

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CUTAQUIG 165 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Normaal humaan immunoglobuline (s.c. Ig)

Eén ml bevat:

Normaal humaan immunoglobuline.....165 mg
(zuiverheid van minstens 95% IgG)

Elke injectieflacon van 6 ml bevat: 1 g normaal humaan immunoglobuline.

Elke injectieflacon van 10 ml bevat: 1,65 g normaal humaan immunoglobuline.

Elke injectieflacon van 12 ml bevat: 2 g normaal humaan immunoglobuline.

Elke injectieflacon van 20 ml bevat: 3,3 g normaal humaan immunoglobuline.

Elke injectieflacon van 24 ml bevat: 4 g normaal humaan immunoglobuline.

Elke injectieflacon van 48 ml bevat: 8 g normaal humaan immunoglobuline.

Verdeling van de IgG-subklassen (waarden bij benadering):

IgG₁ 71%

IgG₂ 25%

IgG₃ 3%

IgG₄..... 2%

Het maximale IgA-gehalte is 300 microgram/ml.

Geproduceerd uit het plasma van menselijke donoren.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 33,1 mg natrium per injectieflacon van 48 ml en 13,8 mg per injectieflacon van 20 ml, zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Het vloeibare preparaat is helder en kleurloos.

Tijdens bewaring kan de vloeistof enigszins gaan opaliseren en lichtgeel worden.

De osmolaliteit van het vloeibare preparaat is 310 tot 380 mosmol/kg.

De pH van de oplossing is 5-5,5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vervangingstherapie bij volwassenen, kinderen en adolescenten (0-18 jaar) bij

- Primaire immunodeficiëntiesyndromen (PID-syndromen) met verminderde antilichaamproductie (zie rubriek 4.4).
- Secundaire immunodeficiënties (SID) bij patiënten die lijden aan ernstige of recidiverende infecties, ineffectieve antimicrobiële behandeling en ofwel bewezen specifiek antilichaamfalen (PSAF)* of een serum IgG-concentratie van <4 g/l.

*PSAF = falen om ten minste een verdubbeling te bereiken van de IgG antilichaamtiter voor pneumokokkenpolysaccharide en polypeptideantigen vaccins

4.2 Dosering en wijze van toediening

Vervangingstherapie dient te worden opgestart en gemonitord onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van immunodeficiëntie.

Dosering

De dosis en het doseringsschema zijn afhankelijk van de indicatie.

Vervangingstherapie

Het geneesmiddel moet via de subcutane toedieningsweg worden toegediend.

Bij vervangingstherapie moet de dosis mogelijk individueel worden aangepast voor elke patiënt, afhankelijk van de farmacokinetische en klinische respons. Cutaquig kan regelmatig worden toegediend, variërend van dagelijks tot om de andere week. De volgende doseringsschema's worden als richtlijn gegeven.

Vervangingstherapie bij primaire insufficiëntiesyndromen (zoals gedefinieerd in rubriek 4.1)

Bij het doseringsschema moet een dalconcentratie van IgG (gemeten vóór de volgende infusie) van ten minste 5 tot 6 g/l worden bereikt en moet worden getracht binnen het referentie-interval van serum-IgG voor de leeftijd te blijven. Een oplaaddosis van ten minste 0,2 tot 0,5 g/kg (1,2 tot 3,0 ml/kg) lichaamsgewicht kan nodig zijn. Deze moet mogelijk over meerdere dagen worden verdeeld, met een maximale dagelijkse dosis van 0,1 tot 0,15 g/kg.

Nadat de IgG-concentratie van de plateaufase is bereikt, worden onderhoudsdoses toegediend met herhaalde tussenpozen om een cumulatieve maandelijkse dosis in de orde van grootte van 0,4-0,8 g/kg (2,4 tot 4,8 ml/kg) te bereiken. Elke afzonderlijke dosis moet mogelijk op verschillende anatomische locaties worden geïnjecteerd.

Dalconcentraties moeten worden gemeten en beoordeeld in samenhang met de incidentie van infecties. Om de infectiegraad te verlagen, kan het nodig zijn de dosis te verhogen en een hogere dalconcentratie na te streven.

Vervangingstherapie bij secundaire immunodeficiënties (zoals vastgelegd in rubriek 4.1)

De aanbevolen dosis die met herhaalde tussenpozen (ongeveer één keer per week) wordt toegediend, is om een cumulatieve maandelijkse dosering van 0,2-0,4 g/kg (1,2-2,4 ml/kg) te bereiken. Elke afzonderlijke dosis moet mogelijk op verschillende anatomische locaties worden geïnjecteerd.

IgG dalconcentraties moeten worden gemeten en beoordeeld in samenhang met de incidentie van infecties. De dosis dient zoals nodig te worden aangepast om een optimale bescherming tegen infecties te bereiken: een verhoging kan noodzakelijk zijn bij patiënten met persisterende infecties; een dosisverlaging kan worden overwogen wanneer de patiënt vrij van infecties blijft.

Pediatrische patiënten

De dosering bij kinderen en adolescenten (0-18 jaar) verschilt niet van die bij volwassenen, aangezien de dosering voor elke indicatie wordt gegeven op basis van het lichaamsgewicht en aangepast aan het klinische resultaat bij indicaties voor vervangingstherapie.

Oudere populatie

Aangezien de dosis wordt gegeven op basis van het lichaamsgewicht en aangepast aan de klinische uitkomst bij de bovengenoemde aandoeningen, wordt ervan uitgegaan dat de dosis voor ouderen niet verschilt van die voor personen van 18 tot 65 jaar oud. In de klinische studies werd Cutaquig geëvalueerd bij 17 patiënten ouder dan 65 jaar. Er waren geen specifieke dosisvereisten nodig om de gewenste serum-IgG-concentratie te bereiken.

Wijze van toediening

Alleen voor subcutaan gebruik.

Subcutane infusie voor thuisbehandeling moet worden opgestart en gemonitord door een zorgverlener die ervaring heeft met het begeleiden van patiënten voor thuisbehandeling. De patiënt en/of een verzorger moet(en) worden geïnstrueerd over het gebruik van het infusie-apparaat, de infusietechnieken, de aseptische werkmethode, het bijhouden van een behandelingsdagboek, de herkenning van ernstige bijwerkingen en maatregelen die moeten worden genomen in het geval van ernstige bijwerkingen.

Cutaquig kan worden geïnjecteerd op plaatsen zoals de buik, dij, bovenarm en laterale heup.

Infusiesnelheid

Aanpassing van de infusiesnelheid en het infusievolume per infusielocatie is gebaseerd op de mate waarin de proefpersoon de infusie verdraagt.

Het wordt aanbevolen een initiële toedieningssnelheid van 15 ml/u/infusielocatie te gebruiken voor patiënten die niet eerder zijn behandeld met SCIG. Voor patiënten die al wel worden behandeld met SCIG en overstappen op Cutaquig wordt aanbevolen om voor de initiële infusies de eerder gebruikte toedieningssnelheid te gebruiken. Indien goed verdragen (zie rubriek 4.4), kan voor daaropvolgende infusies de infusiesnelheid geleidelijk worden verhoogd, bij volwassenen (≥ 40 kg) om de 2-4 weken met ongeveer 10 ml/u/infusielocatie en voor kinderen (< 40 kg) om de 4 weken met maximaal 10 ml/u/infusielocatie (zie rubriek 5.1).

Als de patiënt de initiële infusies bij de volledige dosis per infusielocatie en maximale infusiesnelheid goed verdraagt, kan daarna voor daaropvolgende infusies een verhoging van de infusiesnelheid worden overwogen totdat een maximale stroomsnelheid van 67,5 ml/u/infusielocatie voor volwassenen en 25 ml/u/infusielocatie voor kinderen is bereikt (zie rubriek 5.1).

Er kan meer dan één infusie-apparaat tegelijkertijd worden gebruikt.

Infusievolume per locatie

De hoeveelheid product die wordt geïnfundeed op een bepaalde locatie varieert. Bij zuigelingen en kinderen kan de infusielocatie om de 5-15 ml worden gewijzigd. Bij volwassenen kunnen doses van meer dan 30 ml worden verdeeld volgens de voorkeur van de patiënt. Er staat geen limiet op het aantal infusielocaties. Infusielocaties moeten minstens 5 cm uit elkaar liggen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubriek 4.4).

Cutaquig mag niet intravasculair worden toegediend.

Het mag ook niet intramusculair worden toegediend in het geval van ernstige trombocytopenie en bij andere hemostasestoornissen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het wordt ten zeerste aanbevolen om telkens wanneer Cutaquig aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het partijnummer van het product te noteren om het verband tussen de patiënt en de partij van het product in stand te houden.

Dit geneesmiddel bevat maximaal 90 mg maltose per ml als hulpstof. De interferentie van maltose in bloedglucosetesten kan resulteren in foutief verhoogde glucosemetingen en bijgevolg in de onjuiste toediening van insuline, wat tot levensbedreigende hypoglycemie en overlijden kan leiden. Ook kunnen gevallen van echte hypoglykemie onbehandeld blijven als de hypoglykemische toestand door foutief verhoogde glucosemetingen wordt gemaskeerd (zie rubriek 4.5). Voor acuut nierfalen, zie hieronder.

Cutaquig is uitsluitend voor subcutaan gebruik. Als Cutaquig per ongeluk in een bloedvat wordt toegediend, kan zich bij patiënten een shock ontwikkelen.

De aanbevolen infusiesnelheid zoals vermeld in rubriek 4.2 moet nauwkeurig worden gevolgd. Patiënten moeten tijdens de infusieperiode zorgvuldig worden gecontroleerd en geobserveerd op symptomen.

Bepaalde bijwerkingen kunnen frequenter voorkomen bij patiënten die voor de eerste keer met normaal humaan immunoglobuline worden behandeld of, in zeldzame gevallen, wanneer er op een ander product van normaal humaan immunoglobuline wordt overgestapt of als er een lang interval is geweest sinds de vorige infusie.

Mogelijke complicaties kunnen vaak worden vermeden door:

- het product in het begin langzaam te injecteren (zie rubriek 4.2).
- ervoor te zorgen dat patiënten tijdens de infusieperiode zorgvuldig op eventuele symptomen worden gecontroleerd. In het bijzonder patiënten die voor het eerst met normaal humaan immunoglobuline worden behandeld, patiënten bij wie er wordt overgestapt op een alternatief immunoglobulineproduct of patiënten bij wie er een lang interval is geweest sinds de vorige infusie, moeten tijdens de eerste infusie en gedurende het eerste uur na de eerste infusie worden geobserveerd om mogelijke tekenen van bijwerkingen te detecteren.

Alle andere patiënten dienen na de toediening gedurende ten minste 20 minuten te worden geobserveerd.

In geval van een bijwerking moet ofwel de toedieningssnelheid worden verlaagd of de infusie worden gestopt. Bij vermoeden van een allergische of anafylactische reactie moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet. De vereiste behandeling hangt af van de aard en de ernst van de bijwerking. In geval van shock moet de standaard medische behandeling voor shock worden toegepast.

Overgevoeligheid

Echte allergische reacties komen zelden voor. Ze kunnen met name voorkomen bij patiënten met anti-IgA-antilichamen die met bijzonder voorzichtigheid moeten worden behandeld. Patiënten met anti-IgA-antilichamen, bij wie de behandeling met subcutane IgG-producten de enige overblijvende optie is, mogen alleen onder nauwlettend medisch toezicht met Cutaquig worden behandeld.

In zeldzame gevallen kan normaal humaan immunoglobuline een bloeddrukdaling met anafylactische reactie veroorzaken, ook bij patiënten die een eerdere behandeling met normaal humaan immunoglobuline goed hebben verdragen.

Tromboembolie

Arteriële en veneuze trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, diepe veneuze trombose en longembolie, zijn in verband gebracht met het gebruik van immunoglobulinen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn voorafgaand aan het gebruik van immunoglobulinen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met vooraf bestaande risicofactoren voor trombotische voorvallen (zoals gevorderde leeftijd, hypertensie, diabetes mellitus en een voorgeschiedenis van vaatziekten of trombotische episoden, patiënten met verworven of geërfde trombofiele stoornissen,

patiënten met langdurige perioden van immobilisatie, ernstig hypovolemische patiënten, patiënten met ziekten die de viscositeit van het bloed verhogen).

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de eerste symptomen van trombo-embolische voorvallen, waaronder kortademigheid, pijn en zwelling van een ledemaat, focale neurologische uitvalsverschijnselen en pijn op de borst, en ze moeten worden geadviseerd om bij het optreden van de symptomen onmiddellijk contact op te nemen met hun arts.

Aseptisch meningitisyndroom (AMS)

Aseptisch meningitisyndroom is gemeld in verband met subcutane behandeling met immunoglobulinen; de symptomen beginnen gewoonlijk binnen enkele uren tot 2 dagen na de behandeling. Stopzetting van de behandeling met immunoglobulinen kan binnen enkele dagen tot remissie van AMS leiden zonder restverschijnselen.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de eerste symptomen die ernstige hoofdpijn, nekstijfheid, sufheid, koorts, fotofobie, misselijkheid en braken omvatten.

Nierfunctiestoornis/nierfalen

Ernstige nierbijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met immunoglobuline, vooral bij producten die sucrose bevatten (Cutaquig bevat geen sucrose). Deze omvatten acuut nierfalen, acute tubulaire necrose, proximale tubulaire nefropathie en osmotische nefrose. Factoren die het risico op niercomplicaties verhogen, omvatten, maar zijn niet beperkt tot, vooraf bestaande nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, hypovolemie, gelijktijdig gebruikte nefrotoxische geneesmiddelen, leeftijd ouder dan 65, sepsis, hyperviscositeit en paraproteïnemie.

Hemolyse

IgG-producten kunnen bloedgroepantistoffen bevatten die kunnen werken als hemolysinen en in vivo coating van rode bloedcellen (RBC's) met immunoglobuline kunnen induceren, waardoor een positieve directe antiglobulinetest (Coombs-test) ontstaat, en in zeldzame gevallen, hemolyse kan veroorzaken.

Patiënten die immunoglobulineproducten toegediend krijgen, moeten worden gecontroleerd op klinische tekenen en symptomen van hemolyse.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat 33,1 mg natrium per injectieflacon van 48 ml en 13,8 mg per injectieflacon van 20 ml, wat overeenkomt met respectievelijk 1,7% en 0,7% van de door de WHO aanbevolen dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Interferentie met serologische testen

Na injectie van immunoglobuline kan de tijdelijke stijging van de verschillende passief overgedragen antilichamen in het bloed van de patiënt bij serologische tests tot misleidende positieve resultaten leiden.

Passieve overdracht van antilichamen tegen erythrocytenantigenen, bijv. A, B, D, kan interfereren met sommige serologische tests voor antilichamen op rode bloedcellen, bijvoorbeeld de directe antiglobulinetest (DAT, directe Coombs-test).

Overdraagbare biologische agentia

Standaardmaatregelen ter voorkoming van infecties die het gevolg zijn van het gebruik van geneesmiddelen die zijn bereid uit humaan bloed of plasma omvatten de selectie van donoren, de screening van individuele donaties en samengevoegd plasma op specifieke markers van infectie en de implementatie van doeltreffende productiestappen voor inactivering/verwijdering van virussen. Desondanks kan bij toediening van geneesmiddelen die zijn bereid uit humaan bloed of plasma, de mogelijkheid van overdracht van infectieuze biologische agentia niet volledig worden uitgesloten. Dit geldt ook voor onbekende of opkomende virussen en andere pathogenen.

De genomen maatregelen worden beschouwd als doeltreffend voor omhulde virussen, zoals het humaan immunodeficiëntievirus (hiv), het hepatitis B-virus (HBV) en het hepatitis C-virus (HCV).

De genomen maatregelen kunnen van beperkte waarde zijn bij niet-omhulde virussen zoals hepatitis A-virus (HAV) en parvovirus B19.

Het is een geruststellende klinische ervaring dat het hepatitis A of parvovirus B19 niet met immunoglobulinen wordt overgedragen en er wordt ook aangenomen dat het antilichaamgehalte een belangrijke bijdrage levert aan de virale veiligheid.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen zijn van toepassing op zowel volwassenen als kinderen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaccins op basis van verzwakte levende virussen

Toediening van immunoglobuline kan leiden tot een verminderde werkzaamheid van vaccins met een verzwakt levend virus, zoals mazelen, rode hond, bof en varicella, gedurende een periode van ten minste 6 weken en tot 3 maanden. Na toediening van dit geneesmiddel dient er 3 maanden te worden gewacht voordat er een vaccin met een verzwakt levend virus wordt toegediend. In het geval van mazelen kan deze verminderde werkzaamheid tot 1 jaar aanhouden.

Daarom moet bij patiënten die een mazelenvaccin krijgen, hun antilichaamstatus worden gecontroleerd.

Bepaling bloedglucose

Cutaquig bevat maltose dat door bepaalde soorten systemen voor bepaling van de bloedglucose foutief als glucose kan worden gemeten. Vanwege de mogelijkheid van foutief verhoogde glucosemetingen mogen alleen glucosespecifieke systemen voor bepaling van glucose worden gebruikt om bloedglucosewaarden bij diabetespatiënten te bepalen of te controleren.

Pediatrische patiënten

De vermelde interacties zijn zowel van toepassing op volwassenen als kinderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld in gecontroleerde klinische onderzoeken en daarom mag het alleen met voorzichtigheid worden toegediend aan zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven. Van immunoglobuline-producten is aangetoond dat ze de placenta passeren, in toenemende mate tijdens het derde trimester. Klinische ervaring met immunoglobulinen suggereert dat er geen schadelijke effecten op het verloop van de zwangerschap of op de foetus en de pasgeborene te verwachten zijn.

Borstvoeding

Immunoglobulinen worden uitgescheiden in de moedermelk en kunnen bijdragen aan de bescherming van de pasgeborene tegen ziekteverwekkers die via slijmvliezen het lichaam binnendringen.

Vruchtbaarheid

Klinische ervaring met immunoglobulinen suggereert dat er geen schadelijke effecten op de vruchtbaarheid te verwachten zijn.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen worden aangetast door enkele bijwerkingen die verband houden met Cutaquig. Patiënten die tijdens de behandeling bijwerkingen ervaren, moeten wachten totdat deze zijn verdwenen voordat ze gaan rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen zoals koude rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, artralgie, lage bloeddruk en matige lage rugpijn kunnen af en toe voorkomen.

In zeldzame gevallen kunnen normale humane immunoglobulinen een plotselinge daling van de bloeddruk veroorzaken en in geïsoleerde gevallen anafylactische shock, ook wanneer er bij de patiënt bij eerdere toediening geen overgevoeligheid is gezien.

Lokale reacties op infusielocaties: zwelling, pijn, roodheid, verharding, lokale warmte, jeuk, blauwe plekken en huiduitslag kunnen vaak voorkomen. De frequentie van deze reacties neemt normaliter af bij voortgezette behandeling.

Voor veiligheidsinformatie met betrekking tot overdraagbare biologische agentia, zie rubriek 4.4.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Klinische veiligheidsgegevens van Cutaquig bij proefpersonen met PID zijn gebaseerd op de op goedkeuring gerichte, open-label, eenarmige, prospectieve, multicenter fase III-studie (n=75; 4.462 infusies), de prospectieve, open-label, eenarmige, multicenter fase III-vervolgstudie (n=27; 2.777 infusies) en de open-label, driearmige, multicenter fase III-studie (n=64; 1.338 infusies).

De onderstaande tabel is gebaseerd op de systeem-/orgaanklassen volgens MedDRA (SOC en voorkeursterniveau).

De frequentie van de bijwerkingen per patiënt is geëvalueerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Frequentie van bijwerkingen (ADR's) per proefpersoon en per infusie in de klinische studies met Cutaquig:

Systeem-/orgaanklassen (SOC) volgens MedDRA	Bijwerking	Frequentie/infusie	Frequentie/proefpersoon
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Duizeligheid	Soms Zelden	Vaak Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid Abdominale distensie Buikpijn Braken Braakneiging	Soms Zelden Zelden Zelden Zelden	Vaak Vaak Vaak Vaak Soms
Lever- en galaandoeningen	Hypertransaminasemie	Zelden	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag Huidreactie	Zelden Zelden	Soms Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en bindweefsel- en	Myalgie Artralgie	Zelden Zelden	Vaak Soms
Algemene aandoeningen en	Reactie op de	Zeer vaak	Zeer vaak

Systeem-/orgaanklassen (SOC) volgens MedDRA	Bijwerking	Frequentie/infusie	Frequentie/proefpersonen
toedieningsplaatsstoornissen	toedieningsplaats Pyrexie Koude rillingen Vermoeidheid Borstongemak Griepachtige ziekte Malaise Pijn	Zelden Zelden Soms Zelden Zelden Zelden Zelden Zelden	Vaak Vaak Vaak Soms Soms Soms Soms Soms
Onderzoeken	Vrije hemoglobine aanwezig Coombs-test positief Haptoglobine gedaald Hemoglobine verhoogd Bloed creatinine verhoogd	Zelden Zelden Zelden Zelden Zelden	Vaak Soms Soms Soms Soms

De volgende bijwerkingen zijn geconstateerd tijdens gebruik van Cutaquig na goedkeuring. Aangezien deze bijwerkingen op vrijwillige basis worden gemeld uit een populatie van onzekere omvang, is het niet altijd mogelijk om de frequentie ervan betrouwbaar te schatten of een causaal verband met blootstelling aan het geneesmiddel vast te stellen.

Deze lijst omvat geen bijwerkingen die al zijn gemeld in de klinische studies met Cutaquig:

Systeem-/orgaanklassen (SOC) volgens MedDRA	Bijwerking (PT)
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid (bijv. erytheem, urticaria)
Bloedvataandoeningen	Trombo-embolie, trombose (bijv. diepe veneuze trombose, cerebrovasculair accident), hypertensie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Rugpijn

De volgende bijkomende bijwerkingen zijn gemeld tijdens het gebruik van onderhuids toegediende immunoglobulineproducten na hun goedkeuring: gezichtsoedeem, tremor, lijkkleur, bronchospasmen, dyspnoe, hoesten, diarree, rood aanlopen, warm aanvoelen, koud aanvoelen, asthenie, pijn op de injectieplaats, opgezette keel, aseptische meningitis.

Pediatrische patiënten

Frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting hetzelfde als bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en
Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Gevolgen van een overdosering zijn niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: sera en immunoglobulinen; immunoglobulinen; normaal humaan immunoglobuline; immunoglobuline, normaal, extravasculair, ATC-code: J06BA01.

Normaal humaan immunoglobuline bevat voornamelijk immunoglobuline G (IgG) met een breed spectrum van antilichamen tegen infectieuze biologische agentia.

Normaal humaan immunoglobuline bevat de IgG-antilichamen die in de normale populatie aanwezig zijn. Het wordt gewoonlijk bereid uit samengevoegd plasma van minimaal 1000 donaties. Het heeft een verdeling van immunoglobuline G-subklassen die vrijwel hetzelfde is als de verdeling in natuurlijk humaan plasma. Adequate doses van dit geneesmiddel kunnen abnormaal lage immunoglobuline G-waarden terugbrengen tot het normale bereik.

In een klinische studie werden in totaal 75 patiënten (37 volwassenen, 12 jonge kinderen ≥ 2 en < 6], 14 oudere kinderen ≥ 6 en < 12], 12 adolescenten ≥ 12 en < 17) met primaire immuundeficiëntiesyndromen gedurende maximaal 64 weken behandeld met Cutaquig. De gemiddelde dosis die elke week per patiënt werd toegediend was 0,187 g/kg bij volwassen patiënten, 0,150 g/kg bij jonge kinderen, 0,164 g/kg bij oudere kinderen en 0,170 g/kg bij adolescenten. Aan proefpersonen werd in totaal 4462 keer wekelijks een infuus met Cutaquig toegediend.

Er werden geen ernstige bacteriële infecties gemeld, noch tijdens de opbouw-/afbouwperiode, noch tijdens de werkzaamheidsperiode bij proefpersonen die Cutaquig kregen in de klinische studie. Cutaquig is geëvalueerd bij 38 pediatrische proefpersonen (26 kinderen [tussen 2 en < 12 jaar oud] en 12 adolescenten [tussen 12 en < 16 jaar oud]) met primaire immunodeficiëntie. Er waren geen specifieke dosisvereisten voor pediatrische patiënten nodig om de gewenste serum-IgG-concentratie te bereiken.

De vervolgstudie was een prospectieve, open-label, eenarmige, multicenter fase 3-veiligheids vervolgstudie met 27 proefpersonen (17 volwassenen, 2 jonge kinderen ≥ 2 en < 6], 4 oudere kinderen ≥ 6 en < 12], 4 adolescenten ≥ 12 en < 17) met primaire immunodeficiëntie. Eenentwintig proefpersonen werden initieel behandeld in de op goedkeuring gerichte studie en 6 proefpersonen werden nieuw in de studie opgenomen. Proefpersonen werden geobserveerd gedurende een periode van maximaal 4,5 jaar voor proefpersonen die eerder in de op goedkeuring gerichte studie waren opgenomen en gedurende 12 maanden voor *de novo* proefpersonen. Proefpersonen kregen Cutaquig met een wekelijks schema (25 proefpersonen) of een schema van “om de andere week” (2 proefpersonen). De gemiddelde daadwerkelijke dosis Cutaquig die per patiënt werd geïnfundeerd, was 0,127 g/kg bij jonge kinderen, 0,210 g/kg bij oudere kinderen, 0,160 g/kg bij adolescenten patiënten en 0,166 g/kg bij volwassen patiënten. Proefpersonen kregen een totale dosis van

2.777 infusies (2.740 wekelijks en 37 om de andere week). Er werd één ernstige bacteriële infectie van het type bacteriëmie/sepsis gemeld.

Voor monitoring van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van Cutaquig werden in een prospectieve, open-label, driearmige multicenter fase III-studie 64 proefpersonen met PID (59 volwassenen, 1 jong kind ≥ 2 en < 6], 2 oudere kinderen ≥ 6 en < 12], 2 adolescenten ≥ 12 en < 17]) in de leeftijd van 5 tot 74 jaar opgenomen.

Na voltooiing van een stabilisatieperiode van 4 weken stapten de proefpersonen over naar de behandelingsperiode met een follow-upperiode van 24 weken en werden ze aan één van de 3 cohorten toegewezen:

- Cohort 1 beoordeelde het verhoogde volume per infusielocatie tot een maximum van 100 ml/infusielocatie.
- Cohort 2 beoordeelde een verhoogde stroomsnelheid per infusielocatie tot een maximum van 100 ml/u/infusielocatie of de voor de pomp maximaal haalbare stroomsnelheid.
- Cohort 3 beoordeelde Cutaquig op basis van een schema van om de andere week bij het equivalent van tweemaal het lichaamsgewicht van de patiënt, afhankelijk van de wekelijkse dosis (mg/kg).

Het coprimaire eindpunt was de vergelijking van totale IgG-dalwaarden van wekelijkse infusies met die van infusies om de andere week en de beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van verhoogde infusievolumes en verhoogde infusiesnelheden op elke infusielocatie en dosering om de andere week.

In het algemeen kregen proefpersonen in totaal 1.338 infusies (386 in cohort 1; 396 in cohort 2; 556 in cohort 3). In cohort 1 (n=15 volwassenen) was het gemiddelde maximaal gerealiseerde volume per infusielocatie 69,4 ml/infusielocatie met een maximumvolume van 108 ml/infusielocatie. Eén derde van de proefpersonen (5/15; 33,3%) bereikte $\geq 90\%$ van het toegelaten maximumvolume van 100 ml/infusielocatie, nog een derde bereikte tussen 50% en $< 90\%$ van het toegelaten maximum, en één derde bereikte $< 50\%$ van het toegelaten maximum. De mediane maximale stroomsnelheid die per proefpersoon werd gerealiseerd, was 56,9 ml/u, variërend van 34,0 ml/u tot 94,7 ml/u.

In cohort 2 (n=15; 13 volwassenen, 1 ouder kind ≥ 6 en < 12], 1 adolescent ≥ 12 en < 17]) was de gemiddelde maximaal gerealiseerde stroomsnelheid per infusielocatie 42,1 ml/u/infusielocatie met een maximale stroomsnelheid van 67,5 ml/u/infusielocatie. 73,3% bereikte een maximale stroomsnelheid per infusielocatie van $< 50\%$ van het toegelaten maximum van 100 ml/u/infusielocatie en de overige 26,7% bereikte tussen 50% en 75% van het toegelaten maximum. De mediane maximale stroomsnelheid die per proefpersoon werd gerealiseerd, was 135,0 ml/u, variërend van 51,4 ml/u tot 192,0 ml/u.

In cohort 3 (n=34; 31 volwassenen, 1 jong kind ≥ 2 en < 6], 1 ouder kind ≥ 6 en < 12], 1 adolescent ≥ 12 en < 17]) werd een daling van de gemiddelde (SD) totale IgG-dalwaarden waargenomen met dosering om de andere week (9,927 [2,0146] g/l) vergeleken met wekelijkse dosering (10,364 [1,9632] g/l) ($p = 0,0017$; 1-zijdig 97,5%-lagere betrouwbaarheidslimiet ([*lower confidence limit*, LCL] = -0,799)). De mediane maximaal gerealiseerde stroomsnelheid per proefpersoon was 93,5 ml/u, variërend van 24,3 ml/u tot 145,9 ml/u.

De gemiddelde daadwerkelijke dosis Cutaquig die werd toegediend per lichaamsgewicht was 0,143 g/kg in cohort 1, 0,157 g/kg in cohort 2 en 0,256 g/kg in cohort 3.

Er werden geen ernstige bacteriële infecties gemeld tijdens de studie en het totale percentage ernstige bacteriële infecties bedroeg 0,00 per persoonjaar (98%-BI bovengrens [alternatieve methode] = 0,135 [0,614 in cohort 1, 0,602 in cohort 2 en 0,244 in cohort 3]).

Pediatrische patiënten

Er werden geen verschillen waargenomen in de farmacodynamische eigenschappen tussen volwassen en pediatrische patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In een klinisch fase III-onderzoek werd een farmacokinetisch (FK) subonderzoek uitgevoerd bij 37 PID-proefpersonen. Bloedmonsters voor het FK-onderzoek werden afgenomen voorafgaand aan overgaan op Cutaquig (IVIG profiel: FK_{IV}), na de 11e infusie met Cutaquig (eerste SC-profiel: FK_{SC1}) en na de 28e infusie met Cutaquig (tweede SC-profiel: FK_{SC2}). De doelstelling van het FK-subonderzoek was om de AUC's te vergelijken na de IV- en SC-toediening met behulp van een dosiscorrectiefactor (DCF) van 1,5. Door middel van een populatie FK-model werden FK-parameters berekend en werden simulaties uitgevoerd.

Absorptie en distributie

Na subcutane toediening van Cutaquig wordt na ongeveer 2 dagen een maximale serumconcentratie bereikt.

Door de geleidelijke absorptie leidt SCIG-toediening tot vlakke profielen en lagere schommelingen in steady state vergeleken met IVIG-behandeling: gemiddelde C_{max} was lager na SCIG (13,2±3,4 g/l en 13,5±3,7 g/l voor PK_{SC1} resp. PK_{SC2}) vergeleken met het einde van infusieconcentratie na IVIG-behandeling (18,0±4,5 g/l). Dienovereenkomstig waren gemiddelde serum IgG en IgG subklasse dalconcentraties hoger na SC-behandeling (11,5 en 11,7 g/l voor PK_{SC1} resp. PK_{SC2}; het globale bereik van 6,5 tot 18,9 g/l vergeleken met dat aan het einde van de IVIG-periode (10,1 g/l; bereik: 6,5 g/l tot 14,3 g/l).

SC biobeschikbaarheid werd berekend op 75% overeenkomend met een dosiscorrectiefactor van 1,3 voor bereiken van een gelijkwaardige AUC blootstelling naar SCIG op basis van lichaamsgewicht vergeleken met IVIG-behandeling.

De op farmacokinetiek gebaseerde modellering en simulatie die zijn uitgevoerd met de gegevens uit het klinische onderzoek met wekelijkse toediening van Cutaquig, gaf aan dat naar lichaamsgewicht gecorrigeerde dosering zonder een DCF voor de lagere SC biobeschikbaarheid voldoende zou zijn om de systemische IgG-blootstelling binnen het therapeutische bereik te houden, voor dosisintervallen tot 1 week, inclusief vaker dan één keer per week (bijv. dagelijks) toedienen.

Langere dosisintervallen (vooral bij lagere IgG-baselineconcentraties) verhogen het risico om onder IgG dalconcentraties van 5 g/l te komen.

Voorbeeld: uitgaande van een IgG-baselineconcentratie van 4,0 g/l en een dosiscorrectiefactor van 1,0 van IVIG- naar SCIG-behandeling werd voorspeld dat de fractie van patiënten die onder een IgG-dalconcentratie van 5 g/l komen, zou toenemen naar 4 % bij een dosisinterval van 2 weken vergeleken met bij dosisintervallen ≤ Q1W.

Eliminatie

IgG en IgG-complexen worden afgebroken in cellen van het reticulo-endotheliale systeem. Mediane halfwaardetijd van IgG na toediening van Cutaquig aan PID-proefpersonen werd berekend op ~16 [9,2-36,3] dagen, zoals berekend in populatie FK-model, uitgaande van nul endogene productie van IgG.

Pediatrische patiënten

Er werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetische parameters tussen volwassen en pediatrie PID-proefpersonen.

De op farmacokinetiek gebaseerde modellering en simulatie die zijn uitgevoerd op basis van de gegevens uit de klinische studie met wekelijkse toediening van Cutaquig, geeft aan dat naar lichaamsgewicht gecorrigeerde dosering voldoende is om de systemische IgG-blootstelling binnen het therapeutisch bereik te houden ongeacht de leeftijd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Immunoglobulinen zijn normale bestanddelen van humaan plasma. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel niet-klinisch onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en lokale verdraagbaarheid. Omdat de klinische ervaring geen bewijs levert voor het carcinogeen of mutageen potentieel van immunoglobulinen, zijn er geen experimentele studies bij heterologe soorten uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maltose, polysorbaat 80, water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na eerste opening van een injectieflacon moet de oplossing onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Binnen de houdbaarheidsperiode kan het product tot 9 maanden lang worden bewaard bij kamertemperatuur (niet bewaren boven 25 °C) zonder opnieuw te worden gekoeld in deze periode, en daarna moet het worden weggegooid als het niet is opgebruikt.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

6, 10, 12, 20, 24 of 48 ml oplossing in een injectieflacon (type I glas) met een stop van broombutylrubber – verpakkingsgrootte 1, 10 of 20.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het geneesmiddel moet voorafgaand aan gebruik op kamer- of lichaamstemperatuur worden gebracht. Producten moeten voorafgaand aan de toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring.

Oplossingen die troebel zijn of afzettingen bevatten, mogen niet worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Octapharma Benelux S.A./N.V.
Lenniksebaan 451
1070 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CUTAQUIG 165 mg/ml oplossing voor injectie (6 ml) = BE540542
CUTAQUIG 165 mg/ml oplossing voor injectie (10 ml) = BE540551
CUTAQUIG 165 mg/ml oplossing voor injectie (12 ml) = BE540560
CUTAQUIG 165 mg/ml oplossing voor injectie (20 ml) = BE540577
CUTAQUIG 165 mg/ml oplossing voor injectie (24 ml) = BE540586
CUTAQUIG 165 mg/ml oplossing voor injectie (48 ml) = BE540595

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/2019
Datum van laatste verlenging: 06/11/2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de goedkeuring van de tekst: 07/2025