

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Intratect 50 g/l otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Imunoglobulin normalni, ljudski (i.v. Ig)

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedan ml sadrži:

imunoglobulin normalni, ljudski 50 mg (pročišćen do najmanje 96% IgG)

Svaka bočica od 20 ml sadrži: 1 g imunoglobulin normalni, ljudski

Svaka bočica od 50 ml sadrži: 2,5 g imunoglobulin normalni, ljudski

Svaka bočica od 100 ml sadrži: 5 g imunoglobulin normalni, ljudski

Svaka bočica od 200 ml sadrži: 10 g imunoglobulin normalni, ljudski

Raspodjela podvrsta IgG (približne vrijednosti):

IgG1 57%

IgG2 37%

IgG3 3%

IgG4 3%

Maksimalni sadržaj IgA iznosi 900 mikrograma/ml.

Proizvedeno iz plazme ljudskih davatelja.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Otopina je bistra do slabo opalescentna te bezbojna do blijedožuta.

Intratect ima pH vrijednost 5,0–5,6 i osmolalnost od 250–350 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Nadomjesna terapija u odraslih, djece i adolescenata (0–18 godina starosti) kod:

- Sindroma primarne imunodeficijencije (PID) s poremećenim stvaranjem protutijela.
- Sekundarne imunodeficijencije (SID) u bolesnika koji boluju od teških oblika ili recidivirajućih infekcija, kod kojih je antibiotska terapija neučinkovita i kod kojih je ili **dokazano neuspješno stvaranje specifičnih protutijela (PSAF - proven specific antibody failure)*** ili je razina serumskog IgG < 4 g/l.

* PSAF= neuspjeh dostizanja najmanje dvostrukog porasta titra IgG protutijela na cjepiva koja kao antigene sadrže polisaharide i polipeptide pneumokoka.

Imunomodulacija u odraslih, djece i adolescenata (0–18 godina starosti) kod:

- Primarne imune trombocitopenije (ITP), u bolesnika s visokim rizikom od krvarenja ili prije kirurškog zahvata radi korekcije broja trombocita.
- Guillain-Barréovog sindroma.
- Kawasakijske bolesti (uz istodobnu primjenu acetilsalicilatne kiseline; vidjeti dio 4.2)
- Kronične upalne demijelinizirajuće poliradikuloneuropatije (CIDP)
- Multifokalne motorne neuropatije (MMN)

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju i.v. IgG-om potrebno je započeti i provoditi pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju poremećaja imunološkog sustava.

Doziranje

Doza i shema doziranja ovise o indikaciji.

Može biti potrebno individualizirati doziranje za svakog bolesnika ovisno o kliničkom odgovoru. Doze temeljene na tjelesnoj težini može biti potrebno prilagoditi u bolesnika s nedovoljnom odnosno prekomjernom tjelesnom težinom.

Sljedeće sheme doziranja navedene su kao smjernice.

Nadomjesna terapija kod sindroma primarne imunodeficijencije

Režimom doziranja potrebno je postići najnižu razinu IgG-a od najmanje 6 g/l ili unutar normalnog referentnog raspona za dobnu populaciju (izmjerenu prije sljedeće infuzije). Za postizanje ravnoteže (stanje dinamičke ravnoteže razina IgG) potrebno je 3–6 mjeseci od početka liječenja. Preporučena početna doza je 0,4–0,8 g/kg primijenjeno jednom, nakon toga se primjenjuje najmanje 0,2 g/kg svaka 3–4 tjedna.

Doza potrebna za postizanje najniže razine IgG od 6 g/l iznosi između 0,2–0,8 g/kg/mjesec. Nakon što je postignuto stanje dinamičke ravnoteže, interval između doziranja varira od 3–4 tjedna.

Najniže razine IgG potrebno je mjeriti i procijeniti vezano uz incidenciju infekcija. Kako bi se smanjila učestalost bakterijskih infekcija, možda će biti potrebno povećati dozu s ciljem više najniže razine lijeka.

Nadomjesna terapija kod sekundarnih imunodeficijencija (kako je definirano u dijelu 4.1)

Preporučena doza je 0,2–0,4 g/kg svaka tri do četiri tjedna.

Najniže razine IgG potrebno je mjeriti i procjenjivati u odnosu na incidenciju infekcije. Dozu je potrebno prilagoditi prema potrebi kako bi se postigla optimalna zaštita od infekcija, te u bolesnika s perzistirajućim infekcijama može biti potrebno povećati dozu, a o smanjenju doze može se razmišljati kada bolesnik bude bez infekcije.

Imunomodulacija kod:

Primarna imuna trombocitopenija

Postoje dvije alternativne sheme liječenja:

- 0,8-1 g/kg primijenjeno na dan 1; ta se doza može ponoviti još jednom unutar sljedeća 3 dana
- 0,4 g/kg primijenjeno dnevno tijekom 2–5 dana.

Liječenje se može ponoviti u slučaju relapsa.

Guillain-Barréov sindrom

0,4 g/kg/dan tijekom 5 dana (doziranje se može ponoviti u slučaju relapsa).

Kawasakijska bolest

2,0 g/kg treba primijeniti kao jednokratnu dozu. Bolesnici trebaju istodobno primiti terapiju acetilsalicilatnom kiselinom.

Kronična upalna demijelinizirajuća polineuropatija (CIDP)

Početna doza: 2 g/kg podijeljeno tijekom 2–5 uzastopnih dana

Doza održavanja: 1 g/kg podijeljeno tijekom 1–2 uzastopna dana svaka 3 tjedna.

Učinkovitost liječenja treba procijeniti nakon svakog ciklusa; ako se terapijski učinak ne primijeti nakon 6 mjeseci, liječenje se mora prekinuti.

Ako je liječenje učinkovito, dužinu trajanja liječenja određuje liječnik prema svom nahođenju, ovisno o odgovoru bolesnika na početnu dozu i doze održavanja. Doziranje i razmake između primjene može biti potrebno prilagoditi prema individualnom tijeku bolesti.

Multifokalna motorna neuropatija (MMN)

Početna doza: 2 g/kg podijeljeno tijekom 2–5 uzastopnih dana.

Doza održavanja: 1 g/kg svaka 2 do 4 tjedna ili 2 g/kg svakih 4 do 8 tjedana.

Učinkovitost liječenja treba procijeniti nakon svakog ciklusa; ako se terapijski učinak ne primijeti nakon 6 mjeseci, liječenje se mora prekinuti.

Ako je liječenje učinkovito, dužinu trajanja liječenja određuje liječnik prema svom nahođenju, ovisno o odgovoru bolesnika na početnu dozu i doze održavanja. Doziranje i razmake između primjene može biti potrebno prilagoditi prema individualnom tijeku bolesti.

Preporuke doziranja prikazane su u sljedećoj tablici:

Indikacija	Doza	Učestalost primjene infuzija
<u>Nadomjesna terapija:</u>		
Sindromi primarne imunodeficiencije	Početna doza: 0,4–0,8 g/kg Doza održavanja: 0,2–0,8 g/kg	svaka 3–4 tjedna
Sekundarne imunodeficiencije (kako je definirano u dijelu 4.1)	0,2–0,4 g/kg	svaka 3–4 tjedna
<u>Imunomodulacija:</u>		
Primarna imuna trombocitopenija	0,8–1 g/kg ili 0,4 g/kg/dan	na dan 1, moguće ponoviti još jednom unutar 3 dana tijekom 2–5 dana
Guillain-Barréov sindrom	0,4 g/kg/dan	tijekom 5 dana
Kawasakijeva bolest	2 g/kg	u jednokratnoj dozi uz istodobnu terapiju acetilsalicilatnom kiselinom
Kronična upalna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija (CIDP)	Početna doza: 2 g/kg Doza održavanja: 1 g/kg	podijeljeno u više doza tijekom 2–5 dana svaka 3 tjedna, podijeljeno u više doza, tijekom 1–2 dana
Multifokalna motorna neuropatija (MMN)	Početna doza: 2 g/kg Doza održavanja: 1 g/kg ili 2 g/kg	podijeljeno u više doza tijekom 2–5 uzastopnih dana svaka 2–4 tjedna ili svakih 4–8 tjedana, podijeljeno u više doza, tijekom 2–5 dana

Pedijatrijska populacija

Doziranje u djece i adolescenata (0–18 godina starosti) ne razlikuje se od doziranja u odraslih jer se za svaku indikaciju doziranje određuje prema tjelesnoj težini te se mora prilagođavati kliničkom ishodu prethodno navedenih stanja.

Oštećena funkcija jetre

Nema dokaza o potrebi prilagođavanja doze.

Oštećena funkcija bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu, osim ako je to klinički indicirano, vidjeti dio 4.4.

Stariji

Nije potrebno prilagođavati dozu, osim ako je to klinički indicirano, vidjeti dio 4.4.

Način primjene

Intravenski

Intratect se mora primijeniti intravenskom infuzijom s početnom brzinom ne većom od 0,3 ml/kg/sat tijekom 30 minuta. Vidjeti dio 4.4. U slučaju nuspojava potrebno je smanjiti brzinu primjene ili prekinuti infuziju. Ako se dobro podnosi, brzinu primjene moguće je postupno povećavati do najviše 1,9 ml/kg/sat.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar (ljudske imunoglobuline) ili neku od pomoćnih tvari (vidjeti dio 4.4 i 6.1). Bolesnici sa selektivnom imunodeficijencijom IgA koji su razvili protutijela na IgA, jer primjena pripravka koji sadrži IgA može uzrokovati anafilaksiju.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

U cilju poboljšanja sljedivosti bioloških lijekova, naziv i serijski broj primijenjenog lijeka mora biti jasno zabilježen.

Mjere opreza

Moguće komplikacije često se mogu izbjeći ako se poduzmu mjere koje će se zajamčiti da bolesnici:

- nisu osjetljivi na normalni ljudski imunoglobulin pomoću spore početne primjene lijeka (0,3 ml/kg/sat što odgovara 0,005 ml/kg/min),
- su pod pomnim nadzorom radi uočavanja svih simptoma tijekom cijele primjene infuzije. Osobito pomno mora se nadzirati bolesnike koji nisu nikad bili liječeni normalnim ljudskim imunoglobulinom, bolesnike koji se prebacuju na i.v. Ig drugog proizvođača ili u kojih je prošlo dulje vrijeme od prethodne infuzije. Te bolesnike potrebno je tijekom prve infuzije i tijekom prvog sata nakon prve infuzije pratiti u bolničkim uvjetima, kako bi se uočile moguće nuspojave i osiguralo da se mogu odmah primijeniti hitne mjere liječenja u slučaju pojave problema. Sve druge bolesnike potrebno je pratiti najmanje 20 minuta nakon primjene.

U svih bolesnika primjena i.v. Ig-a zahtijeva:

- odgovarajuću hidrataciju prije početka primjene infuzije i.v. Ig-a
- praćenje volumena urina
- praćenje razina kreatinina u serumu
- izbjegavanje istodobne primjene diuretika Henleove petlje (vidjeti dio 4.5)

U slučaju nuspojave potrebno je smanjiti brzinu infuzije ili prekinuti infuziju. Potreban postupak ovisi o prirodi i težini nuspojave.

Reakcija povezana s infuzijom

Određene nuspojave (npr. glavobolja, navale crvenila, zimica, mialgija, piskanje pri disanju, tahikardija, bol u donjem dijelu leđa, mučnina i hipotenzija) mogu biti povezane s brzinom infuzije. Potrebno je pažljivo

slijediti upute o preporučenoj brzini infuzije navedene u dijelu 4.2. Bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati i pratiti sve vrijeme infuzije zbog pojave bilo kojeg simptoma.

Nuspojave se mogu češće javiti

- u bolesnika koji ljudski normalni imunoglobulin primaju po prvi put ili, u rijetkim slučajevima, kada je jedan pripravak normalnog ljudskog imunoglobulina zamijenjen drugim ili kada postoji dugi vremenski razmak od prethodne infuzije
- u bolesnika s aktivnom infekcijom ili postojećom kroničnom upalom

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti su rijetke.

Anafilaksija se može razviti u bolesnika:

- koji imaju anti-IgA protutijela, ali se njihova razina ne može utvrditi jer je preniska
- koji su dobro podnijeli prethodno liječenje normalnim ljudskim imunoglobulinom

U slučaju šoka mora se primijeniti standardni medicinski postupak liječenja.

Tromboembolija

Postoji klinički dokaz povezanosti primjene i.v. Ig-a i pojave tromboembolijskih događaja kao što su infarkt miokarda, cerebralni krvožilni događaj (uključujući i moždani udar), plućna embolija i duboka venska tromboza, za koje se smatra da su povezani s relativnim povećanjem viskoznosti krvi zbog visokog dotoka imunoglobulina u rizičnih bolesnika. Potreban je oprez prilikom propisivanja i primjene infuzije i.v. Ig-a u pretilih bolesnika i bolesnika s od prije postojećim rizičnim čimbenicima za trombotične događaje (kao što su starija životna dob, hipertenzija, šećerna bolest i anamneza krvožilne bolesti ili trombotičnih epizoda, bolesnici sa stečenim ili nasljednim trombofilijom, bolesnici s duljim razdobljima imobilizacije, bolesnici s teškom hipovolemijom i bolesnici s bolestima koje povećavaju viskoznost krvi).

U bolesnika s rizikom za tromboembolijske nuspojave, potrebno je primjenjivati i.v. Ig pri minimalnoj brzini infuzije i u najmanjoj mogućoj dozi.

Akutno zatajenje bubrega

Zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega u bolesnika koji su primali i.v. Ig terapiju. U većini slučajeva utvrđeni su rizični čimbenici, kao što su od prije postojeća bubrežna insuficijencija, šećerna bolest, hipovolemija, pretilost, istodobna primjena nefrotoksičnih lijekova ili životna dob iznad 65 godina.

Prije i.v. infuzije imunoglobulina potrebno je izmjeriti bubrežne parametre, naročito u bolesnika za koje se smatra da mogu imati povećani rizik za razvoj akutnog zatajenja bubrega, te njihovo određivanje ponavljati u odgovarajućim vremenskim razmacima. U bolesnika s povećanim rizikom nastanka akutnog zatajenja bubrega, potrebno je primjenjivati i.v. Ig pri minimalnoj brzini infuzije i u najmanjoj mogućoj dozi.

U slučaju oštećenja bubrežne funkcije, potrebno je razmotriti prekid primjene i.v. Ig-a.

Iako su izvješća o bubrežnoj disfunkciji i akutnom zatajenju bubrega povezana s primjenom mnogih licenciranih lijekova i.v. Ig, koji su sadržavali razne pomoćne tvari kao što su saharoza, glukoza i maltoza, oni lijekovi koji su sadržavali saharozu kao stabilizator bili su neproporcionalno zastupljeni u ukupnom broju. U rizičnih bolesnika može se razmotriti primjena lijekova i.v. Ig koji ne sadržavaju te pomoćne tvari. Intratect ne sadrži saharozu, maltozu niti glukozu.

Sindrom aseptičnog meningitisa (AMS)

Zabilježena je pojava AMS-a povezana s liječenjem i.v. Ig-om.

Sindrom obično počinje unutar nekoliko sati do 2 dana nakon liječenja i.v. Ig-om. Ispitivanja cerebrospinalne tekućine često su pozitivna s pleocitozom do nekoliko tisuća stanica po mm³, pretežno iz granulocitnog reda, i s povišenim razinama proteina do nekoliko stotina mg/dl.

AMS se može javiti češće pri terapiji visokim dozama i.v. Ig-a (2 g/kg).

Bolesnici u kojih su se pojavili takvi znakovi i simptomi moraju se podvrći temeljitom neurološkom pregledu, uključujući pretragu cerebrospinalne tekućine, kako bi se isključili drugi uzroci meningitisa.

Prekid liječenja i.v. Ig-om rezultirao je remisijom AMS-a unutar nekoliko dana bez posljedica.

Hemolitička anemija

Lijekovi i.v. Ig mogu sadržavati protutijela na krvne grupe koja mogu djelovati kao hemolizini te inducirati *in vivo* oblaganje crvenih krvnih stanica imunoglobulinom, što uzrokuje pozitivnu izravnu antiglobulinsku reakciju (Coombsov test) i, rijetko, hemolizu. Nakon liječenja i.v. Ig-om može se razviti hemolitička anemija zbog pojačane sekvestracije crvenih krvnih stanica. Bolesnike koji primaju i.v. Ig potrebno je pratiti kako bi se uočili klinički znakovi i simptomi hemolize (vidjeti dio 4.8.).

Neutropenija/Leukopenija

Prolazno smanjenje broja neutrofila i/ili epizode neutropenije, ponekad teške, zabilježeni su nakon liječenja i.v. imunoglobulinima. Ovo se obično događa unutar nekoliko sati ili dana nakon primjene i.v. Ig-a i spontano prolazi unutar 7 do 14 dana.

Akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (*Transfusion related acute lung injury* - TRALI)

U bolesnika koji su primali i.v. Ig zabilježeni su slučajevi akutnog ne kardiogenog edema pluća [akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom (TRALI)]. TRALI karakterizira teška hipoksija, dispneja, tahipneja, cijanoza, vrućica i hipotenzija. Simptomi se tipično razvijaju tijekom ili unutar 6 sati nakon primjene transfuzije, često unutar 1-2 sata. Stoga se bolesnici koji su primili i.v. Ig moraju nadzirati i i.v. infuzija Ig-a se mora odmah prekinuti u slučaju pojave plućnih nuspojava. TRALI može biti po život opasno stanje koje zahtijeva neodgodivo liječenje u jedinici intenzivne skrbi.

Utjecaj na serološke pretrage

Nakon primjene imunoglobulina, prolazni porast raznih pasivno prenesenih protutijela u krvi bolesnika može uzrokovati lažno pozitivne rezultate seroloških pretraga.

Pasivni prijenos protutijela protiv eritrocitnih antigena, npr. A, B i D može utjecati na neke serološke pretrage na protutijela protiv crvenih krvnih stanica, primjerice na izravni antiglobulinski test (DAT, izravni Coombsov test).

Prijenos infektivnih agensa

Standardne mjere u prevenciji infekcija koje nastaju primjenom lijekova pripremljenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju odabir davatelja, probir na specifične markere infekcije u pojedinačnim donacijama i *pool* plazme te provođenje djelotvornih mjera za inaktivaciju/uklanjanje virusa tijekom proizvodnje. Unatoč tomu, ne može se potpuno isključiti mogućnost prijenosa infektivnih agensa prilikom primjene lijekova pripremljenih iz ljudske krvi ili plazme. To se također odnosi na nepoznate ili nove viruse i druge patogene.

Poduzete mjere smatraju su djelotvornima za viruse s ovojnicom kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B (HBV) i virus hepatitisa C (HCV). Poduzete mjere mogu imati ograničenu vrijednost protiv virusa bez ovojnice, kao što su virus hepatitisa A (HAV) i parvovirus B19.

Postoje uvjerljiva klinička iskustva koja upućuju na izostanak prijenosa HAV ili parvovirusa B19 putem imunoglobulina, a pretpostavlja se da sadržaj protutijela ima važan doprinos sigurnosti lijeka vezano uz viruse.

Pedijatrijska populacija

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi koji su navedeni za odrasle moraju se razmotriti i za pedijatrijsku populaciju.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Živa atenuirana virusna cjepiva

Primjena imunoglobulina može oslabiti djelotvornost živih atenuiranih virusnih cjepiva poput cjepiva protiv ospica, rubeole, zaušnjaka i vodenih kozica, tijekom razdoblja od najmanje 6 tjedana do 3 mjeseca. Nakon primjene ovog lijeka, mora proći razdoblje od 3 mjeseca prije cijepjenja živim atenuiranim virusnim

cjepivima. U slučaju cjepiva protiv ospica ta oslabljena djelotvornost može potrajati do 1 godine. Stoga je u bolesnika koji primaju cjepivo protiv ospica potrebno provjeriti status protutijela.

Diuretici Henleove petlje

Izbjegavati istodobnu primjenu diuretika Henleove petlje.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da se interakcija navedena za odrasle bolesnike može pojaviti i u pedijatrijskoj populaciji.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima nije utvrđena sigurnost primjene ovog lijeka u trudnica, stoga se u trudnica smije primijeniti samo uz oprez. Pokazalo se da i.v. Ig lijekovi prelaze u posteljicu, i to pojačano tijekom trećeg tromjesečja. Kliničko iskustvo s imunoglobulinima ukazuje kako ne treba očekivati štetne učinke na tijek trudnoće, fetus ili novorođenče.

Dojenje

Nije utvrđena sigurnost primjene ovog lijeka u trudnica u kontroliranim kliničkim ispitivanjima i stoga se u dojilja smije primijeniti samo uz oprez. Imunoglobulini se izlučuju u majčino mlijeko. Ne očekuju se štetni učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad.

Plodnost

Kliničko iskustvo s imunoglobulinima pokazuje da ne treba očekivati štetne učinke na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Intratect malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici u kojih se tijekom liječenja jave nuspojave trebaju pričekati da se one povuku prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave uzrokovane normalnim ljudskim imunoglobulinima (od čestih prema manje čestima) uključuju (vidjeti također dio 4.4):

- zimica, glavobolja, omaglica, vrućica, povraćanje, alergijske reakcije, mučnina, artralgijska, niski krvni tlak i umjerena bol u donjem dijelu leđa
- reverzibilne hemolitičke reakcije; naročito u bolesnika krvnih grupa A, B, i AB te (rijetko) hemolitička anemija koja zahtijeva transfuziju
- (rijetko) iznenadni pad krvnog tlaka i, u izoliranim slučajevima, anafilaktički šok, čak i onda kada bolesnik nije pokazivao preosjetljivost pri prethodnoj primjeni
- (rijetko) prolazne kožne reakcije (uključujući kožni eritemski lupus – učestalost nepoznata)
- (vrlo rijetko) tromboemboličke reakcije poput infarkta miokarda, moždanog udara, plućne embolije, duboke venske tromboze
- slučajevi reverzibilnog aseptičnog meningitisa
- slučajevi porasta razine serumskog kreatinina i/ili slučajevi akutnog bubrežnog zatajenja
- slučajevi akutnog oštećenja pluća povezano s transfuzijom (TRALI)

Za podatke o sigurnosti u pogledu prenosivih agensa, vidjeti dio 4.4.

Tablični popis nuspojava

Sumnje na nuspojave lijeka prijavljene u završenim kliničkim ispitivanjima:

Tri klinička ispitivanja provedena su s lijekom Intratect (50 g/l): dva u bolesnika s primarnim imunodeficijencijama (PID) i jedno u bolesnika s imunom trombocitopeničnom purpurom (ITP). U dva ispitivanja s PID ukupno je 68 bolesnika bilo liječeno Intratectom (50 g/l) uz procjenu sigurnosti primjene. Razdoblje liječenja bilo je 6 i 12 mjeseci. Ispitivanje s ITP bilo je provedeno u 24 bolesnika.

Ta 92 bolesnika primila su ukupno 830 infuzija Intratecta (50 g/l), pri čemu je zabilježena ukupno 51 nuspojava lijeka.

Jedno kliničko ispitivanje Intratecta 100 g/l provedeno je u bolesnika s PID-om. Trideset bolesnika bilo je liječeno Intratectom 100 g/l tijekom 3 do 6 mjeseci uz procjenu sigurnosti primjene. Tih 30 bolesnika primilo je ukupno 165 infuzija Intratecta 100 g/l, od kojih je ukupno 19 infuzija (11,5%) bilo povezano s nuspojavama lijeka.

Većina tih nuspojava bila je blaga do umjerena i samo-ograničavajuća. Tijekom ispitivanja nisu zabilježene ozbiljne nuspojave.

Tablica prikazana u nastavku je u skladu s MedDRA klasifikacijom organskih sustava (SOC i razina preporučenih naziva).

Učestalost je procijenjena prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Učestalost nuspojava lijeka u kliničkim ispitivanjima Intratecta (50 g/l), indikacije PID-a i ITP-a
[učestalost je izračunata na temelju broja primijenjenih infuzija ($n = 830$) i broja liječenih bolesnika ($n = 92$).]

MedDRA klasifikacija organskih sustava (SOC)	Nuspojava [MedDRA preporučeni naziv (PT)]	Učestalost na temelju broja primijenjenih infuzija ($n = 830$)	Učestalost na temelju broja liječenih bolesnika ($n = 92$)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Hemoliza (blaga)	Manje često	Često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Često	Vrlo često
	Disgeuzija	Manje često	Često
Krvožilni poremećaji	Hipertenzija, površinski tromboflebitis	Manje često	Često
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, povraćanje, gastrointestinalna bol	Manje često	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Papularni osip	Manje često	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija	Često	Vrlo često
	Zimica, osjećaj vrućine	Manje često	Često
Pretrage	Povišena tjelesna temperatura, pozitivan Coombsov test (izravan i neizravan)	Manje često	Često

Učestalost nuspojava lijeka u kliničkom ispitivanju Intratecta 100 g/l, indikacija PID [učestalost je izračunata na temelju broja primijenjenih infuzija (n = 165) i broja liječenih bolesnika (n = 30)]

MedDRA klasifikacija organskih sustava (SOC)	Nuspojava [MedDRA preporučeni naziv (PT)]	Učestalost na temelju broja primijenjenih infuzija (n = 165)	Učestalost na temelju broja liječenih bolesnika (n = 30)
Poremećaji imunološkog sustava	Reakcija povezana s primjenom infuzije	Često	Često
	Preosjetljivost	Manje često	Često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Često	Često
	Poremećaj osjeta	Manje često	Često
Srčani poremećaji	Palpitacije	Često	Često
Krvožilni poremećaji	Hiperemija, hipertenzija	Manje često	Često
Poremećaji probavnog sustava	Dijareja, abdominalna bol	Manje često	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Bolna koža, osip	Manje često	Često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgiya, bol u leđima, bol u kostima	Često	Često
	Mijalgija	Manje često	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Nelagoda	Često	Vrlo često
	Umor, zimica, hipotermija	Manje često	Manje često

Pojedinosti o dodatnim, spontano prijavljenim nuspojavama:

Učestalost: nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Srčani poremećaji: angina pectoris

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene: tresavica

Poremećaji imunološkog sustava: anafilaktički šok, alergijska reakcija

Pretrage: snižen krvni tlak

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva: bol u leđima

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja: dispneja drugačije nespecificirana

Krvožilni poremećaji: šok

Poremećaji krvi i limfnog sustava: leukopenija

Opis odabranih nuspojava

Prijavljene nuspojave Intratecta su unutar očekivanog profila za normalne ljudske imunoglobuline.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskoj populaciji očekuje se ista učestalost, vrsta i težina nuspojava kao i u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Predoziranje može dovesti do preopterećenja tekućinom i hiperviskoznosti, osobito u rizičnih bolesnika, uključujući dojenčad, starije bolesnike ili bolesnike s oštećenjem srčane ili bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunoserumi i imunoglobulini: imunoglobulini, normalni ljudski, za intravaskularnu primjenu, ATK oznaka: J06BA02

Normalni ljudski imunoglobulin sadrži uglavnom imunoglobulin G (IgG) sa širokim spektrom protutijela protiv infektivnih agensa.

Normalni ljudski imunoglobulin sadrži IgG protutijela prisutna u normalnoj populaciji. Uobičajeno se priprema iz *pool* plazme dobivenih od najmanje 1000 davatelja. Ima raspodjelu podrazreda imunoglobulina G gotovo proporcionalnu raspodjeli u nativnoj ljudskoj plazmi. Odgovarajuće doze ovog lijeka mogu izrazito niske razine imunoglobulina G vratiti u normalan raspon. Mehanizam djelovanja u indikacijama koje nisu nadomjesna terapija nije potpuno razjašnjen, ali uključuje imunomodulacijske učinke.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskoj populaciji očekuju se ista farmakodinamička svojstva kao i u odraslih.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Normalni ljudski imunoglobulin je nakon intravenske primjene odmah i u cijelosti bioraspoloživ u cirkulaciji primatelja.

Distribucija

Relativno se brzo distribuira između plazme i ekstravaskularne tekućine te se nakon približno 3–5 dana postiže ravnoteža između intravaskularnih i ekstravaskularnih odjeljaka.

Eliminacija

Intratect ima poluvijek od oko 27 dana. Taj poluvijek može se razlikovati od bolesnika do bolesnika, osobito u onih s primarnom imunodeficijencijom.

IgG i IgG-kompleksi razgrađuju se u stanicama retikuloendotelnog sustava.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Imunoglobulini su normalne komponente ljudskog tijela. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i embrio-fetalne toksičnosti nisu izvediva zbog indukcije protutijela i interferencije s protutijelima. Učinci lijeka na imunološki sustav novorođenčadi nisu ispitani.

Budući da kliničko iskustvo ne daje nikakvu naznaku tumorogenih i mutagenih učinaka imunoglobulina, eksperimentalna ispitivanja, osobito ona na heterolognim vrstama, ne smatraju se potrebnima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Glicin, voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, niti s bilo kojim drugim pripravkom i.v. Ig-a.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Primijeniti odmah nakon prvog otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

20 ml, 50 ml, 100 ml ili 200 ml otopine u bočici (staklo tipa II) sa (bromobutilnim) čepom i (aluminijskom) kapicom

Pakiranje s 1 bočicom s 20 ml, 50 ml, 100 ml ili 200 ml otopine.

Pakiranje s 3 bočice s 200 ml otopine.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene lijek mora dostići sobnu ili tjelesnu temperaturu.

Otopina treba biti bistra ili slabo opalescentna te bezbojna do blijedožuta. Otopine koje su zamucene ili koje imaju talog ne smiju se primijeniti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstrasse 5
63303 Dreieich
Njemačka
Tel.: (49) 6103 801 0
Faks: (49) 6103 801 150
Email: mail@biotest.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-802350045

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

09.01.2015./24.09.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28.05.2023.