

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Intratect 100 g/L raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošni opis

humani polispecifični imunoglobulin (i.v. Ig)

2.2 Kakovostna in količinska sestava

1 mL vsebuje:

humani polispecifični imunoglobulin 100 mg (čistota vsaj 96 % IgG).

Ena 10 mL viala vsebuje: 1 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena 25 mL viala vsebuje: 2,5 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena 50 mL viala vsebuje: 5 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena 100 mL viala vsebuje: 10 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Ena 200 mL viala vsebuje: 20 g humanega polispecifičnega imunoglobulina.

Porazdelitev podrazredov IgG (približne vrednosti):

IgG1 57 %

IgG2 37 %

IgG3 3 %

IgG4 3 %

Največja vsebnost IgA je 1800 mikrogramov/mL.

Pridobljeno iz plazme človeških darovalcev.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Raztopina je bistra ali rahlo opalescentna in brezbarvna ali bledorumena.

Zdravilo Intratect 100 g/L ima pH vrednost 5,0–5,6 in osmolalnost 280–380 mOsmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nadomestno zdravljenje pri odraslih, otrocih in mladostnikih (0–18 let) pri:

- sindromih primarne imunske pomanjkljivosti (PID - *Primary immunodeficiency*) z zmanjšano zmožnostjo tvorbe protiteles,
- sekundarnih imunskih pomanjkljivostih (SID - *Secondary immunodeficiencies*) pri bolnikih s hudimi ali ponavljajočimi se okužbami, pri katerih je protimikrobno zdravljenje neučinkovito ter imajo bodisi **dokazano neuspešno tvorbo specifičnih protiteles (PSAF- *proven specific antibody failure*)*** bodisi serumsko raven IgG < 4 g/L.

* PSAF= nezmožnost doseganja vsaj 2-kratnega povečanja titra protiteles IgG pri cepljenju s pnevmokoknimi cepivi s polisaharidnimi in polipeptidnimi antigeni.

Imunomodulacija pri odraslih, otrocih in mladostnikih (0–18 let) pri:

- primarni imunski trombocitopeniji (ITP) pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitve ali pred kirurškim posegom za korekcijo števila trombocitov,
- Guillain-Barréjevem sindromu,

- Kawasakijski bolezni (v povezavi z acetilsalicilno kislino; glejte poglavje 4.2),
- kronični vnetni demielinizacijski poliradikulonevropatiji (CIDP),
- multifokalni motorični nevropatiji (MMN).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z i.v. Ig mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju bolezni imunskega sistema.

Odmerjanje

Odmerek in shema odmerjanja sta odvisna od indikacije.

Morda boste morali odmerek prilagoditi vsakemu bolniku posebej na podlagi kliničnega odziva. Odmerek na podlagi telesne mase bo pri bolnikih s premajhno ali preveliko telesno maso morda treba prilagoditi.

Naslednje sheme odmerjanja so navedene kot smernice:

Nadomestno zdravljenje pri sindromih primarne imunske pomanjkljivosti

S shemo odmerjanja morate doseči najnižjo raven IgG (izmerjeno pred naslednjo infuzijo) najmanj 6 g/L ali znotraj normalnega referenčnega razpona za starostno populacijo. Ravnovesne ravni (ravni IgG v stanju dinamičnega ravnovesja) dosežemo po 3–6 mesecih od začetka zdravljenja. Priporočeni začetni odmerek je 0,4–0,8 g/kg, ki se ga da enkrat, temu pa sledi odmerek vsaj 0,2 g/kg vsake 3–4 tedne.

Odmerek, s katerim dosežete najnižjo raven IgG 6 g/L, je reda velikosti 0,2–0,8 g/kg/mesec. Časovni presledek med odmerki, ko je bilo doseženo stanje dinamičnega ravnovesja, je od 3–4 tedne.

Najnižje ravni IgG morate meriti in ocenjevati v povezavi s pogostnostjo okužb. Za zmanjšanje pojavljanja bakterijskih okužb bo morda potrebno odmerek povečati in si prizadevati za višje najnižje ravni.

Nadomestno zdravljenje pri sekundarnih imunskih pomanjkljivostih (kot so opredeljene v poglavju 4.1)

Priporočeni odmerek je 0,2–0,4 g/kg vsake tri do štiri tedne.

Najnižje ravni IgG morate meriti in ocenjevati v povezavi s pojavnostjo okužb. Odmerek je treba prilagoditi, kot je potrebno, da se doseže optimalna zaščita pred okužbami. Pri bolnikih z vztrajno okužbo bo morda treba povečati odmerek; če pri bolniku ne prihaja do okužb, je mogoče razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Imunomodulacija pri:

Primarna imunska trombocitopenija

Na voljo sta dve možni shemi zdravljenja:

- 0,8–1 g/kg 1. dan; ta odmerek lahko ponovite enkrat v roku 3 dni
- 0,4 g/kg dnevno, 2–5 dni

Zdravljenje lahko ponovite, če pride do ponovitve bolezni.

Guillain-Barréjev sindrom

0,4 g/kg/dan, v obdobju 5 dni (odmerjanje se v primeru relapsa lahko ponovi).

Kawasakijska bolezen

Odmerek 2,0 g/kg dajte kot enkratni odmerek. Bolnike morate sočasno zdraviti z acetilsalicilno kislino.

Kronična vnetna demielinizacijska polinevropatija (CIDP)

Začetni odmerek: 2 g/kg, razdeljen v obdobju 2–5 zaporednih dni.

Vzdrževalni odmerki: 1 g/kg, razdeljeni v obdobju 1–2 zaporednih dni vsake 3 tedne.

Učinek zdravljenja je treba oceniti po vsakem ciklu; če po 6 mesecih ni opaziti učinka zdravljenja, je treba zdravljenje ukiniti.

Če je zdravljenje učinkovito, zdravnik na osnovi odziva bolnika in vzdrževalnega odziva odloči o možnosti dolgotrajnega zdravljenja. Odmerjanje in intervale bo morda treba prilagoditi glede na potek bolezni pri posamezniku.

Multifokalna motorična nevropatija (MMN)

Začetni odmerek: 2 g/kg, razdeljen v obdobju 2–5 zaporednih dni.

Vzdrževalni odmerek: 1 g/kg vsaka 2 do 4 tedne ali 2 g/kg vsake 4 do 8 tednov.

Učinek zdravljenja je treba oceniti po vsakem ciklu; če po 6 mesecih ni opaziti učinka zdravljenja, je treba zdravljenje ukiniti.

Če je zdravljenje učinkovito, zdravnik na osnovi odziva bolnika in vzdrževalnega odziva odloči o možnosti dolgotrajnega zdravljenja. Odmerjanje in intervale bo morda treba prilagoditi glede na potek bolezni pri posamezniku.

Priporočila za odmerjanje so povzeta v naslednji preglednici:

Indikacija	Odmerek	Pogostnost infundiranja
<u>Nadomestno zdravljenje:</u>		
Sindromi primarne imunske pomanjkljivosti	začetni odmerek: 0,4–0,8 g/kg vzdrževalni odmerek: 0,2–0,8 g/kg	vsake 3–4 tedne
Sekundarne imunske pomanjkljivosti (kot so opredeljene v poglavju 4.1)	0,2–0,4 g/kg	vsake 3-4 tedne
<u>Imunomodulacija:</u>		
Primarna imunska trombocitopenija	0,8–1 g/kg	1. dan, možna ponovitev enkrat v 3 dneh
	ali 0,4 g/kg/dan	2–5 dni
Guillain-Barréjev sindrom	0,4 g/kg/dan	5 dni
Kawasakijeva bolezen	2 g/kg	v enkratnem odmerku ob sočasnem zdravljenju z acetilsalicilno kislino
Kronična vnetna demielinizacijska poliradikulonevropatija (CIDP)	začetni odmerek: 2 g/kg vzdrževalni odmerek: 1 g/kg	razdeljen na več odmerkov v obdobju 2–5 dni vsake 3 tedne, razdeljen na več odmerkov v obdobju 1–2 dni
Multifokalna motorična nevropatija (MMN)	začetni odmerek: 2 g/kg vzdrževalni odmerek: 1 g/kg ali 2 g/kg	razdeljen na več odmerkov v obdobju 2–5 zaporednih dni vsake 2–4 tedne ali vsakih 4–8 tednov, razdeljen na več odmerkov v obdobju 2–5 dni

Pediatrična populacija

Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih (0–18 let) se ne razlikuje od odmerjanja pri odraslih, saj je odmerjanje za vsako indikacijo podano glede na telesno maso in ga je treba prilagoditi kliničnemu izidu zgoraj navedenih stanj.

Okvara jeter

Ni dokazov za potrebo po prilagoditvi odmerka.

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka ni potrebna, razen če je klinično upravičena; glejte poglavje 4.4.

Starejši

Prilagoditev odmerka ni potrebna, razen če je klinično upravičena; glejte poglavje 4.4.

Način uporabe

Intravenska uporaba.

Zdravilo Intratect 100 g/L infundirajte intravensko z začetno hitrostjo največ 0,3 mL/kg/h v 30 minutah. Glejte poglavje 4.4. V primeru neželenega učinka je treba ali zmanjšati hitrost infundiranja ali prekiniti infundiranje. Če bolnik zdravilo dobro prenaša, lahko hitrost infundiranja postopoma povečate na največ 1,9 mL/kg/h.

Nadomestno zdravljenje:

Pri bolnikih, ki so hitrost infundiranja 1,9 mL/kg/h dobro prenašali, lahko hitrost postopoma povečujete do 6 mL/kg/h; če jo bolnik še vedno dobro prenaša, jo lahko postopoma povečujete do največ 8 mL/kg/h.

Na splošno je treba odmerjanje in hitrost infundiranja prilagoditi glede na potrebe vsakega posameznega bolnika (glejte tudi poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino (humane imunoglobuline) ali katero koli pomožno snov (glejte poglavji 4.4 in 6.1).

Bolniki s selektivnim pomanjkanjem IgA, ki so razvili protitelesa proti IgA, saj dajanje zdravila, ki vsebuje IgA, lahko povzroči anafilakso.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Stedljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Previdnostni ukrepi pri uporabi zdravila

Možnim zapletom se lahko pogosto izognete tako, da zagotovite:

- da bolniki niso preobčutljivi na humani polispecifični imunoglobulin, in sicer tako, da zdravilo na začetku aplicirate počasi (0,3 mL/kg/h, kar ustreza 0,005 mL/kg/min),
- skrbno spremljanje bolnikov ves čas trajanja infuzije, da bi ugotovili morebitne simptome. Zlasti pa morate bolnike, ki še niso prejeli humanega polispecifičnega imunoglobulina, bolnike, pri katerih opravljate prehod z drugega i.v. Ig zdravila, ali tiste, pri katerih je od zadnje infuzije minilo več časa, pazorno spremljati med prvo infuzijo in v prvi uri po prvi infuziji, v nadzorovanem zdravstvenem okolju, da bi odkrili znake morebitnih neželenih učinkov in zagotovili, da se lahko v primeru težav takoj uvede nujno zdravljenje. Vse druge bolnike pa spremljajte še najmanj 20 minut po prejemu infuzije.

Pri vseh bolnikih je pri uporabi i.v. Ig potrebno naslednje:

- zadostna hidracija pred začetkom infundiranja i.v. Ig,
- spremljanje izločanja urina,
- spremljanje serumskih ravni kreatinina,
- izogibanje sočasni uporabi diuretikov Henlejeve zanke (glejte poglavje 4.5).

V primeru neželenega učinka je treba ali zmanjšati hitrost infundiranja ali prekiniti infundiranje. Potrebno zdravljenje je odvisno od vrste in resnosti neželenega učinka.

Z infuzijo povezana reakcija

Določeni neželeni učinki (npr. glavobol, vročinski oblivi, mrzlica, mialgija, piskanje v pljučih, tahikardija, bolečina v križu, navzea in hipotenzija) so lahko povezani s hitrostjo infundiranja. Priporočene hitrosti infundiranja, podane v poglavju 4.2, morate natančno upoštevati. Bolnike morate natančno spremljati in jih ves čas infundiranja skrbno opazovati, da bi ugotovili morebitne simptome.

Do neželenih učinkov lahko pride pogosteje:

- pri bolnikih, ki prvič prejmejo humani polispecifični imunoglobulin, ali v redkih primerih kadar zdravilo s humanim polispecifičnim imunoglobulinom zamenjamo ali kadar je od prejšnjega infundiranja preteklo dolgo obdobje,
- pri bolnikih, ki imajo aktivno okužbo ali osnovno kronično vnetje.

Preobčutljivost

Preobčutljivostne reakcije so redke.

Anafilaksa se lahko razvije pri bolnikih:

- z nezaznavnimi IgA, ki imajo protitelesa proti IgA,
- ki so dobro prenašali predhodno zdravljenje s humanim polispecifičnim imunoglobulinom.

V primeru šoka je treba uvesti standardno zdravljenje za šok.

Trombembolija

Obstajajo klinični dokazi za povezavo med uporabo i.v. Ig in trombemboličnimi dogodki, kot so miokardni infarkt, cerebrovaskularni dogodek (vključno z možgansko kapjo), pljučna embolija in globoka venska tromboza, ki naj bi bili povezani z relativnim povečanjem viskoznosti krvi zaradi velikega dotoka imunoglobulina pri bolnikih s tveganjem. Previdnost je potrebna pri predpisovanju in infundiranju i.v. Ig pri debelih bolnikih in bolnikih s predhodnimi dejavniki tveganja za trombotične dogodke (kot so visoka starost, hipertenzija, sladkorna bolezen in anamneza bolezni ožilja ali trombotičnih epizod), bolnikih s pridobljenimi ali prirojenimi trombofilnimi motnjami, dolgotrajno imobiliziranih bolnikih, hudo hipovolemičnih bolnikih ter bolnikih z boleznimi, ki povečajo viskoznost krvi.

Pri bolnikih s tveganjem za trombembolične neželene učinke je potrebno i.v. Ig pripravke infundirati z najmanjšo možno hitrostjo in v najmanjšem možnem odmerku.

Akutna odpoved ledvic

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z i.v. Ig, so poročali o primerih akutne odpovedi ledvic. V večini primerov so odkrili dejavnike tveganja, kot so obstoječa ledvična insuficienca, sladkorna bolezen, hipovolemija, prekomerna telesna masa, sočasno jemanje nefrotoksičnih zdravil ali starost nad 65 let.

Pred infundiranjem i.v. Ig in nato ponovno v ustreznih intervalih po infundiranju je treba oceniti ledvične parametre, še posebej pri bolnikih, za katere ocenjujemo, da so morda izpostavljeni večjemu tveganju za razvoj akutne odpovedi ledvic. Pri bolnikih s tveganjem za akutno odpoved ledvic je treba zdravila z i.v. Ig dajati z najmanjšo hitrostjo infundiranja in v najmanjšem možnem odmerku. V primeru okvare ledvic po potrebi prekinite zdravljenje z i.v. Ig.

Čeprav so bila poročila o motnjah delovanja ledvic in akutni ledvični odpovedi povezana z uporabo številnih odobrenih i.v. Ig pripravkov, ki vsebujejo različne sestavine, kot so saharoza, glukoza in maltoza, so poročila v zvezi s pripravki, ki vsebujejo saharozo kot stabilizator, predstavljala nesorazmerno velik delež celotnega števila vseh poročil. Pri bolnikih z dejavniki tveganja se lahko odločite za uporabo i.v. Ig pripravkov brez saharoze. Zdravilo Intratect 100 g/L ne vsebuje saharoze, maltoze ali glukoze.

Sindrom aseptičnega meningitisa (AMS – *aseptic meningitis syndrome*)

Poročali so, da se v povezavi z i.v. Ig zdravljenjem pojavlja AMS. Sindrom se običajno začne nekaj ur do 2 dni po i.v. Ig zdravljenju. Preiskave cerebrospinalne tekočine (CSF – cerebrospinal fluid) so pogosto pozitivne s pleocitozo do nekaj tisoč celic na mm³, pretežno iz vrste granulocitov, in povišanimi ravnmi beljakovin do nekaj sto mg/dL. AMS se lahko pogosteje pojavi v povezavi z visokimi odmerki i.v. Ig zdravljenja (2 g/kg).

Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo tovrstni znaki in simptomi, je potreben temeljit nevrološki pregled, vključno s preiskavami cerebrospinalne tekočine, da se izloči druge vzroke meningitisa.

Ukinitiv zdravljenja z i.v. Ig je v nekaj dneh privedla do remisije AMS brez posledic.

Hemolitična anemija

i.v. Ig zdravila lahko vsebujejo protitelesa na krvno skupino, ki lahko učinkujejo kot hemolizini in *in vivo* povzročijo imunoglobulinsko oblogo na rdečih krvnih celicah (RKC), kar ima neposreden pozitiven vpliv na antiglobulinsko reakcijo (Coombsov test) in v redkih primerih povzroči hemolizo. Hemolitična anemija se lahko razvije po zdravljenju z i.v. Ig zaradi večje sekvestracije RKC. Prejemnike i.v. Ig je treba nadzirati glede pojava kliničnih znakov in simptomov hemolize (glejte poglavje 4.8).

Nevtropenija/levkopenija

Po zdravljenju z i.v. Ig so poročali o prehodnem zmanjšanju števila nevtrofilcev in/ali o epizodah nevtropenije, včasih hudih. Do tega praviloma pride v nekaj urah ali dneh po dajanju i.v. Ig in spontano izzveni v 7 do 14 dneh.

S transfuzijo povezana akutna poškodba pljuč (TRALI - *Transfusion related acute lung injury*)

Pri bolnikih, ki so prejeli i.v. Ig, so nekajkrat poročali o akutnem nekardiogenem pljučnem edemu [s transfuzijo povezani akutni poškodbi pljuč (TRALI)]. Za TRALI so značilne huda hipoksija, dispneja, tahipneja, cianoza, zvišana telesna temperatura in hipotenzija. Simptomi TRALI se običajno razvijejo med transfuzijo ali v 6 urah po njej, pogosto v 1-2 urah. Zato je treba prejemnike i.v. Ig spremljati glede pljučnih neželenih učinkov in v primeru pojava le-teh infundiranje i.v. Ig takoj ustaviti. TRALI je potencialno življenjsko ogrožajoče stanje, ki zahteva takojšnjo oskrbo v enoti za intenzivno nego.

Vpliv na serološke preiskave

Po dajanju imunoglobulinov lahko prehodno zvišanje različnih pasivno prenesenih protiteles v bolnikovi krvi povzroči zavajajoče pozitivne rezultate seroloških preiskav.

Pasiven prenos protiteles proti antigenom eritrocitov (npr. A, B, D) lahko ovira nekatere serološke teste na protitelesa proti rdečim krvnim celicam, na primer direktni antiglobulinski test (DCT, direktni Coombsov test).

Prenosljivi povzročitelji

Standardni ukrepi za preprečevanje okužb nastalih zaradi uporabe zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, so med drugim: selekcija darovalcev, presejalno testiranje posameznih enot darovane krvi in plazme na specifične markerje okužbe ter vključitev učinkovitih postopkov za inaktivacijo in odstranitev virusov v proces izdelave zdravila. Kljub temu pa pri uporabi zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti možnosti za prenos povzročiteljev nalezljivih bolezni. To velja tudi za doslej še neznane ali porajajoče se viruse in druge povzročitelje bolezni.

Navedeni postopki so učinkoviti proti virusom z ovojnico, kot so virus človeške imunski pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B (HBV) in virus hepatitisa C (HCV). Učinkovitost teh postopkov je lahko omejena proti virusom brez ovojnice, kot sta virus hepatitisa A (HAV) in parvovirus B19.

Obstajajo pomirjajoče klinične izkušnje o tem, da se HAV in parvovirus B19 ne prenašata z imunoglobulini, in domnevamo tudi, da vsebnost protiteles pomembno prispeva k varnosti pred virusi.

Pediatrična populacija

Posebna opozorila in previdnostne ukrepe, ki so navedeni za odrasle, je treba upoštevati tudi za pediatrično populacijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živa oslABLJena virusna cepiva

Uporaba imunoglobulinov lahko zmanjša učinkovitost cepiv z živimi oslABLJenimi virusi, kot so cepiva proti ošpicam, rdečkam, mumpsu in noricam, za najmanj 6 tednov in do 3 mesece. Po uporabi tega zdravila morajo preteči trije meseci, preden lahko bolnika cepite z živim oslABLJenim virusnim cepivom. V primeru ošpic lahko opisano zmanjšanje učinkovitosti traja celo do enega leta. Zato morate pri bolnikih, ki bodo dobili cepivo proti ošpicam, preveriti količino protiteles v krvi.

Diuretiki Henlejeve zanke

Sočasni uporabi diuretikov Henlejeve zanke se je treba izogibati.

Pediatrična populacija

Pričakuje se, da se ista interakcija, ki je navedena za odrasle, lahko pojavi pri pediatrični populaciji.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnosti tega zdravila v času nosečnosti pri ljudeh še niso ugotavljali v nadzorovanih kliničnih raziskavah in ga morate zato nosečnicam dajati s previdnostjo. Pokazalo se je, da i.v. Ig zdravila prehajajo skozi posteljico, vse pogosteje v tretjem trimesečju. Klinične izkušnje z uporabo imunoglobulinov kažejo, da ni pričakovati škodljivih učinkov na potek nosečnosti ali na plod ter novorojenčka.

Dojenje

Varnosti tega zdravila v času nosečnosti pri ljudeh še niso ugotavljali v nadzorovanih kliničnih študijah in ga morate zato doječim materam dajati s previdnostjo. Imunoglobulini se izločajo v materino mleko. Negativnih učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ni pričakovati.

Plodnost

Klinične izkušnje z imunoglobulini kažejo, da škodljivih učinkov na plodnost ni pričakovati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Intratect 100 g/L ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki, pri katerih se med zdravljenjem pojavijo neželeni učinki, naj počakajo, da izzvenijo, preden vozijo ali upravljajo stroje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, ki jih povzročajo humani polispecifični imunoglobulini, vključujejo (po padajoči pogostnosti) (glejte tudi poglavje 4.4):

- mrzlico, glavobol, omotico, zvišano telesno temperaturo, bruhanje, alergijske reakcije, navzeo, artralgijsko, nizek krvni tlak in zmerno bolečino v križu;
- reverzibilne hemolitične reakcije, še posebej pri bolnikih s krvnimi skupinami A, B in AB, ter (redko) hemolitično anemijo, ki zahteva transfuzijo;
- (redko) nenaden upad krvnega tlaka in v osamljenih primerih anafilaktični šok, celo kadar bolnik ni kazal preobčutljivosti pri predhodnih infuzijah;
- (redko) prehodne kožne reakcije (vključno s kožnim eritematoznim lupusom - neznana pogostnost);
- (zelo redko) tromboembolične reakcije, kot so miokardni infarkt, možganska kap, pljučna embolija, globoka venska tromboza;
- primere reverzibilnega aseptičnega meningitisa;
- primere povečanih ravni kreatinina v serumu in/ali pojava akutne odpovedi ledvic;
- primere s transfuzijo povezane akutne poškodbe pljuč (TRALI).

Za podatke o varnosti glede prenosljivih povzročiteljev glejte poglavje 4.4.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Domnevni neželeni učinki na zdravilo, o katerih so poročali v zaključenih kliničnih preskušanjih:

Z zdravilom Intratect (50 g/L) so opravili tri klinične študije: dve pri bolnikih s primarno imunsko pomanjkljivostjo (PID – primary immunodeficiency) in eno pri bolnikih z imunsko trombocitopenično purpuro (ITP). V dveh študijah PID so skupno 68 bolnikov zdravili z zdravilom Intratect (100 g/L) in jih ocenili glede varnosti. Zdravljenje je trajalo 6 oziroma 12 mesecev. Študijo ITP so opravili pri 24 bolnikih.

Teh 92 bolnikov je skupno prejelo 830 infundiranj zdravila Intratect (50 g/L), pri čemer so opazili skupno 51 neželenih učinkov.

Z zdravilom Intratect 100 g/L so opravili eno klinično študijo pri bolnikih s PID. 30 bolnikov so 3 mesece do 6 mesecev zdravili z zdravilom Intratect 100 g/L in ocenili varnost. Teh 30 bolnikov je skupaj prejelo 165 infuzij zdravila Intratect 100 g/L, pri čemer je bilo skupaj 19 infuzij (11,5 %) povezanih z neželenimi učinki zdravila.

Večina jih je bila blagih do zmernih in so minili sami od sebe. Med temi študijami niso opazili nobenih resnih neželenih učinkov.

V spodnji preglednici so neželeni učinki predstavljeni v skladu z MedDRA podatkovno bazo glede na organske sisteme (organski sistemi in prednostni izrazi).

Pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pogostnost neželenih učinkov v kliničnih študijah z zdravilom Intratect (50 g/L), indikaciji PID in ITP
(Pogostnosti so izračunane iz števila danih infuzij ($n = 830$) oziroma zdravljenih bolnikov ($n = 92$)).

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme	Neželeni učinek (izraz priporočen po MedDRA)	Pogostnost na podlagi števila danih infuzij ($n = 830$)	Pogostnost na podlagi števila zdravljenih bolnikov ($n = 92$)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	hemoliza (blaga)	občasni	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti	zelo pogosti
	disgevizija	občasni	pogosti
Žilne bolezni	hipertenzija, površinski tromboflebitis	občasni	pogosti
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje, gastrointestinalna bolečina	občasni	pogosti
Bolezni kože in podkožja	papulozni izpuščaji	občasni	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	pogosti	zelo pogosti
	mrzlica, občutek vročine	občasni	pogosti
Preiskave	povišana telesna temperatura, pozitiven Coombsov test (posreden in neposreden)	občasni	pogosti

Pogostnost neželenih učinkov v klinični študiji z zdravilom Intratect 100 g/L, indikacija PID
(Pogostnosti so izračunane iz števila danih infuzij ($n = 165$) oziroma zdravljenih bolnikov ($n = 30$)).

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme	Neželeni učinek (izraz priporočen po MedDRA)	Pogostnost na podlagi števila danih infuzij ($n = 165$)	Pogostnost na podlagi števila zdravljenih bolnikov ($n = 30$)
Bolezni imunskega sistema	reakcije, povezane z infundiranjem	pogosti	pogosti
	preobčutljivost	občasni	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti	pogosti
	senzorične motnje	občasni	pogosti
Srčne bolezni	palpitacije	pogosti	pogosti
Žilne bolezni	hiperemija, hipertenzija	občasni	pogosti
Bolezni prebavil	driska, bolečine v trebuhu	občasni	pogosti
Bolezni kože in podkožja	bolečina kože, izpuščaj	občasni	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, bolečine v hrbtu, bolečine v kosteh	pogosti	pogosti
	mialgija	občasni	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	nelagodje	pogosti	zelo pogosti
	utrujenost, mrzlica, hipotermija	občasni	občasni

Podrobnosti o nadaljnjih neželenih učinkih, o katerih so poročali spontano:

Pogostnost: neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Srčne bolezni: angina pectoris

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: rigor

Bolezni imunskega sistema: anafilaktični šok, alergijske reakcije

Preiskave: znižan krvni tlak

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva: bolečine v hrbtu

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: dispneja

Žilne bolezni: šok

Bolezni krvi in limfatičnega sistema: levkopenija

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali za zdravilo Intratect, so v pričakovanem profilu za humane polispecifične imunoglobuline.

Pediatrična populacija

Pričakuje se, da so pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri pediatrični populaciji enaki kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Prevelik odmerek lahko povzroči preobremenitev s tekočinami in hiperviskoznost, zlasti pri ogroženih bolnikih, vključno z dojenčki, starejšimi bolniki ali bolniki s srčno ali ledvično okvaro (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunski serumi in imunoglobulini: imunoglobulini, polispecifični humani, za intravaskularno aplikacijo, oznaka ATC: J06BA02
Humani polispecifični imunoglobulin vsebuje predvsem imunoglobulin G (IgG) s širokim spektrom protiteles proti povzročiteljem nalezljivih bolezni.

Humani polispecifični imunoglobulin vsebuje protitelesa IgG, ki so prisotna v normalni populaciji. Ponavadi se pripravlja iz združene plazme najmanj 1000 darovalcev. Porazdelitev podrazredov imunoglobulina G je zelo podobna porazdelitvi teh podskupin v nativni človeški plazmi. Z ustreznimi odmerki humanega polispecifičnega imunoglobulina lahko prenizko koncentracijo imunoglobulina G povečamo do normalnih vrednosti.

Mehanizem delovanja pri indikacijah, kjer ne gre za nadomestno zdravljenje, ni popolnoma pojasnjen, vendar vključuje učinke imunomodulacije.

Pediatrična populacija

Pričakuje se, da so farmakodinamične lastnosti pri pediatrični populaciji enake kot pri odraslih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Humani polispecifični imunoglobulin je pri intravenski uporabi takoj in popolnoma biološko uporaben v krvnem obtoku prejemnika.

Porazdelitev

Sorazmerno hitro se porazdeli med plazmo in zunajžilnimi tekočinami. Ravnovesje med znotrajžilnim in zunajžilnim prostorom se vzpostavi po približno 3–5 dneh.

Izločanje

Zdravilo Intratect 100 g/L ima razpolovni čas približno 34 dni. Ta razpolovni čas pa se lahko razlikuje od bolnika do bolnika, zlasti pri primarni imunski pomanjkljivosti.

IgG in kompleksi IgG se razgradijo v celicah retikuloendotelijskega sistema.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Imunoglobulini so običajne sestavine človeškega telesa. Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in študije embrio-fetalne toksičnosti niso izvedljive zaradi spodbujanja nastanka protiteles in motenj, povezanih s temi protitelesi. Vpliv zdravila na imunski sistem novorojenčkov še ni raziskan.

Ker klinične izkušnje ne dajejo dokazov za kancerogenost in mutagenost imunoglobulinov, velja mnenje, da eksperimentalne študije, zlasti na heterolognih živalskih vrstah, niso potrebne.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicin, voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, niti z drugimi zdravili z i.v. Ig.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Ko zdravilo odprete, priporočamo, da ga takoj uporabite.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25°C. Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 mL, 25 mL, 50 mL, 100 mL ali 200 mL raztopine v viali (iz stekla tipa II) z zamaškom (iz bromobutila) in zaporko (iz aluminija).

Pakiranje z 1 vialo, ki vsebuje 10 mL, 25 mL, 50 mL, 100 mL ali 200 mL raztopine.

Pakiranje s 3 vialami s 100 mL ali 200 mL raztopine.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo morate zdravilo segreti na sobno ali telesno temperaturo.

Raztopina mora biti bistra ali rahlo opalescentna in brezbarvna do bledorumena. Raztopin, ki so motne ali imajo usedlino, ne smete uporabljati.

Morebitno neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstrasse 5
63303 Dreieich, Nemčija
Tel.: (49) 6103 801 0
Faks: (49) 6103 801 150
e-pošta: mail@biotest.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/00786/005-009,011-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. 09. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 22. 01. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. 05. 2023