

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Cutaquig 165 mg/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humant normalt immunglobulin (SCIg)

En ml innehåller:

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

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

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

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

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

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

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

Fördelning av IgG-subklasserna (ungefärliga värden):

IgG₁..... 71 %

IgG₂ 25 %

IgG₃ 3 %

IgG₄..... 2 %

Det maximala IgA-innehållet är 300 mikrogram/ml.
Framställt ur plasma från humana donatorer.

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 33,1 mg natrium per injektionsflaska (för 48 ml) och 13,8 mg natrium per injektionsflaska (för 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 (PID) med nedsatt produktion av antikroppar (se avsnitt 4.4)
- Sekundär immunbrist (SID) hos patienter med svåra eller återkommande infektioner, ineffektiv antimikrobiell behandling och antingen påvisad specifik antikroppsbrist (s.k. PSAF*; proven specific antibody failure) eller serum-IgG-nivå på $< 4\text{g/l}$.

*PSAF = oförmåga att uppbringa minst en 2-faldig ökning av IgG-antikroppstiter mot pneumokockpolysackarid- och polypeptidantigen vacciner.

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.

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 jämvikt 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 flödeshastighet 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 infusionsställena. 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 hemostasrubbningar.

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 iakttas 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 erythrocytantigener, 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 tillverkas 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 mässlingsvaccin få sin antikroppsstatus 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 bröstmjölk 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 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), 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-klassifisering av organsystem	Biverkning	Frekvens/infusion	Frekvens/patient
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel	Mindre vanlig Sällsynt	Vanlig Mindre vanlig
Magtarmkanalen	Illamående Bukdistension Buksmärta Kräkningar Kväljningar	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		Sällsynt	Vanlig

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens/infusion	Frekvens/patient
	Förekomst av fritt hemoglobin	Sällsynt	Mindre vanlig
	Positivt Coombs test	Sällsynt	Mindre vanlig
	Minskad mängd haptoglobin	Sällsynt	Mindre vanlig
	Ökad mängd hemoglobin	Sällsynt	Mindre vanlig
	Ökad mängd blodkreatinin		

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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta

biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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 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]).

Pediatriisk population

Inga skillnader i de farmakokinetiska egenskaperna sågs mellan vuxna och pediatriiska 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 ($13,2 \pm 3,4$ g/l och $13,5 \pm 3,7$ g/l för PK_{SC1} respektive PK_{SC2}) jämfört med till slutet av infusionsnivån efter IVIG-behandling ($18,0 \pm 4,5$ g/l). På motsvarande sätt var genomsnittliga dalnivåer för IgG och IgG subklasser högre efter SC-behandling (11,5 och 11,7 g/l för PK_{SC1} respektive PK_{SC2} ; det totala intervallet från 6,5 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-biotillgängligheten beräknades till 75 % motsvarande en doskorrigeringsfaktor på 1,3 för att uppnå lika AUC-exponering efter kroppsviktsbaserad 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 kroppsviktsjusterad dosering utan DCF för den lägre SC-biotillgängligheten 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 doskorrigeringsfaktor 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 \leq en per vecka.

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.

Pediatrik 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

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 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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.

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

56665

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2019-05-20

Förnyat godkännande: 2024-0203

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-12-06