

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CUTAQUIG 165 mg/mL, solution injectable

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine normale (IgSC)

Immunoglobuline humaine normale. .... 165 mg

(Pureté de l'IgG au moins égale à 95 %)

Pour 1 mL de solution

Chaque flacon de 6 mL contient : 1 g d'immunoglobuline humaine normale.

Chaque flacon de 10 mL contient : 1,65 g d'immunoglobuline humaine normale.

Chaque flacon de 12 mL contient : 2 g d'immunoglobuline humaine normale.

Chaque flacon de 20 mL contient : 3,3 g d'immunoglobuline humaine normale.

Chaque flacon de 24 mL contient : 4 g d'immunoglobuline humaine normale.

Chaque flacon de 48 mL contient : 8 g d'immunoglobuline humaine normale.

Distribution des sous-classes d'IgG (valeurs approximatives) :

IgG1 ..... 71 %

IgG2 ..... 25 %

IgG3 ..... 3 %

IgG4.....2 %

La teneur maximale en IgA est de 300 microgrammes/mL.

Produit à partir de plasma de donneurs humains.

Excipient(s) à effet notoire :

Ce médicament contient 33,1 mg de sodium par flacon de 48 mL et 13,8 mg par flacon de 20 ml, voir rubrique 4.4 .

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

La préparation liquide est transparente et incolore.

Pendant la conservation, le liquide peut devenir légèrement opalescent et jaune pâle.

L'osmolalité de la préparation liquide est comprise entre 310 et 380 mosmol/kg.

Le pH de la solution varie entre 5 et 5,5.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1. Indications thérapeutiques**

Traitement de substitution chez les adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) atteints de :

- Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec une production d'anticorps défaillante (voir rubrique 4.4).
- Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, dont le traitement antimicrobien est inefficace et qui présentent une insuffisance prouvée en anticorps spécifiques (PSAF, proven specific antibody failure)\* ou un taux d'IgG sérique <4 g/L.

\*PSAF = incapacité à atteindre une augmentation d'au moins deux fois le titre d'anticorps IgG avec les vaccins à polysaccharides pneumococciques et antigènes polypeptidiques

### **4.2. Posologie et mode d'administration**

Le traitement de substitution doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement des déficits immunitaires.

#### **Posologie**

La posologie et le schéma posologique dépendent de l'indication.

#### **Traitement de substitution**

Le médicament doit être administré par voie sous-cutanée.

Pour une thérapie de substitution, il est possible que la dose soit individualisée pour chaque patient en fonction de la réponse pharmacocinétique et clinique.

CUTAQUIG peut être administré à intervalles réguliers, depuis tous les jours jusqu'à une semaine sur deux.

Les schémas posologiques suivants sont fournis à titre indicatif.

#### ***Traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs (tels que définis dans la rubrique 4.1)***

La posologie doit permettre d'atteindre un taux minimal d'IgG (mesuré avant la prochaine perfusion) d'au moins 5 à 6 g/L et doit avoir pour objectif de se situer dans l'intervalle de référence de l'IgG sérique pour l'âge. Une dose de charge d'au minimum 0,2 à 0,5 g/kg (1,2 à 3,0 mL/kg) de poids corporel peut être nécessaire. La dose pourra être répartie sur plusieurs jours, avec une dose journalière maximale de 0,1 à 0,15 g/kg.

Lorsque le taux d'IgG est stabilisé, des doses d'entretien seront administrées à intervalles répétés pour parvenir à une dose mensuelle cumulée de l'ordre de 0,4-0,8 g/kg (2,4 à 4,8 mL/kg). Il peut être nécessaire d'administrer chaque dose unique à des sites anatomiques différents.

Les taux résiduels doivent être mesurés et évalués conjointement à l'incidence d'infection. Pour réduire le taux d'infection, il peut être nécessaire d'augmenter la dose et de viser un taux minimal plus élevé.

#### ***Traitement de substitution des déficits immunitaires secondaires (telles que définies dans la rubrique 4.1)***

La dose recommandée sera administrée à intervalles répétés (environ une fois par semaine) pour parvenir à une dose mensuelle cumulée de l'ordre de 0,2-0,4 g/kg (1,2 à 2,4 mL/kg). Il peut être nécessaire d'administrer chaque dose unique à des sites anatomiques différents.

Les taux résiduels d'IgG doivent être mesurés et évalués conjointement à l'incidence d'infection. La dose doit être ajustée si nécessaire pour obtenir une protection optimale contre les infections. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose chez les patients présentant une infection persistante ; une diminution de la dose peut être envisagée lorsque le patient reste indemne d'infection.

#### **Population pédiatrique**

La posologie chez les enfants et adolescents (0 à 18 ans) n'est pas différente de celle des adultes puisque la posologie pour chaque indication est calculée en fonction du poids corporel et ajustée pour le résultat clinique dans les indications de traitement de substitution.

### Population âgée

Etant donné que la dose est calculée en fonction du poids corporel et ajustée pour le résultat clinique dans les affections mentionnées ci-dessus, la dose chez les patients âgés n'est pas considérée comme étant différente de celle administrée aux patients âgés de 18 à 65 ans. Dans les études cliniques, CUTAQUIG a été évalué chez 17 patients âgés de plus de 65 ans. Aucune exigence relative à la dose n'a été nécessaire pour atteindre les taux sériques d'IgG souhaités.

### Mode d'administration

Voie sous-cutanée uniquement.

La perfusion par voie sous-cutanée pour le traitement à domicile doit être instaurée et supervisée par un médecin spécialisé dans le traitement des patients à domicile. Le patient et/ou l'aidant doit être formé à l'utilisation d'un dispositif de perfusion, aux techniques de perfusion, aux techniques de manipulations aseptiques, à la tenue d'un journal de traitement, à l'identification et aux mesures à prendre en cas de survenue d'effets indésirables graves.

CUTAQUIG peut être injecté dans des sites tels que la paroi abdominale, la cuisse, la partie supérieure du bras et la face latérale de la hanche.

### Vitesse de perfusion

La vitesse de perfusion et le volume de perfusion doivent être adaptés en fonction de la tolérance du patient.

Il est recommandé d'utiliser une vitesse initiale d'administration de 15 mL/h/site chez les patients qui n'ont jamais reçu d'IgSC. Chez les patients qui sont déjà traités par IgSC et passent sous CUTAQUIG, lors des perfusions initiales il est recommandé d'utiliser la même vitesse d'administration que celle utilisée précédemment. Pour les perfusions suivantes, si les premières sont bien tolérées (voir rubrique 4.4), la vitesse de perfusion peut être graduellement augmentée d'environ 10 mL/h/site toutes les 2 à 4 semaines chez les adultes ( $\geq 40$  kg) et d'un maximum de 10 mL/h/site toutes les 4 semaines chez les patients pédiatriques ( $< 40$  kg) (voir rubrique 5.1).

Par la suite, si les perfusions initiales sont bien tolérées par le patient à la dose complète par site et à la vitesse maximale, une augmentation de la vitesse de perfusion peut être envisagée pour les perfusions suivantes jusqu'à atteindre un maximum de 67,5 mL/h/site chez les adultes et 25 mL/h/site chez les patients pédiatriques (voir rubrique 5.1).

Plusieurs dispositifs de perfusion peuvent être utilisés simultanément.

### Volume de perfusion par site

La quantité de produit perfusée est différente selon le site. Chez les enfants et adolescents, le site de perfusion peut être changé tous les 5 à 15 mL. Chez les adultes, les doses de plus de 30 mL peuvent être fractionnées selon les préférences du patient. Il n'y a pas de limite au nombre de sites de perfusion. Les sites de perfusion doivent être espacés d'au moins 5 cm.

## **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubrique 4.4).

CUTAQUIG ne doit pas être administré par voie intravasculaire.

De même, il ne doit pas être administré par voie intramusculaire en cas de thrombocytopenie sévère et d'autres troubles de l'hémostase.

## **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Il est vivement recommandé de consigner à chaque administration de CUTAQUIG, le nom et le numéro du lot du produit afin de pouvoir faire le lien entre le patient et le lot du produit.

Ce médicament contient au maximum 90 mg de maltose par mL en tant qu'excipient. L'interférence du maltose dans les dosages de glucose sanguin peut entraîner une glycémie anormalement élevée et par conséquent, en cas d'administration inappropriée d'insuline, entraîner une hypoglycémie grave et le décès. De même, les cas de véritable hypoglycémie peuvent rester non traités si l'état hypoglycémique est masqué par des glycémies faussement élevées (voir rubrique 4.5). Concernant l'insuffisance rénale aiguë, voir ci-dessous.

CUTAQUIG est destiné à être administré par voie sous-cutanée uniquement. L'administration accidentelle de CUTAQUIG dans un vaisseau sanguin peut provoquer un choc.

La vitesse de perfusion recommandée dans la rubrique 4.2 doit être scrupuleusement respectée. Les patients doivent être attentivement suivis et observés pendant la durée de la perfusion afin de s'assurer qu'aucun symptôme n'apparaisse.

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment chez les patients qui reçoivent une immunoglobuline humaine normale pour la première fois ou, dans de rares cas, lorsque les patients changent d'immunoglobuline humaine normale ou lorsque la perfusion précédente a été administrée il y a longtemps.

Les complications potentielles peuvent souvent être évitées en :

- commençant par injecter lentement le produit (voir rubrique 4.2)
- surveillant attentivement les patients pour s'assurer qu'aucun symptôme n'apparaisse pendant la durée de la perfusion. En particulier, les patients naïfs de toute immunoglobuline humaine normale, les patients qui ont changé d'immunoglobuline ou qui n'ont pas reçu de perfusion pendant une longue période, doivent être surveillés pendant la première perfusion et pendant la première heure suivant la première perfusion, afin de détecter d'éventuels effets indésirables.

Tous les autres patients doivent rester en observation pendant au moins 20 minutes après l'administration.

En cas d'effet indésirable, il conviendra soit de réduire la vitesse d'administration ou d'arrêter la perfusion. Si une réaction de type allergique ou anaphylactique est suspectée, la perfusion sera immédiatement arrêtée. Le traitement nécessaire dépend de la nature et de la sévérité de la réaction indésirable.

En cas de choc, le traitement médical standard adapté doit être instauré.

#### Hypersensibilité

Les vraies réactions allergiques sont rares. Elles peuvent apparaître notamment chez les patients qui présentent des anticorps anti-IgA. Ces patients doivent être traités avec une précaution particulière. Les patients porteurs d'anticorps anti-IgA, pour lesquels le traitement avec des IgG par voie sous-cutanée reste la seule option, ne doivent être traités par CUTAQUIG que sous supervision médicale étroite.

Dans de rares cas, les immunoglobulines humaines normales peuvent entraîner une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez des patients ayant bien toléré un traitement antérieur par une immunoglobuline humaine normale.

#### Thromboembolie

Des événements thromboemboliques artériels et veineux, y compris l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire, ont été associés à l'utilisation d'immunoglobulines. Les patients doivent être suffisamment hydratés avant de recevoir des immunoglobulines. La prudence est de mise chez les patients qui présentent des facteurs de risque préexistants d'événements thrombotiques (tels que un âge avancé, une hypertension, un diabète sucré et des antécédents de maladies vasculaires ou d'épisodes thrombotiques, les patients atteints de troubles thrombophiliques héréditaires ou acquis, les patients ayant connu des immobilisations prolongées, les patients présentant une hypovolémie sévère, les patients atteints d'une maladie qui augmente la viscosité sanguine).

Les patients doivent être informés des premiers symptômes des événements thromboemboliques, tels qu'un essoufflement, une douleur et le gonflement d'un membre, des déficits neurologiques focaux et des douleurs dans la poitrine et il doit leur être conseillé de consulter leur médecin traitant dès l'apparition de symptômes.

#### Syndrome de méningite aseptique (SMA)

Des cas de syndrome de méningite aseptique sont survenus en association avec un traitement par immunoglobulines sous cutanées. Les symptômes débutent habituellement quelques heures à 2 jours après le traitement. L'arrêt du traitement par immunoglobulines peut entraîner une résolution du SMA en quelques jours sans séquelles.

Les patients doivent être informés des premiers symptômes qui incluent des maux de tête sévères, une raideur de la nuque, une somnolence, de la fièvre, une photophobie, des nausées et des vomissements.

#### Altération du fonctionnement des reins/Insuffisance rénale

Des cas d'effets indésirables rénaux sévères ont été rapportés chez des patients recevant des immunoglobulines, en particulier celles contenant du saccharose (CUTAQUIG ne contient pas de saccharose). Il s'agissait d'une insuffisance rénale aiguë, d'une nécrose tubulaire aiguë, d'une néphropathie tubulaire proximale et d'une néphrose osmotique. Les facteurs qui augmentent le risque de complications rénales incluent notamment une insuffisance rénale préexistante, un diabète sucré, une hypovolémie, la prise concomitante de

médicaments néphrotoxiques, un âge supérieur à 65 ans, une septicémie, une hyperviscosité et une paraprotéïnémie.

#### Hémolyse

Les IgG peuvent contenir des anticorps dirigés contre les groupes sanguins susceptibles d'agir comme des hémolysines et d'induire le recouvrement in vivo des globules rouges par des immunoglobulines, provoquant ainsi une réaction antiglobuline directe positive (Test de Coombs) et, dans de rares cas, une hémolyse.

Les patients traités par immunoglobulines doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes d'hémolyse.

#### Teneur en sodium

Ce médicament contient 33,1 mg de sodium par flacon de 48 mL et 13,8 mg par flacon de 20 mL, ce qui équivaut respectivement à 1,7 % et 0,7 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

#### Interférence avec les tests sérologiques

Après injection d'immunoglobuline, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés passivement dans le sang des patients peut entraîner des résultats faussement positifs lors des dosages sérologiques.

La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires, par exemple A, B, D, peut interférer avec certains tests sérologiques pour des anticorps érythrocytaires (par exemple, test de Coombs ou antiglobuline directe).

#### Agents transmissibles

Les mesures habituelles de prévention des infections dues à l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma et l'inclusion dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination des virus. Malgré ces mesures, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés. Ceci s'applique également à tous les virus inconnus ou émergents ou aux autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces contre les virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC).

Les mesures prises peuvent être d'une efficacité limitée contre les virus non enveloppés tels que le virus de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus B19.

Des données cliniques rassurantes révèlent l'absence de transmission du virus de l'hépatite A ou du parvovirus B19 par les immunoglobulines, et il est également supposé que la concentration en anticorps contribue de façon importante à la sécurité virale.

#### Population pédiatrique

Les avertissements et précautions décrits s'appliquent aux adultes et aux enfants.

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Population pédiatrique

Les interactions décrites s'appliquent tant aux adultes qu'aux enfants.

#### Associations à prendre en compte

##### Vaccins contenant des virus vivants atténués

L'administration d'immunoglobulines peut altérer pendant une période d'au minimum 6 semaines à 3 mois au maximum l'efficacité des vaccins contenant des virus vivants atténués, comme les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après administration de ce médicament, un intervalle de 3 mois doit s'écouler avant une vaccination avec des vaccins contenant des virus vivants atténués. Dans le cas de la rougeole, cette diminution d'efficacité peut persister jusqu'à 1 an.

Il est donc nécessaire de contrôler le taux d'anticorps chez les patients qui reçoivent un vaccin contre la rougeole.

#### Mesure de la glycémie

CUTAQUIG contient du maltose, ce qui peut fausser les résultats de la glycémie mesurée avec certains dispositifs de mesure de la glycémie. Compte tenu de cette possibilité de résultats faussement élevés de la

glycémie, seuls des systèmes prévus spécifiquement pour mesurer la glycémie doivent être utilisés pour tester ou contrôler les taux de glucose dans le sang chez les patients diabétiques.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

La sécurité de ce médicament au cours de la grossesse n'a pas été établie par des études cliniques contrôlées et ne doit dès lors être administré qu'avec précaution chez la femme enceinte et qui allaite. Il a été démontré que les produits à base d'immunoglobulines traversent le placenta, de manière croissante au cours du troisième trimestre. Selon l'expérience clinique obtenue avec les immunoglobulines aucun effet nocif n'est attendu sur le déroulement de la grossesse ou sur le fœtus et le nouveau-né.

##### **Allaitement**

Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel et peuvent contribuer à protéger le nouveau-né contre les agents pathogènes qui utilisent les muqueuses comme porte d'entrée.

##### **Fertilité**

Selon l'expérience clinique obtenue avec les immunoglobulines aucun effet nocif n'est attendu sur la fertilité.

#### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

L'aptitude à conduire et à utiliser des machines peut être altérée par certains effets indésirables associés à CUTAQUIG. Les patients qui présentent des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre que ces effets se soient dissipés avant de conduire ou d'utiliser des machines.

#### **4.8. Effets indésirables**

##### **Résumé du profil de sécurité**

Des effets indésirables tels que frissons, maux de tête, étourdissements, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, pression artérielle basse et douleur lombaire modérée peuvent survenir occasionnellement.

Rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une chute brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même si le patient n'avait présenté aucun signe d'hypersensibilité lors de l'administration précédente.

Des réactions locales aux sites de perfusion (gonflement, endolorissement, rougeur, induration, sensation de chaleur locale, démangeaisons, ecchymose et éruption cutanée) peuvent survenir fréquemment. La fréquence de ces réactions diminue normalement au fur et à mesure que le traitement se poursuit.

Pour des informations de sécurité concernant les agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

##### **Tableau des effets indésirables**

Les données de sécurité clinique sur CUTAQUIG chez des sujets atteints de DIP, sont basées sur les résultats de l'étude pivot de Phase III, ouverte, non contrôlée, prospective, multicentrique (n = 75 ; 4 462 perfusions), sur ceux de l'étude d'extension de Phase III prospective, ouverte, à bras unique, multicentrique (n = 27 ; 2 777 perfusions) ainsi que ceux de l'étude de Phase III ouverte, à trois bras, multicentrique (n = 64 ; 1 338 perfusions).

Le tableau présenté ci-dessous est organisé selon la classification par systèmes d'organes MedDRA (CSO et « terme préféré »).

Les fréquences par patient ont été évaluées selon la convention suivante : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ) ; très rare ( $< 1/10000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Fréquence des effets indésirables (FEI) par patient et par perfusion dans les études cliniques portant sur CUTAQUIG :

<b>Classe de systèmes d'organes MedDRA (CSO)</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Fréquence/perfusion</b>	<b>Fréquence/patient</b>
Affections du système nerveux	Maux de tête	Peu fréquent	Fréquent
	Etourdissement	Rare	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausée	Peu fréquent	Fréquent
	Distension abdominale	Rare	Fréquent
	Douleurs abdominales		
	Vomissements	Rare	Fréquent
	Haut le cœur	Rare	Fréquent
		Rare	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	Hypertransaminasémie	Rare	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	Rare	Peu fréquent
	Réaction cutanée	Rare	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie	Rare	Fréquent
	Arthralgie	Rare	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection	Très fréquent	Très fréquent
	Pyrexie	Rare	Fréquent
	Frissons	Rare	Fréquent
	Fatigue	Peu fréquent	Fréquent
	Gêne thoracique	Rare	Peu fréquent
	Syndrome pseudo-grippal	Rare	Peu fréquent
	Malaise	Rare	Peu fréquent
	Douleur	Rare	Peu fréquent
Investigations	Présence d'hémoglobine libre	Rare	Fréquent
	Test de Coombs positif		
	Diminution de l'haptoglobine	Rare	Peu fréquent
	Augmentation de l'hémoglobine	Rare	Peu fréquent
	Augmentation de la créatinine sanguine	Rare	Peu fréquent

Les effets indésirables suivants ont été signalés durant l'utilisation post-commercialisation de CUTAQUIG.

Ces effets indésirables rapportés de façon spontanée étant issus d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Les effets indésirables déjà rapportés au cours des études cliniques avec CUTAQUIG ne sont pas inclus dans cette liste :

<b>Classe de systèmes d'organes MedDRA (CSO) par ordre :</b>	<b>Effet indésirable</b>
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (érythème, urticaire, par exemple)
Affections vasculaires	Thromboembolie, thrombose (thrombose veineuse profonde, accident vasculaire cérébral, par exemple), hypertension
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Dorsalgie

D'autres effets indésirables ont été signalés après le début de la commercialisation de produits à base d'immunoglobulines : œdème du visage, tremblements, pâleur, bronchospasme, dyspnée, toux, diarrhée, rougeur du visage, sensation de chaleur, sensation de froid, asthénie, ,, , douleur au site d'injection, serrement dans la gorge, méningite aseptique,

#### **Population pédiatrique**

On s'attend à ce que la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables soient les mêmes chez les enfants et chez les adultes.

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

### **4.9. Surdosage**

Les conséquences d'un surdosage ne sont pas connues.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : immunosérum et immunoglobulines, immunoglobulines humaines normales, pour administration extravasculaire, code ATC : J06BA01.**

#### **Mécanisme d'action**

L'immunoglobuline humaine normale contient principalement des immunoglobulines G (IgG) présentant un large spectre d'anticorps contre les agents infectieux.

L'immunoglobuline humaine normale contient des anticorps IgG présents dans la population normale. Ce produit est généralement préparé à partir de plasma mélangé provenant d'au moins 1000 dons. La distribution des sous-classes d'immunoglobuline G est étroitement proportionnelle à celle présente dans le plasma humain d'origine.

Des doses adaptées de ce médicament peuvent ramener à une valeur normale des taux anormalement bas d'IgG.

### **Efficacité et sécurité clinique**

Lors d'une étude clinique, un total de 75 patients (37 adultes, 12 jeunes enfants  $\geq 2$  et  $< 6$  ans], 14 enfants plus âgés  $\geq 6$  et  $< 12$  ans] et 12 adolescents  $\geq 12$  et  $< 17$  ans]) atteints d'un syndrome de déficit immunitaire a été traité par CUTAQUIG pendant une durée allant jusqu'à 64 semaines. La dose moyenne administrée chaque semaine était de 0,187g/kg chez les patients adultes, de 0,150 g/kg chez les jeunes enfants, de 0,164 g/kg chez les enfants plus âgés et de 0,170 g/kg chez les adolescents. Au total, 4462 perfusions hebdomadaires de CUTAQUIG ont été administrées.

Aucune infection bactérienne grave n'a été rapportée pendant la période de *wash-in/wash-out* ni pendant la période d'efficacité chez les sujets recevant CUTAQUIG dans le cadre de l'étude clinique.

CUTAQUIG a été évalué chez 38 patients pédiatriques (26 enfants âgés entre 2 et  $< 12$  ans et 12 adolescents âgés entre 12 et  $< 16$  ans) présentant un déficit immunitaire primitif. Aucune adaptation de dose pédiatrique n'a été nécessaire pour atteindre les taux sériques d'IgG souhaités.

L'étude d'extension était une étude de suivi de la sécurité. Cette étude de Phase III, prospective, en ouvert, à 1 bras, multicentrique, a été menée chez 27 patients (17 adultes, 2 jeunes enfants  $\geq 2$  et  $< 6$  ans], 4 enfants plus âgés  $\geq 6$  et  $< 12$  ans], 4 adolescents  $\geq 12$  et  $< 17$  ans]) présentant un déficit immunitaire primitif. Parmi ces derniers, 21 patients avaient été traités initialement dans le cadre de l'étude pivot et 6 patients ont été nouvellement recrutés. Les patients ayant participé à l'étude pivot ont été suivis sur une durée allant jusqu'à 4,5 ans et pendant 12 mois pour les nouveaux participants. Les patients ont reçu CUTAQUIG une fois par semaine (25 patients) ou une semaine sur deux (2 patients). La dose moyenne de CUTAQUIG perfusée par patient a été de 0,127 g/kg chez les jeunes enfants, 0,210 g/kg chez les enfants plus âgés, 0,160 g/kg chez les adolescents et 0,166 g/kg chez les adultes. Les patients ont reçu un total de 2 777 perfusions (2 740 une fois par semaine et 37 toutes les deux semaines). Une infection bactérienne sévère de type bactériémie/septicémie a été rapportée.

Afin de surveiller la sécurité, la tolérance et l'efficacité de CUTAQUIG, une étude de Phase III prospective, en ouvert, à trois bras, multicentrique a été menée chez 64 patients âgés de 5 à 74 ans, atteints de DIP (59 adultes, 1 jeune enfant  $\geq 2$  et  $< 6$  ans], 2 enfants plus âgés  $\geq 6$  et  $< 12$  ans], 2 adolescents  $\geq 12$  et  $< 17$  ans]).

À l'issue de la période de stabilisation de 4 semaines, les patients ont débuté une période de traitement avec un suivi de 24 semaines et ont été répartis dans les 3 cohortes suivantes :

- Cohorte 1 : évaluation de l'augmentation du volume par site jusqu'à un maximum de 100 mL/site.
- Cohorte 2 : évaluation de l'augmentation de la vitesse de perfusion par site jusqu'à un maximum de 100 mL/h/site ou jusqu'à la vitesse maximale permise par la pompe.
- Cohorte 3 : évaluation de l'administration de CUTAQUIG une semaine sur deux, à une dose équivalant à deux fois la dose hebdomadaire définie selon le poids du patient (mg/kg).

Le critère principal d'évaluation était composé de la comparaison des concentrations résiduelles totales en IgG entre les perfusions hebdomadaires et les perfusions une semaine sur deux, de l'évaluation de la sécurité et de la tolérance des perfusions lors de l'augmentation des volumes et des vitesses de perfusion sur chaque site de perfusion et également lors de l'administration une semaine sur deux.

Globalement, les patients ont reçu un total de 1 338 perfusions (386 dans la Cohorte 1, 396 dans la Cohorte 2, 556 dans la Cohorte 3).

Dans la Cohorte 1 (n = 15 adultes), le volume maximal moyen atteint par site a été de 69,4 mL/site, avec un volume maximal de 108 mL/site. Un tiers des patients (5/15 ; 33,3 %) a atteint au moins 90 % du volume maximal autorisé de 100 mL/site, un tiers a atteint entre 50 % et  $< 90$  % du volume maximal autorisé et un tiers a atteint moins de 50 % du volume maximal autorisé. La vitesse de perfusion maximale médiane atteinte par patient a été de 56,9 mL/h, avec un intervalle allant de 34,0 mL/h à 94,7 mL/h.

Dans la Cohorte 2 (n = 15 ; 13 adultes, 1 enfant plus âgé  $\geq 6$  et  $< 12$  ans], 1 adolescent  $\geq 12$  et  $< 17$  ans]), la vitesse maximale moyenne de perfusion atteinte par site a été de 42,1 mL/h/site, avec une vitesse maximale de perfusion de 67,5 mL/h/site. Chez 73,3 % des patients, une vitesse de perfusion maximale par site  $< 50$  % du maximum autorisé de 100 mL/h/site a été atteinte. Les 26,7 % sujets restants ont atteint entre 50 % et 75 % du maximum autorisé. La vitesse maximale médiane de perfusion atteinte par patient a été de 135,0 mL/h, avec un intervalle allant de 51,4 mL/h à 192,0 mL/h.

Dans la Cohorte 3 (n = 34 ; 31 adultes, 1 jeune enfant [ $\geq 2$  et  $< 6$  ans], 1 enfant plus âgé [ $\geq 6$  et  $< 12$  ans], 1 adolescent [ $\geq 12$  et  $< 17$  ans]), une diminution des concentrations résiduelles totales moyennes (ET) en IgG a été observée avec le schéma d'administration une semaine sur deux (9,927 [2,0146] g/L) par comparaison avec l'administration hebdomadaire (10,364 [1,9632] g/L) (p = 0,0017 ; limite inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % = -0,799). La vitesse maximale médiane de perfusion atteinte par patient a été de 93,5 mL/h, avec un intervalle allant de 24,3 mL/h à 145,9 mL/h.

La dose moyenne de CUTAQUIG effectivement administrée selon le poids a été de 0,143 g/kg dans la Cohorte 1, 0,157 g/kg dans la Cohorte 2 et 0,256 g/kg dans la Cohorte 3, respectivement. Aucune infection bactérienne sévère n'a été rapportée au cours de l'étude et le taux global d'infections bactériennes sévères a été de 0,00 par personne-année (limite supérieure de l'IC à 98 % [méthode alternative] = 0,135 [0,614 dans la Cohorte 1, 0,602 dans la Cohorte 2 et 0,244 dans la Cohorte 3]).

### **Population pédiatrique**

Aucune différence n'a été observée dans les propriétés pharmacodynamiques entre les adultes et les patients pédiatriques.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Lors d'un essai clinique de phase III, une sous-étude pharmacocinétique (PK) a été menée chez 37 patients atteints de syndromes d'immunodéficience primaire (DIP). Des échantillons de sang pour l'étude PK ont été prélevés avant le passage à CUTAQUIG (profil IgIV : PK<sub>IV</sub>), après la 11<sup>e</sup> perfusion de CUTAQUIG (premier profil SC : PK<sub>SC1</sub>) et après la 28<sup>e</sup> perfusion de CUTAQUIG (deuxième profil SC : PK<sub>SC2</sub>). L'objectif de la sous-étude PK était de comparer les ASC après administration IV et SC, en utilisant un facteur de correction de dose (FCD) de 1,5. A partir d'un modèle PK de population, les paramètres PK ont été estimés et des simulations ont été effectuées.

### **Absorption et distribution**

Après l'administration par voie sous-cutanée de CUTAQUIG, le taux sérique maximal est atteint après environ 2 jours.

Du fait de l'absorption progressive, l'administration de IgSC conduit à des profils plus plats et à des fluctuations plus faibles à l'état d'équilibre par rapport au traitement par IgIV : la C<sub>max</sub> moyenne était plus faible après IgSC (13,2  $\pm$  3,4 g/L et 13,5  $\pm$  3,7 g/L pour PK<sub>SC1</sub> et PK<sub>SC2</sub>, respectivement) par rapport à la concentration à la fin de la perfusion par IgIV (18,0  $\pm$  4,5 g/L). En conséquence, les taux sériques moyens d'IgG et les taux résiduels de sous-classe d'IgG étaient plus élevés après le traitement SC (11,5 et 11,7 g/L pour PK<sub>SC1</sub> et PK<sub>SC2</sub>, respectivement, la marge globale étant de 6,5 à 18,9 g/L-, par rapport à ceux à la fin du traitement par IgIV (10,1 g/L ; plage : 6,5 g/L à 14,3 g/L).

La biodisponibilité SC a été calculée à 75 %, ce qui correspond à un facteur de correction de dose de 1,3 afin d'obtenir une exposition égale (ASC) après traitement par IgSC corrélé au poids par rapport au traitement par IgIV.

Une modélisation basée sur la PK et une simulation à partir des données recueillies dans l'étude clinique sur l'administration hebdomadaire de CUTAQUIG ont été réalisées. Elles indiquent qu'une dose ajustée en fonction du poids, sans facteur de correction de dose pour la biodisponibilité SC plus basse, serait suffisante pour maintenir le taux d'IgG dans l'intervalle thérapeutique, pour un intervalle entre les injections allant jusqu'à 1 semaine, ou plus fréquemment (par ex. des doses quotidiennes).

Des intervalles de dose plus longs (en particulier à des niveaux de base d'IgG faibles) augmentent le risque de tomber en-dessous du taux résiduel d'IgG de 5 g/L.

Exemple : 'En considérant un taux basal d'IgG de 4,0 g/L et un facteur de conversion de dose de 1,0 pour passer du traitement par IgIV au traitement par IgSC, le pourcentage de patients passant sous le seuil de 5 g/L d'IgG atteindrait 4 % avec une dose toutes les 2 semaines par rapport à 1,4 % avec un intervalle de dose  $\leq 1$  semaine.

### **Élimination**

Les IgG et les complexes IgG sont fractionnés dans les cellules du système réticulo-endothélial.

La demi-vie médiane des IgG après l'administration de CUTAQUIG chez les sujets atteints de DIP a été estimée à environ 16 jours [9,2-36,3], telle que calculée dans le modèle PK de population, en supposant une production endogène nulle d'IgG.

### **Population pédiatrique**

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée concernant les paramètres pharmacocinétiques, entre les patients adultes et pédiatriques de l'étude DIP.

La modélisation basée sur la pharmacocinétique et la simulation réalisée sur les données recueillies dans l'étude clinique sur l'administration hebdomadaire de CUTAQUIG indiquent qu'une dose ajustée en fonction du poids serait suffisante pour maintenir des taux d'IgG dans l'intervalle thérapeutique quel que soit l'âge.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les immunoglobulines sont des constituants normaux du plasma humain. Les données non cliniques, issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de la tolérance locales, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Etant donné que l'expérience clinique n'apporte pas de preuves du potentiel carcinogène ou mutagène des immunoglobulines, aucune étude expérimentale n'a été réalisée chez les espèces hétérologues.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Maltose, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

### **6.2. Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans

Après ouverture du flacon, la solution doit être utilisée immédiatement.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pendant sa durée de conservation, le produit peut être conservé à température ambiante (à conserver à une température ne dépassant pas 25°C) pendant une période unique ne dépassant pas 9 mois, sans être replacé au réfrigérateur pendant cette période. Il doit être éliminé s'il n'est pas utilisé après cette période.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

6, 10, 12, 20, 24 ou 48 mL de solution dans un flacon (verre de type I) muni d'un capuchon en caoutchouc bromobutyl - conditionnement de 1,10 ou 20.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Le médicament doit être amené à température ambiante ou à température corporelle avant utilisation.

Avant l'administration, les produits doivent être inspectés visuellement pour s'assurer de l'absence de particules et de coloration anormale.

Les solutions troubles ou présentant des dépôts ne doivent pas être utilisées.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **OCTAPARMA FRANCE**

62 BIS AVENUE ANDRE MORIZET  
92100 BOULOGNE BILLANCOURT

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 34009 301 732 2 0 : Flacon (verre) de 6 mL ; boîte de 1
- 34009 301 732 3 7 : Flacon (verre) de 10 mL ; boîte de 1
- 34009 301 732 4 4 : Flacon (verre) de 12 mL ; boîte de 1
- 34009 301 732 5 1 : Flacon (verre) de 20 mL ; boîte de 1
- 34009 301 732 6 8 : Flacon (verre) de 24 mL ; boîte de 1
- 34009 301 732 7 5 : Flacon (verre) de 48 mL ; boîte de 1
- 34009 301 732 8 2 : Flacon (verre) de 6 mL ; boîte de 10
- 34009 301 732 9 9 : Flacon (verre) de 10 mL ; boîte de 10
- 34009 301 733 0 5 : Flacon (verre) de 12 mL ; boîte de 10
- 34009 301 733 1 2 : Flacon (verre) de 20 mL ; boîte de 10
- 34009 301 733 2 9 : Flacon (verre) de 24 mL ; boîte de 10
- 34009 301 733 3 6 : Flacon (verre) de 48 mL ; boîte de 10
- 34009 550 728 3 6 : Flacon (verre) de 6 mL ; boîte de 20
- 34009 550 728 4 3 : Flacon (verre) de 10 mL ; boîte de 20
- 34009 550 728 5 0 : Flacon (verre) de 12 mL ; boîte de 20
- 34009 550 728 6 7 : Flacon (verre) de 20 mL ; boîte de 20
- 34009 550 728 8 1 : Flacon (verre) de 24 mL ; boîte de 20
- 34009 550 728 9 8 : Flacon (verre) de 48 mL ; boîte de 20

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

25 février 2019

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

16 novembre 2023

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités est également autorisée.