

2. januar 2024

 **PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cutaquig, injektionsvæske, opløsning**

Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

**0. D.SP.NR.**

30843

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cutaquig

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Humant normalt immunglobulin (SCIg)

1 ml indeholder:

Humant normalt immunglobulin………………………...... 165 mg

(renhed: mindst 95 % er IgG)

Hvert hætteglas på 6 ml indeholder: 1 g humant normalt immunglobulin

Hvert hætteglas på 10 ml indeholder: 1,65 g humant normalt immunglobulin

Hvert hætteglas på 12 ml indeholder: 2 g humant normalt immunglobulin

Hvert hætteglas på 20 ml indeholder: 3,3 g humant normalt immunglobulin

Hvert hætteglas på 24 ml indeholder: 4 g humant normalt immunglobulin

Hvert hætteglas på 48 ml indeholder: 8 g humant normalt immunglobulin

IgG subklassefordeling (omtrentlige værdier):

IgG1………. 71 %

IgG2………. 25 %

IgG3………. 3 %

IgG4………. 2 %

Maksimalt indhold af IgA er 300 mikrogram/ml.

Fremstillet af plasma fra humane donorer.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 33,1 mg natrium pr. hætteglas med 48 ml og 13,8 mg natrium pr. hætteglas med 20 ml, se pkt. 4.4.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Opløsningen er klar og farveløs.

Under opbevaring kan opløsningen blive let opaliserende og svagt gul.

Osmolaritet af opløsningen er 310 til 380 mOsmol/kg

Opløsningens pH er 5-5,5.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

*Substitutionsterapi til voksne, børn og unge (0-18 år) ved*

* Primære immundefektsyndromer (PID) med nedsat antistofproduktion (se pkt. 4.4).
* Sekundære immundefektsyndromer (SID) hos patienter, som lider af svære eller recidiverende infektioner, ineffektiv antimikrobiel behandling og enten påvist specifikt antistofsvigt (PSAF)\* eller serum-IgG-niveau på < 4 g/l.

\*PSAF = manglende evne til at opnå mindst en stigning til det dobbelte i IgG-antistoftiter for pneumokok polysaccharid- og polypeptid antigenvacciner.

**4.2 Dosering og administration**

Substitutionsterapi bør initieres og monitoreres under overvågning af en læge med erfaring i behandling af immundefekter.

Dosering

Dosis og doseringsregime afhænger af indikationen.

*Substitutionsterapi*

Lægemidlet skal administreres subkutant.

Ved substitutionsterapi kan det være nødvendigt at dosere individuelt hos den enkelte patient afhængigt af det farmakokinetiske og kliniske respons. Cutaquig kan administreres med jævne mellemrum fra dagligt til hver anden uge.

Følgende doseringsregimer er vejledende.

*Substitutionsterapi ved primære immundefektsyndromer (som defineret i pkt. 4.1.)*

Doseringsregimet bør føre til et IgG-dalniveau (målt før næste infusion) på mindst 5 til 6 g/l og tilstræbes at være inden for referenceintervallet for serum-IgG svarende til alderen. En initialdosis på mindst 0,2 til 0,5 g/kg (1,2 til 3,0 ml/kg) legemsvægt kan være nødvendig. Det kan være nødvendigt at fordele dosis over flere dage med en maksimal daglig dosis på 0,1 til 0,15 g/kg.

Når steady state IgG niveauer er opnået, indgives vedligeholdelsesdoser med gentagne intervaller for at opnå en kumulativ, månedlig dosis i størrelsesordenen 0,4-0,8 g/kg (2,4-4,8 ml/kg). Det kan være nødvendigt at injicere hver enkeltdosis forskellige steder på kroppen.

Dalniveauerne bør måles og vurderes i forbindelse med forekomst af infektion. For at reducere infektionshastigheden kan det være nødvendigt at øge dosis og tilstræbe højere dalniveauer.

*Substitutionsterapi ved sekundære immundefektsyndromer (som defineret i pkt. 4.1.)*

Den anbefalede dosis administreret i gentagne intervaller (ca. én gang ugentligt) har til formål at opnå en kumulativ månedlig dosis i størrelsesordenen 0,2-0,4 g/kg (1,2-2,4 ml/kg). Det kan være nødvendigt at injicere hver enkeltdosis forskellige steder på kroppen.

Dalniveauerne af IgG bør måles og vurderes sammen med forekomsten af infektion. Dosis bør justeres efter behov for at opnå optimal beskyttelse mod infektioner. Det kan være nødvendigt at øge dosis hos patienter med vedvarende infektion. En dosisreduktion kan overvejes, når patienten forbliver fri for infektioner.

*Pædiatrisk population*

Doseringen til børn og unge (0-18 år) er ikke forskellig fra den til voksne, da doseringen for hver indikation er fastlagt ud fra legemsvægt og justeret i henhold til det kliniske resultat af indikationerne for substitutionsterapi.

*Ældre*

Da dosis er fastlagt udfra legemsvægt og justeres i henhold til det kliniske resultat af ovennævnte lidelser, betragtes dosis i den ældre population ikke som forskellig fra dosis hos patienter i alderen 18 til 65 år. I de kliniske forsøg blev Cutaquig undersøgt hos 17 patienter over 65 år. Ingen specifikke dosiskriterier var nødvendige for at opnå de ønskede serum-IgG-niveauer.

Administration

Kun til subkutan anvendelse.

Subkutan infusion til hjemmebehandling skal initieres og monitoreres af en læge med erfaring i vejledning af patienter til hjemmebehandling. Patienten og/eller omsorgspersonen skal instrueres i anvendelse af infusionsudstyret, infusionsteknikkerne, aseptisk håndtering, føring af en behandlingsdagbog samt i at genkende alvorlige bivirkninger og træffe de rette foranstaltninger i tilfælde af sådanne bivirkninger.

Cutaquig kan injiceres på steder som abdomen, lår, overarm og lateralt på hofte.

Infusionshastighed

Justering af infusionshastighed og infusionsvolumen pr. injektionssted baseres på patientens tolerance.

Det anbefales at anvende en initial administrationshastighed på 15 ml/time/sted for patienter, som er naive med hensyn til SCIg-behandling. For patienter, der allerede er i SCIg-behandling, og skifter til Cutaquig, anbefales det at bruge tidligere anvendte administrationshastigheder til de indledende infusioner. Ved efterfølgende infusioner, hvis infusionerne tolereres godt (se pkt. 4.4), kan infusionshastigheden gradvist øges med ca. 10 ml/time/sted hver 2.‑4. uge hos voksne (≥ 40 kg) og op til 10 ml/time/sted hver 4. uge for pædiatriske patienter (< 40 kg) (se pkt. 5.1).

Hvis patienten derefter tåler de indledende infusioner ved fuld dosis pr. sted og maksimal hastighed, kan en stigning i infusionshastigheden for efterfølgende infusioner overvejes, indtil der nås en maksimal flowhastighed på 67,5 ml/time/sted for voksne og 25 ml/time/sted for pædiatriske patienter (se pkt. 5.1).

Mere end én infusionsanordning kan anvendes samtidigt.

Infusionsvolumen pr. sted

Mængden af infunderet lægemiddel på hvert sted varierer. Hos spædbørn og børn kan infusionsstedet skiftes for hver 5-15 ml. Hos voksne kan doser over 30 ml deles efter patientens præference. Der er ingen begrænsning i antallet af infusionssteder. Der bør være en afstand på minimum 5 cm mellem infusionsstederne.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Cutaquig må ikke indgives intravaskulært.

Det må heller ikke indgives intramuskulært i tilfælde med alvorlig trombocytopeni og andre hæmostasesygdomme.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Det anbefales kraftigt at notere produktets navn og batchnummer hver gang Cutaquig administreres til en patient for at sikre sporbarheden mellem patienten og produktets batch.

Dette lægemiddel indeholder maksimalt 90 mg maltose pr. ml som hjælpestof. Interferensen af maltose med blodglucose-analyser kan medføre falsk forhøjede glucosemålinger, der kan føre til unødvendig administration af insulin resulterende i livstruende hypoglykæmi og død. Ligeledes kan tilfælde af egentlig hypoglykæmi forblive ubehandlede hvis det hypoglykæmiske stadie er maskeret af falsk forhøjede glucosemålinger (se pkt. 4.5). For akut nyresvigt, se nedenfor.

Cutaquig er kun til subkutan anvendelse. Hvis Cutaquig ved et uheld indgives i et blodkar, kan patienten udvikle en shocktilstand.

Den anbefalede infusionshastighed angivet under pkt. 4.2 skal nøje overholdes. Patienter skal monitoreres tæt og observeres omhyggeligt for ethvert symptom gennem hele infusionsperioden.

Visse bivirkninger kan forekomme hyppigere hos patienter som får humant normalt immunglobulin for første gang eller i sjældne tilfælde, når humant normalt immunglobulin­produktet skiftes, eller hvis der har været et langt interval siden den foregående infusion.

Potentielle komplikationer kan ofte undgås ved, at:

* lægemidlet i starten injiceres langsomt (se pkt. 4.2)
* sikre, at patienter omhyggeligt monitoreres for ethvert symptom i hele infusionsperioden. Især patienter der ikke tidligere er behandlet med normalt immunglobulin, patienter der er skiftet fra et alternativt immunglobulinprodukt eller når der er gået lang tid siden den foregående infusion, bør der monitoreres under den første infusion og i den første time efter den første infusion for at detektere potentielle bivirkninger.

Alle andre patienter bør observeres i mindst 20 minutter efter administration.

I tilfælde af bivirkninger skal enten infusionshastigheden nedsættes eller infusionen standses. Mistanke om allergiske eller anafylaktiske reaktioner kræver at injektionen afbrydes omgående. Den påkrævede behandling afhænger af bivirkningens art og sværhedsgrad.

I tilfælde af shock skal medicinsk standardbehandling af shock iværksættes.

Overfølsomhed

Ægte allergiske reaktioner er sjældne. De kan især forekomme hos patienter med anti-IgA-antistoffer, som skal behandles med særlig forsigtighed. Patienter med anti-IgA-antistoffer, hvor behandling med subkutane IgG-præparater er den eneste mulighed, må kun behandles med Cutaquig under tæt medicinsk supervision.

Humant normalt immunglobulin kan i sjældne tilfælde forårsage blodtryksfald med anafylaktisk reaktion til følge selv hos patienter, som tidligere har tålt behandling med humant normalt immunglobulin.

Tromboemboli

Arterielle og venøse tromboemboliske hændelser herunder myokardieinfarkt, slagtilfælde, dyb venetrombose og lungeemboli er blevet forbundet med brugen af immunglobuliner. Patienter skal være tilstrækkeligt hydreret før anvendelse af immunglobuliner. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med eksisterende risikofaktorer for trombotiske hændelser (såsom høj alder, hypertension, diabetes mellitus og forudgående vaskulær sygdom eller trombotiske hændelser, patienter med erhvervede eller nedarvede trombofile lidelser, patienter med langvarig immobilisering, patienter med alvorlig hypovolæmi og patienter med sygdomme, der øger blodviskositeten).

Patienterne skal informeres om de første symptomer på tromboemboliske hændelser, herunder stakåndethed, smerter eller hævelse i en ekstremitet, fokal neurologisk deficit samt brystsmerter og skal informeres om øjeblikkeligt at kontakte lægen, når symptomerne opstår.

Aseptisk meningitissyndrom (AMS)

Der er blevet indberettet forekomst af aseptisk meningitissyndrom i forbindelse med subkutan immunglobulinbehandling. Symptomerne begynder normalt inden for adskillige timer til 2 dage efter behandlingen. Seponering af immunglobulinbehandling kan resultere i remission af AMS i løbet af flere dage uden følgevirkninger.

Patienter skal informeres om de første symptomer, som indbefatter alvorlig hovedpine, nakkestivhed, døsighed, feber, lysskyhed, kvalme og opkastning.

Nedsat nyrefunktion/nyresvigt

Der er blevet indberettet alvorlige nyrebivirkninger hos patienter der modtager immunglobulinbehandling, især for produkter der indeholder saccharose (Cutaquig indeholder ikke saccharose). Bivirkningerne omfatter akut nyresvigt, akut tubulær nekrose, proksimal tubulær nefropati og osmotisk nefrose. Faktorer der øger risikoen for nyrekomplikationer omfatter, men er ikke begrænset til, allerede eksisterende nyreinsufficiens, diabetes mellitus, hypovolæmi, samtidig behandling med nefrotoksiske lægemidler, en alder på over 65, sepsis, hyperviskositet og paraproteinæmi.

Hæmolyse

IgG-pæparater kan indeholde blodtype-antistoffer, som kan optræde som hæmolysiner og inducere in vivo coating af røde blodlegemer med immunglobulin, hvilket fører til en positiv direkte antiglobulin (Coombs) test og kan i sjældne tilfælde forårsage hæmolyse.

Modtagere af immunglobulinpræparater skal monitoreres for kliniske tegn og symptomer på hæmolyse.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder 33,1 mg natrium pr. hætteglas med 48 ml og 13,8 mg pr. hætteglas med 20 ml, svarende til hhv. 1,7 % og 0,7 % af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Interferens med serologisk screening

Efter injektion af immunglobulin kan den forbigående stigning af de forskellige passivt overførte antistoffer i patientens blod resultere i vildledende, positive resultater i serologisk screening.

Passiv overførsel af antistoffer til erythrocyt-antigener, f.eks. A, B, D, kan interferere med nogle serologiske screeninger for antistoffer over for røde blodlegemer, f.eks. den direkte antiglobulintest (DAT, direkte Coombs’ test).

Overførsel af smitstoffer

Standardforholdsregler for at undgå infektioner som følge af brugen af lægemidler fremstillet af humant blod eller plasma består i udvælgelse af donorer, screening af enkeltdonationer og plasmapools for specifikke infektionsmarkører samt effektive fremstillingstrin til inaktivering/fjernelse af vira. På trods af dette kan overførsel af smitstoffer ikke fuldstændig udelukkes, ved indgift af lægemidler, fremstillet ud fra humant blod eller plasma. Dette gælder ligeledes ukendte eller emergente vira og andre patogener.

Forholdsreglerne er vurderet effektive for indkapslede vira som human immundefekt-virus (HIV), hepatitis B-virus (HBV) og hepatitis C-virus (HCV).

Forholdsreglerne kan være af begrænset værdi mod ikke-indkapslede vira som HAV og parvovirus B19.

Der er betryggende klinisk erfaring, der taler for, at hepatitis A og parvovirus B19 ikke overføres med immunglobuliner, og det antages også, at antistofindholdet udgør et vigtigt bidrag til den virale sikkerhed.

Pædiatrisk population

De angivne advarsler og forholdsregler gælder for både voksne og børn.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Levende svækkede virusvacciner

Administration af immunglobulin kan for en periode på mindst 6 uger og op til 3 måneder svække virkningen af levende svækkede virusvacciner mod f.eks. mæslinger, røde hunde, fåresyge og skoldkopper. Efter indgift af dette produkt skal der gå mindst 3 måneder før vaccination med levende svækkede virusvacciner. Ved mæslinger kan svækkelsen vare i op til et år. Patienter, der får vaccine mod mæslinger, bør derfor have undersøgt deres antistofstatus.

Måling af blodglucose

Cutaquig indeholder maltose, hvilket kan mistolkes som glucose i visse typer testmetoder af blodglucose. Grundet risiko for falsk forhøjede glucosemålinger, bør der kun anvendes testmetoder, som er specifikke for glucose, til at måle eller monitorere blodglucoseniveauet hos patienter med diabetes.

Pædiatrisk population

De angivne interaktioner gælder for både voksne og børn.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Sikkerheden af dette lægemiddel, ved anvendelse under graviditet er ikke dokumenteret i kontrollerede kliniske forsøg, og bør derfor gives med forsigtighed til gravide og ammende. Det er påvist, at immunglobulinpræparater krydser placenta og i stigende grad i tredje trimester. Klinisk erfaring med immunglobuliner viser, at der ikke kan forventes skadelig virkning på graviditetsforløbet eller på fostret og det nyfødte barn.

Amning

Immunglobuliner udskilles i modermælken og kan bidrage til at beskytte den nyfødte mod patogener, der trænger ind via slimhinderne.

Fertilitet

Klinisk erfaring med immunglobuliner antyder, at der ikke kan forventes skadelige virkninger på fertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner kan blive påvirket af visse bivirkninger, der er forbundet med Cutaquig. Patienter, der oplever bivirkninger under behandlingen, bør afvente at disse forsvinder, før der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Bivirkninger, såsom kulderystelser, hovedpine, svimmelhed, feber, opkastning, allergiske reaktioner, kvalme, arthralgi, lavt blodtryk og moderate lændesmerter, kan lejlighedsvis forekomme.

Humane normale immunglobuliner kan i sjældne tilfælde medføre et pludseligt fald i blodtrykket og i enkelte tilfælde anafylaktisk shock, selv når patienten ikke har udvist overfølsomhed i forbindelse med tidligere administration.

Lokale reaktioner på infusionsstederne: hævelse, ømhed, rødme, hårdhed, lokal varmefølelse, kløe, blå mærker og udslæt kan forekomme hyppigt. Frekvensen af disse reaktioner falder normalt ved vedvarende behandling.

For sikkerhedsinformation om smitstoffer, se pkt. 4.4.

Tabel over bivirkninger

De kliniske sikkerhedsdata for Cutaquig hos forsøgspersoner med PID er baseret på et åbent prospektivt enkelt-armet fase III multicenter-studie (n=75, 4 462 infusioner), et prospektivt, åbent enkelt-armet fase III-multicenter-forlængelsesstudie (n=27, 2 777 infusioner) og et åbent, tre-armet fase III-multicenterstudie (n=64, 1 338 infusioner).

Nedenstående tabel er i overensstemmelse med MedDRA’s systemorganklassifikation (SOC og foretrukken terminologi).

Hyppigheder pr. patient er vurderet i henhold til følgende konvention: meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet i rækkefølge efter aftagende alvorlighed.

Hyppigheden af bivirkninger per forsøgsperson og per infusion i de kliniske studier med Cutaquig:

| **MedDRA systemorganklasse (SOC)** | **Bivirkning** | **Hyppighed/infusion** | **Hyppighed/ forsøgsperson** |
| --- | --- | --- | --- |
| Nervesystemet | HovedpineSvimmelhed | Ikke almindeligSjælden | AlmindeligIkke almindelig |
| Mave-tarm-kanalen | KvalmeAbdominal distensionAbdominalsmerterOpkastningOpkastningsfornemmelser | Ikke almindeligSjældenSjældenSjældenSjælden | AlmindeligAlmindeligAlmindeligAlmindeligIkke almindelig |
| Lever og galdeveje | Hypertransaminasæmi | Sjælden | Ikke almindelig |
| Hud og subkutane væv | UdslætHudreaktion | SjældenSjælden | Ikke almindeligIkke almindelig |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | MyalgiArtralgi | SjældenSjælden | AlmindeligIkke almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  | Reaktion på administrationsstedetPyreksiKuldegysningerTræthedSmerter i brystkassenInfluenzalignende sygdomUtilpashedSmerter | Meget almindeligSjældenSjældenIkke almindeligSjældenSjældenSjældenSjælden | Meget almindeligAlmindeligAlmindeligAlmindeligIkke almindeligIkke almindeligIkke almindeligIkke almindelig |
| Undersøgelser | Tilstedeværelse af frit hæmoglobinPositiv Coombs testNedsat haptoglobinForhøjet hæmoglobinForhøjet blodkreatinin | SjældenSjældenSjældenSjældenSjælden | AlmindeligIkke almindeligIkke almindeligIkke almindeligIkke almindelig |

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret under brug af Cutaquig efter godkendelse. Eftersom disse bivirkninger er blevet rapporteret frivilligt i en population af usikker størrelse, er det ikke altid muligt at estimere en pålidelig hyppighed eller etablere en årsagssammenhæng med lægemiddeleksponering.

Denne liste omfatter ikke reaktioner, der allerede er blevet indberettet i kliniske studier med Cutaquig:

|  |  |
| --- | --- |
| **MedDRA systemorganklasse (SOC)** | **Bivirkning** |
| Immunsystemet | Overfølsomhed (f.eks. erytem, urticaria) |
| Vaskulære sygdomme | Tromboembolisme, trombose (f.eks. dyb venetrombose, cerebrovaskulært anfald), hypertension |
| Hud og subkutane væv | Kløe |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Rygsmerter |

Følgende yderligere bivirkninger er blevet rapporteret under brug af produkter med subkutant immunglobulin efter godkendelse: ansigtsødem, tremor, bleghed, bronkospasme, dyspnø, hoste, diarré, rødmen, varmefølelse, kuldefølelse, asteni, smerter på injektionsstedet, sammensnævring i halsen, aseptisk meningitis.

Pædiatrisk population

Bivirkningers hyppighed, art og sværhedsgrad hos børn forventes at være det samme som hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Følgerne af overdosering kendes ikke.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsera og immunglobuliner: immunglobuliner, normal human til extravasc. brug. ATC-kode: J06BA01.

Humant normalt immunglobulin indeholder hovedsageligt af immunglobulin G (IgG) med et bredt spektrum af antistoffer mod infektiøse stoffer.

Humant normalt immunglobulin indeholder IgG antistoffer, som findes i normal­befolkningen. Det er normalt fremstillet ud fra plasmapools fra ikke mindre end 1000 donorer. Det har en fordeling af immunglobulin G-subklasser, der er tilnærmelsesvist proportional med fordelingen i det oprindelige humane plasma. Passende doser af dette lægemiddel kan normalisere abnormt lave immunglobulin G-niveauer.

I et klinisk studie blev i alt 75 (37 voksne, 12 små børn [≥ 2 og < 6], 14 ældre børn [≥ 6 og < 12], 12 unge [≥ 12 og < 17]) forsøgspersoner med primære immundefektsyndromer behandlet med Cutaquig i op til 64 uger.

Den gennemsnitlige indgivne dosis hver uge pr. patient var 0,187 g/kg hos voksne patienter, 0,150 g/kg hos små børn, 0,164 g/kg hos større børn og 0,170 g/kg hos unge. Forsøgspersonerne fik i alt 4462 ugentlige infusioner af Cutaquig.

Der blev ikke rapporteret om alvorlige bakterielle infektioner, hverken under *wash-in/wash-out*-perioder eller under virkningsperioden hos forsøgspersoner, der fik Cutaquig i det kliniske studie.

Cutaquig blev undersøgt hos 38 pædiatriske patienter (26 børn [mellem 2 og < 12 år] og 12 unge [mellem 12 og < 16 år]) med primær immundefektsygdom. Ingen pædiatrispecifikke dosiskriterier var nødvendige for at opnå de ønskede serum-IgG-niveauer.

Forlængelsesstudiet var et prospektivt, åbent fase III-multicenterstudie med en enkelt arm for sikkerhedsopfølgning, hvor der indgik 27 forsøgspersoner (17 voksne, 2 små børn [≥ 2 og < 6], 4 ældre børn [≥ 6 og < 12], 4 unge [≥ 12 og < 17]) med primær immundefekt. Enogtyve forsøgspersoner blev indledningsvist behandlet i det pivotale studie, og 6 forsøgspersoner var nye inklusioner. Forsøgspersonerne blev observeret over en periode på op til 4,5 år for forsøgspersoner, der tidligere var inkluderet i det pivotale studie, og 12 måneder for *de novo*-forsøgspersoner. Forsøgspersonerne fik Cutaquig i henhold til en ugentlig (25 forsøgspersoner) eller en ”hver anden uge” tidsplan (2 forsøgspersoner). Den gennemsnitlige faktiske dosis af Cutaquig infunderet pr. patient var 0,127 g/kg til små børn, 0,210 g/kg til ældre børn, 0,160 g/kg til unge patienter og 0,166 g/kg til voksne patienter. Forsøgspersonerne fik en samlet dosis på 2 777 infusioner (2 740 ugentligt og 37 hver anden uge). Der blev rapporteret én SBI (alvorlig bakteriel infektion) af infektionstypen bakteriæmi/sepsis.

For at overvåge sikkerheden, tolerabiliteten og virkningen af Cutaquig inkluderede et prospektivt, åbent, fase III-multicenterstudie med tre arme 64 PID-forsøgspersoner (59 voksne, 1 lille barn [≥ 2 og < 6], 2 ældre børn [≥ 6 og < 12], 2 unge [≥ 12 og < 17]) i alderen 5 til 74 år.

Efter at have afsluttet den 4-ugers stabiliseringsperiode, indgik forsøgspersonerne i behandlingsperioden med en opfølgning på 24 uger og de blev inddelt i en af de 3 kohorter:

* Kohorte 1 vurderede øget volumen pr. sted med op til maksimalt 100 ml/sted.
* Kohorte 2 vurderede øget flowhastighed af infusionen pr. sted op til maksimalt 100 ml/time/sted eller den maksimale flowhastighed, der kan opnås med pumpen.
* Kohorte 3 vurderede Cutaquig i planen med dosering hver anden uge, svarende til to gange patientens legemsvægtafhængige (mg/kg) ugentlige dosis.

Det co-primære endepunkt var at sammenligne de totale dalniveauer af IgG fra ugentlige infusioner med infusioner hver anden uge og at vurdere sikkerheden og tolerabiliteten af øgede infusionsvoluminer og øgede infusionshastigheder på hvert infusionssted og med dosering hver anden uge.

Samlet fik forsøgspersonerne i alt 1 338 infusioner (386 i kohorte 1, 396 i kohorte 2, 556 i kohorte 3). I kohorte 1 (n=15 voksne) var det gennemsnitlige maksimale realiserede volumen pr. sted 69,4 ml/sted med et maksimalt volumen på 108 ml/sted. En tredjedel af forsøgspersonerne (5/15; 33,3 %) opnåede ≥ 90 % af det tilladte maksimale volumen på 100 ml/sted, en yderligere tredjedel opnåede fra 50 % til < 90 % af det tilladte maksimum, og en tredjedel opnåede < 50 % af det tilladte maksimum. Den mediane maksimale realiserede flowhastighed pr. forsøgsperson var 56,9 ml/time, i intervallet fra 34,0 ml/time til 94,7 ml/time.

I kohorte 2 (n=15; 13 voksne, 1 ældre barn [≥ 6 og < 12], 1 ung [≥ 12 og < 17]) var den gennemsnitlige maksimale realiserede flowhastighed pr. sted 42,1 ml/time/sted med en maksimal flowhastighed på 67,5 ml/time/sted. 73,3 % opnåede en maksimal flowhastighed pr. sted på < 50 % af det tilladte maksimum på 100 ml/time/sted, og de resterende 26,7 % opnåede fra 50 % til 75 % af det tilladte maksimum. Den mediane maksimale realiserede flowhastighed pr. forsøgsperson var 135,0 ml/time, i intervallet fra 51,4 ml/time til 192,0 ml/time.

I kohorte 3 (n=34; 31 voksne, 1 lille barn [≥ 2 og < 6], 1 ældre barn [≥ 6 og < 12], 1 ung [≥ 12 og < 17]) sås et fald i gennemsnitlige (SD) totale dalniveauer af IgG ved dosering hver anden uge (9,927 [2,0146] g/l) sammenlignet med ugentlig dosering (10,364 [1,9632] g/l) (p=0,0017; 1-sidet 97,5 % lavere konfidensgrænse [LCL]=-0,799). Den mediane maksimale realiserede flowhastighed pr. forsøgsperson var 93,5 ml/time, i intervallet fra 24,3 ml/time til 145,9 ml/time.

Den gennemsnitlige faktiske dosis af Cutaquig administreret i henhold til legemsvægt var henholdsvis 0,143 g/kg i kohorte 1, 0,157 g/kg i kohorte 2 og 0,256 g/kg i kohorte 3.

Der blev ikke rapporteret SBI'er i løbet af studiet, og den samlede SBI var 0,00 pr. personår (98 % CI øvre grænse [alternativ metode]=0,135 [0,614 i kohorte 1, 0,602 i kohorte 2 og 0,244 i kohorte 3]).

Pædiatrisk population

Der sås ikke forskel i de farmakodynamiske egenskaber mellem voksne og pædiatriske patienter.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

I et klinsk fase III-studie blev der udført et farmakokinetisk (PK) substudie i 37 PID-patienter. Der blev indsamlet blodprøver til dette studie forud for skiftet til Cutaquig (IVIg-profil: PKIV), efter den 11. infusion med Cutaquig (første SC-profil: PKSC1) og efter den 28. infusion med Cutaquig (anden SC-profil: PKSC2). Formålet med PK-substudiet var at sammenligne AUC’er efter intravenøs- eller subkutan administration ved hjælp af en dosiskorrektionsfaktor (DCF) på 1,5. Ved hjælp af en populations PK-model blev PK-parameteret estimeret, og der blev foretaget simuleringer.

Absorption og fordeling

Efter subkutan indgivelse af Cutaquig opnås der maksimale serumniveauer efter ca. 2 dage.

Som følge af gradvis absorption resulterer SCIg-administration i fladere profiler og lavere variationer ved steady state sammenlignet med IVIg-behandling: Gennemsnitlig Cmax var lavere efter SCIg (13,2±3,4 g/l og 13,5±3,7 g/l for henholdsvis PKSC1 og PKSC2) sammenlignet med det endelige infusionsniveau efter IVIg-behandling (18,0±4,5 g/l). Tilsvarende var gennemsnitlige dalniveauer for serum IgG og IgG-subklasse højere efter SC-behandling (11,5 og 11,7 g/l for henholdsvis PKSC1 og PKSC2. Det totale interval fra 6,5 til 18,9 g/l sammenlignet med niveauet ved slutningen af IVIg-perioden (10,1 g/l; interval: 6,5 - 14,3 g/l).

SC-biotilgængelighed blev beregnet til 75% svarende til en dosiskorrektionsfaktor på 1,3 til opnåelse af samme AUC-eksponering efter kropsvægtbaseret SCIg sammenlignet med IVIg-behandling.

Den PK-baserede modellering og simulering udført på data fra det kliniske studie med ugentlig dosering af Cutaquig indikerer, at dosering justeret efter kropsvægt uden en DCF til den lavere SC-biotilgængelighed er tilstrækkelig til at opretholde den systemiske eksponering af IgG inden for det terapeutiske område for dosisintervaller op til en uge, herunder administrationer hyppigere end én gang ugentligt (f.eks. dagligt).

Længere dosisintervaller (særligt ved lavere IgG-baseline-niveauer) øger risikoen for at komme under IgG-dalniveauer på 5 g/l.

Eksempel: Ved antaget IgG- baseline-niveau på 4,0 g/l og en dosiskonverteringsfaktor på 1,0 fra *IVIg-*behandling til SCIg-behandling, blev den brøkdel af patienter, der kom under et IgG-dalniveau på 5 g/l beregnet til at stige til 4 % ved et dosisinterval på 2 uger sammenlignet med 1,4 % ved et dosisinterval ≤ én gang ugentligt.

Elimination

IgG og IgG-komplekser nedbrydes i cellerne i det retikuloendoteliale system Median halveringstid for IgG efter Cutaquig-administration til PID-patienter blev vurderet til ~16 dage [9,2-36,3] dage som beregnet i PK-modellen ud fra antagelsen om en endogen produktion af IgG på nul.

Pædiatrisk population

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i de farmakokinetiske parametre mellem voksne og pædiatriske patienter i PID-studiet.

Den farmakokinetik-baserede modellering og simulering udført på data fra det kliniske studie med ugentlig dosering af Cutaquig indikerer, at dosering justeret efter kropsvægt er tilstrækkelig til at opretholde den systemiske eksponering af IgG inden for det terapeutiske vindue, uanset alder.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Immunglobuliner er normale bestanddele af humant plasma. De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og lokal tolerance. Da klinisk erfaring ikke viser evidens for immunglobuliners karcinogene eller mutagene potentiale, er der ikke udført eksperimentelle studier hos heterogene arter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Maltose

Polysorbat 80

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter åbning af et hætteglas skal opløsningen anvendes med det samme.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 ºC – 8 ºC).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Inden for produktets holdbarhed kan det opbevares ved stuetemperatur (må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C) i op til 9 måneder uden at blive nedkølet igen. Hvis produktet ikke er brugt inden 9 måneder, skal det kasseres.

For opbevaringsforhold efter første anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

6, 10, 12, 20, 24 eller 48 ml opløsning i et hætteglas (type I-glas) med en bromobutyl­gummiprop.

Pakningsstørrelser: 1, 10 eller 20 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Lægemidlet bør opnå stuetemperatur eller legemstemperatur før anvendelse.

Produktet skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før administration.

Uklare opløsninger eller opløsninger med bundfald må ikke anvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Octapharma AB

Lars Forssells gata 23

112 75 Stockholm

Sverige

**Repræsentant**

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.h

Oberlaaer Strasse 235

1100 Wien

Østrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

59867

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. marts 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

2. januar 2024