

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кутакуиг 165 mg/ml инжекционен разтвор

Cutaquig 165 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Човешки нормален имуноглобулин (SCIg)

1 ml съдържа:

Човешки нормален имуноглобулин.....165 mg
(чистота не по-малко от 95% IgG)

Всеки флакон от 6 ml съдържа: 1 g човешки нормален имуноглобулин.

Всеки флакон от 10 ml съдържа: 1,65 g човешки нормален имуноглобулин.

Всеки флакон от 12 ml съдържа: 2 g човешки нормален имуноглобулин.

Всеки флакон от 20 ml съдържа: 3,3 g човешки нормален имуноглобулин.

Всеки флакон от 24 ml съдържа: 4 g човешки нормален имуноглобулин.

Всеки флакон от 48 ml съдържа: 8 g човешки нормален имуноглобулин.

Разпределение на IgG по подвидове (прибл. стойности):

IgG₁ 71%

IgG₂ 25%

IgG₃ 3%

IgG₄..... 2%

Максимално съдържание на IgA е 300 микрограма/ml

Получен от човешка донорска плазма.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 33,1 mg натрий във флакон от 48 ml и 13,8 mg във флакон от 20 ml, виж точка 4.4.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Приготвеният разтвор е бистър и безцветен.

При съхранение разтворът може да се промени до леко опалесцентен и бледо жълт.

Осмолалитетът на разтвора е 310 до 380 mosmol/kg.

pH на разтвора е 5-5,5.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Раз. № ...	2020026
Разрешение №	62661 / 07-06-2023
BG/MA/MP -	
Одобрение №	/



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Заместителна терапия при възрастни, деца и юноши (0-18 години) при

- Синдроми на първичен имунен дефицит (PID) с увредена продукция на антитела (вж. Точка 4.4).
- Вторични имунодефицити (SID) при пациенти, които страдат от тежки или повтарящи се инфекции, неефективно антиминобно лечение и доказана недостатъчност на специфични антитела (PSAF)* или серумно ниво на IgG <4g/l.

*PSAF = неуспех да се установи поне 2-кратно повишаване на титъра на IgG антитела към пневмококови полизахаридни и полипептидни антигенни ваксини

4.2 Дозировка и начин на приложение

Заместителната терапия трябва да бъде започната и мониторирана под наблюдението на лекар с опит при лечение на имунен дефицит.

Дозировка

Дозата и схемата на дозиране зависят от показанията.

Заместителна терапия

Лекарственият продукт трябва да се прилага подкожно.

При заместителна терапия, дозата следва да бъде индивидуализирана за всеки пациент в зависимост от фармакокинетичния и клиничен отговор.

Кутакуиг може да се прилага на редовни интервали от всеки ден до всяка втора седмица. Като насока е дадена следната схема на дозиране.

Заместителна терапия при синдроми на първичен имунодефицит (както е дефинирано в 4.1)

Със схемата на дозиране трябва да се постига ниво на IgG (измерено преди следващата инфузия) не по-малко от 5 до 6 g/l, с цел постигане на референтните граници за серумен IgG в зависимост от възрастта. Може да се наложи натоварваща доза от 0,2 до 0,5 g/kg (1,2 до 3,0 ml/kg) телесно тегло. Тя може да бъде разпределена в няколко дни, при максимална дневна доза от 0,1 до 0,15 g/kg.

След постигане на постоянни нива на IgG, за да се задържат, трябва да се прилага поддържаща доза през равни интервали, за достигане на кумулативна месечна доза от 0,4-0,8 g/kg (2,4 до 4.8 ml/kg). Може да се наложи всяка отделна доза да се инжектира в различно анатомично място.

Най-ниските нива на IgG трябва да се измерват и оценяват във връзка с честотата на инфекцията. За да се намали честотата на инфекцията, може да е необходимо да се увеличи дозата с цел по-високи минимални нива.

Заместителна терапия при вторични имунодефицити (както е дефинирано в 4.1.)

Препоръчителната доза, прилагана на повтарящи се интервали (приблизително веднъж седмично), е да се достигне кумулативна месечна доза от порядъка на 0,2-0,4 g/kg (1,2 – 2,4 ml/kg). Всяка единична доза може да се наложи да се инжектира на различни анатомични места.

Най-ниските нива на IgG трябва да се измерват и оценяват във връзка с честотата на инфекцията. Дозата трябва да се коригира, ако е необходимо, за да се постигне оптимална защита срещу инфекции, може да е необходимо увеличение при пациенти с персистираща инфекция; може да е необходимо намаляване на дозата, когато при пациентът не е доказана инфекция.



Педиатрична популация

Дозировката при деца и юноши (0-18 години) не се различава от тази при възрастни, като дозировката за всяко показание се определя от телесното тегло и се коригира според клиничните резултати в показанията за заместващо лечение.

Популация в напреднала възраст

Тъй като дозата се определя от телесното тегло и се коригира според клиничните резултати при споменатите по-горе състояния, дозата при популацията в напреднала възраст не се счита за различна от тази за участници на възраст 18 до 65 години. В клинично изпитване Кутакуиг е оценяван при 17 пациенти на възраст над 65 години. Не се налагат специфични изисквания към дозата за постигане на желаните серумни нива на IgG.

Начин на приложение

Само за подкожно приложение.

Подкожната инфузия при домашно лечение следва да се започне и наблюдава от лекар-специалист с опит в лечението на пациенти в домашни условия. Пациентът и/или лицето, което се грижи за него, трябва да бъде инструктиран за използването на устройството за инфузия, инфузионните техники, асептичната техника за работа, воденето на дневник за лечение, разпознаването и мерките, които трябва да се предприемат, в случай на тежки нежелани реакции.

Кутакуиг може да се инжектира в места като корем, бедро, горната част на ръката и страничната част на бедрото.

Скорост на инфузиране

Коригирането на скоростта на инфузията и обема на инфузията според мястото на приложение се основават на поносимостта на пациента.

Препоръчва се да се използва начална скорост на приложение 15 ml/h/място при пациенти, които не са лекувани със SCIG. При пациенти, които вече са на терапия със SCIG и преминават към Кутакуиг, се препоръчва да се използва използваната преди това скорост на приложение при началните инфузии. При подкожни инфузии, ако се понасят добре (вж. Точка 4.4), скоростта на инфузия може постепенно да се увеличава с приблизително 10 ml/h/място на всеки 2-4 седмици при възрастни (≥ 40 kg) и до 10 ml/h/място на всеки 4 седмици при педиатрични пациенти (< 40 kg) (вж. точка 5.1).

След това, ако пациентът понася добре началните инфузии при пълната доза според мястото на приложение и максимална скорост, може да се обмисли увеличаване на скоростта на инфузиране при следващите инфузии до достигане на максимална скорост на потока 67,5 ml/h/място при възрастни и 25 ml/h/място при педиатрични пациенти (вж. точка 5.1).

Едновременно може да се използват повече от едно устройство за инфузия.

Обем на инфузията според мястото на приложение

Обемът на продукта, инфузиран в определено място, е различен. При новородени и деца, мястото на инфузията може да се променя на всеки 5-15 ml. При възрастни, доза над 30 ml може да се раздели според предпочитанията на пациента. Няма ограничение по отношение на броя на местата за инфузия. Местата на инфузия трябва да бъдат най-малко на 5 cm едно от друго.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1 (вж. Точка 4.4).

Кутакуиг не трябва да се прилага втресъдово.



Освен това, не трябва да се прилага и вътремускулно, в случай на тежка тромбоцитопения и при други нарушения на кръвосъсирването.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Силно препоръчително е всеки път, когато Кутакуиг се прилага на пациент, да се записват името и партидният номер на продукта, за да се поддържа връзка между пациента и партидата на продукта.

Този лекарствен продукт съдържа максимум 90 mg малтоза на ml като помощно вещество. Въздействието на малтозата в анализите на кръвната захар може да доведе до фалшиво повишени стойности на глюкозата и следователно до неправилно прилагане на инсулин, което води до животозастрашаваща хипогликемия и смърт. Също така, случаи на истинска хипогликемия биха могли да не се лекуват, ако хипогликемичното състояние е маскирано от фалшиво повишени стойности на глюкозата (вж. Точка 4.5). За остра бъбречна недостатъчност вижте по-долу.

Кутакуиг е само за подкожно приложение. Ако Кутакуиг случайно се приложи в кръвоносен съд, пациентите могат да развият шок.

Препоръчителната скорост на инфузия, посочена в точка 4.2, трябва стриктно да се съблюдава. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани и внимателно наблюдавани за всякакви симптоми през целия период на инфузията.

Някои нежелани реакции могат да се развият по-често при пациенти, които получават човешки нормален имуноглобулин за първи път, или в редки случаи, когато се сменя човешкият нормален имуноглобулинов продукт, или когато има продължителен интервал от време след последната инфузия.

Потенциалните усложнения често могат да се избегнат чрез:

- първоначално бавно инжектиране на продукта (вж. Точка 4.2).
- осигуряване на внимателно наблюдение на пациентите за всякакви симптоми по време на инфузионния период. По-специално, пациентите, които не са лекувани с човешки нормален имуноглобулин, пациентите преминали от лечение с алтернативен имуноглобулинов продукт или когато е имало продължителен интервал от време след последната инфузия, трябва да се наблюдават по време на първата инфузия и през първия час след първата инфузия, за да се установи наличието на потенциални неблагоприятни реакции.

Всички останали пациенти трябва да се наблюдават най-малко 20 минути след приложението.

В случай на нежелана реакция трябва или да се намали скоростта на приложение, или инфузията да бъде преустановена. При подозрение за алергична или анафилактична реакция се налага незабавно прекратяване на вливането. Необходимото лечение зависи от характера и тежестта на нежеланата реакция.

В случай на шок, трябва да се приложи стандартното медицинско лечение за шок.

Свръхчувствителност

Истинските алергични реакции са редки. Те могат да се появят най-вече при пациенти с анти-IgA антитела, които трябва да бъдат лекувани с особено внимание. Пациенти с анти-IgA антитела, при които лечението с подкожни IgG продукти остава единствената възможност, трябва да се лекуват с Кутакуиг само под непрекъснато лекарско наблюдение. Рядко човешкият нормален имуноглобулин може да предизвика понижаване на кръвното налягане с анафилактична реакция, дори при пациенти, които са понасяли предишно лечение с човешки нормален имуноглобулин.



Тромбоемболия

Артериални и венозни тромбоемболични събития, включително инфаркт на миокарда, инсулт, дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия, са били наблюдавани във връзка с използването на имуноглобулини. Преди използването на имуноглобулини пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани. Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти с предшестващи рискови фактори за тромботични събития (като напреднала възраст, хипертония, захарен диабет и анамнеза за съдови заболявания или тромботични епизоди, пациенти с придобити или наследствени тромбофилни нарушения, пациенти с продължителни периоди на обездвижване, силно хиповолемични пациенти, пациенти със заболявания, които повишават вискозитета на кръвта).

Пациентите трябва да бъдат информирани за първите симптоми на тромбоемболични събития, включително задух, болка и подуване на крайника, огнищни неврологични дефицити и болка в гърдите, и трябва да бъдат посъветвани да се свържат с лекаря си веднага след появата на симптомите.

Синдром на асептичен менингит (AMS)

Има съобщения за поява на синдром на асептичен менингит във връзка с подкожно лечение с имуноглобулин; симптомите обикновено започват в рамките на няколко часа до 2 дни след лечението. Прекратяването на лечението с имуноглобулини може да доведе до преминаване на AMS в рамките на няколко дни и без последствия.

Пациентите трябва да бъдат информирани за първите симптоми, които включват силно главоболие, скованост на врата, сънливост, повишена температура, фотофобия, гадене и повръщане.

Бъбречна дисфункция/недостатъчност

Съобщава се за тежки бъбречни нежелани реакции при пациенти, лекувани с имуноглобулин, особено с тези, съдържащи захароза (Кутакуиг не съдържа захароза). Те включват остра бъбречна недостатъчност, остра тубуларна некроза, проксимална тубуларна нефропатия и осмотична нефроза. Факторите, които повишават риска от бъбречни усложнения, включват, но не се ограничават до, съществуваща бъбречна недостатъчност, захарен диабет, хиповолемия, съпътстващи нефротоксични лекарствени продукти, възраст над 65 години, сепсис, хипервискозитет и парапротеинемия.

Хемолиза

IgG продуктите могат да съдържат кръвнотрупови антитела, които могат да действат като хемолизини и да индуцират *in vivo* покриване на червените кръвни клетки (еритроцити) с имуноглобулин, причинявайки положителен резултат при тестване с директен антиглобулинов тест (Coombs) и рядко може да се предизвика хемолиза.

Наблюдавайте пациентите, които получават имуноглобулинови продукти, за клинични признаци и симптоми на хемолиза.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 33,1 mg натрий във флакон от 48 ml и 13,8 mg във флакон от 20 ml, еквивалентни съответно на 1,7% и 0,7% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастни.

Въздействие при серологични изследвания

След инжектиране на имуноглобулин, преходното повишаване на различните пасивно пренесени антитела в кръвта на пациента може да доведе до подвеждащи положителни резултати при серологично изследване.

Пасивното преминаване на антитела срещу еритроцитни антигени, напр. А, В, D може да повлияе върху резултатите на някои серологични изследвания за антитела срещу еритроцити, например на директния антиглобулинов тест (DAT, директен тест на Coombs).



Трансмисивни агенти

Стандартните мерки за предотвратяване на инфекции, произтичащи от употребата на лекарствени продукти, приготвени от човешка кръв или плазма, включват селекция на донори, скрининг на индивидуалните дарявания и плазмени пулове за специфични маркери на инфекция и включване на ефективни производствени етапи за инактивиране/отстраняване на вируси. Въпреки това, когато се прилагат лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, не може напълно да се изключи възможността за предаване на инфекциозни агенти. Това се отнася и за неизвестни или новопоявили се вируси и други патогени.

Предприетите мерки се считат за ефективни за обвити вируси, като човешки имунодефицитен вирус (HIV), вирус на хепатит В (HBV) и вирус на хепатит С (HCV).

Предприетите мерки може да са с ограничено действие срещу необвити вируси като вируса на хепатит А (HAV) и парвовирус В19.

Съществува обнадеждаващ клиничен опит по отношение на непредаването на хепатит А или парвовирус В19 с имуноглобулини. Приема се също, че съдържанието на антитела има важен принос за вирусната безопасност.

Педиатрична популация

Изброените предупреждения и предпазни мерки са валидни както за възрастни, така и за деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Живи атенюирани противовирусни ваксини

Прилагането на имуноглобулин може да наруши за период от най-малко 6 седмици и до 3 месеца ефективността на живи атенюирани противовирусни ваксини като тези при морбили, рубеола, паротит и варицела. След приложение на този лекарствен продукт, преди ваксинирането с живи атенюирани противовирусни ваксини, трябва да има период от най-малко 3 месеца. При морбили това нарушение може да продължи до 1 година. Затова пациентите, получаващи ваксина срещу морбили, трябва да бъдат проверени за статуса на антителата си.

Изследване на кръвната захар

Кутакуиг съдържа малтоза, която може да бъде неправилно интерпретирана като глюкоза при определени тестове за изследване на кръвната захар. Поради възможността за фалшиво повишени стойности на глюкозата, само тестове, които са специфични за глюкоза, трябва да се използват за изследване или проследяване на нивата на кръвната захар при диабетици.

Педиатрична популация

Изброените взаимодействия важат както за възрастни, така и за деца.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на този лекарствен продукт за употреба при бременни жени не е установена в контролирани клинични проучвания и затова трябва да се прилага с повишено внимание при бременни жени и кърмачки. Доказано е, че имуноглобулиновите продукти преминават през плацентата, което е по-изразено през третото тримесечие на бременността. Клиничният опит с имуноглобулини предполага, че не се очакват вредни ефекти върху хода на бременността или върху плода и новороденото.

Кърмене

Имуноглобулините се екскретират в кърмата и могат да допринесат за предпазване на новороденото от патогени, които проникват в организма през лигавицата.

Фертилитет



Клиничният опит с имуноглобулините предполага, че не се очакват вредни ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Кутакуиг може да повлияе, чрез нежелани реакции свързани с него, на способността за шофиране и работа с машини. Пациенти, които са получили нежелани реакции по време на лечението, трябва да изчакат отминаването им преди шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Понякога могат да възникнат нежелани реакции като втрисане, главоболие, замаяност, повишена температура, повръщане, алергични реакции, гадене, артралгия, ниско кръвно налягане и умерена болка в кръста.

Рядко човешките нормални имуноглобулини могат да причинят внезапно понижаване на кръвното налягане, а в отделни случаи, анафилактичен шок, дори когато пациентът не е показал свръхчувствителност при предишно приложение.

Често могат да се появят локални реакции в местата на инфузията: подуване, болезненост, зачервяване, уплътняване, локална топлина, сърбеж, кръвонасядане и обрив. Честотата на тези реакции обикновено намалява при продължаване на лечението.

За информация относно безопасността по отношение на трансмисивни агенти, вижте точка 4.4.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Клиничните данни за безопасност на Кутакуиг при пациенти с PID се основават на данни от откритото, проспективно, многоцентрово фаза III пилотно проучване с едно рамо (n=75, 4462 инфузии), проспективното, открито, многоцентрово фаза III продължение на проучването с едно рамо (n=27, 2 777 инфузии) и откритото, многоцентрово фаза III проучване с три рамена (n=64, 1 338 инфузии).

Таблицата, представена по-долу, е съгласно класификацията на системите на MedDRA (SOC и Предпочитан термин за даденото ниво).

Честотата на проявление при отделния пациент се определя на базата на следните условия:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяка честотна група нежеланите лекарствени реакции са представени в порядък с намаляване на тяхната сериозност.

Честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) за участник и за инфузия в клиничните проучвания с Кутакуиг:

Системо-органен клас (SOC) по MedDRA	Нежелана лекарствена реакция	Честота/инфузия	Честота/участник
Нарушения на нервната система	Главоболие Замаяност	Нечести Редки	Чести Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Раздуване на корема Коремна болка Повръщане Непродуктивни позиви за повръщане	Нечести Редки Редки Редки Редки	Чести Чести Чести Чести Нечести



Системо-органен клас (SOC) по MedDRA	Нежелана лекарствена реакция	Честота/инфузия	Честота/участник
Хепатобилиарни нарушения	Хипертрансаминаземия	Редки	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Кожна реакция	Редки Редки	Нечести Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия Артралгия	Редки Редки	Чести Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакция в мястото на инжектиране Пирексия Втрисане Умора Дискомфорт в областта на гърдите Грипоподобно заболяване Неразположение Болка	Много чести Редки Редки Нечести Редки Редки Редки Редки	Много чести Чести Чести Чести Нечести Нечести Нечести Нечести
Изследвания	Наличие на свободен хемоглобин Положителен тест на Coombs Понижен хаптоглобин Повишен хемоглобин Повишен креатинин в кръвта	Редки Редки Редки Редки Редки	Чести Нечести Нечести Нечести Нечести

Следните нежелани реакции са установени по време на употребата на Кутакуиг след одобрение. Тъй като тези нежелани реакции се съобщават доброволно от популация с несигурен размер, не винаги е възможно надеждно да се оцени тяхната честота или да се установи причинно-следствена връзка с експозицията на лекарството.

Този списък не включва реакции, които вече са били съобщени при клиничните изпитвания с Кутакуиг:

Системо-органен клас (SOC) по MedDRA	Нежелана реакция (РТ)
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (напр. еритем, уртикария)
Съдови нарушения	Тромбоемболизъм, тромбоза (напр. дълбока венозна тромбоза, мозъчносъдов инцидент), високо кръвно налягане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж
Нарушения на мускулноскелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба



Следващите допълнителни нежелани реакции са съобщени при използване на подкожни имуноглобулинови продукти след одобряването им за употреба: оток на лицето, тремор, бледност, бронхоспазъм, диспнея, кашлица, диария, зачервяване, усещане за горещина, усещане за студ, астения, болка на мястото на инжектиране, стягане в гърлото, асептичен менингит.

Педиатрична популация

Честотата, вида и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при деца се очаква да бъдат същите като при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Последствията от предозиране не са известни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имунни серуми и имуноглобулини: имуноглобулини, нормални човешки, за екстравакуларно приложение, АТС код: J06BA01.

Човешкият нормален имуноглобулин съдържа главно имуноглобулин G (IgG) с широк спектър от антитела срещу инфекциозни причинители.

Човешкият нормален имуноглобулин съдържа IgG антитела, присъстващи в нормалната популация. Обикновено се приготвя от сборна плазма от не по-малко от 1000 дарявания. Разпределението на подкласовете имуноглобулин G е пропорционално на това в нативната човешка плазма. Подходящи дози от този лекарствен продукт могат да възстановят аномално ниските нива на имуноглобулин G до нормалните граници.

В клинично изпитване общо 75 (37 възрастни, 12 малки деца ≥ 2 и < 6], 14 по-големи деца ≥ 6 и < 12], 12 юноши ≥ 12 и < 17]) пациенти със синдроми на първичен имунодефицит са лекувани с Кутакуиг до 64 седмици.

Средната седмична доза на пациент, е 0,187 g/kg при възрастни пациенти, 0,150 g/kg при малки деца, 0,164 g/kg при по-големи деца и 0,170 g/kg при юноши. Участниците са получили общо 4462 седмични инфузии с Кутакуиг.

Няма съобщения за сериозни бактериални инфекции нито по време на периода на отмиране, нито по време на периода на ефикасност, при участници, получавали Кутакуиг в рамките на клиничното проучване.

Кутакуиг е оценен при 38 педиатрични участници (26 деца [на възраст между 2 и 12 години] и 12 юноши [на възраст между 12 и <16 години]) с първичен имунодефицит. Не се наблюдаваха педиатрично-специфични изисквания към дозата за постигане на желаните серумни нива на IgG.



Продължението на проучването е проспективно, открито, многоцентрово фаза 3 проучване с едно рамо за проследяване на безопасността, в което са включени 27 участници (17 възрастни, 2 малки деца ≥ 2 и < 6], 4 по-големи деца ≥ 6 и < 12], 4 юноши ≥ 12 и < 17]) с първичен имунодефицит. Двадесет и един участници са били лекувани първоначално в основното проучване, а 6 участници са нововключени. Участниците са наблюдавани за период до 4,5 години - за участници, включени преди това в основното проучване, и до 12 месеца - за новите участници. Участниците са получавали Кутакуиг по схема веднъж седмично (25 участници) или през седмица (2 участници). Действителната инфузирана средноаритметична доза Кутакуиг според пациента е 0,127 g/kg при малки деца, 0,210 g/kg при по-големи деца, 0,160 g/kg при пациенти в юношеска възраст и 0,166 g/kg при възрастни пациенти. Участниците са получили обща доза от 2 777 инфузии (2 740 седмични и 37 двуседмични). Съобщена е една сериозна бактериална инфекция (serious bacterial infection, SBI) от типа инфекции „бактериемия/сепсис“.

За проследяване на безопасността, поносимостта и ефикасността на Кутакуиг, в едно проспективно, открито, многоцентрово фаза III проучване с три рамена са включени 64 пациенти с PID на възраст 5 до 74 години (59 възрастни, 1 малко дете ≥ 2 и < 6], 2 по-големи деца ≥ 6 и < 12], 2 юноши ≥ 12 и < 17]) на възраст 5 – 74 г.

След завършване на 4-седмичния период на стабилизиране, участниците са включени в период на лечение с проследяване до 24 седмици, разпределени в една от 3-те кохорти:

- Кохорта 1 за оценка на увеличен обем според мястото на приложение с инфузиране на максимум 100 ml/място.
- Кохорта 2 за оценка на увеличена скорост на инфузионния поток според мястото на приложение до максимум 100 ml/h/място или максималната скорост на потока, постижима с помпата.
- Кохорта 3 за оценка на Кутакуиг по схема на всеки две седмици, при доза, еквивалентна на два пъти телесното тегло на пациента (mg/kg), зависима седмична доза

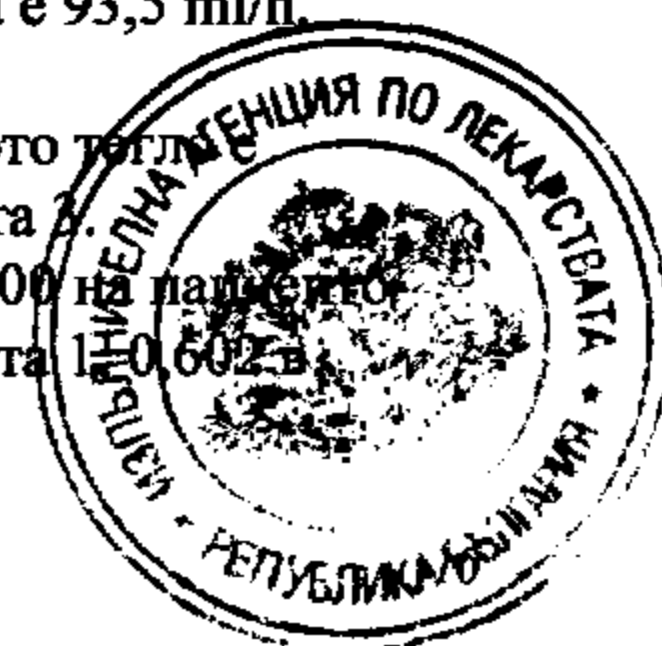
Общата първична крайна точка е да се сравнят най-ниските нива на общия IgG от седмичните инфузии, спрямо тези от инфузиите през седмица и да се оценят безопасността и поносимостта на увеличените инфузионни обеми и увеличената скорост на инфузия на всяко място на инфузия и при прилагане на дозата през седмица.

Като цяло участниците са получили общо 1 338 инфузии (386 в Кохорта 1, 396 в Кохорта 2, 556 в Кохорта 3). В Кохорта 1 (n=15 възрастни) средният максимален реализиран обем според мястото е 69,4 ml/място с максимален обем 108 ml/място. При една трета от участниците (5/15; 33,3%) е достигнат $\geq 90\%$ от допустимия максимален обем 100 ml/място, при още една трета е достигнат между 50% и $< 90\%$ от допустимия максимум и при една трета е достигнат $< 50\%$ от допустимия максимум. Медианата на максималната скорост на реализирания поток според участника е 56,9 ml/h, варираща между 34,0 ml/h до 94,7 ml/h.

В Кохорта 2 (n=15; 13 възрастни, 1 по-голямо дете ≥ 6 и < 12], 1 юноша ≥ 12 и < 17]) средната максимална скорост на реализирания поток според мястото е 42,1 ml/h/място с максимална скорост на потока 67,5 ml/h/място. При 73,3% е достигната максимална скорост на потока според мястото $< 50\%$ от допустимия максимум 100 ml/h/място, а при останалите 26,7% е достигнат 50% и 75% от допустимия максимум. Медианата на максималната скорост на реализирания поток според участника е 135,0 ml/h, варираща между 51,4 ml/h до 192,0 ml/h.

В Кохорта 3 (n=34; 31 възрастни, 1 малко дете ≥ 2 и < 6], 1 по-голямо дете ≥ 6 и < 12], 1 юноша ≥ 12 и < 17]) е наблюдавано понижаване на средните (SD) най-ниски нива на общия IgG при прилагане на дозата през седмица (9,927 [2,0146] g/l) в сравнение със седмично приложение (10,364 [1,9632] g/l) (p = 0,0017; 1-странна 97,5% долна доверителна граница [LCL] = -0,799). Медианата на максималната скорост на реализирания поток според участника е 93,5 ml/h, варираща от 24,3 ml/h до 145,9 ml/h.

Действителната приложена средноаритметична доза Кутакуиг според телесното тегло е съответно 0,143 g/kg в Кохорта 1, 0,157 g/kg в Кохорта 2 и 0,256 g/kg в Кохорта 3. Няма съобщения за SBI по време на проучването и общата честота на SBI е 0,00 на пациент/година (98% горна граница на CI [алтернативен метод] = 0,135 [0,614 в Кохорта 1, 0,602 в Кохорта 2 и 0,244 в Кохорта 3]).



Педиатрична популация

Не се наблюдават разлики във фармакодинамичните характеристики между възрастни и педиатрични пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

В клинично изпитване Фаза III е проведено фармакокинетично (PK) подизследване при 37 участника с PID. Кръвни проби за PK изследване са били събрани преди преминаване към Кутакуиг (IVIГ профил: PK_{IV}), след 11-та инфузия с Кутакуиг (първи SC профил: PK_{SC1}) и след 28-та инфузия с Кутакуиг (втори SC профил: PK_{SC2}). Целта на подпроучването на фармакокинетика е да се сравнят AUC след интравенозно и подкожно приложение, като се използва коефициент за корекция на дозата (DCF) от 1,5. С помощта на популационен PK модел бяха оценени PK параметри и бяха извършени симулации.

Абсорбция и разпределение

След подкожно приложение на Кутакуиг, пикови серумни нива се постигат след приблизително 2 дни.

Поради постепенното усвояване, приложението на SCIG води до по-плоски профили и по-ниски флукуации в стационарно състояние в сравнение с лечението с IVIG: средната C_{max} е по-ниска след SCIG (13,2±3,4 g/l и 13,5±3,7 g/l за PK_{SC1} и PK_{SC2}, съответно) в сравнение с края на инфузионното ниво след лечение с IVIG (18,0±4,5 g/l). Съответно, средните серумни минимални нива на IgG и IgG подклас са по-високи след SC лечение (11,5 и 11,7 g/l за PK_{SC1} и PK_{SC2}, съответно; общият диапазон от 6,5 до 18,9 g/l в сравнение с този в края на IVIG периода (10,1 g/l; диапазон: 6,5 g/l до 14,3 g/l).

Бионаличността на SC е изчислена на 75%, съответстващо на коефициент на корекция на дозата от 1,3 за постигане на еднаква AUC експозиция след лечение със SCIG на базата на телесно тегло в сравнение с IVIG лечение.

Моделирането и симулацията, базирани на PK, извършени върху данните от клиничното проучване със седмично дозиране на Кутакуиг, показват, че коригираното съгласно телесно тегло дозиране, без DCF за по-ниската бионаличност на SC, би било достатъчно за поддържане на системна експозиция на IgG в терапевтичния диапазон, за интервали на дозиране до 1 седмица, включително приемане по-често от веднъж седмично (напр. ежедневно).

По-дългите интервали на дозиране (особено при по-ниски изходни нива на IgG) увеличават риска от падане под минимални нива на IgG от 5 g/l.

Пример: Ако приемем изходно ниво на IgG от 4,0 g/l и коефициент на преобразуване на дозата от 1,0 от лечение с IVIG към SCIG, се прогнозира, че броят на пациентите, падащи под най-минималното ниво на IgG от 5 g/l, ще се увеличи до 4 % при интервал на дозата от 2 седмици в сравнение с 1,4 % при дозови интервали $\leq Q1W$.

Елиминиране

IgG и IgG-комплексите се разграждат в клетките на ретикулоендотелната система. Средният полуживот на IgG след приложение на Кутакуиг при пациенти с PID се оценява на ~16 [9,2-36,3] дни, както е изчислено в популационен PK модел, като се приема нулево ендогенно производство на IgG.

Педиатрична популация

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетичните параметри между възрастни и педиатрични пациенти с PID.

Моделирането и симулацията, базирани на PK, извършени върху данните от клиничното проучване със седмично дозиране на Кутакуиг, показват, че коригираното съгласно телесно



тегло дозиране на Кутакуиг, е достатъчно за поддържане на системната експозиция на IgG в терапевтичната област, независимо от възрастта.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Имуноглобулините са нормална съставка на човешката плазма. Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционални неклинични проучвания за фармакологична безопасност и локална поносимост. Тъй като клиничният опит не дава данни за канцерогенен или мутагенен потенциал на имуноглобулини, не са провеждани експериментални проучвания с хетероложни видове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Малтоза, полисорбат 80, вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

При липсата на проучвания върху съвместимостта, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

След като флаконът бъде отворен, разтворът трябва да се използва незабавно.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във вторичната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Докато е в срок на годност продуктът може да се съхранява на стайна температура (да не се съхранява при температура над 25°C) за срок до 9 месеца, без да се поставя обратно в хладилник през този период, и трябва да се изхвърли след това, ако не бъде използван.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

6, 10, 12, 20, 24 или 48 ml от разтвор във флакон (Съкло тип I) с бромбутилова гумена запушалка – опаковки от 1, 10 или 20.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Лекарственият продукт трябва да се темперира на стайна температура преди приложение. Продуктът трябва да се проверява визуално за частици и промяна на оцветяването преди приложение.

Мътни разтвори или такива с отлагания не трябва да се използват.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Octapharma (IP) SPRL
Allée de la Recherche 65
1070 Anderlecht
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20200026

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25.02.2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2023

