

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cutaquig 165 mg/ml solución para inyección subcutánea.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Inmunoglobulina normal humana (IgSC)

Un ml contiene:

Inmunoglobulina normal humana.....165 mg
(pureza de al menos el 95 % de IgG)

Cada vial de 6 ml contiene: 1 g de inmunoglobulina normal humana.

Cada vial de 10 ml contiene: 1,65 g de inmunoglobulina normal humana.

Cada vial de 12 ml contiene: 2 g de inmunoglobulina normal humana.

Cada vial de 20 ml contiene: 3,3 g de inmunoglobulina normal humana.

Cada vial de 24 ml contiene: 4 g de inmunoglobulina normal humana.

Cada vial de 48 ml contiene: 8 g de inmunoglobulina normal humana.

Distribución de las subclases de IgG (valores aprox.):

IgG₁ 71 %

IgG₂ 25 %

IgG₃ 3 %

IgG₄..... 2 %

El contenido máximo de IgA es de 300 microgramos/ml.

Producido a partir de plasma de donantes humanos.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Este medicamento contiene 33,1 mg de sodio por vial de 48 ml y 13,8 mg por vial de 20 ml, ver sección 4.4

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La preparación líquida es transparente e incolora.

Durante su conservación, el líquido se puede volver ligeramente opalescente y amarillo pálido.

La osmolaridad de la preparación líquida es de entre 310 y 380 mOsmol/kg.

El pH de la solución es de entre 5 y 5,5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de restitución en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (SIP) con producción deficiente de anticuerpos (ver sección 4.4).

- Inmunodeficiencias secundarias (IDS) en pacientes que sufren infecciones graves o recurrentes, tratamiento antimicrobiano ineficaz y deficiencia de anticuerpos específicos demostrada (PSAF)* o nivel de IgG en suero de < 4 g/l.

*PSAF = deficiencia con al menos un aumento del doble de títulos de anticuerpos de IgG con respecto a las vacunas antineumocócicas polisacáridas y polipeptídicas antigénicas

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento de restitución se debe iniciar y monitorizar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la inmunodeficiencia.

Posología

La dosis y la pauta posológica dependen de la indicación.

Tratamiento de restitución

El medicamento se debe administrar por vía subcutánea.

En el tratamiento de restitución, es posible que se necesite individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de la respuesta farmacocinética y clínica.

Cutaquig se puede administrar a intervalos regulares, desde diariamente a cada dos semanas.

A modo de orientación, se proporcionan las siguientes pautas posológicas.

Tratamiento de restitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria (según lo definido en 4.1)

La pauta posológica debe alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) de al menos 5 a 6 g/l y tratar de estar dentro del intervalo de referencia de la IgG sérica para la edad. Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g/kg (1,2 a 3,0 ml/kg) de peso corporal. Es posible que esta deba dividirse en varios días, con una dosis máxima diaria de 0,1 a 0,15 g/kg.

Una vez que se han alcanzado los niveles de IgG en estado estacionario, se administran dosis de mantenimiento a intervalos repetidos para alcanzar una dosis mensual acumulativa del orden de 0,4-0,8 g/kg (2,4 a 4,8 ml/kg). Puede que sea necesario inyectar cada dosis individual en diferentes lugares anatómicos.

Los niveles mínimos se deben medir y evaluar junto con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infección, puede ser necesario aumentar la dosis y apuntar a niveles mínimos más altos.

Tratamiento de restitución en inmunodeficiencias secundarias (según lo definido en 4.1.)

La dosis recomendada administrada a intervalos repetidos (aproximadamente una vez por semana) ha de alcanzar una dosis mensual acumulativa del orden de 0,2-0,4 g/kg (1,2 – 2,4 ml/kg). Puede que sea necesario inyectar cada dosis individual en diferentes lugares anatómicos.

Los niveles mínimos de IgG se deben medir y evaluar junto con la incidencia de infección. Para lograr una protección óptima frente a las infecciones se debe ajustar la dosis según sea necesario y puede ser necesario aumentar la dosis en pacientes con infección persistente; se puede considerar una reducción de la dosis cuando el paciente se mantenga sin infecciones.

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente de la de los adultos, ya que la posología para cada indicación viene dada por el peso corporal y se ajusta al resultado clínico en las indicaciones del tratamiento de restitución.

Población de edad avanzada

Como la dosis viene dada por el peso corporal y está ajustada al resultado clínico de las afecciones mencionadas anteriormente, la dosis en la población de edad avanzada no se considera diferente de la de los sujetos de 18 a 65 años de edad. En los ensayos clínicos, Cutaquig se evaluó en 17 pacientes mayores

de 65 años. No fueron necesarios requisitos de dosis específicos para alcanzar los niveles deseados de IgG en suero.

Forma de administración

Solo para vía subcutánea.

La perfusión subcutánea para el tratamiento domiciliario se debe iniciar y monitorizar por parte de un profesional sanitario con experiencia en la orientación de pacientes para el tratamiento domiciliario. El paciente y/o un cuidador deben recibir instrucciones sobre el uso del dispositivo de perfusión, las técnicas de perfusión, la técnica de manejo aséptico, el mantenimiento de un diario de tratamiento, el reconocimiento de las reacciones adversas graves y las medidas que deben tomarse en este caso.

Cutaquig se puede inyectar en sitios como el abdomen, el muslo, la parte superior del brazo y la cadera lateral.

Velocidad de perfusión

El ajuste de la velocidad de perfusión y el volumen de perfusión por sitio se basan en la tolerabilidad del sujeto.

Se recomienda utilizar una velocidad de administración inicial de 15 ml/h/sitio en pacientes que no han recibido antes tratamiento con IGSC. Para los pacientes que ya estén en tratamiento con IGSC y cambien a Cutaquig, se recomienda utilizar las velocidades de administración empleadas anteriormente para las perfusiones iniciales. Para las perfusiones posteriores, si se tolera bien (ver sección 4.4), la velocidad de perfusión se puede aumentar gradualmente en aproximadamente 10 ml/h/sitio cada 2-4 semanas en adultos (≥ 40 kg) y en hasta 10 ml/h/sitio cada 4 semanas en pacientes pediátricos (< 40 kg) (ver sección 5.1).

A partir de entonces, si el paciente tolera las perfusiones iniciales a la dosis completa por sitio y a la velocidad máxima, se puede considerar un aumento de la velocidad de perfusión para las perfusiones sucesivas hasta alcanzar un flujo máximo de 67,5 ml/h/sitio para adultos y 25 ml/h/sitio para pacientes pediátricos (ver sección 5.1).

Se puede usar más de un dispositivo de perfusión simultáneamente.

Volumen de perfusión por sitio

La cantidad de producto perfundido en un sitio particular es variable. En bebés y niños, el sitio de perfusión se puede cambiar cada 5 a 15 ml. En adultos, las dosis superiores a 30 ml se pueden dividir según la preferencia del paciente. No hay límite en el número de sitios de perfusión. Los sitios de perfusión deben tener una separación de al menos 5 cm.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4).

Cutaquig no se debe administrar por vía intravascular.

Tampoco se debe administrar por vía intramuscular en caso de trombocitopenia grave y en otros trastornos de la hemostasia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Cutaquig a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Este medicamento contiene como máximo 90 mg de maltosa por ml como excipiente. La interferencia de la maltosa en los análisis de la glucemia puede dar como resultado lecturas de glucosa falsamente elevadas y, en consecuencia, en la administración inadecuada de insulina, lo que resulta en hipoglucemia potencialmente mortal y muerte. Además, los casos de hipoglucemia verdadera pueden no tratarse si el

estado hipoglucémico está enmascarado por lecturas de glucosa falsamente elevadas (ver sección 4.5). Para la insuficiencia renal aguda ver a continuación.

Cutaquig está destinado solo para la administración subcutánea. Si Cutaquig se administra accidentalmente en un vaso sanguíneo, los pacientes podrían sufrir un shock.

Se debe seguir estrechamente la velocidad de perfusión recomendada que se indica en la sección 4.2. Los pacientes se deben monitorizar de cerca y observar cuidadosamente para detectar cualquier síntoma durante el período de perfusión.

Ciertas reacciones adversas se pueden producir con mayor frecuencia en pacientes que reciben inmunoglobulina normal humana por primera vez o, en casos raros, cuando se cambia el producto de inmunoglobulina normal humana o cuando ha habido un largo intervalo de tiempo desde la perfusión anterior.

A menudo, las posibles complicaciones se pueden evitar:

- mediante una inyección inicial lenta del producto (ver sección 4.2).
- garantizando que se controla cuidadosamente a los pacientes para detectar cualquier síntoma durante el período de perfusión. En particular, los pacientes que no han recibido inmunoglobulina normal humana, los pacientes que cambiaron desde un producto de inmunoglobulina alternativo o cuando ha habido un largo intervalo de tiempo desde la perfusión anterior, se deben monitorizar durante la primera perfusión y durante la primera hora después de la primera perfusión, para detectar posibles signos adversos.

Todos los demás pacientes se deben observar durante al menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, se debe reducir la velocidad de administración o detener la perfusión. La sospecha de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico requiere la interrupción inmediata de la inyección. El tratamiento requerido depende de la naturaleza e intensidad de la reacción adversa.

En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar para el mismo.

Hipersensibilidad

Las reacciones alérgicas verdaderas son raras. Se pueden producir particularmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA, quienes se deben tratar con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA, en los que el tratamiento con productos subcutáneos de IgG sigue siendo la única opción, se deben tratar con Cutaquig solo bajo supervisión médica estrecha.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una caída de la tensión arterial con una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que han tolerado un tratamiento previo con inmunoglobulina normal humana.

Tromboembolia

Los acontecimientos tromboembólicos arteriales y venosos, incluido el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, se han asociado con el uso de inmunoglobulinas. Los pacientes deben estar lo suficientemente hidratados antes de usar inmunoglobulinas. Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo preexistentes de acontecimientos trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes *mellitus* y antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave y pacientes con enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre).

Se debe informar a los pacientes acerca de los primeros síntomas de los acontecimientos tromboembólicos, que incluyen respiración difícil, dolor e hinchazón de una extremidad, deficiencias neurológicas focales y dolor torácico, y se debe recomendar que se comuniquen con su médico inmediatamente después de la aparición de los síntomas.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se ha informado que el síndrome de meningitis aséptica se produce en asociación con el tratamiento subcutáneo con inmunoglobulina. Los síntomas suelen comenzar entre varias horas y 2 días después del

tratamiento. La interrupción del tratamiento con inmunoglobulina puede dar lugar a la remisión de la SMA en el plazo de varios días sin secuelas.

Se debe informar a los pacientes acerca de los primeros síntomas que incluyen dolor de cabeza intenso, rigidez del cuello, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos.

Disfunción/insuficiencia renal

Se han notificado reacciones adversas renales graves en pacientes que reciben tratamiento con inmunoglobulinas, en particular con aquellos productos que contienen sacarosa (Cutaquig no contiene sacarosa). Estos incluyen insuficiencia renal aguda, necrosis tubular aguda, nefropatía tubular proximal y nefrosis osmótica. Los factores que aumentan el riesgo de complicaciones renales incluyen, entre otros, insuficiencia renal preexistente, diabetes *mellitus*, hipovolemia, medicamentos nefrotóxicos concomitantes, edad mayor de 65 años, sepsis, hiperviscosidad y paraproteinemia.

Hemólisis

Los productos de IgG pueden contener anticuerpos del grupo sanguíneo que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de los glóbulos rojos (RBC) con inmunoglobulina, que puede provocar un resultado positivo en la prueba de antiglobulina directa (Coombs) y que, de manera muy poco frecuente, puede causar hemólisis.

Vigile la aparición de manifestaciones clínicas y síntomas de hemólisis en los pacientes que reciben inmunoglobulinas.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene 33,1 mg de sodio por vial de 48 ml y 13,8 mg por vial de 20 ml, equivalente al 1,7 % y 0,7 % respectivamente de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Interferencia con análisis serológicos

Después de la inyección de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede dar lugar a resultados positivos engañosos en los análisis serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos frente a antígenos de eritrocitos, p. ej., A, B, D puede interferir con algunos análisis serológicos para anticuerpos de glóbulos rojos, por ejemplo, la prueba de antiglobulina directa (PID, prueba de Coombs directa).

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, el cribado de donaciones individuales y de grupos de plasma para detectar marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes u otros tipos de patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus con envoltura, como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC).

Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus sin envoltura, como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

La experiencia clínica es tranquilizadora con respecto a la falta de transmisión de la hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se supone que el contenido de anticuerpos contribuye de manera importante a la seguridad vírica.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus atenuados

La administración de inmunoglobulina puede afectar durante un período de al menos 6 semanas y hasta 3 meses la eficacia de las vacunas de virus atenuados como el sarampión, la rubéola, las paperas y la varicela. Tras la administración de este medicamento, debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus atenuados. En el caso del sarampión, esta alteración puede persistir hasta 1 año.

Por lo tanto, se debe revisar el estado de anticuerpos de los pacientes que reciban la vacuna contra el sarampión.

Análisis de la glucemia

Cutaquig contiene maltosa, que se puede malinterpretar como glucosa por ciertos tipos de sistemas de análisis de la glucemia. Debido a la posibilidad de ofrecer lecturas de glucosa falsamente elevadas, solo se deben usar sistemas de análisis específicos para la glucosa a fin de analizar o monitorizar los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos.

Población pediátrica

Las interacciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad de este medicamento para su uso en el embarazo humano no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por lo tanto, solo se debe administrar con precaución a mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que los productos de inmunoglobulinas atraviesan la placenta, en mayor medida durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con las inmunoglobulinas sugiere que no se esperan efectos nocivos sobre el transcurso del embarazo ni en el feto ni el neonato.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de los patógenos que tienen un portal mucoso de entrada.

Fertilidad

La experiencia clínica con las inmunoglobulinas sugiere que no se esperan efectos nocivos sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada por algunas reacciones adversas asociadas con Cutaquig. Los pacientes que experimenten reacciones adversas durante el tratamiento deben esperar a que estas se resuelvan antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Ocasionalmente, se pueden producir reacciones adversas como escalofríos, cefalea, mareos, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, tensión arterial baja y dolor lumbar moderado.

En raras ocasiones, las inmunoglobulinas normales humanas pueden causar una caída repentina en la tensión arterial y, en casos aislados, un shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Reacciones locales en los sitios de perfusión: pueden aparecer con frecuencia hinchazón, dolor, enrojecimiento, induración, calor local, picazón, hematomas y erupciones. Estas reacciones normalmente disminuyen en frecuencia con el tratamiento en curso.

Para obtener información de seguridad con respecto a los agentes transmisibles, ver sección 4.4.

Lista en forma de tabla de las reacciones adversas

Los datos de seguridad clínica de Cutaquig en sujetos con SIP se basan en el estudio fundamental, abierto, de un solo grupo, prospectivo, multicéntrico, de fase III de Cutaquig en sujetos con SIP (n=75, 4.462 perfusiones), el estudio prospectivo, abierto, de un solo grupo, multicéntrico, de extensión, de fase III (n=27, 2.777 perfusiones) y el estudio abierto, de tres grupos, multicéntrico, de fase III (n=64, 1.338 perfusiones). En este estudio, se evaluó la seguridad de Cutaquig en 75 sujetos. Se administraron un total de 4462 perfusiones de Cutaquig.

La tabla que se presenta a continuación está de acuerdo con la clase de sistemas de órganos del MedDRA (SOC y nivel de término preferido).

Las frecuencias por paciente se han evaluado según la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada agrupación de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Frecuencia de las reacciones adversas (RAM) por sujeto y por perfusión en el estudio clínico con Cutaquig:

Clase de sistemas de órganos (SOC) de MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia/perfusión	Frecuencia/sujeto
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Poco frecuentes	Frecuentes
	Mareo	Raras	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Distensión abdominal	Raras	Frecuentes
	Dolor abdominal	Raras	Frecuentes
	Vómitos	Raras	Frecuentes
	Arcadas	Raras	Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Hipertransaminasemia	Raras	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Raras	Poco frecuentes
	Reacción cutánea	Raras	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	Raras	Frecuentes
	Artralgia	Raras	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de la inyección	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Pirexia	Raras	Frecuentes
	Escalofríos	Raras	Frecuentes
	Fatiga	Poco frecuentes	Frecuentes
	Molestias torácicas	Raras	Poco frecuentes
	Enfermedad seudogripal	Raras	Poco frecuentes
	Malestar	Raras	Poco frecuentes
	Dolor	Raras	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Presencia de hemoglobina libre	Raras	Frecuentes
	Prueba de Coombs positiva	Raras	Poco frecuentes
	Disminución de la haptoglobina	Raras	Poco frecuentes

Clase de sistemas de órganos (SOC) de MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia/perfusión	Frecuencia/sujeto
	Aumento de la hemoglobina	Raras	Poco frecuentes
	Aumento de la creatinina en sangre	Raras	Poco frecuentes

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Cutaquig. Puesto que estas reacciones adversas se notifican voluntariamente desde un grupo de población de tamaño indefinido, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Esta lista no incluye las reacciones ya notificadas en los ensayos clínicos realizados con Cutaquig:

Clase de sistemas de órganos (SOC) de MedDRA:	Reacción adversa (PT)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (p. ej., eritema, urticaria)
Trastornos vasculares	Tromboembolismo, trombosis (p. ej., trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular), hipertensión
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de los productos subcutáneos de inmunoglobulina: edema facial, temblor, palidez, broncoespasmo, disnea, tos, diarrea, enrojecimiento, sensación de calor, sensación de frío, astenia, dolor en el lugar de la inyección, opresión en la garganta y meningitis aséptica.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en los niños sean las mismas que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

Se desconocen las consecuencias de una sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sueros inmunitarios e inmunoglobulinas: inmunoglobulinas normales humanas, para administración extravascular, código ATC: J06BA01.

La inmunoglobulina normal humana contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un amplio espectro de anticuerpos contra agentes infecciosos.

La inmunoglobulina normal humana contiene los anticuerpos IgG presentes en la población normal. Por lo general, se prepara a partir de plasma agrupado de no menos de 1.000 donaciones. Tiene una distribución de subclases de inmunoglobulina G estrechamente proporcional a la del plasma humano nativo. Las dosis adecuadas de este medicamento pueden restablecer los niveles anormalmente bajos de inmunoglobulina G a su rango normal.

En un ensayo clínico, se trató con Cutaquig a un total de 75 sujetos (37 adultos, 12 niños pequeños [≥ 2 y < 6], 14 niños mayores [≥ 6 y < 12], 12 adolescentes [≥ 12 y < 17]) con síndromes de inmunodeficiencia primaria durante un máximo de 64 semanas. La dosis media administrada cada semana por paciente fue de 0,187 g/kg en pacientes adultos, 0,150 g/kg en niños pequeños, 0,164 g/kg en niños mayores y 0,170 g/kg en adolescentes. Los sujetos recibieron un total de 4462 perfusiones semanales de Cutaquig.

No se informaron infecciones bacterianas graves durante la fase de contacto ni durante el período de reposo farmacológico, ni tampoco durante el período de eficacia en los sujetos que recibieron Cutaquig dentro del estudio clínico.

Cutaquig se evaluó en 38 sujetos pediátricos (26 niños [entre 2 y < 12 años de edad] y 12 adolescentes [entre 12 y < 16 años de edad]) con enfermedad por inmunodeficiencia primaria. No fueron necesarios requisitos de dosis específicos para los pacientes pediátricos para alcanzar los niveles deseados de IgG en suero.

El estudio de extensión fue un estudio de seguimiento de fase III, multicéntrico, prospectivo, abierto, de un solo grupo para evaluar la seguridad en el que participaron 27 sujetos (17 adultos, 2 niños pequeños [≥ 2 y < 6], 4 niños mayores [≥ 6 y < 12], 4 adolescentes [≥ 12 y < 17]) con inmunodeficiencia primaria. Veintiún sujetos habían sido tratados inicialmente en el estudio pivotal y 6 sujetos participaron por primera vez. Los sujetos fueron observados durante un período de hasta 4,5 años en el caso de los sujetos previamente inscritos en el estudio pivotal y de 12 meses en el caso de los sujetos de novo. Los sujetos recibieron Cutaquig semanalmente (25 sujetos) o “cada dos semanas” (2 sujetos). La dosis media real de Cutaquig perfundida por paciente fue de 0,127 g/kg en niños pequeños, 0,210 g/kg en niños mayores, 0,160 g/kg en pacientes adolescentes y 0,166 g/kg en pacientes adultos. Los sujetos recibieron una dosis total de 2.777 perfusiones (2.740 semanales y 37 quincenales). Se notificó una IBG (infección bacteriana grave) de tipo bacteriemia/sepsis.

Para monitorizar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de Cutaquig, se realizó un estudio multicéntrico de fase III, prospectivo, abierto y de tres grupos en el que participaron 64 sujetos con SIP (59 adultos, 1 niño pequeño [≥ 2 y < 6], 2 niños mayores [≥ 6 y < 12], 2 adolescentes [≥ 12 y < 17]) de edades comprendidas entre los 5 y los 74 años.

Tras completar el período de estabilización de 4 semanas, los sujetos entraron en el período de tratamiento con un seguimiento de 24 semanas y fueron asignados a una de las 3 cohortes siguientes:

- La cohorte 1 evaluó el aumento del volumen por sitio hasta un máximo de 100 ml/sitio.
- La cohorte 2 evaluó el aumento del flujo de perfusión por sitio hasta un máximo de 100 ml/h/sitio o el flujo máximo alcanzable por la bomba.
- La cohorte 3 evaluó Cutaquig en una pauta de una semana sí y una semana no, con el equivalente del doble de la dosis semanal según el peso corporal del paciente (mg/kg).

La variable co-primaria principal fue comparar los niveles mínimos totales de IgG de las perfusiones semanales con los de las perfusiones cada dos semanas y evaluar la seguridad y la tolerabilidad del aumento de los volúmenes de perfusión y de las velocidades de perfusión en cada sitio de perfusión y para la dosificación cada dos semanas.

En total, los sujetos recibieron 1.338 perfusiones (386 en la cohorte 1, 396 en la cohorte 2 y 556 en la cohorte 3). En la cohorte 1 (n=15 adultos), el volumen medio máximo perfundido por sitio fue de 69,4 ml/sitio, con un volumen máximo de 108 ml/sitio. Un tercio de los sujetos (5/15; 33,3%) alcanzó $\geq 90\%$ del volumen máximo permitido de 100 ml/sitio, otro tercio alcanzó entre 50% y $< 90\%$ del máximo permitido, y un tercio alcanzó $< 50\%$ del máximo permitido. La mediana del flujo máximo perfundido por sujeto fue de 56,9 ml/h, con un rango de 34,0 ml/h a 94,7 ml/h.

En la cohorte 2 (n=15; 13 adultos, 1 niño mayor [≥ 6 y < 12], 1 adolescente [≥ 12 y < 17]) la media del flujo máximo perfundido por sitio fue de 42,1 ml/h/sitio con un flujo máximo de 67,5 ml/h/sitio. El 73,3% alcanzó un flujo máximo por sitio $< 50\%$ del máximo permitido de 100 ml/h/sitio y el 26,7% restante alcanzó entre el 50% y el 75% del máximo permitido. La mediana del flujo máximo perfundido por sujeto fue de 135,0 ml/h, con un rango de 51,4 ml/h a 192,0 ml/h.

En la cohorte 3 (n=34; 31 adultos, 1 niño pequeño [≥ 2 y < 6], 1 niño mayor [≥ 6 y < 12], 1 adolescente [≥ 12 y < 17]), se observó una disminución de los niveles totales medios (DE) de IgG con la administración de dosis cada dos semanas (9,927 [2,0146] g/l) en comparación con la dosificación semanal (10,364 [1,9632] g/l) ($p = 0,0017$; límite inferior de confianza [LIC] de un lado del 97,5% = -0,799). La mediana del flujo máximo perfundido por sujeto fue de 93,5 ml/h, con un rango de 24,3 ml/h a 145,9 ml/h.

La dosis media real de Cutaquig administrada por peso corporal fue de 0,143 g/kg en la cohorte 1, 0,157 g/kg en la cohorte 2 y 0,256 g/kg en la cohorte 3.

No se notificaron IBG durante el estudio y la tasa global de IBG fue de 0,00 por persona-año (límite superior del IC del 98% [método alternativo] = 0,135 [0,614 en la cohorte 1, 0,602 en la cohorte 2 y 0,244 en la cohorte 3]).

Población pediátrica

No se observaron diferencias en las propiedades farmacodinámicas entre pacientes adultos y pediátricos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En un ensayo clínico de Fase III se realizó un subestudio farmacocinético (FC) con 37 sujetos con SIP. Se recogieron muestras de sangre para el estudio FC antes de cambiar a Cutaquig (perfil IGIV: FC_{IV}), después de la 11.^a perfusión de Cutaquig (primer perfil SC: FC_{SC1}) y después de la 28.^a perfusión de Cutaquig (segundo perfil SC: FC_{SC2}). El objetivo del subestudio FC era comparar las AUC después de la administración de IV y SC, utilizando un factor de corrección de la dosis (DCF) de 1,5. Mediante un modelo FC de población se estimaron los parámetros FC y se realizaron simulaciones.

Absorción y distribución

Tras la administración subcutánea de Cutaquig, los niveles séricos máximos se alcanzan después de aproximadamente 2 días.

Debido a la absorción gradual, la administración de IGSC lleva a perfiles más planos y a fluctuaciones más bajas en el estado estacionario en comparación con el tratamiento con IGIV: la C_{max} media fue más baja después de la IGSC (13,2 \pm 3,4 g/l y 13,5 \pm 3,7 g/l para FCSC1 y FCSC2 respectivamente) comparada con el final del nivel de perfusión después del tratamiento con IGIV (18,0 \pm 4,5 g/l). En consecuencia, los niveles mínimos de IgG en suero y de subclase de IgG fueron más altos después del tratamiento con SC (11,5 y 11,7 g/l para FCSC1 y FCSC2 respectivamente; rango total de 6,5 a 18,9 g/l en comparación con el del final del período con IGIV (10,1 g/l; rango: de 6,5 g/l a 14,3 g/l).

Se calculó que la biodisponibilidad de SC era del 75 % correspondiente a un factor de corrección de la dosis de 1,3 para lograr una exposición AUC igual después de la IGSC basada en el peso corporal en comparación con el tratamiento con IGIV.

El modelado basado en la FC y la simulación realizada sobre los datos del estudio clínico con una dosificación semanal de Cutaquig indicaron que la dosificación ajustada al peso corporal sin un DCF para la biodisponibilidad de SC más baja sería suficiente para mantener una exposición sistémica a la IgG en el rango terapéutico, para intervalos de dosis de hasta 1 semana, incluidas administraciones con mayor frecuencia que una vez por semana (p. ej., diariamente).

Unos intervalos de dosificación más largos (especialmente con niveles de partida de IgG más bajos) aumentan el riesgo de que la IgG caiga por debajo de los niveles mínimos de 5 g/l.

Ejemplo: Asumiendo un nivel de partida de IgG de 4,0 g/l y un factor de conversión de la dosis de 1,0 desde el tratamiento con IGIV al tratamiento con IGSC, se predijo que la fracción de pacientes que caerían por debajo del nivel mínimo de IgG de 5 g/l aumentaría hasta el 4 % a un intervalo de dosis de 2 semanas en comparación con el 1,4 % a intervalos de dosis $\leq Q1W$.

Eliminación

Los complejos de IgG e IgG se descomponen en las células del sistema reticuloendotelial. Se estimó una semivida media de IgG después de la administración de Cutaquig en sujetos con SIP de ~16 [9,2-36,3] días, según lo calculado en el modelo FC de población, asumiendo una producción endógena cero de IgG.

Población pediátrica

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes con SIP adultos y pediátricos del estudio.

El modelado y la simulación basados en la FC realizados en los datos del estudio clínico con la administración semanal de Cutaquig indican que la dosis ajustada al peso corporal será suficiente para mantener la exposición sistémica a las IgG en el rango terapéutico, independientemente de la edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las inmunoglobulinas son constituyentes normales del plasmahumano. Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios preclínicos convencionales sobre la farmacología de seguridad y tolerancia local. Dado que la experiencia clínica no proporciona indicios sobre el potencial carcinógeno o mutágeno de las inmunoglobulinas, no se realizaron estudios experimentales en especies heterólogas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Maltosa, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años

Una vez abierto un vial, la solución debe utilizarse inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C – 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Dentro de su periodo de validez, el producto se puede conservar a temperatura ambiente (no conservar a más de 25 °C) hasta un máximo de 9 meses, sin refrigerarse nuevamente durante este período, y debe desecharse si no se usa pasado este periodo.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

6, 10, 12, 20, 24 o 48 ml de solución en un vial (vidrio tipo I) con un tapón de caucho de bromobutilo: tamaño del envase de 1, 10 ó 20 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El medicamento se debe llevar a temperatura ambiente o corporal antes de su uso.

Los productos se deben inspeccionar visualmente para detectar partículas y cambios de color antes de su administración.

No deben utilizarse soluciones que estén turbias o que tengan depósitos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Octapharma, S.A.
Av. Castilla, 2 (P.E. San Fernando)
Ed. Dublín - 2ª Planta
28830 San Fernando de Henares
Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Junio 2019

Fecha de la última renovación: Febrero 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2023