagligen till varannan vecka.

Följande doseringsregimer ges som vägledning.

Substitutionsbehandling vid primära immunbristsyndrom (enligt definition i avsnitt 4.1)

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 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.

Substitutionsbehandling vid sekundär immunbrist (enligt definition i avsnitt 4.1)

Den rekommenderade dosen som administreras med upprepade intervall (ungefär en gång per vecka) är att uppnå en kumulativ månadsdos av storleksordningen 0,2-0,4 g/kg (1,2 - 2,4 ml/kg). Varje enskild dos kan behöva injiceras på olika ställen på kroppen.

IgG-dalvärden bör mätas och bedömas i samband med förekomsten av infektion. Dosen ska justeras efter behov för att uppnå optimalt skydd mot infektioner, en ökning kan vara nödvändig hos patienter med ihållande infektion; en dosminskning kan övervägas när patienten förblir infektionsfri.

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.

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 de kliniska prövningarna utvärderades Cutaquig hos 17 patienter över 65 år. Inga specifika doseringskrav var nödvändiga för att uppnå önskade nivåer av serum-IgG.

Administreringssätt

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 för patienter som är naiva för SCIg-behandling. För patienter som redan får SCIg-behandling och byter till Cutaquig bör de tidigare använda administreringshastigheterna användas för de initiala infusionerna. För efterföljande infusioner, om de tolereras väl (se avsnitt 4.4), kan infusionshastigheten gradvis ökas med cirka 10 ml/timme/ställe varannan till var 4:e vecka hos vuxna (≥ 40 kg) och upp till 10 ml/timme/ställe var 4:e vecka för pediatrika patienter (< 40 kg) (se avsnitt 5.1).

Därefter, om patienten tolererar de initiala infusionerna vid full dos per ställe och maximal hastighet, kan en ökning av infusionshastigheten för efterföljande infusioner övervägas tills en maximal flödehastighet på 67,5 ml/timme/ställe för vuxna och 25 ml/timme/ställe för pediatrika patienter uppnås (se avsnitt 5.1).

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 intramuskulärt till patienter med svår trombocytopeni och andra hemostasrubbingar.

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, ska 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.

Tromboemboli

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 förvärvad 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.

Hemolys

IgG-produkter kan innehålla blodgruppsantikroppar som kan fungera som hemolysiner och inducera *in vivo*-beläggning av röda blodkroppar (RBCs) med immunglobulin, vilket orsakar ett positivt direkt antiglobulin (Coombs) testresultat och kan i sällsynta fall orsaka hemolys.

Övervaka IgG-mottagare för kliniska tecken och symtom på hemolys.

Natriumhalt

Detta läkemedel innehåller 33,1 mg natrium per injektionsflaska (för 48 ml) och 13,8 mg natrium per injektionsflaska (för 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, direkt 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.

Pediatrisk 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 mässlingsvaccin få sin antikropsstatus 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.

Pediatrisk 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 hos försökspersoner med PID grundar sig på den pivotala, öppna, prospektiva, multicenterstudien i fas III med en arm (n = 75, 4 462 infusioner), den prospektiva, öppna, multicenter, förlängningsstudien i fas III med en arm (n = 27, 2 777 infusioner) och den öppna multicenterstudien i fas III med tre armar (n = 64, 1 338 infusioner).

I nedanstående tabell presenteras biverkningar enligt MedDRA-systemets klassificering av organsystem (organsystem 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 de kliniska prövningarna med Cutaquig:

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens/infusion	Frekvens/patient
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel	Mindre vanlig Sällsynt	Vanlig Mindre vanlig
Magtarmkanalen	Illamående Bukdistension Buksmärta Kräkningar Kvälningar	Mindre vanlig Sällsynt Sällsynt Sällsynt Sällsynt	Vanlig Vanlig Vanlig Vanlig Mindre vanlig
Lever och gallvägar	Hypertransaminasemi	Sällsynt	Mindre vanlig
Hud och subkutan vävnad	Utslag Hudreaktion	Sällsynt Sällsynt	Mindre vanlig Mindre vanlig
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi Artralgi	Sällsynt Sällsynt	Vanlig Mindre vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktion vid injektionsstället Pyrexia Frossa Trötthet Obehag i bröstet Influensaliknande sjukdom Sjukdomskänsla Smärta	Mycket vanlig Sällsynt Sällsynt Mindre vanlig Sällsynt Sällsynt Sällsynt Sällsynt	Mycket vanlig Vanlig Vanlig Vanlig Mindre vanlig Mindre vanlig Mindre vanlig Mindre vanlig
Undersökningar	Förekomst av fritt hemoglobin Positivt Coombs test Minskad mängd haptoglobin Ökad mängd hemoglobin Ökad mängd blodkreatinin	Sällsynt Sällsynt Sällsynt Sällsynt Sällsynt	Vanlig Mindre vanlig Mindre vanlig Mindre vanlig Mindre vanlig

Följande ytterligare biverkningar har rapporterats efter godkännandet vid användning av Cutaquig. Eftersom dessa biverkningar rapporteras frivilligt från en population av osäker storlek är det inte alltid möjligt att på ett tillförlitligt sätt uppskatta deras frekvens eller fastställa ett orsakssamband till läkemedelsexponering.

Denna lista inkluderar inte reaktioner som redan rapporterats i kliniska prövningar med Cutaquig:

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning
Immunsystemet	Överkänslighet (t.ex. erytem, urtikaria)
Blodkärl	Tromboemboli, trombos (t.ex. djup ventrombos, stroke), hypertoni

Hud och subkutan vävnad	Pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta

Följande ytterligare biverkningar har rapporterats efter godkännandet vid användning av subkutana immunglobulinprodukter: ansiktssvullnad, tremor, blekhet, bronkospasm, andnöd, hosta, diarré, rodnad, varm känsla, kall känsla, asteni, smärta vid injektionsstället, trång känsla i halsen, aseptisk meningit.

Pediatrisk 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: Immunséra 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 75 (37 vuxna, 12 små barn ≥ 2 och < 6], 14 äldre barn ≥ 6 och < 12], 12 ungdomar ≥ 12 och < 17) försökspersoner med primär immunbristsjukdom behandling med Cutaquig i upp till 64 veckor.

Genomsnittlig administrerad dos varje vecka per patient var 0,187 g/kg för vuxna patienter, 0,150 g/kg för små barn, 0,164 g/kg för äldre barn och 0,170 g/kg för tonåringar. Patienterna fick sammanlagt 4 462 Cutaquig-infusioner, uppdelade veckovis.

Inga allvarliga bakteriella infektioner rapporterades varken under wash-in/wash-out-perioden eller under effektperioden hos patienter som fick Cutaquig i den kliniska studien.

Cutaquig utvärderades hos 38 pediatrika försökspersoner (26 barn [mellan 2 och < 12 år] och 12 ungdomar [mellan 12 och < 16 år]) med primär immunbristsjukdom. Inga specifika doseringskrav för barn var nödvändiga för att uppnå önskade nivåer av serum-IgG.

Förlängningsstudien var en prospektiv, öppen, multicenter, säkerhetsuppföljningsstudie i fas III med en arm som rekryterade 27 försökspersoner (17 vuxna, 2 små barn ≥ 2 och < 6], 4 äldre barn ≥ 6 och

< 12], 4 ungdomar [≥ 12 och < 17]) med primär immunbristsjukdom. Tjugoen försökspersoner behandlades initialt i den pivotala studien och 6 försökspersoner nyrekryterades. Försökspersonerna observerades under en period på upp till 4,5 år för försökspersoner som tidigare rekryterats i den pivotala studien och 12 månader för nya försökspersoner. Försökspersonerna fick Cutaquig en gång i veckan (25 försökspersoner) eller en dos på ”varannan vecka”-schema (2 försökspersoner). Den genomsnittliga faktiska dosen av Cutaquig som infunderades per patient var 0,127 g/kg hos små barn, 0,210 g/kg hos äldre barn, 0,160 g/kg hos ungdomar och 0,166 g/kg hos vuxna patienter. Försökspersonerna fick en total dos på 2 777 infusioner (2 740 varje vecka och 37 varannan vecka). En SBI (allvarlig bakteriell infektion) av infektionstypen bakteriemi/sepsis rapporterades.

För att övervaka säkerhet, tolerabilitet och effekt av Cutaquig rekryterade en prospektiv, öppen multicenterstudier i fas III med tre armar 64 försökspersoner med PID (59 vuxna, 1 litet barn [≥ 2 och < 6], 2 äldre barn [≥ 6 och < 12], 2 ungdomar [≥ 12 och < 17]) i åldern 5 till 74 år.

Efter den avslutade stabiliseringsperioden på 4 veckor gick försökspersonerna över till behandlingsperioden med en uppföljningsperiod på 24 veckor och tilldelades en av 3 kohorter:

- Kohort 1 bedömde ökad volym per ställe med upp till maximalt 100 ml/ställe.
- Kohort 2 bedömde ökad infusionsflödes hastighet per ställe upp till maximalt 100 ml/timme/ställe eller maximal flödes hastighet som uppnås med pumpen.
- Kohort 3 bedömde Cutaquig varannan vecka vid motsvarigheten två gånger patientens kroppsvikt (mg/kg) vid veckodosering.

Det co-primära effektmåttet var att jämföra dalnivåer för totalt IgG från infusioner varje vecka till infusioner varannan vecka och att bedöma säkerhet och tolerabilitet av ökade infusionsvolym och ökade infusionshastigheter vid varje infusionsställe och dosering varannan vecka.

Generellt fick försökspersonerna totalt 1 338 infusioner (386 i kohort 1, 396 i kohort 2, 556 i kohort 3). I kohort 1 (n = 15 vuxna) var genomsnittlig maximal realiserad volym per ställe 69,4 ml/ställe med en maximal volym på 108 ml/ställe. En tredjedel av försökspersonerna (5/15; 33,3 %) uppnådde ≥ 90 % av den tillåtna maximala volymen på 100 ml/ställe, en ytterligare tredjedel uppnådde mellan 50 % och < 90 % av den tillåtna maximala och en tredjedel uppnådde < 50 % av den tillåtna maximala. Median för maximal realiserad flödes hastighet per försöksperson var 56,9 ml/timme, med ett intervall från 34,0 ml/timme till 94,7 ml/timme.

I kohort 2 (n = 15; 13 vuxna, 1 äldre barn [≥ 6 och < 12], 1 ungdom [≥ 12 och < 17]) var den genomsnittliga maximala realiserade flödes hastigheten per ställe 42,1 ml/timme/ställe med en maximal flödes hastighet på 67,5 ml/timme/ställe. 73,3 % uppnådde en maximal flödes hastighet per ställe på < 50 % av den tillåtna maximala på 100 ml/timme/ställe och kvarvarande 26,7 % uppnådde mellan 50 % och 75 % av den tillåtna maximala. Median för maximal realiserad flödes hastighet per försöksperson var 135,0 ml/timme, med ett intervall från 51,4 ml/timme till 192,0 ml/timme.

I kohort 3 (n = 34; 31 vuxna, 1 litet barn [≥ 2 och < 6], 1 äldre barn [≥ 6 och < 12], 1 ungdom [≥ 12 och < 17]), sågs en minskning av genomsnittliga (SD) dalnivåer för totalt IgG med dosering varannan vecka (9,927 [2,0146] g/l) jämfört med dosering varje vecka (10,364 [1,9632] g/l) (p = 0,0017; 1-sidigt 97,5 % nedre konfidensgräns [LCL] = -0,799). Median för maximal realiserad flödes hastighet per försöksperson var 93,5 ml/timme, med ett intervall från 24,3 ml/timme till 145,9 ml/timme.

Den genomsnittliga faktiska dosen av Cutaquig administrerad per kroppsvikt var 0,143 g/kg i kohort 1, 0,157 g/kg i kohort 2 respektive 0,256 g/kg i kohort 3.

Inga fall av SBI rapporterades under studien och den generella frekvensen för SBI var 0,00 per personår (98 % KI övre gräns [alternativ metod] = 0,135 [0,614 i kohort 1, 0,602 i kohort 2 och 0,244 i kohort 3]).

Pediatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I en klinisk fas III-studie genomfördes en farmakokinetisk (PK) delstudie på 37 PID-patienter. Blodprover för PK-studien togs innan byte till Cutaquig (IVIG-profil: PK_{IV}), efter den 11:e infusionen

av Cutaquig (första SC-profilen: PK_{SC1}) och efter den 28:e infusionen av Cutaquig (andra SC-profilen: PK_{SC2}). Syftet med PK-substudien var att jämföra AUC efter IV- och SC-administrering med användning av en doskorrigeringsfaktor (DCF) på 1,5. Med hjälp av en populations-PK-modell uppskattades PK-parametrar och simuleringar utfördes.

Absorption och distribution

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

På grund av gradvis absorption leder SCIG-administrering till plattare profiler och lägre fluktuationer vid steady state jämfört med IVIG-behandling: Genomsnittlig C_{max} var lägre efter SCIG (13,2 ± 3,4 g/l för PK_{SC1} och 13,5 ± 3,7 g/l för PK_{SC2}) jämfört med till slutet av infusionsnivån efter IVIG-behandling (18,0 ± 4,5 g/l). På motsvarande sätt var genomsnittliga dalnivåer för IgG och IgG subklasser högre efter SC-behandling (11,5 g/l och 11,7 g/l för PK_{SC1} respektive PK_{SC2}; det totala intervallet från 6,5 g/l till 18,9 g/l jämfört med det vid slutet av IVIG-perioden (10,1 g/l; intervall: 6,5 g/l till 14,3 g/l).

SC-biologisk tillgängligheten beräknades till 75 % motsvarande en doskorrektionsfaktor på 1,3 för uppnående av lika AUC-exponering efter kroppsvikt-baserad SCIG jämfört med IVIG-behandling.

Den PK-baserade modelleringen och simuleringen som utfördes på data från den kliniska studien med veckovis Cutaquig-dosering indikerade att kroppsviktjusterad dosering utan DCF för den lägre SC-biologisk tillgängligheten skulle räcka för att upprätthålla systemisk IgG-exponering inom det terapeutiska området, för dosintervaller upp till 1 vecka, inklusive administrering oftare än en gång i veckan (t.ex. dagligen).

Längre dosintervall (särskilt vid lägre IgG-baslinjenivåer) ökar risken för att falla under IgG-dalvärdena på 5 g/l.

Exempel: Om man antar en IgG-baslinjenivå på 4,0 g/L och en dosomvandlingsfaktor på 1,0 från IVIG-till SCIG-behandling, förutspåddes andelen patienter som faller under IgG-dalnivån på 5 g/l öka till 4 % vid ett dosintervall på 2 veckor jämfört med 1,4 % vid dosintervall ≤ Q1W.

Eliminering

IgG- och IgG-komplex bryts ned i det retikuloendoteliala systemet. Medianhalveringstiden för IgG efter administrering av Cutaquig till PID-patienter uppskattades till ~16 dagar (9,2–36,3) dagar, beräknat i populations-PK-modellen, med antagande om noll endogen produktion av IgG.

Pediatrisk population

Inga kliniskt relevanta skillnader sågs mellan vuxna och pediatrika PID-studiepatienter i de farmakokinetiska parametrarna.

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

Immunoglobuliner 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 immunoglobuliner 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 9 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: 22.3.2019

Datum för den senaste förnyelsen: 03.02.2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

6.11.2023