KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CUTAQUİG 4 g/24 mL SC kullanım için enjeksiyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

İnsan normal immünoglobulin (SCIg)

1 mL içinde:
İnsan normal immünoglobulin…….165 mg
(En az %95 IgG içeren saflıktadır)

Her bir 6 mL'lik flakon içeriği: 1 g insan normal immünoglobulin.
Her bir 10 mL'lik flakon içeriği: 1,65 g insan normal immünoglobulin.
Her bir 12 mL'lik flakon içeriği: 2 g insan normal immünoglobulin.
Her bir 20 mL'lik flakon içeriği: 3,3 g insan normal immünoglobulin.
Her bir 24 mL'lik flakon içeriği: 4 g insan normal immünoglobulin.
Her bir 48 mL'lik flakon içeriği: 8 g insan normal immünoglobulin.

Ig gruplarının dağılımı (yaklaşık olarak):

IgG_1 ……. %71
IgG_2 ……. %25
IgG_3 ……. %3
IgG_4……... %2

Maksimum IgA içeriği 300 mikrogram/mL'dir.

İnsan donörlerinin plazmasından üretilmiştir.

Yardımcı maddeler:
Bu ilaç her 24 mL'lik flakonda 16,56 mg sodyum içerir. Bölüm 4.4'e bakınız.

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti
Sıvı preparat berrak ve renksizdir.
Saklama sırasında sıvı hafif opalesan ve soluk sarı renge dönebilir.
Sıvı preparatın ozmolalitesi 310 - 380 mosmol/kg'dır.

Çözeltinin pH'ı 5-5,5'tir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Erişkin, çocuk ve adolesanlarda (0-18 yaş) replasman tedavisi:

- Antikor üretiminin bozulduğu Primer immün yetmezlik (PID) sendromu (Bakınız Bölüm 4.4).
- Kanıtlanmış spesifik antikor yetmezliği (SAE)* ya da serum IgG düzeyi <4 g/L olup antimikrobiyal tedavinin yetersiz kaldığı şiddetli veya tekrarlayan enfeksiyonlar gelişen sekonder immün yetmezliklerde (SİY) kullanılır.

  *SAE = IgG titresinde, pnömokokal polisakkarid ve polipeptid antijen aşılara karşı en az 2 kat artış olmaması

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Replasman tedavisi, immün yetmezliklerin tedavisi konusunda deneyimli bir uzman hekimin denetiminde başlatılmalı ve izlenmelidir.

Pozoloji:
Doz ve doz rejimi endikasyona bağlıdır.

Replasman tedavisi
İlaç subkütan yoldan uygulanmalıdır.

Replasman tedavisinde her hastanın farmakokinetiğine ve klinik yanıtına bağlı olarak dozun bireysel olarak ayarlanması gerekebilir.

CUTAQUİG her günden, haftada bire kadar düzenli aralıklarla uygulanabilir.

Aşağıdaki doz şemaları bir rehber olarak verilmektedir.

Primer immün yetmezlik sendromlarında replasman tedavisi (Bölüm 4.1'de tanımlandığı gibi)
Doz, çukur IgG düzeyi (bir sonraki infüzyondan önce ölçülen) en az 5-6 g/L olacak şekilde ayarlanmalı ve IgG'nin yaşa göre belirlenmiş serum referans aralığının içinde kalması sağlanmalıdır. En az 0,2-0,5 g/kg (1,2-3,0 mL/kg) vücut ağırlığı yükleme dozu gerekli olabilir. Bu dozun bir kaç güne bölünmesi gerekebilir, maksimum günlük doz 0,1-0,15 g/kg'dır.

Kararlı IgG düzeyi sağlandıktan sonra, 0,4-0,8 g/kg (2,4-4,8 mL/kg) civarında kümülatif aylık doza erişmek üzere tekrarlayan intervallerle uygulanır. Her bir dozun farklı anatomik bölgelere uygulanması gerekebilir.

Çukur düzeyler ölçülmeli ve enfeksiyon insidansı ile bağlantılı bir şekilde değerlendirilmelidir. Enfeksiyon oranını düşürmek için dozun yükseltilmesi ve daha yüksek çukur düzeylerin hedeflenmesi gerekebilir.

Sekonder immün yetmezliklerde replasman tedavisi (Bölüm 4.1'de tanımlandığı gibi)

Önerilen doz, 0,2-0,4 g/kg (1,2-2,4 mL/kg) civarında bir kümülatif aylık doza erişmek için düzenli aralıklarla (yaklaşık haftada bir) uygulanır. Her bir dozun farklı anatomik bölgelere uygulanması gerekebilir.

Çukur IgG düzeyleri ölçülmeli ve enfeksiyon insidansı ile bağlantılı olarak değerlendirilmelidir. Doz düzeyleri enfeksiyonlara karşı optimal korumayı sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır, ısrarlı enfeksiyonu olan hastalarda bir artış gerekli olabilir, enfeksiyonun bulunmadığı dönemde doz azaltılması düşünülebilir.

Uygulama şekli:
Sadece subkütan kullanım içindir.

Evde subkütan infüzyon uygulamaları, evde hasta tedavisi ile ilgili deneyim sahibi bir sağlık personeli tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir. Hasta ve/veya bakımını sağlayan kişiye infüzyon cihazının kullanımı, infüzyon teknikleri, aseptik kullanım teknikleri, tedavi günlüğünün tutulması, ciddi advers reaksiyonların oluşması halinde reaksiyonların tanınması ve alınacak önlemler konusunda direktifler verilmelidir.

CUTAQUİG, abdomen, uyluk, üst kol ve kalça laterali bölgelerine enjekte edilebilir.

<u>İnfüzyon hızı</u>
Her infüzyon yeri için infüzyon hızının ve infüzyon hacminin ayarlanması hastanın tolerabilitesine dayalıdır.

SCIg tedavisine yeni başlayan hastalar için başlangıç uygulama hızı olarak 15 mL/saat/bölge kullanılması önerilir. Halihazırda SCIg tedavisi gören ve CUTAQUİG'e geçen hastalar için ilk infüzyonlarda daha önce kullanılan uygulama hızlarının kullanılması önerilir. Sonraki infüzyonlar için, iyi tolere edilirse (Bkz. Bölüm 4.4), infüzyon hızı kademeli olarak yetişkinlerde (≥ 40 kg) her 2-4 haftada bir yaklaşık 10 mL/saat/bölge ve pediyatride (<40 kg) her 4 haftada bir 10 mL/saat/bölge kadar artırılabilir (Bkz. Bölüm 5.1).

Daha sonra, hasta başlangıç infüzyonlarını bölge başına tam dozda ve maksimum hızda tolere ederse, yetişkinler için 67,5 mL/saat/bölge ve pediyatrikler için 25 mL/saat/bölge maksimum akış hızına ulaşana kadar ardışık infüzyonların infüzyon hızında bir artış düşünülebilir (Bkz. Bölüm 5.1)
<u>Pediyatrik popülasyon :</u>
0-2 yaş arası çocuklarda infüzyon hızı klinik bir çalışmada test edilmemiştir ve bu nedenle vakaya göre belirlenmelidir.
2 yaş ve üzeri çocuklarda 15 mL/saat/bölge başlangıç infüzyon hızı kullanılabilir.

Eş zamanlı olarak birden fazla infüzyon cihazı kullanılabilir.

<u>Her infüzyon yeri başına infüzyon hacmi</u>
Belirli bir infüzyon yerine verilen ürün hacmi değişkendir. İnfantlarda ve çocuklarda infüzyon yeri her 5-15 mL'de bir değiştirilebilir. Erişkinlerde, hastanın tercihine bağlı olarak 30 mL'nin üzerindeki hacimler bölünebilir. İnfüzyon yerlerinin sayısı ile ilgili bir sınır yoktur. İnfüzyon yerleri birbirinden en az 5 cm uzaklıkta olmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek veriler:

<u>Böbrek/Karaciğer yetmezliği :</u>

IgG tedavisi alan hastalarda akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Böbrek yetmezliği riski taşıyan hastalarda IgG ürünleri uygulanabilecek en düşük infüzyon hızı ve dozda uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).
Karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili ek bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklarda ve adolesanlarda (0-18 yaş) pozoloji, doz her endikasyon için vücut ağırlığına göre verildiğinden ve replasman tedavisi endikasyonlarında klinik sonlanımlara göre ayarlandığından erişkinlerden farklı değildir.

Geriyatrik popülasyon:
Doz vücut ağırlığına göre verildiğinden ve yukarıda belirtilen endikasyonların klinik sonlanımlarına göre ayarlandığından geriyatrik popülasyonda doz, 18-65 yaş arası hastalar için önerilen dozdan farklı olması beklenmez. CUTAQUİG klinik çalışmada 65 yaşın üzerindeki 17 hastada değerlendirilmiştir. Amaçlanan serum IgG düzeylerine erişmek için özel bir doz ayarlaması gerekli olmamıştır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (Bakınız Bölüm 4.4).

CUTAQUİG intravasküler yoldan kullanılmamalıdır.

Ciddi trombositopeni ve diğer hemostaz bozukluklarında intramüsküler yoldan kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemler

Virüs güvenliliği

CUTAQUİG, insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak varyant Creutzfeldt-Jacob (v-CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. CUTAQUİG'de varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, donör seçimi, donörlerin ve plazma havuzlarının spesifik enfeksiyon markırları açısından izlenmesi ve virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu için etkili üretim basamaklarının eklenmesi ile azaltılmıştır. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içinde bulunma ihtimali mevcuttur.

HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüsler için etkili önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal infeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi).

İmmünoglobulinlerle hepatit A veya parvovirüs B19 bulaşmasının olmamasına ilişkin güven verici klinik deneyimler mevcuttur ve antikor içeriğinin viral güvenliğe önemli bir katkı sağladığı da varsayılmaktadır.

Doktor, bu ilacı hastaya reçete etmeden veya uygulamadan önce hastası ile risk ve yararlarını tartışmalıdır.

CUTAQUİG kullanılması gerekiyorsa hekim tarafından, hastalık yapıcı etkenlerin hastaya bulaşmasını önlemek için uygun asıların (Hepatit A, Hepatit B vb.) yaptırılması önerilebilir.

CUTAQUİG'in bir hastaya her uygulanmasında, hasta ve ürünün serisi arasında bir bağlantı kurulabilmesi için hastanın isminin ve ürün numarasının kaydedilmesi kuvvetle önerilir.

Bu ilaç yardımcı madde olarak maksimum 90 mg/mL maltoz içerir. Maltozun kan glikoz testleri ile etkileşimi nedeniyle, glikoz düzeyleri yanlış olarak yüksek okunabilir ve uygunsuz insülin uygulanmasına neden olabilir, bu da hayati tehlike yaratan hipoglisemiye ve ölüme yol açabilir. Aynı zamanda, gerçek hipoglisemi vakaları hatalı yüksek glikoz okumalarına bağlı olarak maskelenirse tedavisiz kalabilir (Bakınız Bölüm 4.5). Akut renal yetmezlik için aşağıya bakınız.

CUTAQUİG sadece subkütan kullanım içindir. Eğer kaza ile kan damarlarının içine enjekte edilirse hastalarda şok gelişebilir.

Bölüm 4.2'de önerilen infüzyon hızları yakından takip edilmelidir. Hastalar yakından izlenmeli ve infüzyon dönemi boyunca herhangi bir semptom gelişimi açısından dikkatli bir şekilde gözlenmelidir.

İnsan normal immünoglobulinini ilk kez kullanan hastalarda veya nadir vakalarda insan normal immünoglobulin ürünü değiştirildiğinde veya bir önceki infüzyondan sonra uzun süre geçmesi halinde belirli advers reaksiyonlar daha sık oluşabilir.

Aşağıda belirtilen önlemlerin alınması halinde potansiyel komplikasyonlar genellikle önlenebilir:

- Ürünü başlangıçta yavaş enjekte etmek (Bakınız Bölüm 4.2).
- İnfüzyon dönemi boyunca hastanın herhangi bir semptom gelişimi açısından dikkatle izlenmesinin sağlanması. Özellikle ilk kez insan normal immünoglobulini alan hastalar, alternatif bir immünoglobulin ürününden geçiş yapan hastalar veya bir önceki infüzyondan sonra aradan uzun bir süre geçmiş olan hastalar ilk infüzyon boyunca ve infüzyondan sonraki ilk bir saat süresince potansiyel advers belirtileri tespit etmek için dikkatle izlenmelidir.

Diğer tüm hastalar uygulamadan sonra en az 20 dakika süre ile gözlem altında tutulmalıdır.

Advers reaksiyon halinde ya uygulama hızı düşürülmelidir ya da infüzyon durdurulmalıdır. Alerjik veya anafilaktik tipte reaksiyonlardan şüphe edilmesi halinde enjeksiyona hemen son verilmelidir. İhtiyaç duyulan tedavi advers reaksiyonun doğasına ve şiddetine bağlıdır.

Şok halinde, standart şok tedavisi uygulanmalıdır.

<u>Hipersensitivite</u>

Gerçek alerjik reaksiyonlar seyrektir. Özellikle, dikkatli bir şekilde tedavi edilmesi gereken anti-IgA antikorları bulunan hastalarda oluşabilir. Subkütan IgG ürünleri ile tedavinin tek seçenek olduğu anti-IgA antikorları bulunan hastalarda CUTAQUİG tedavisi sadece yakın tıbbi gözlem altında verilmelidir.

Seyrek olarak insan normal immünoglobulinleri, önceki tedavileri tolere etmiş hastalarda bile anafilaktik reaksiyonla birlikte kan basıncında düşmeye neden olabilir.

Tromboembolizm
Miyokard infarktüsü, inme, derin ven trombozu ve pulmoner emboli dahil arteriyel ve venöz tromboembolik olaylar immünoglobulin tedavisi ile ilişkilendirilmiştir. Hastalar immünoglobulinlerin uygulanmasından önce yeterince hidrate edilmelidir. Tromboembolik olaylar için daha önceden risk faktörleri (örneğin, ileri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus ve vasküler hastalık veya trombotik atak öyküsü, kalıtsal veya kazanılmış trombofilik hastalıkları olan hastalar, uzun süreli immobilizasyon, şiddetli hipovolemik hastalar, kan viskozitesini arttıran hastalıkları bulunan hastalar) bulunan hastalara dikkat edilmelidir.

Hastalara, nefes darlığı, kol veya bacaklarda ağrı ve şişlik, fokal nörolojik defisitler ve göğüs ağrısı gibi tromboembolik olayların ilk belirtileri hakkında bilgi verilmelidir. Bu hastaların semptomlar başlar başlamaz doktorları ile temasa geçmeleri önerilmelidir.

Aseptik Menenjit Sendromu (AMS)
Aseptik menenjit sendromunun subkütan immünoglobulin tedavisi ile ilişkili olarak oluştuğu bildirilmiştir. Semptomlar genellikle tedaviden sonraki bir kaç saat ila 2 gün arasında ortaya çıkar. İmmünoglobulin tedavisinin kesilmesi bir kaç gün içinde AMS'nin sekelsiz olarak iyileşmesini sağlar.

Hastalar, şiddetli baş ağrısı, ense sertliği, uyku hali, fotofobi, bulantı ve kusma gibi ilk belirtilerle ilgili bilgilendirilmelidir.

Renal disfonksiyon/yetmezlik
İmmünoglobulin tedavisi alan, özellikle de sükroz içeren ürünler kullanan hastalarda şiddetli renal advers reaksiyonlar bildirilmiştir (CUTAQUİG, sükroz içermez). Bunlar, akut renal yetmezlik, akut tubuler nekroz, proksimal tubuler nefropati ve ozmotik nefrozu içerir. Renal komplikasyon riskini arttıran faktörler önceden var olan renal yetmezlik, diabetes mellitus, hipovolemi, eş zamanlı nefrotoksik ilaçlar, 65 yaş üzeri hastalar, sepsis, hiperviskozite ve paraproteinemiyi içerir ancak bunlarla sınırlı değildir.

Hemoliz
IgG ürünleri, hemolizinler gibi davranabilen kan grup antikorları içerebilir ve kırmızı kan hücrelerinin *in vivo* olarak immünoglobulinlerle kaplanmasını indükleyerek pozitif direkt antiglobulin test (Coombs' testi) sonuçlarına neden olur ve seyrek olarak hemolize yol açabilir.

İmmünoglobulin alan hastalar hemoliz klinik bulgu ve semptomları açısından izlenmelidir.

Sodyum içeriği
Bu tıbbi ürün 24 mL'lik her flakonunda 16,56 mg sodyum içerir, bu miktar DSÖ'nün erişkinler için önerdiği günlük 2 g sodyum alımının %0,8'ine karşılık gelir.

Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır

Serolojik testlerle etkileşim
İmmünoglobulin enjeksiyonundan sonra pasif olarak geçmiş antikorların hastanın kanında geçici olarak yükselmesine bağlı olarak serolojik testlerde yalancı pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir.

A, B, D gibi eritrosit antijenlerine karşı antikorların pasif geçişi, kırmızı hücrelerin antikorları için yapılan bazı direkt antiglobulin testler ile (DAT, direkt Coombs testi) etkileşebilir.

Bulaşıcı ajanlar
İnsan kanından veya plazmasından hazırlanan ilaçların kullanımından kaynaklanan enfeksiyonların önlenmesi için standart önlemler, donörlerin seçimi, her bir bağışın ve plazma havuzlarının spesifik enfeksiyon markırları açısından taranması ve virüslerin inaktivasyonu/uzaklaştırılması için etkili üretim basamaklarının dahil edilmesini içerir. Buna rağmen, insan kanı veya plazmasından hazırlanan ürünlerin kullanılması halinde, enfekte edici ajanların bulaşma olasılığı tamamen ekarte edilemez. Bu, aynı zamanda bilinmeyen veya yeni ortaya çıkan virüsleri ve diğer patojenleri de kapsar.

Alınan bu önlemlerin insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) gibi zarflı virüsler için etkili olduğu kabul edilir.

Alınan önlemler hepatit A virüsü (HAV) ve parvovirüs B19 gibi zarfsız virüsler için sınırlı etkiye sahip olabilir.

İmmünoglobulinlerle hepatit A veya parvovirüs B19 bulaşının olmaması ile ilgili güven verici klinik deneyimler mevcuttur ve antikor içeriğinin viral güvenliliğe önemli bir katkı sağladığı öngörülmektedir.

Pediyatrik popülasyon
Listelenmiş uyarı ve önlemler hem erişkinler hem de çocuklar için geçerlidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Zayıflatılmış canlı virüs aşıları
İmmünoglobulin uygulanması, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve su çiçeği gibi zayıflatılmış canlı virüs aşılarının etkililiğini en az 6 haftadan 3 aya kadar azaltabilir. Bu ürünün uygulanmasından sonra zayıflatılmış canlı virüs aşıları ile aşılanma için 3 ay süre geçmelidir. Kızamık için bu durum 1 yıla kadar geçerli olabilir.

Bu nedenle, kızamık aşısı uygulanan hastanın antikor durumu kontrol edilmelidir.

Kan glikoz testleri
CUTAQUİG, bazı kan glikoz test sistemleri tarafından yanlışlıkla glikoz olarak yorumlanabilecek maltoz içerir. Potansiyel olarak hatalı yüksek glikoz okumalarına neden olabildiğinden, diyabetik hastalarda kan glikoz düzeyini test etmek veya izlemek için sadece glikoza özel test sistemleri kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon
Listelenmiş etkileşimler hem erişkinler hem de çocuklar için geçerlidir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Bu tıbbi ürünün insan gebeliğinde kullanımının güvenliliği bilinmemektedir.

Gebelik dönemi
Bu tıbbi ürünün gebelikte kullanımının güvenliliği kontrollü klinik çalışmalarla saptanmamıştır, bu nedenle gebe kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. İmmünoglobulin ürünlerinin plasentaya geçtiği ve bu geçişin 3. trimesterde arttığı gösterilmiştir. İmmünoglobulinlerle klinik deneyim gebelik süreci veya fetüs ve yenidoğanda zararlı bir etki beklenmediğini düşündürmektedir.
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Bu nedenle gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi
Bu tıbbi ürünün gebelikte kullanımının güvenliliği kontrollü klinik çalışmalarla saptanmamıştır, bu nedenle emziren kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. İmmünoglobulinler süte geçer ve yenidoğanın giriş yolu mukoza olan patojenlerinden korunmasına katkıda bulunabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite
İmmünoglobulinlerle klinik deneyim, fertilite üzerinde zararlı bir etki beklenmediğini düşündürmektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CUTAQUİG ile ilişkili bazı advers reaksiyonlar nedeniyle araç ve makine kullanım yetisi bozulabilir. Tedavi sırasında advers reaksiyon yaşayan hastalar araç veya makine kullanmadan önce bu reaksiyonların düzelmesini beklemelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti
Ürperme, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, kusma, alerjik reaksiyonlar, bulantı, artralji, düşük kan basıncı ve orta sırt ağrısı gibi advers reaksiyonlar zaman zaman oluşabilir.

Seyrek olarak insan normal immünoglobulinleri kan basıncında ani bir düşmeye ve izole vakalarda önceki uygulamalarda hipersensitivite göstermemiş olsa bile anafilaktik şoka neden olabilir.

Infüzyon yerlerinde lokal reaksiyonlar: şişme, sızı, kızarıklık, endürasyon, lokal sıcaklık, kaşıntı, morarma ve döküntü sıklıkla oluşabilir. Bu reaksiyonların sıklığı normal olarak tedavinin devamında azalır.

Bulaşıcı ajanlarla ilgili güvenlilik bilgisi için bakınız Bölüm 4.4.

Advers reaksiyonların çizelgeli listesi

CUTAQUİG ile ilgili güvenlilik verileri, PID hastalarında yapılmış pivotal açık etiketli, tek kollu, prospektif, çok merkezli Faz III (n=75, 4.462 infüzyon), prospektif, açık etiketli, tek kollu, çok merkezli faz III uzatma çalışmasına (n=27, 2.777 infüzyon) ve açık etiketli, üç kollu, çok merkezli faz III çalışmasına (n=64, 1.338 infüzyon) dayanmaktadır.

Aşağıda sunulan tablo MedDRA sistem organ sınıflamasına (SOC ve Tercih Edilen Terim Düzeyi) göre sunulmuştur.

Her hasta için sıklıklar şu sıklık derecelerine göre değerlendirilmiştir: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 - <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 - <1/100); seyrek (≥1/10.000 - <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmeyen (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubunda, advers reaksiyonlar azalan ciddiyete göre sıralanmıştır.

CUTAQUİG ile klinik çalışmada her kişi ve her infüzyon başına advers reaksiyonların sıklığı:

MedDRA Sistem Organ Sınıflandırması (SOC)	**Advers reaksiyon**	**Sıklık/infüzyon**	**Sıklık/ kişi**
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Yaygın olmayan	Yaygın
	Baş dönmesi	Seyrek	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıkları	Kusma	Yaygın olmayan	Yaygın
	Abdominal distansiyon	Seyrek	Yaygın
	Abdominal ağrı	Seyrek	Yaygın
	Kusma	Seyrek	Yaygın
	Öğürme	Seyrek	Yaygın olmayan
Hepatobiliyer hastalıklar	Hipertransaminazemi	Seyrek	Yaygın olmayan
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü	Seyrek	Yaygın olmayan
	Deri reaksiyonu	Seyrek	Yaygın olmayan
Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Miyalji	Seyrek	Yaygın
	Artralji	Seyrek	Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Enjeksiyon yerinde reaksiyon	Çok yaygın	Çok yaygın
	Ateş	Seyrek	Yaygın
	Üşüme	Seyrek	Yaygın
	Yorgunluk	Yaygın olmayan	Yaygın
	Göğüs rahatsızlığı	Seyrek	Yaygın olmayan
	Grip benzeri hastalık	Seyrek	Yaygın olmayan
	Halsizlik	Seyrek	Yaygın olmayan
	Ağrı	Seyrek	Yaygın olmayan
Araştırmalar	Serbest hemoglobin varlığı	Seyrek	Yaygın
	Pozitif Coombs' testi	Seyrek	Yaygın olmayan
	Azalmış haptoglobin	Seyrek	Yaygın olmayan
	Hemoglobin artışı	Seyrek	Yaygın olmayan
	Kan kreatinininde artış	Seyrek	Yaygın olmayan

Aşağıda verilen reaksiyonlar, CUTAQUİG'in pazarlama sonrası deneyimlerinde bildirilmiştir. Bu advers reaksiyonlar gönüllü olarak belirsiz boyuttaki bir popülasyondan bildirildiğinden, sıklıkları her zaman güvenli bir şekilde tahmin etmek veya ilaç maruziyeti ile nedensel bir ilişki kurmak mümkün olmaz.

Bu liste CUTAQUİG ile yapılan klinik çalışmalarda bildirilen reaksiyonları içermemektedir:

Sıralamaya göre MedDRA Sistem Organ Sınıflaması (SOC):	**Advers reaksiyon (PT)**
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite (örn. eritem, ürtiker)
Vasküler hastalıklar	Tromboembolizm, tromboz (örn. derin ven trombozu, serebrovasküler kaza), hipertansiyon
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Kaşıntı
Kas-iskelet sistemi ve bağ doku hastalıkları	Sırt ağrısı

Aşağıda belirtilen ek advers reaksiyonlar subkütanöz immünoglobulin ürünlerinin pazarlama sonrası kullanımları ile bildirilmiştir: yüzde ödem, tremor, solukluk, bronkospazm, dispne, öksürük, diyare, flushing, sıcaklık hissi, soğukluk hissi, asteni, enjeksiyon yerinde ağrı, boğazda sıkışıklık, aseptik menenjit.

Pediyatrik popülasyon
Çocuklarda advers reaksiyonları sıklığı, tipi ve şiddetinin erişkinlerle aynı olması beklenmektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımının sonuçları bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için anti-enfektifler; İmmün serum ve immünoglobulinler; immünoglobulinler, normal insan; ekstravasküler uygulama için.
ATC kodu: J06BA01.

İnsan normal immünoglobulini, asıl olarak enfeksiyöz ajanlara karşı geniş spektrumlu antikor dağılımına sahip immünoglobulin G (IgG) içerir.

İnsan normal immünoglobulin, normal popülasyonda bulunan IgG antikorları içerir. Genellikle en az 1.000 bağıştan oluşan plazma havuzundan elde edilir. Doğal insan plazmasına benzer oranlarda IgG alt sınıf dağılımına sahiptir. Bu tıbbi ürünün yeterli dozu, anormal derecede düşük immünoglobulin G düzeylerini normal değerlere çıkarabilir.

Primer immün yetmezlik sendromu bulunan 75 (37 yetişkin, 12 küçük çocuk [≥2 ve <6], 14 büyük çocuk [≥6 ve <12], 12 ergen [≥12 ve <17]) kişi ile yapılan bir klinik çalışmada gönüllüler 64 haftaya kadar CUTAQUİG ile tedavi edilmiştir. Her hafta hasta başına uygulanan ortalama doz erişkin hastalar için 0,187 g/kg, küçük çocuklar için 0,150 g/kg ve daha büyük çocuklar için 0,164 g/kg ve adolesanlar için 0,170 g/kg'dır. Gönüllüler haftalık olarak toplam 4.462 CUTAQUİG infüzyonu almıştır.

Hem tedavi hem de arınma döneminde veya klinik çalışma sırasında CUTAQUİG alan gönüllülerde ciddi bir bakteriyel enfeksiyon bildirilmemiştir.
CUTAQUİG, primer immün yetmezlik hastalığı olan 38 pediyatrik kişide (26 çocuk [2 ile <12 yaş arası] ve 12 ergen [12 ile <16 yaş arası]) değerlendirilmiştir. İstenen serum IgG seviyelerine ulaşmak için pediyatrik yaş grubuna özgü doz gerekliliği olmamıştır.

Uzatma çalışması, primer immün yetmezliği olan 27 kişinin (17 yetişkin, 2 küçük çocuk [≥2 ve <6], 4 büyük çocuk [≥6 ve <12], 4 ergen [≥12 ve <17]) dahil edildiği prospektif, açık etiketli, tek kollu, çok merkezli bir faz III güvenlik takip çalışmasıdır. Yirmi bir kişi başlangıçta pivotal çalışmada tedavi edilmiştir ve 6 kişi yeni kayıt olmuştur. Bireyler, daha önce pivotal çalışmaya kaydedilen bireyler için 4,5 yıla kadar ve *de novo* bireyler için 12 aya kadar bir süre boyunca gözlemlenmiştir. Bireyler CUTAQUİG'i haftalık (25 kişi) veya "iki haftada bir" (2 kişi) olarak almışlardır. Hasta başına infüze edilen ortalama gerçek CUTAQUİG dozu küçük çocuklarda 0,127 g/kg, büyük çocuklarda 0,210 g/kg, ergen hastalarda 0,160 g/kg ve yetişkin hastalarda 0,166 g/kg olmuştur. Bireyler toplam 2.777 infüzyon dozu almıştır (2.740 haftalık ve 37 iki haftada bir). Enfeksiyon tipi bakteriyemi/sepsis olan bir CBE (ciddi bakteriyel enfeksiyon) bildirilmiştir.

CUTAQUİG'in güvenliliğini, tolere edilebilirliğini ve etkinliğini izlemek için prospektif, açık etiketli, üç kollu çok merkezli bir faz III çalışmaya yaşları 5 ila 74 arasında değişen 64 PID hastası (59 yetişkin, 1 küçük çocuk [≥2 ve <6], 2 büyük çocuk [≥6 ve <12], 2 ergen [≥12 ve <17]) dahil edilmiştir.

Katılımcılar 4 haftalık stabilizasyon dönemini tamamladıktan sonra 24 haftalık bir takip ile tedavi dönemine girmiş ve 3 kohorttan birine atanmıştır:

- Kohort 1, maksimum 100 mL/bölge olacak şekilde bölge başına artan hacmi değerlendirmiştir.
- Kohort 2, maksimum 100 mL/saat/bölge veya pompanın ulaşabildiği maksimum akış hızına kadar bölge başına artan infüzyon akış hızını değerlendirmiştir.
- Kohort 3, CUTAQUİG'i hastanın vücut ağırlığına bağlı (mg/kg) haftalık dozunun iki katına eşdeğer olarak iki haftada bir programında değerlendirmiştir.

Ortak primer sonlanım noktası, haftalık infüzyonlar ile iki haftada bir yapılan infüzyonlardaki toplam IgG çukur seviyelerini karşılaştırmak ve her bir infüzyon bölgesinde ve iki haftada bir yapılan dozlamalarda artan infüzyon hacimlerinin ve artan infüzyon hızlarının güvenliliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmektir.

Genel olarak, katılımcılar toplam 1.338 infüzyon almıştır (Kohort 1'de 386, Kohort 2'de 396, Kohort 3'te 556). Kohort 1'de (n=15 yetişkin) bölge başına gerçekleştirilen ortalama

maksimum hacim 69,4 mL/bölge ve maksimum hacim 108 mL/ bölge olmuştur. Deneklerin üçte biri (5/15; %33,3) izin verilen maksimum hacim olan 100 mL/ bölge hacminin ≥%90'ına, diğer üçte biri izin verilen maksimum hacmin %50'si ile <%90'ı arasına ve üçte biri izin verilen maksimum hacmin <%50'sine ulaşmıştır. Katılımcı başına gerçekleşen medyan maksimum akış hızı 56,9 mL/saat olup, 34,0 mL/saat ile 94,7 mL/saat arasında değişmektedir.

Kohort 2'de (n=15, [13 yetişkin, 1 büyük çocuk [≥6 ve <12], 1 ergen [≥12 ve <17]) bölge başına gerçekleşen ortalama maksimum akış hızı 42,1 mL/saat/bölge ve maksimum akış hızı 67,5 mL/saat/bölge olmuştur. %73,3'ü saha başına izin verilen maksimum 100 mL/saat/bölge değerinin %50'sinden az bir maksimum akış hızına ulaşırken, kalan %26,7'si izin verilen maksimum değerin %50 ila %75'ine ulaşmıştır. Katılımcı başına gerçekleşen maksimum akış hızı ortancası 135,0 mL/saat olup 51,4 mL/saat ile 192,0 mL/saat arasında değişmektedir.
Kohort 3'te (n=34, [31 yetişkin, 1 küçük çocuk [≥2 ve <6], 1 büyük çocuk [≥6 ve <12], 1 ergen [≥12 ve <17]) ortalama (SD) total IgG çukur seviyelerinde haftalık dozlamaya (10,364 [1,9632] g/L) kıyasla iki haftada bir dozlama (9,927 [2,0146] g/L) ile bir düşüş görülmüştür (p = 0,0017; 1 taraflı %97,5 alt güven sınırı [LCL] = -0,799). Kişi başına gerçekleşen medyan maksimum akış hızı 93,5 mL/saat olup, 24,3 mL/saat ile 145,9 mL/saat arasında değişmektedir.

Vücut ağırlığı başına uygulanan ortalama gerçek CUTAQUİG dozu sırasıyla Kohort 1'de 0,143 g/kg, Kohort 2'de 0,157 g/kg ve Kohort 3'te 0,256 g/kg olmuştur.
Çalışma sırasında hiçbir SBI rapor edilmemiştir ve genel CBE oranı kişi-yıl başına 0,00'dır (%98 GA üst sınırı [alternatif yöntem] = 0,135 [Kohort 1'de 0,614, Kohort 2'de 0,602 ve Kohort 3'te 0,244]).

Pediyatrik popülasyon
Erişkin ve çocuk hastalar arasında farmakodinamik özellikler açısından bir farklılık görülmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:
Bir klinik Faz III çalışmasında 37 PID hastasında bir alt farmakokinetik (PK) çalışma yürütülmüştür. PK çalışma için kan numuneleri, CUTAQUİG tedavisine geçmeden önce, 11. CUTAQUİG (ilk SC profili: PK_{SC1}) ve 28. CUTAQUİG (ikinci SC profili: PK_{SC2}) infüzyonundan sonra (IVIg profili: PK_{IV}) toplanmıştır. PK alt çalışmasının amacı, 1,5 doz doğrulama faktörü (DCF) kullanarak, IV ve SC uygulama sonrasında AUC'leri karşılaştırmaktır. Popülasyon farmakokinetik modeli aracılığı ile PK parametre tahmin edilmiş ve simülasyonlar yapılmıştır.

Emilim
CUTAQUİG'in subkütan uygulanmasından sonra, pik serum düzeylerine yaklaşık 2 gün sonra erişilir.

Dağılım
Aşamalı absorbsiyona bağlı olarak, SCIg uygulaması, IVIg tedavisi ile karşılaştırıldığında kararlı durumda dalgalı profillere ve daha düşük fluktuasyonlara neden olur: Ortalama C_{maks}, IVIg tedavisinden sonraki infüzyon sonu düzeyine göre (18,0±4,5 g/L) SCIg sonrasında daha düşüktür (sırası ile PK_{SC1} için 13,2±3,4 g/L ve PK_{SC2} için 13,5±3,7 g/L). Buna bağlı olarak ortalama serum IgG ve IgG alt sınıfı çukur düzeyleri, IVIg dönemi (10,1 g/L; aralık: 6,5 g/L –

14,3 g/L) sonuna göre, SC tedaviden sonra daha yüksektir (sırası ile PK_{SC1} için 11,5 ve PK_{SC2} için 11,7 g/L; genel aralık 6,5 – 18,9 g/L'dir).

SC bioyaralanımın, IVIg tedavisine kıyasla vücut ağırlığına dayalı SCIg'den sonra eşit AUC maruziyetinin elde edilmesi için 1,3'lük doz düzeltme faktörüne karşılık gelen %75 olarak hesaplanmıştır.

PK dayalı modelleme ve simülasyon, haftalık CUTAQUİG uygulaması ile yapılan klinik çalışmadan elde edilen veriler üzerinde yapılmıştır. Çalışmada, daha düşük SC biyoyararlanımı için DCF'siz vücut ağırlığına göre ayarlanmış dozların daha sık uygulamalar dahil (örneğin günlük) haftada bire kadar doz intervalleri ile sistemik IgG maruziyetini terapötik aralıkta kalmasını sağlamak için yeterli olduğunu göstermiştir.

Daha uzun doz aralıkları (özellikle başlangıç IgG düzeyleri daha düşük olduğunda) IgG çukur düzeylerinin 5 g/L'nin altına inme riskini arttırır.
Örneğin: Başlangıç IgG düzeyinin 4,0 g/L ve IVIg'den SCIg tedavisine doz dönüşüm faktörünün 1,0 olduğunu düşünelim. Hastaların IgG çukur düzeylerinin 5 g/L'nin altına düşme fraksiyonunun, ≤ Q1W doz intervalleri 1,4) ile karşılaştırıldığında, 2 haftalık doz intervalleri ile %4'e çıkması beklenmektir.

Eliminasyon
IgG ve IgG-kompleksleri retiküloendoteliyal sistem hücreleri tarafından yıkılır. PID hastalarında CUTAQUİG uygulanmasından sonra, hiç endojen IgG üretiminin olmadığı düşünüldüğünde IgG'nin medyan yarı ömrü popülasyon PK'da hesaplandığı gibi ~16 (9,2-36,3) gün olarak tahmin edilmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon
Erişkin ve pediyatrik PID hastaları arasında farmakokinetik parametreler açısından klinik olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Haftalık CUTAQUİG uygulaması ile yapılan klinik çalışmadan elde edilen veriler üzerinde yapılan PK bazlı modelleme ve simülasyon vücut ağırlığına göre ayarlanan dozun yaştan bağımsız olarak sistemin IgG maruziyetinin terapötik aralıkta kalması için yeterli olacağını göstermiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İmmünoglobulinler insan plazmasının normal bileşenleridir. Klinik dışı veriler, güvenlilik farmakolojisi ve lokal tolerans ile ilgili konvensiyonel klinik dışı çalışmalara dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike oluşturmadığını ortaya koymuştur. Klinik deneyimler, immünoglobulinlerin karsinojenik veya mutajenik potansiyeli ile ilgili bir kanıt sağlamadığından, heterolog türlerde deneysel çalışmalar yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Maltoz, Polisorbat 80, Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları bulunmadığından, bu ilaç diğer ilaçlarla karışıtırlmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

Flakon bir kez açıldıktan sonra çözelti hemen kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C – 8°C).
Dondurmayınız.
Işıktan korumak için flakonu dış karton kutusunun içinde saklayınız.
Ürün raf ömrü içinde 9 aya kadar süreyle oda sıcaklığında saklanabilir (25°C'nin üzerindeki sıcaklıkta saklamayınız). Bu dönemde tekrar buzdolabına koymayınız ve eğer ürün bu süre içinde kullanılmazsa mutlaka atılmalıdır.

Ürünün ilk açılışından sonraki saklama koşulları için bakınız Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

1 adet gri bromobutil kauçuk tıpa ve aluminyum flip-off kapakla kapatılmış 24 mL çözelti içeren 30 mL'lik, renksiz Tip I cam flakon.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tıbbi ürün kullanılmadan önce oda veya vücut sıcaklığına getirilmelidir.
Ürünler, uygulanmadan önce partikül madde ve renk değişimi açısından gözle incelenmelidir.
Bulanık veya içinde parçacıklar içeren çözeltiler kullanılmamalıdır.

Kullanılmayan veya atık maddeler lokal gereksinimler doğrultusunda imha edilmelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne" uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Berk İlaç İthalat ve Pazarlama A.Ş.
Poligon Mah. Sarıyer Cad. ABC Plaza
No: 117/B Kat: 2, İstinye
Sarıyer / İSTANBUL
Telefon: 0 212 277 33 03
Faks: 0 212 277 30 36

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2026/278

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.07.2026

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ