# 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 165mg

(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 600 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, вижте точка 4.4.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Приготвеният разтвор е бистър и безцветен.

При съхранение разтворът може да се промени до леко опалесцентен и бледо жълт Осмолалитетьт на разтвора е 310 до 380 mosmol/kg.

pH на разтвора е 5-5,5.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

*Заместваща терапия при възрастни, дена 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 антимикробно 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 титьра на IgG антитела към пневмококови полизахаридни и полипептидни антигенни ваксини

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

Заместващата 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 показанието.

*Заместващо лечение*

Лекарственият продукт трябва да се прилага подкожно.

При заместващо лечение, 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, като целта е в 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 равновесие, нивата на IgG трябва да се задържат, поддържащата доза се прилага 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.

Трябва да се определят междинните нива и да се оценяват в зависимост от честотата на инфекцията. За да се намали честотата на инфекцията, може да се наложи да се повиши дозата, като целта е да се постигнат по-високи междинни 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 оптималната защита срещу инфекции, може да е необходимо увеличение при пациенти с персистираща инфекция; може да е необходимо намаляване на дозата, когато пациентът остане свободен от 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.

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 първично имунодефицитно заболяване. Не се налагат педиатрично-специфични изисквания към дозата за постигане на желаните серумни нива на IgG.

*Популация в напреднала възраст*

Тъй като дозата е определяна от телесното тегло и коригирана 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 3 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 странично бедро.

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 от 15 ml/h/място. При инфузия 7 и следващи, ако се понасят добре (вж. точка 4.4), скоростта на инфузия може постепенно да се увеличи до 25 ml/h/място.

Препоръчителна скорост на инфузия на час за всички места, комбинирана: 30 ml/h за първите 6 инфузии, след това постепенно повишаване до 50 ml/h и ако се понася добре - до 80 ml/h. Едновременно може да се използват повече от едно устройство за инфузия.

Обем на инфузията според място 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 дози над 30 ml може да се разделят според предпочитанията на пациента. Няма ограничение по отношение на броя на местата за инфузия. Местата на инфузия трябва да бъдат на най-малко 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 вътресъдово.

Освен това не трябва да се прилага и вътремускулно в случай на тежка тромбоцитопения и 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 партидния 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. Интерференцията 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 предишната 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, които не преминават на лечение от алтернативен имуноглобулинов продукт или когато е имало продължителен интервал от предишната 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 признаци.

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 инжекцията. 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 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/недостатьчност

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 антитела от кръвна група, които могат да действат като хемолизини и да индуцират in vivo покритие на червените кръвни клетки (еритроцити) с имуноглобулин, причинявайки положителен резултат при тестване от директен антиглобулин (Coombs) и рядко може да се предизвика хемолиза.

Наблюдавайте получателите на 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.

Интерференция със 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 еритроците например на директния антиглобулинов тест (DAT, директен тест на Coombs).

Трансмисивни причинители

Стандартните мерки за предотвратяване на инфекции, произтичащи от употребата на лекарствени продукти, приготвени от човешка кръв или *плазма,* включват селекция на донори скрининг на индивидуални донорства 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, приготвени от човешка кръв или плазма, не може напълно да се изключи възможността за предаване на инфекциозни причинители. Това се отнася и за неизвестни или новопоявили се вируси и други патогени.

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

Предприетите мерки може да са с ограничена стойност срещу непокрити вируси като вируса на хепатит A (HAV) и парвовирус В19.

Съществува обнадеждаващ клиничен опит по отношение на непредаването на хепатит А или парвовирус В19 с имуноглобулини и се приема също, че съдържанието на антитялото 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.

Изследване на кръвната захар

Кутакуиг съдържа малтоза, която може да бъде неправилно интерпретирана като глюкоза при определени видове системи за изследване на кръвната захар. Поради възможността за фалшиво повишени стойности на глюкозата, само тестови системи, 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 причинители, вижте точка 4.4.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Данните за клиничната безопасност се основават на пилотното фаза III открито, проспективно, мултицентрово проучване на Кутакуиг при пациенти с PID, лекувани преди това с интравенозен IG в продължение на най-малко 6 месеца. Това проучване е проведено в Европа и Северна Америка.

В това проучване безопасността на Кутакуиг е оценена при 75 участници. Направени са общо 4462 инфузии с Кутакуиг.

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 (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥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 клиничното проучване с Кутакуиг:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Системо-органен клас (SOC) по MedDRA** | **Нежелана лекарствена реакция** | **Честота/ инфузия** | **Честота/участник** |
| Нарушения на нервната система | Главоболие | Редки | Чести |
| Стомашно-чревни нарушения | Раздуване на корема Коремна болка Повръщане | РедкиРедкиРедки | ЧестиЧестиЧести |
| Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан | Миалгия | Редки |  |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Реакция в мястото на инжектиране | Много чести | Много чести |
| Пирексия | Редки | Чести |
| Изследвания | Положителен тест на Coombs | Редки | Чести |
| Наличие на свободен хемоглобин | Редки | Чести |
| Понижен хаптоглобин | Редки | Чести |

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.

|  |  |
| --- | --- |
| **MedDRA системо-органен клас (SOC) според последователността:** | **Нежелана реакция (РТ)** |
| Заболявания на нервната система | световъртеж |
| Стомашно-чревни заболявания | гадене |
| Заболявания на кожата и подкожната тъкан | сърбеж |
| Общи заболявания и състояния на мястото на приложение:: | умора |

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, уртикария, обрив, зачервяване, усещане за горещина, усещане за студ, астения, грипоподобно заболяване, неразположение, болка на мястото на инжектиране, стягане в гърлото, асептичен менингит, високо кръвно налягане и тромбоемболични събития.

Педиатрична популация

Честотата, вида и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при деца се очаква да бъзат 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.:4-359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://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 екстравазално 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 антителата, присъстващи в нормалната популация. Обикновено се приготвя от пулова плазма от не по-малко от 1000 донора. Разпределението на подкласовете имуноглобулин G е пропорционално на това в нативната човешка плазма. Подходящи дози от този лекарствен продукт могат да възстановят анормално ниските нива на имуноглобулин G до нормалните граници.

В клинично изпитване общо 75 пациенти със синдроми на първичен имунен дефицит са лекувани с Кутакуиг до 64 седмици. Средната доза, прилагана всяка седмица 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 отмиване, нито по време на периода на ефикасност при участници, получавали Кутакуиг в рамките на клиничното проучване.

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 (РК) подизследване при 37 субекта с PID. Кръвни проби за РК изследване бяха събрани преди преминаване към Кутакуиг (IVIG профил: PKIV), след 11-та инфузия на Кутакуиг (първи SC профил: PKsc1) и след 28-та инфузия на Кутакуиг (втори SC профил: PKsc2). 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 РК модел бяха оценени РК параметъри 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 флуктуации в стационарно състояние в сравнение с лечението с IVIG: средната Cmax епо-ниска след SCIG (13,2±3,4 g/l и 13,5±3,7 g/l за PKsc1 и PKsc2, 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 PKsc1 и PKsc2, съответно; общият диапазон от 6,5 до 18,9 g/l в сравнение с този в края на IVIG периода (10,1 g/1; 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 лечениеSCIG на базата на телесно тегло в сравнение с IVIG лечение.

Моделирането и симулацията, базирани на РК, извършени върху данните от клиничното проучване със седмично дозиране на Кутакуиг, показват, че коригираното съгласно на 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 частта на пациентите, падащи под най- ниското 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 ≤ QIW.*

### 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 РК модел, като се приема нулево ендогенно производство на IgG.

### Педиатрична популация

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетичните параметри между възрастни и педиатрични пациентина на PID студията.

Моделирането и симулацията на базата на ФК, вършени върху данните от клиничното проучване с ежеседмично дозиране на Кутакуиг, показват, че коригираното според телесното тегло 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.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Octapharma (IP) SPRL

Allee de la Recherche 65

1070 Anderlecht

Белгия

# 8.НОМЕР 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

01/2022