

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CUTAQUIG 165 mg/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Immunoglobulina umana normale (SCIg)

Un mL contiene:

Immunoglobulina umana normale.....165 mg
(purezza almeno del 95% IgG)

Ogni flaconcino da 6 mL contiene: 1 g di immunoglobulina umana normale.

Ogni flaconcino da 10 mL contiene: 1,65 g di immunoglobulina umana normale.

Ogni flaconcino da 12 mL contiene: 2 g di immunoglobulina umana normale.

Ogni flaconcino da 20 mL contiene: 3,3 g di immunoglobulina umana normale.

Ogni flaconcino da 24 mL contiene: 4 g di immunoglobulina umana normale.

Ogni flaconcino da 48 mL contiene: 8 g di immunoglobulina umana normale.

Distribuzione delle sottoclassi di IgG (valori approssimativi):

IgG₁ 71%

IgG₂ 25%

IgG₃ 3%

IgG₄..... 2%

Il contenuto massimo di IgA è di 300 microgrammi/mL.

Prodotto dal plasma di donatori umani.

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene 33,1 mg di sodio per flaconcino da 48 mL e 13,8 mg per flaconcino da 20 mL, vedere paragrafo 4.4.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La preparazione liquida è limpida e incolore.

Durante la conservazione è possibile che il liquido assuma un colore leggermente opalescente e giallo chiaro.

L'osmolarità della preparazione liquida è compresa tra 310 e 380 mosmol/kg.

Il pH della soluzione è 5-5,5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) nelle

- sindromi di immunodeficienza primitiva (PID) con produzione di anticorpi compromessa (vedere paragrafo 4.4);
 - immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti affetti da infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e insufficienza anticorpale specifica comprovata (PSAF)* o livelli sierici di IgG <4 g/L
- *PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo anticorpale IgG ai vaccini antipneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia sostitutiva deve essere avviata e monitorata sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'immunodeficienza.

Posologia

La dose e il regime posologico dipendono dall'indicazione.

Terapia sostitutiva

Il medicinale deve essere somministrato per via sottocutanea.

Nella terapia sostitutiva, è possibile che la dose debba essere personalizzata per ciascun paziente in base alla farmacocinetica e alla risposta clinica.

Cutaquig può essere somministrato a intervalli regolari con una frequenza che varia da una somministrazione quotidiana a una somministrazione a settimane alterne.

I seguenti regimi posologici vengono forniti a titolo orientativo.

Terapia sostitutiva nelle sindromi da immunodeficienza primitiva (come definito nel paragrafo 4.1)

Il regime posologico deve raggiungere un livello minimo di IgG (misurato prima dell'infusione successiva) di almeno 5-6 g/L e mirare a rientrare nell'intervallo di riferimento delle IgG sieriche in relazione all'età. Può essere richiesta una dose di carico di almeno 0,2-0,5 g/kg (1,2-3,0 mL/kg) di peso corporeo e rendersi necessario suddividerla nell'arco di più giorni, con una dose massima giornaliera compresa tra 0,1 e 0,15 g/kg.

Dopo che i livelli di IgG hanno raggiunto lo stato stazionario, le dosi di mantenimento vengono somministrate a intervalli ripetuti per raggiungere una dose cumulativa mensile dell'ordine di 0,4-0,8 g/kg (2,4-4,8 mL/kg). Può essere necessario iniettare ogni singola dose in siti anatomici diversi.

I livelli minimi devono essere misurati e valutati unitamente all'incidenza dell'infezione. Per ridurre il tasso di infezione, può essere necessario aumentare la dose e mirare a livelli minimi più alti.

Terapia sostitutiva nelle immunodeficienze secondarie (come definito nel paragrafo 4.1)

La dose raccomandata viene somministrata a intervalli ripetuti (all'incirca una volta alla settimana) per raggiungere una dose cumulativa mensile dell'ordine di 0,2-0,4 g/kg (1,2 – 2,4 mL/kg). Può essere necessario iniettare ogni singola dose in siti anatomici diversi.

I livelli minimi di IgG devono essere misurati e valutati congiuntamente all'incidenza dell'infezione. La dose deve essere adeguata secondo necessità per raggiungere una protezione ottimale contro le

infezioni; può essere necessario aumentare la dose nei pazienti con infezioni persistenti; una riduzione della dose può essere considerata quando il paziente resta libero da infezioni.

Popolazione pediatrica

La posologia nei bambini e negli adolescenti (0-18 anni) non differisce da quella degli adulti, poiché la posologia per ogni indicazione è determinata dal peso corporeo e regolata in base all'esito clinico nelle indicazioni della terapia sostitutiva.

Popolazione anziana

Considerato che la dose è somministrata in base al peso corporeo e regolata in funzione dell'esito clinico delle sopra menzionate condizioni cliniche, non si ritiene che la dose nella popolazione anziana differisca da quella dei soggetti di età compresa tra 18 e 65 anni. Negli studi clinici Cutaquig è stato valutato in 17 pazienti di età superiore ai 65 anni. Non sono stati necessari specifici requisiti di dose per raggiungere i livelli sierici desiderati di IgG.

Modo di somministrazione

Solo per uso sottocutaneo.

L'infusione sottocutanea per il trattamento a domicilio deve essere avviata e monitorata da un operatore sanitario esperto nell'orientamento dei pazienti al trattamento a domicilio. Si deve spiegare al paziente e/o a un assistente familiare l'uso del dispositivo per infusione, le tecniche di infusione, le tecniche asettiche per la manipolazione, nonché come tenere un diario del trattamento, riconoscere le reazioni avverse gravi e quali misure adottare in questi casi.

Cutaquig può essere iniettato in siti come addome, coscia, parte superiore del braccio e parte laterale dell'anca.

Velocità di infusione

L'aggiustamento della velocità e del volume di infusione per sito si basa sulla tollerabilità del soggetto.

Si raccomanda di utilizzare una velocità iniziale di somministrazione di 15 mL/h/sito per i pazienti non trattati in precedenza con SCIG. Per i pazienti già in terapia con SCIG e che passano a Cutaquig si raccomanda di utilizzare le velocità di somministrazione precedentemente usate per le infusioni iniziali. Per le infusioni successive, se ben tollerate (vedere paragrafo 4,4), la velocità di infusione può essere aumentata gradualmente di circa 10 mL/h/sito ogni 2-4 settimane negli adulti (≥ 40 kg) e fino a 10 mL/h/sito ogni 4 settimane nei pazienti pediatrici (< 40 kg) (vedere paragrafo 5.1).

In seguito, se il paziente tollera le infusioni iniziali alla dose piena per sito e alla velocità massima, può essere preso in considerazione un aumento della velocità di infusione per le infusioni successive fino a raggiungere una velocità massima di 67,5 mL/h/sito per gli adulti e 25 mL/h/sito per i pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.1).

È possibile utilizzare simultaneamente più dispositivi per infusione.

Volume di infusione per sito

La quantità di prodotto infuso in un sito particolare varia. Nei neonati e nei bambini, il sito di infusione può essere cambiato ogni 5-15 mL. Negli adulti, le dosi superiori a 30 mL possono essere suddivise secondo le preferenze del paziente. Non ci sono limiti al numero dei siti di infusione. La distanza tra i siti di infusione deve essere di almeno 5 cm.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.4).

Cutaquig non deve essere somministrato per via endovascolare.

Inoltre non deve essere somministrato per via intramuscolare in caso di trombocitopenia severa e in presenza di altri disturbi dell'emostasi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda vivamente di registrare il nome e il numero di lotto del prodotto ogni volta che Cutaquig viene somministrato a un paziente, allo scopo di mantenere un collegamento tra paziente e lotto del prodotto.

Il medicinale contiene una quantità massima di 90 mg di maltosio per mL come un eccipiente. L'interferenza del maltosio nei test per determinare la glicemia può portare a letture dei valori di glucosio erroneamente elevati e, di conseguenza, alla somministrazione inappropriata di insulina che, a sua volta, è causa di ipoglicemia potenzialmente fatale e morte. È inoltre possibile che effettivi episodi ipoglicemici non vengano trattati se lo stato ipoglicemico è mascherato da valori di glucosio ritenuti erroneamente elevati (vedere paragrafo 4.5). Per i casi di insufficienza renale acuta vedere di seguito.

Cutaquig deve essere somministrato solo per via sottocutanea. Se Cutaquig viene somministrato accidentalmente in un vaso sanguigno, i pazienti potrebbero andare incontro a shock.

La velocità di infusione raccomandata, indicata nel paragrafo 4.2, deve essere rigorosamente rispettata. I pazienti devono essere sottoposti a stretto monitoraggio e attenta osservazione per rilevare eventuali sintomi durante l'intero periodo di infusione.

Alcune reazioni avverse possono manifestarsi con maggior frequenza nei pazienti trattati con immunoglobulina umana normale per la prima volta o, in casi rari, quando il prodotto a base di immunoglobulina umana normale viene cambiato o se è trascorso un lungo intervallo di tempo dall'infusione precedente.

Potenziali complicanze possono spesso essere evitate:

- iniettando inizialmente il prodotto lentamente (vedere paragrafo 4.2);
- accertandosi che i pazienti siano sottoposti a stretto monitoraggio per rilevare eventuali sintomi durante l'intero periodo di infusione. In particolare i pazienti non trattati in precedenza con immunoglobulina umana normale, i pazienti che sono passati a un altro prodotto a base di immunoglobuline o per i quali è trascorso un lungo intervallo di tempo dall'infusione precedente devono essere monitorati durante la prima infusione e per la prima ora dopo la prima infusione, per rilevare potenziali segni avversi.

Tutti gli altri pazienti devono essere tenuti in osservazione per almeno 20 minuti dopo la somministrazione.

In caso di reazione avversa, la velocità di somministrazione deve essere ridotta o l'infusione deve essere sospesa. Il sospetto di reazioni di tipo allergico o anafilattico necessita l'immediata interruzione dell'iniezione. Il trattamento necessario dipende dalla natura e dalla gravità della reazione avversa. In caso di shock applicare gli standard clinici per il trattamento dello shock.

Ipersensibilità

La comparsa di vere reazioni allergiche è rara. In particolare, possono manifestarsi in pazienti con anticorpi anti-IgA che devono essere trattati con particolare cautela. I pazienti con anticorpi anti-IgA, per i quali il trattamento sottocutaneo con prodotti a base di IgG resta l'unica opzione, devono essere trattati con Cutaquig solo sotto attenta supervisione medica.

In casi rari l'immunoglobulina umana normale può indurre un calo della pressione arteriosa con reazione anafilattica, anche in pazienti che avevano tollerato un precedente trattamento con immunoglobulina umana normale.

Tromboembolia

Eventi tromboembolici arteriosi e venosi, compresi infarto miocardico, ictus, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare, sono stati associati all'uso di immunoglobuline. I pazienti devono essere sufficientemente idratati prima di utilizzare le immunoglobuline. Cautela è richiesta nei pazienti con fattori di rischio preesistenti per eventi trombotici (come età avanzata, ipertensione, diabete mellito e anamnesi di malattia vascolare o episodi trombotici, pazienti con disturbi trombofilici acquisiti o ereditari, pazienti soggetti a periodi di immobilizzazione prolungati, pazienti con ipovolemia grave, pazienti con malattie che aumentano la viscosità del sangue).

Si devono informare i pazienti sui sintomi precoci degli eventi tromboembolici, compresi dispnea, dolore e gonfiore a un arto, deficit neurologici focali e dolore toracico e consigliare loro di rivolgersi immediatamente al medico all'esordio dei sintomi.

Sindrome da meningite asettica (*Aseptic Meningitis Syndrome, AMS*)

Il manifestarsi della sindrome da meningite asettica è stato segnalato in associazione al trattamento sottocutaneo con immunoglobuline; generalmente i sintomi iniziano entro un periodo compreso tra molte ore e 2 giorni dal trattamento. L'interruzione del trattamento con immunoglobuline può portare alla remissione dell'AMS nell'arco di alcuni giorni senza sequele.

Si devono informare i pazienti sui sintomi precoci che comprendono forte cefalea, rigidità del collo, sonnolenza, febbre, fotofobia, nausea e vomito.

Disfunzione/insufficienza renale

Reazioni avverse renali gravi sono state segnalate in pazienti trattati con immunoglobuline, in particolare con prodotti contenenti saccarosio (Cutaquig non contiene saccarosio). Queste reazioni comprendono insufficienza renale acuta, necrosi tubulare acuta, nefropatia del tubulo prossimale e nefrosi osmotica. I fattori che aumentano il rischio di complicanze renali comprendono, a mero titolo esemplificativo ma non esaustivo, insufficienza renale preesistente, diabete mellito, ipovolemia, medicinali nefrotossici concomitanti, età superiore a 65 anni, sepsi, iperviscosità e paraproteinemia.

Emolisi

I prodotti a base di IgG possono contenere anticorpi contro i gruppi sanguigni che possono agire come emolisine e indurre il rivestimento in vivo degli eritrociti con immunoglobulina, il che provoca un esito positivo al test dell'antiglobulina diretto (test di Coombs) e, raramente, può causare emolisi. Monitorare i pazienti che ricevono prodotti a base di immunoglobulina per individuare segni e sintomi clinici di emolisi.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 33,1 mg di sodio per flaconcino da 48 mL e 13,8 mg per flaconcino da 20 mL, equivalente rispettivamente all'1,7% e allo 0,7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

Interferenza con i test sierologici

Dopo l'iniezione di immunoglobulina, l'aumento transitorio di numerosi anticorpi trasferiti passivamente nel sangue del paziente può comportare risultati positivi fuorvianti dei test sierologici.

La trasmissione passiva di anticorpi agli antigeni eritrocitari, per es. A, B, D, può interferire con alcuni test sierologici per gli anticorpi eritrocitari, ad esempio test dell'antiglobulina diretto (TAD, test diretto di Coombs).

Agenti trasmissibili

Le normali misure per la prevenzione delle infezioni derivanti dall'uso di medicinali preparati con sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per rilevare marker specifici d'infezione, nonché l'inclusione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus. Nonostante ciò, quando vengono somministrati medicinali preparati da sangue o plasma umano, non può essere esclusa completamente la possibilità di trasmettere agenti infettivi. Ciò si riferisce anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.

Le misure adottate sono considerate efficaci per i virus capsulati come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), virus dell'epatite B (HBV) e virus dell'epatite C (HCV).

Le misure adottate possono avere un valore limitato contro i virus non capsulati, come il virus dell'epatite A (HAV) e il parvovirus B19.

Esiste un'esperienza clinica rassicurante per quanto riguarda l'assenza di trasmissione di epatite A o parvovirus B19 con le immunoglobuline; inoltre si suppone che il contenuto anticorpale arrechi un contributo importante alla sicurezza virale.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e precauzioni elencate si riferiscono sia agli adulti che ai bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Vaccini con virus vivo attenuato

La somministrazione di immunoglobuline può compromettere l'efficacia dei vaccini con virus vivo attenuato - come morbillo, rosolia, parotite e varicella - per un periodo di almeno 6 settimane e fino a 3 mesi. Dopo la somministrazione di questo medicinale, si deve lasciar trascorrere un intervallo di 3 mesi prima della vaccinazione con vaccini con virus vivo attenuato. In caso di morbillo, questa compromissione può persistere fino a 1 anno.

Pertanto, lo status anticorpale deve essere controllato nei pazienti che vengono vaccinati contro il morbillo.

Test della glicemia

Cutaquig contiene maltosio che, in alcuni tipi di sistemi per il test della glicemia, può essere interpretato erroneamente come glucosio. Alla luce della eventualità di ottenere letture dei valori glicemici erroneamente elevate, si devono utilizzare soltanto sistemi di test specifici per il glucosio per gli esami o il monitoraggio dei livelli glicemici nei pazienti diabetici.

Popolazione pediatrica

Le interazioni elencate si riferiscono sia agli adulti che ai bambini.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza di questo medicinale per l'uso nella gravidanza umana non è stata stabilita in studi clinici controllati, pertanto deve essere somministrato soltanto con cautela nelle donne in gravidanza e che allattano con latte materno. I prodotti a base di immunoglobuline hanno dimostrato di attraversare la placenta, con maggiore intensità durante il terzo trimestre. L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce che non si prevedono effetti dannosi sul decorso della gravidanza o sul feto e il neonato.

Allattamento

Le immunoglobuline sono escrete nel latte materno e possono contribuire alla protezione del neonato da patogeni che hanno un portale mucoso di entrata.

Fertilità

L'esperienza clinica con le immunoglobuline suggerisce che non siano prevedibili effetti dannosi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di guidare veicoli e di usare macchinari può essere compromessa da alcune reazioni avverse associate a Cutaquig. I pazienti che manifestano reazioni avverse durante il trattamento devono attendere la loro risoluzione prima di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Occasionalmente possono manifestarsi reazioni avverse come brividi, cefalea, capogiro, febbre, vomito, reazioni allergiche, nausea, artralgia, ipotensione e dolore dorso-lombare moderato.

In casi rari le immunoglobuline umane normali possono provocare un calo improvviso della pressione arteriosa e, in casi isolati, shock anafilattico, anche quando il paziente non ha manifestato ipersensibilità a precedenti somministrazioni.

Reazioni locali ai siti di infusione: gonfiore, dolore, arrossamento, indurimento, calore locale, prurito, ecchimosi ed eruzione cutanea possono manifestarsi con frequenza. Di regola la frequenza di queste reazioni diminuisce nel corso del trattamento.

Per le informazioni sulla sicurezza relativamente agli agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

I dati di sicurezza clinica relativi a Cutaquig in soggetti con PID sono basati sullo studio pivotal in aperto, a braccio singolo, prospettico, multicentrico, di fase III (n=75, 4.462 infusioni), sullo studio di estensione prospettico, in aperto, a braccio singolo, multicentrico, di fase III (n=27, 2.777 infusioni) e sullo studio in aperto, a tre bracci, multicentrico, di fase III (n=64, 1.338 infusioni).

La tabella riportata di seguito è conforme alla classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC e livello di termini preferiti).

Le frequenze per paziente sono state valutate in conformità alla seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Frequenza delle reazioni avverse (ADR) per soggetto e per infusione negli studi clinici con Cutaquig:

Classificazione per sistemi e organi (SOC) MedDRA	Reazione avversa	Frequenza/infusione	Frequenza/soggetto
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiro	Non comune Raro	Comune Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea Distensione addominale Dolore addominale Vomito Conati di vomito	Non comune Raro Raro Raro Raro	Comune Comune Comune Comune Non comune
Patologie epatobiliari	Ipertransaminasemia	Raro	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea Reazione cutanea	Raro Raro	Non comune Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del	Mialgia Artralgia	Raro Raro	Comune Non comune

Classificazione per sistemi e organi (SOC) MedDRA	Reazione avversa	Frequenza/infusione	Frequenza/soggetto
tessuto connettivo			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede di iniezione Piressia Brividi Stanchezza Fastidio al torace Malattia simil-influenzale Malessere Dolore	Molto comune Raro Raro Non comune Raro Raro Raro Raro	Molto comune Comune Comune Comune Non comune Non comune Non comune Non comune
Esami diagnostici	Emoglobina libera presente Test di Coombs positivo Aptoglobina diminuita Emoglobina aumentata Creatinina ematica aumentata	Raro Raro Raro Raro Raro	Comune Non comune Non comune Non comune Non comune

Le seguenti reazioni avverse sono state individuate durante l'uso post-autorizzazione di Cutaquig. Dal momento che queste reazioni avverse vengono segnalate volontariamente da una popolazione di dimensioni incerte, non è sempre possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza o stabilire una relazione causale con l'esposizione al farmaco.

L'elenco non include le reazioni già segnalate negli studi clinici con Cutaquig:

Classificazione per sistemi e organi (SOC) MedDRA	Reazione avversa (PT)
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (ad es. eritema, orticaria)
Patologie vascolari	Tromboembolia, trombosi (ad es. trombosi venosa profonda, accidente cerebrovascolare), ipertensione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale

Le seguenti reazioni avverse aggiuntive sono state riportate durante l'uso post-autorizzazione dei prodotti a base di immunoglobulina sottocutanea: edema della faccia, tremore, pallore, broncospasmo,

dispnea, tosse, diarrea, rossore, sensazione di caldo, sensazione di freddo, astenia, dolore in sede di iniezione, tensione della gola, meningite asettica.

Popolazione pediatrica

Si prevede che frequenza, tipo e severità delle reazioni avverse nei bambini siano uguali a quelle negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione:

Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Le conseguenze di un sovradosaggio non sono note.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sieri immuni e immunoglobuline: Immunoglobuline, umane normali, per somministrazione extravascolare, codice ATC: J06BA01.

L'immunoglobulina umana normale contiene principalmente immunoglobulina G (IgG) con un ampio spettro di anticorpi contro gli agenti infettivi.

L'immunoglobulina umana normale contiene gli anticorpi IgG presenti nella popolazione sana. È preparata generalmente da un pool di plasma ottenuto da non meno di 1.000 donazioni. Ha una distribuzione delle sottoclassi di immunoglobuline G strettamente proporzionale a quella del plasma umano nativo. Dosi adeguate di questo medicinale possono far rientrare i livelli di immunoglobulina G anormalmente bassi nell'intervallo normale.

In uno studio clinico, un totale di 75 soggetti (37 adulti, 12 bambini piccoli [età ≥ 2 e < 6 anni], 14 bambini più grandi [età ≥ 6 e < 12 anni], 12 adolescenti [età ≥ 12 e < 17 anni]) con sindromi da immunodeficienza primitiva sono stati trattati con Cutaquig per un periodo massimo di 64 settimane. La dose media somministrata ogni settimana per paziente era di 0,187 g/kg nei pazienti adulti, di 0,150 g/kg nei bambini piccoli, di 0,164 g/kg nei bambini più grandi e di 0,170 g/kg negli adolescenti. I soggetti hanno ricevuto un totale di 4462 infusioni settimanali di Cutaquig.

Non sono state segnalate infezioni batteriche gravi né durante il periodo di wash-in/wash-out, né durante il periodo di valutazione dell'efficacia nei soggetti trattati con Cutaquig nell'ambito dello studio clinico.

Cutaquig è stato valutato in 38 soggetti pediatrici (26 bambini [di età compresa tra 2 e < 12 anni] e 12 adolescenti [di età compresa tra 12 e < 16 anni]) affetti da immunodeficienza primitiva. Non sono stati necessari requisiti di dose specifici per soggetti pediatrici per raggiungere i livelli sierici desiderati di IgG.

Lo studio di estensione è stato uno studio di follow-up di sicurezza prospettico, in aperto, a braccio singolo, multicentrico, di fase III che ha arruolato 27 soggetti (17 adulti, 2 bambini piccoli [età ≥ 2 e < 6 anni], 4 bambini più grandi [età ≥ 6 e < 12 anni], 4 adolescenti [età ≥ 12 e < 17 anni]) con immunodeficienza primaria. Ventuno soggetti erano stati inizialmente trattati nello studio pivotal e 6 soggetti sono stati arruolati per la prima volta. I soggetti sono stati monitorati per un periodo

massimo di 4,5 anni se precedentemente arruolati nello studio pivotal e di 12 mesi se nuovi. I soggetti hanno ricevuto Cutaquig secondo un programma di somministrazione settimanale (25 soggetti) o “a settimane alterne” (2 soggetti). La dose effettiva media di Cutaquig infusa per ogni paziente è stata di 0,127 g/kg nei bambini piccoli, 0,210 g/kg nei bambini più grandi, 0,160 g/kg negli adolescenti e 0,166 g/kg negli adulti. I soggetti hanno ricevuto in totale 2.777 infusioni (2.740 settimanali e 37 quindicinali). È stata segnalata una infezione batterica grave (*serious bacterial infection*, SBI) del tipo batteriemia/sepsi.

Per monitorare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di Cutaquig, uno studio prospettico, in aperto, a tre bracci, multicentrico, di fase III, ha arruolato 64 soggetti con PID (59 adulti, 1 bambino piccolo [età ≥ 2 e < 6 anni], 2 bambini più grandi [età ≥ 6 e < 12 anni], 2 adolescenti [età ≥ 12 e < 17 anni]) di età compresa tra 5 e 74 anni.

Dopo aver completato il periodo di stabilizzazione di 4 settimane, i soggetti hanno iniziato il periodo di trattamento con un follow-up di 24 settimane e sono stati assegnati a una delle 3 coorti seguenti:

- nella Coorte 1 è stato valutato l'aumento del volume per sito fino a un massimo di 100 mL/sito.
- nella Coorte 2 è stato valutato l'aumento della velocità di infusione per sito fino a un massimo di 100 mL/h/sito o alla massima velocità raggiungibile da parte della pompa.
- nella Coorte 3 è stata valutata la somministrazione di Cutaquig con programma di somministrazione a settimane alterne ad una dose equivalente a due volte la dose settimanale sulla base del peso corporeo del paziente (mg/kg).

L'endpoint co-primario era confrontare i livelli minimi di IgG totali derivanti dalle infusioni settimanali con quelli delle infusioni a settimane alterne e valutare la sicurezza e la tollerabilità dell'aumento dei volumi di infusione e delle velocità di infusione in ogni sito di infusione e a ogni infusione a settimane alterne.

Complessivamente, i soggetti hanno ricevuto un totale di 1.338 infusioni (386 nella Coorte 1, 396 nella Coorte 2, 556 nella Coorte 3). Nella Coorte 1 (n=15 adulti) il volume massimo medio somministrato per sito è stato di 69,4 mL/sito con un volume massimo di 108 mL/sito. Un terzo dei soggetti (5/15; 33,3%) ha raggiunto $\geq 90\%$ del volume massimo permesso di 100 mL/sito, un terzo ha raggiunto tra il 50% e $< 90\%$ del massimo permesso e un altro terzo ha raggiunto $< 50\%$ del massimo permesso. La velocità di flusso massima mediana raggiunta per soggetto è stata di 56,9 mL/h, in un intervallo compreso tra 34,0 mL/h e 94,7 mL/h.

Nella Coorte 2 (n=15; 13 adulti, 1 bambino più grande [età ≥ 6 e < 12 anni], 1 adolescente [età ≥ 12 e < 17 anni]) la velocità di flusso massima media raggiunta per sito è stata di 42,1 mL/h/sito con una velocità di flusso massima di 67,5 mL/h/sito. Il 73,3% ha raggiunto una velocità massima di flusso per sito $< 50\%$ del massimo permesso di 100 mL/h/sito e il rimanente 26,7% ha raggiunto tra il 50% e il 75% del massimo consentito. La velocità massima mediana di flusso raggiunta per soggetto è stata di 135,0 mL/h, nell'intervallo compreso tra 51,4 mL/h e 192 mL/h.

Nella Coorte 3 (n=34; 31 adulti, 1 bambino piccolo [età ≥ 2 e < 6 anni], 1 bambino più grande [età ≥ 6 e < 12 anni], 1 adolescente [età ≥ 12 e < 17 anni]), è stata osservata una riduzione dei livelli minimi medi totali di IgG (DS) con la somministrazione a settimane alterne (9,927 [2,0146] g/L) rispetto alla somministrazione settimanale (10,364 [1,9632] g/L) (p = 0,0017; limite di confidenza inferiore [*lower confidence limit*, LCL] unilaterale al 97,5% = -0,799). La velocità massima mediana raggiunta per soggetto è stata di 93,5 mL/h, in un intervallo compreso tra 24,3 mL/h e 145,9 mL/h.

La dose effettiva media di Cutaquig somministrata per peso corporeo è stata di 0,143 g/kg nella Coorte 1, 0,157 g/kg nella Coorte 2 e 0,256 g/kg nella Coorte 3.

Non sono state segnalate SBI durante lo studio e il tasso globale di SBI è stato di 0,00 per anno-persona (limite superiore dell'IC al 98% [metodo alternativo] = 0,135 [0,614 nella Coorte 1, 0,602 nella Coorte 2 e 0,244 nella Coorte 3]).

Popolazione pediatrica

Non si sono osservate differenze nelle proprietà farmacodinamiche tra pazienti adulti e pediatrici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In uno studio clinico di fase III, è stato condotto un sottostudio di farmacocinetica su 37 soggetti affetti da PID. I campioni di sangue per lo studio di farmacocinetica sono stati prelevati prima del passaggio a Cutaquig (profilo IVIG: PK_{EV}), dopo l'11° infusione di Cutaquig (primo profilo SC: PK_{SC1}) e dopo la 28° infusione di Cutaquig (secondo profilo SC: PK_{SC2}). L'obiettivo del sottostudio di farmacocinetica era confrontare le AUC successive alla somministrazione EV e SC, usando un fattore di correzione della dose (DCF) di 1,5. Per mezzo di un modello PK di popolazione sono stati stimati i parametri farmacocinetici e sono state effettuate le simulazioni.

Assorbimento e distribuzione

Successivamente alla somministrazione sottocutanea di Cutaquig, i livelli sierici di picco sono stati raggiunti dopo circa 2 giorni.

Per via dell'assorbimento graduale, la somministrazione di SCIG porta a profili più piatti e a fluttuazioni inferiori allo stato stazionario rispetto al trattamento con IVIG: la C_{max} media era più bassa dopo la SCIG (13,2 ± 3,4 g/L e 13,5 ± 3,7 g/L per PK_{SC1} e PK_{SC2}, rispettivamente) rispetto al livello di fine infusione dopo il trattamento con IVIG (18,0 ± 4,5 g/L). Allo stesso modo, i livelli medi di IgG nel siero e i livelli minimi delle sottoclassi IgG erano più alti dopo il trattamento SC (11,5 e 11,7 g/L per PK_{SC1} e PK_{SC2}, rispettivamente; l'intervallo complessivo da 6,5 a 18,9 g/L) rispetto a quello alla fine del periodo IVIG (10,1 g/L; intervallo: da 6,5 g/L a 14,3 g/L).

La biodisponibilità SC è stata calcolata essere il 75%, il che corrisponde a un fattore di correzione della dose di 1,3 per ottenere un'esposizione AUC uguale dopo trattamento con SCIG basata sul peso corporeo rispetto al trattamento con IVIG.

La modellizzazione e la simulazione basate sulla farmacocinetica eseguite sui dati dello studio clinico con somministrazione settimanale di Cutaquig, hanno indicato che il dosaggio corretto aggiustato sulla base del peso corporeo senza un DCF per la biodisponibilità SC inferiore sarebbe sufficiente a mantenere l'esposizione sistemica alle IgG nell'intervallo terapeutico, per intervalli di somministrazione fino a 1 settimana, comprese le somministrazioni più frequenti di una volta alla settimana (ad es. quelle giornaliere).

Intervalli di somministrazione più lunghi (soprattutto con livelli basali di IgG più bassi) aumentano il rischio di calo al di sotto dei livelli minimi di IgG di 5 g/L.

Esempio: supponendo un livello basale di IgG di 4,0 g/L e un fattore di conversione della dose di 1,0 dal trattamento con IVIG a quello con SCIG, è stato previsto un aumento del 4% della frazione di pazienti che scende al di sotto del livello minimo di IgG di 5 g/L a un intervallo di somministrazione di 2 settimane rispetto all'1,4% a intervalli di somministrazione ≤ Q1W.

Eliminazione

Le IgG e i complessi IgG sono metabolizzati nelle cellule del sistema reticoloendoteliale. Secondo le stime, l'emivita mediana delle IgG dopo la somministrazione di Cutaquig in soggetti con PID è di ~ 16 [9,2-36,3] giorni, come calcolato nel modello farmacocinetico di popolazione, supponendo l'assenza di produzione endogena di IgG.

Popolazione pediatrica

Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nei parametri farmacocinetici tra i pazienti adulti e pediatrici affetti da PID che hanno partecipato allo studio.

Il modello e la simulazione basati sulla farmacocinetica, applicati sui dati derivati dagli studi clinici con somministrazioni settimanali di Cutaquig, indicano che il dosaggio aggiustato per il peso sarà sufficiente per mantenere l'esposizione sistemica alle IgG nell'intervallo terapeutico a prescindere dall'età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le immunoglobuline sono costituenti normali del plasma umano. I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi preclinici convenzionali di sicurezza farmacologica e tolleranza locale. Considerato che l'esperienza clinica non offre evidenze di un potenziale cancerogeno o mutageno delle immunoglobuline, non sono stati effettuati studi sperimentali nelle specie eterologhe.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Maltosio, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Una volta aperto il flaconcino, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Entro il periodo di validità, il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (non conservare a temperature superiori a 25°C) fino a un massimo di 9 mesi senza necessità di refrigerarlo nuovamente durante questo periodo; se non utilizzato dopo questa data, il prodotto deve essere smaltito.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

6, 10, 12, 20, 24 o 48 mL di soluzione in un flaconcino (vetro di tipo I) con un tappo di gomma bromobutilica; confezioni da 1, 10 o 20.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale deve essere portato a temperatura ambiente o corporea prima dell'uso.

Prima della somministrazione i prodotti devono essere sottoposti a ispezione visiva per escludere la presenza di particolati e di alterazioni del colore.

Soluzioni torbide o con depositi non devono essere utilizzate.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Octapharma Italy S.p.A.
Via Cisanello, 145
56100 Pisa

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 045996016 - "165 mg/ml soluzione iniettabile" 1 flaconcino in vetro da 6 ml
AIC n. 045996028 - "165 mg/ml soluzione iniettabile" 1 flaconcino in vetro da 10 ml
AIC n. 045996030 - "165 mg/ml soluzione iniettabile" 1 flaconcino in vetro da 12 ml
AIC n. 045996042 - "165 mg/ml soluzione iniettabile" 1 flaconcino in vetro da 20 ml
AIC n. 045996055 - "165 mg/ml soluzione iniettabile" 1 flaconcino in vetro da 24 ml
AIC n. 045996067 - "165 mg/ml soluzione iniettabile" 1 flaconcino in vetro da 48 ml
AIC n. 045996079 - "165 mg/ml soluzione iniettabile" 10 flaconcini in vetro da 6 ml
AIC n. 045996081 - "165 mg/ml soluzione iniettabile" 10 flaconcini in vetro da 10 ml
AIC n. 045996093 - "165 mg/ml soluzione iniettabile" 10 flaconcini in vetro da 12 ml
AIC n. 045996105 - "165 mg/ml soluzione iniettabile" 10 flaconcini in vetro da 20 ml
AIC n. 045996117 - "165 mg/ml soluzione iniettabile" 10 flaconcini in vetro da 24 ml
AIC n. 045996129 - "165 mg/ml soluzione iniettabile" 10 flaconcini in vetro da 48 ml
AIC n. 045996131 - "165 mg/ml soluzione iniettabile" 20 flaconcini in vetro da 6 ml
AIC n. 045996143 - "165 mg/ml soluzione iniettabile" 20 flaconcini in vetro da 10 ml
AIC n. 045996156 - "165 mg/ml soluzione iniettabile" 20 flaconcini in vetro da 12 ml
AIC n. 045996168 - "165 mg/ml soluzione iniettabile" 20 flaconcini in vetro da 20 ml
AIC n. 045996170 - "165 mg/ml soluzione iniettabile" 20 flaconcini in vetro da 24 ml
AIC n. 045996182 - "165 mg/ml soluzione iniettabile" 20 flaconcini in vetro da 48 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

06/2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO