

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Intratect, 50 g/l, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg)

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Jeden ml zawiera:

Immunoglobulina ludzka normalna 50 mg (o czystości co najmniej 96% IgG)

Każda fiolka po 20 ml zawiera 1 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda fiolka po 50 ml zawiera 2,5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda fiolka po 100 ml zawiera 5 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Każda fiolka po 200 ml zawiera 10 g immunoglobuliny ludzkiej normalnej

Rozkład podklas IgG (wartości przybliżone):

IgG1 57%

IgG2 37%

IgG3 3%

IgG4 3%

Maksymalna zawartość IgA wynosi 900 mikrogramów/ml.

Wytworzono z ludzkiego osocza pochodzącego od dawców.

Pełny wykaz substancji pomocniczych – patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Roztwór jest przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego.

Produkt leczniczy Intratect ma wartość pH 5,0–5,6 i osmolalność 250350 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w:

- Zespołach pierwotnych niedoborów odporności (ang. *primary immunodeficiency syndromes*, PID) z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał.
- Wtórnych niedoborach odporności (ang. *secondary immunodeficiencies*, SID) u pacjentów z ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami, nieskutecznym leczeniem przeciwdrobnoustrojowym oraz **udowodnionym niepowodzeniem przeciwciał swoistych (ang. *proven specific antibody failure*, PSAF)*** lub poziomem IgG w surowicy < 4 g/l

* PSAF= niepowodzenie w zakresie osiągnięcia co najmniej 2-krotnego wzrostu miana przeciwciał IgG przeciwko antygenowym szczepionkom polisacharydowym przeciwko pneumokokom i szczepionkom polipeptydowym

Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) z:

- Pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym w celu podwyższenia liczby płytek krwi,
- zespołem Guillain-Barre',
- chorobą Kawasaki (w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym, patrz punkt 4.2).
- przewlekłą zapalną poliradikuloneuropatią demielinizacyjną (ang. *chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*, CIDP)
- wieloogniskową neuropatią ruchową (ang. *multifocal motor neuropathy*, MMN)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie IVIg należy rozpoczynać i monitorować wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń układu odpornościowego.

Dawkowanie:

Dawkowanie i schemat dawkowania zależą od wskazań.

Dawkowanie należy dostosować indywidualnie, w zależności od odpowiedzi klinicznej. Dawka oparta na masie ciała może wymagać dostosowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą.

Zaleca się poniższe dawkowanie:

Leczenie substytucyjne zespołów pierwotnych niedoborów odporności

Schemat dawkowania należy ustalić tak, aby uzyskać w osoczu poziom IgG wynoszący co najmniej 6 g/l lub w normalnym zakresie referencyjnym dla wieku populacji (należy oznaczyć poziom IgG przed kolejną infuzją). Od momentu rozpoczęcia leczenia do uzyskania wyrównania (poziomy IgG w stanie stacjonarnym) stężenia IgG potrzeba 3–6 miesięcy. Zalecana dawka początkowa wynosi 0,4–0,8 g/kg masy ciała podana jednorazowo, a następnie co najmniej 0,2 g/kg masy ciała podawana co 3–4 tygodnie.

Dawka potrzebna do osiągnięcia w osoczu poziomu IgG 6 g/l wynosi 0,2–0,8 g/kg masy ciała w odstępach miesięcznych. Po uzyskaniu wyrównanego poziomu IgG, przerwy między infuzjami mogą wynosić 3–4 tygodni. Należy kontrolować najniższe stężenie IgG w osoczu i oceniać łącznie z częstością zakażeń bakteryjnych. W celu zmniejszenia częstości zakażeń, konieczne może być zwiększenie dawki i docelowe zwiększenie najniższego stężenia we krwi.

Leczenie substytucyjne we wtórnych niedoborach odporności (zgodnie z definicją w punkcie 4.1)

Zalecana dawka wynosi 0,2–0,4 g/kg masy ciała co trzy lub cztery tygodnie.

Należy kontrolować najniższe stężenie IgG w osoczu i oceniać łącznie z częstością zakażeń.

Dawkę należy odpowiednio dostosować w celu uzyskania optymalnej ochrony przed zakażeniami. Zwiększenie dawki może być konieczne u pacjentów z utrzymującym się zakażeniem, a zmniejszenie dawki może być rozważane, jeśli u pacjent nie występuje infekcja.

Immunomodulacja w następujących chorobach:

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna:

Istnieją dwa alternatywne schematy leczenia:

- dawka 0,8–1 g/kg masy ciała podana dnia 1; dawkę można powtórzyć raz w ciągu 3 dni
- dawka 0,4 g/kg masy ciała dziennie podawana przez 2–5 dni.

W przypadku nawrotu leczenie można powtórzyć.

Zespół Guillain-Barré

0,4 g/kg masy ciała dziennie przez 5 dni (możliwe powtórzenie dawkowania w przypadku nawrotu).

Choroba Kawasaki

Zaleca się podawanie 2,0 g/kg masy ciała w jednorazowej dawce. Leczenie powinno być skojarzone z kwasem acetylosalicylowym.

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP)

Dawka początkowa: 2 g/kg podzielone na 2–5 kolejnych dni

Dawki podtrzymujące: 1 g/kg podzielone na 12 kolejne dni co 3 tygodnie.

Efekt leczenia należy oceniać po każdym cyklu. Jeśli po 6 miesiącach nie jest obserwowany efekt leczenia, należy przerwać leczenie.

Jeśli leczenie jest skuteczne, decyzję o leczeniu długoterminowym podejmuje lekarz na podstawie reakcji pacjenta i reakcji na leczenie podtrzymujące. Może być konieczne dostosowanie dawkowania i przerw między dawkowaniem zgodnie z indywidualnym przebiegiem choroby.

Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)

Dawka początkowa: 2 g/kg podzielone na 2–5 kolejnych dni.

Dawka podtrzymująca: 1 g/kg co 2 do 4 tygodni lub 2 g/kg co 4 do 8 tygodni.

Efekt leczenia należy oceniać po każdym cyklu. Jeśli po 6 miesiącach nie jest obserwowany efekt leczenia, należy przerwać leczenie.

Jeśli leczenie jest skuteczne, decyzję o leczeniu długoterminowym podejmuje lekarz na podstawie reakcji pacjenta i reakcji na leczenie podtrzymujące. Może być konieczne dostosowanie dawkowania i przerw między dawkowaniem zgodnie z indywidualnym przebiegiem choroby.

Zalecane dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli:

Wskazania	Dawka	Częstotliwość infuzji
<u>Leczenie substytucyjne:</u>		
Zespoły pierwotnych niedoborów odporności	Dawka początkowa: 0,4–0,8 g/kg Dawka podtrzymująca: 0,2–0,8 g/kg	co 3–4 tygodnie
Wtórne niedobory odporności	0,2–0,4 g/kg	co 3–4 tygodnie
<u>Immunomodulacja:</u>		
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna	0,8–1 g/kg masy ciała lub 0,4 g/kg masy ciała/dobę	pierwszego dnia; w razie potrzeby powtórzyć dawkę raz w ciągu 3 dni. przez okres 2–5 dni
Zespół Guillain-Barré	0,4 g/kg/dobę	przez okres 5 dni
Choroba Kawasaki	2 g/kg	w jednej dawce, leczenie skojarzone z kwasem acetylosalicylowym
Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP)	Dawka początkowa: 2 g/kg Dawka podtrzymująca: 1 g/kg	w dawkach podzielonych przez 2–5 dni co 3 tygodnie w dawkach podzielonych przez 1-2 dni
Wielogniskowa neuropatia ruchowa (MMN)	Dawka początkowa: 2 g/kg Dawka podtrzymująca: 1 g/kg lub 2 g/kg	w dawkach podzielonych przez 2–5 kolejnych dni co 2–4 tygodnie lub co 4–8 tygodni w dawkach podzielonych przez 2–5 dni

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (w wieku 0-18 lat) nie różni się od dawkowania u dorosłych, ponieważ dawkowanie w każdym wskazaniu jest określone na podstawie masy ciała i musi być dostosowane do wyników klinicznych w powyższych chorobach.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma dostępnych dowodów potwierdzających konieczność dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki, chyba że istnieją ku temu wskazania kliniczne, patrz punkt 4.4.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki, chyba że istnieją ku temu wskazania kliniczne, patrz punkt 4.4.

Sposób podawania:

Podanie dożylnie.

Intratect powinien być podawany dożylnie z początkową prędkością infuzji nie większą niż 0,3 ml na kg masy ciała na godzinę przez 30 minut. Patrz punkt 4.4. W przypadku wystąpienia działania niepożądanego należy zmniejszyć szybkość podawania lub przerwać infuzję.

Jeśli preparat jest dobrze tolerowany, prędkość infuzji można stopniowo zwiększyć do maksymalnie 1,9 ml/kg masy ciała/godz.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (ludzka immunoglobulina) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci z selektywnym niedoborem IgA, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwko IgA, ponieważ podanie produktu zawierającego IgA może spowodować anafilaksję.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu uniknięcia potencjalnych reakcji niepożądanych należy u pacjenta:

- wykluczyć nadwrażliwość na immunoglobulinę ludzką normalną początkowo podając lek powoli (z prędkością 0,3 ml/kg/godzinę odpowiadającą 0,005 ml/kg/min),
- uważnie obserwować pacjenta w trakcie infuzji, z powodu ryzyka wystąpienia reakcji niepożądanych. Szczególnej uwagi wymagają pacjenci, którym immunoglobulinę ludzką normalną podaje się po raz pierwszy, którym zmieniono podawany wcześniej preparat immunoglobuliny na inny oraz pacjenci, którym immunoglobulina podawana jest po długiej przerwie. Tę grupę pacjentów należy obserwować podczas pierwszej infuzji i przez pierwszą godzinę po infuzji, w kontrolowanej placówce opieki zdrowotnej w celu zauważenia objawów potencjalnych reakcji niepożądanych i zapewnienia możliwości natychmiastowego zastosowania leczenia ratunkowego w przypadku wystąpienia problemów. Pozostali pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 20 minut po podaniu leku.

U wszystkich pacjentów podawanie IVIg wymaga:

- odpowiedniego nawodnienia organizmu przed rozpoczęciem infuzji IVIg
- monitorowania wydalania moczu
- monitorowania stężenia kreatyniny w surowicy
- unikania równoczesnego stosowania diuretyków pętlowych (patrz punkt 4.5)

W przypadku wystąpienia działania niepożądanego należy zmniejszyć szybkość infuzji lub przerwać infuzję. Wymagane leczenie zależy od rodzaju i ciężkości działania niepożądanego.

Reakcja związana z infuzją

Niektóre działania niepożądane (np. ból głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, dreszcze, ból mięśni, świszczący oddech, tachykardia, ból krzyża, nudności i niedociśnienie tętnicze) mogą być związane z szybkością infuzji. Należy ściśle przestrzegać zalecanej szybkości infuzji podanej w punkcie 4.2. W czasie trwania infuzji należy uważnie kontrolować i dokładnie obserwować pacjentów w kierunku występowania jakichkolwiek objawów.

Działania niepożądane mogą występować częściej

- u pacjentów, którzy otrzymują immunoglobulinę ludzką normalną po raz pierwszy lub w rzadkich przypadkach u pacjentów, którym zmieniono podawany wcześniej produkt leczniczy zawierający normalną immunoglobulinę na inny lub u pacjentów, u których występuje długa przerwa od poprzedniej infuzji
- u pacjentów z aktywnym zakażeniem lub współistniejącym przewlekłym stanem zapalnym

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości występują rzadko.

Anafilaksja może rozwinąć się u pacjentów:

- z niewykrywalnym IgA, u których występują przeciwciała przeciwko IgA
- którzy dobrze tolerowali wcześniejsze leczenie normalną immunoglobuliną ludzką

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe postępowanie medyczne do leczenia wstrząsu.

Powikłanie zakrzepowo-zatorowe

Istnieje kliniczne potwierdzenie związku pomiędzy podawaniem IVIg a zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zawał serca, incydent mózgowo-naczyniowy (w tym udar), zator płucny i zakrzepica żył głębokich, które uważa się za związane ze względnym wzrostem lepkości krwi w związku z dużym napływem immunoglobuliny u pacjentów z grup ryzyka. Należy zachować ostrożność zlecając i podając infuzję IVIg pacjentom otyłym i pacjentom z istniejącymi wcześniej czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowych (takimi jak podeszły wiek, nadciśnienie, cukrzyca i choroba naczyniowa lub zdarzenia zakrzepowe w wywiadzie, pacjentom z nabytymi lub dziedzicznymi skłonnościami do zakrzepicy, pacjentom długotrwale unieruchomionym, pacjentom z ciężką hipowolemią oraz pacjentom z chorobami wpływającymi na zwiększenie lepkości krwi).

U pacjentów z grupy ryzyka niepożądanych działań zakrzepowo-zatorowych, produkty IVIg należy podawać w najmniejszej stosowanej dawce i z minimalną szybkością infuzji.

Ostra niewydolność nerek

Przypadki ostrej niewydolności nerek zgłaszano u pacjentów otrzymujących leczenie IVIg. W większości przypadków określono czynniki ryzyka, takie jak istniejąca wcześniej niewydolność nerek, cukrzyca, hipowolemia, nadwaga, równoczesne stosowanie produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym lub wiek powyżej 65.

Przed infuzją IVIg oraz następnie w odpowiednich odstępach czasu należy oceniać parametry nerek, zwłaszcza u pacjentów, u których istnieje potencjalne zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek. U pacjentów z istniejącym ryzykiem wystąpienia ostrej niewydolności nerek produkty IVIg należy podawać z najmniejszą możliwą szybkością infuzji i w możliwie najmniejszej dawce. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek należy rozważyć przerwanie dożylnego podawania IVIg.

Przypadki dysfunkcji i ostrej niewydolności nerek obserwowano po podaniu wielu zarejestrowanych produktów IVIg zawierających różne substancje pomocnicze, takie jak sacharoza, glukoza i maltoza, a produkty zawierające sacharozę jako stabilizator stanowiły największą część takich przypadków. U pacjentów z grup ryzyka można rozważyć stosowanie produktów IVIg nie zawierających tych substancji pomocniczych. Intratect nie zawiera sacharozy, maltozy ani glukozy.

Zespół aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (AMS)

Zgłaszano występowanie AMS w związku z leczeniem IVIg.

Zespół zwykle pojawia się w ciągu kilku godzin do 2 dni po leczeniu IVIg. W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) często stwierdzano obecność pleocytozy w liczbie do kilku tysięcy komórek/mm³, głównie granulocytów oraz stężenia białka podwyższone do kilkuset mg/dl. AMS może występować częściej w związku z leczeniem dużymi dawkami IVIg (2 g/kg).

Pacjenci wykazujący takie objawy przedmiotowe i podmiotowe powinni być poddani dokładnemu badaniu neurologicznemu, w tym badaniom płynu mózgowo-rdzeniowego, aby wykluczyć inne przyczyny zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Przerwanie leczenia IVIg powodowało remisję AMS w ciągu kilku dni bez następstw.

Niedokrwistość hemolityczna

Produkty IVIg mogą zawierać przeciwciała grup krwi, które mogą działać jako hemolizyny i powodować *in vivo* opłaszczanie krwinek czerwonych (RBC) immunoglobulinami, dając pozytywną bezpośrednią reakcję antyglobulinową (test Coombsa), a rzadko – hemolizę. Niedokrwistość hemolityczna może pojawić się po leczeniu IVIg w związku z nasiloną sekwestracją RBC. Pacjentów leczonych IVIg należy monitorować w kierunku klinicznych objawów i symptomów hemolizy. (Patrz punkt 4.8)

Neutropenia/leukopenia

Po leczeniu produktami IVIg zgłaszano przejściowe zmniejszenie liczby neutrofilii i (lub) epizody neutropenii, czasami poważne. Zazwyczaj występuje to w ciągu godzin lub dni po podaniu produktu IVIg i ustępuje samoistnie w ciągu 7–14 dni.

Ostre potransfuzyjne uszkodzenie płuc (ang. *Transfusion Related Acute Lung Injury*, TRALI)

U pacjentów otrzymujących IVIg zgłaszano występowanie ostrego niekardiogenego obrzęku płuc [ostrego potransfuzyjnego uszkodzenia płuc (TRALI)]. TRALI charakteryzuje się ciężką hipoksją, dusznością, szybkim oddychaniem, sinicą, gorączką i niedociśnieniem tętniczym. Objawy TRALI zazwyczaj występują w czasie lub w ciągu 6 godzin od transfuzji, często w ciągu 1-2 godzin. Z tego powodu należy monitorować pacjentów otrzymujących IVIg w kierunku działań niepożądanych ze strony płuc i należy natychmiast przerwać infuzję w przypadku ich wystąpienia. TRALI jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu wymagającym natychmiastowego leczenia w oddziale intensywnej opieki medycznej.

Wpływ na wyniki testów serologicznych

Po podaniu immunoglobulin przemijające zwiększenie stężenia we krwi różnorodnych biernie przeniesionych przeciwciał może powodować fałszywie dodatnie wyniki testów serologicznych. Biernie przeniesienie przeciwciał przeciwko antygenom erytrocytów np. A, B, D może zakłócać wyniki niektórych testów serologicznych w kierunku przeciwciał przeciwko krwinkom czerwonym np. testu antyglobulinowego bezpośredniego (DAT, bezpośredni test Coombsa).

Czynniki zakaźne

Standardowe środki ostrożności stosowane w celu uniknięcia potencjalnych zakażeń wynikających z podawania produktów krwiopochodnych obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe indywidualnych donacji krwi i puli osocza w kierunku markerów chorób zakaźnych oraz stosowanie efektywnych procedur inaktywacji/usuwania wirusów w procesie produkcji. Pomimo zastosowania powyższych środków ostrożności, kiedy podawane są produkty krwiopochodne nie można całkowicie wykluczyć ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych, w tym nieznanych dotychczas wirusów lub innych patogenów.

Podejmowane środki ostrożności uważane są za skuteczne w stosunku do osłonkowych wirusów, takich jak wirus ludzkiego zespołu nabytego niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV). Powyższe procedury mogą mieć

ograniczoną wartość w przypadku wirusów bezosłonkowych, takich jak wirus zapalenia wątroby typu A (HAV) i parwowirus B19.

Istnieje wystarczające doświadczenie kliniczne potwierdzające brak przenoszenia HAV i parwowirusa B19 wraz z immunoglobulinami, a dodatkowo uważa się, że zawartość przeciwciał w preparatach immunoglobulin znacząco podnosi bezpieczeństwo wirusologiczne preparatów.

Dzieci i młodzież

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wymienione dla dorosłych należy uwzględnić również dla populacji dzieci i młodzieży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionki zawierające żywe atenuowane wirusy

Podanie immunoglobuliny może osłabić w okresie od 6 tygodni do 3 miesięcy skuteczność szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy takie jak wirus odry, różyczki, świnki i ospy wietrznej. Po podaniu niniejszego produktu leczniczego należy zachować 3 miesięczną przerwę przed szczepieniem szczepionką zawierającą żywe atenuowane wirusy. W przypadku szczepienia przeciwko odrze zmniejszenie skuteczności szczepionki może utrzymywać się do roku, dlatego zaleca się oznaczenie miana przeciwciał przeciwko wirusowi odry.

Diuretyki pętlowe

Unikanie jednoczesnego stosowania diuretyków pętlowych.

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że interakcje wymienione dla dorosłych mogą wystąpić również u dzieci młodzieży.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania preparatu Intratect u kobiet w ciąży nie było oceniane w kontrolowanych badaniach klinicznych. W związku z tym kobietom w ciąży lek należy podawać z zachowaniem ostrożności. Wykazano, że produkty IVIg przenikają przez łożysko, co nasila się w czasie trzeciego trymestru. Obserwacje kliniczne związane z podawaniem immunoglobulin wskazują, że podawanie tej grupy leków w czasie ciąży nie wywołuje szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, płód i noworodka.

Karmienie piersią

Bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w okresie ciąży nie określono w kontrolowanych badaniach klinicznych. W związku z tym należy go stosować u kobiet w okresie karmienia piersią z zachowaniem ostrożności. Immunoglobuliny są wydzielane do mleka ludzkiego. Nie przewiduje się negatywnego wpływu na karmione piersią noworodki/niemowlęta.

Płodność

Obserwacje kliniczne związane z podawaniem immunoglobulin wskazują, że nie należy się spodziewać szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Intratect wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których wystąpiły reakcje niepożądane podczas leczenia, powinni poczekać na ich ustąpienie przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do działań niepożądanych spowodowanych ludzkimi normalnymi immunoglobulinami (o malejącej częstotliwości występowania) należą (patrz również punkt 4.4.):

- dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, ból stawów, niskie ciśnienie tętnicze krwi i umiarkowany ból krzyża
- odwracalne reakcje hemolityczne; zwłaszcza u pacjentów z grupą krwi A, B i AB oraz (rzadko) niedokrwistość hemolityczna wymagająca infuzji
- (rzadko) nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz w odosobnionych przypadkach wstrząs anafilaktyczny, nawet jeśli po poprzednim podaniu produktu pacjent nie wykazywał nadwrażliwości
- (rzadko) przejściowe reakcje skórne (w tym tocznia rumieniowatego skórno - częstość nieznana)
- (bardzo rzadko) reakcje zakrzepowo-zatorowe, takie jak zawał mięśnia sercowego, udar, zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich.
- przypadki odwracalnego aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych
- przypadki zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy i (lub) występowanie ostrej niewydolności nerek
- przypadki ostrego potransfuzyjnego uszkodzenia płuc (ang. *Transfusion Related Acute Lung Injury*, TRALI)

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podjęte działania niepożądane produktu leczniczego zgłaszane w zakończonych badaniach klinicznych:

Przeprowadzono trzy badania kliniczne z wykorzystaniem produktu leczniczego Intratect (50 g/l): dwa z nich dotyczyły pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności (primary immunodeficiency - PID), a jedno – pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (immune thrombocytopenic purpura - ITP). Bezpieczeństwo stosowania produktu Intratect (50 g/l) oceniono na podstawie dwóch badań PID przeprowadzonych na grupie 68 pacjentów leczonych tym produktem. Okres leczenia trwał odpowiednio 6 i 12 miesięcy. Badanie dotyczące leczenia ITP przeprowadzono na 24 pacjentach.

92 pacjentów otrzymało łącznie 830 wlewów produktu Intratect (50 g/l), przy czym zarejestrowano łącznie 51 przypadków działań niepożądanych produktu leczniczego (ADRs).

Przeprowadzono jedno badanie kliniczne produktu leczniczego Intratect (100 g/l) z udziałem pacjentów z PID. 30 pacjentom podawano produkt Intratect (100 g/l) przez okres od 3 do 6 miesięcy i oceniano pod względem bezpieczeństwa stosowania. Tych 30 pacjentów otrzymało łącznie 165 wlewów produktu Intratect (100 g/l), z czego łącznie 19 wlewów (11,5%) było powiązanych z działaniami niepożądanymi produktu leczniczego (ADRs).

Odnotowane objawy w większości charakteryzowały się łagodnym natężeniem do umiarkowanego i ustępowały samoistnie. W trakcie badań nie odnotowano żadnych przypadków ciężkich działań niepożądanych produktu leczniczego.

Poniższa tabela została przygotowana zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i zalecanej terminologii).

Częstość występowania oceniano zgodnie z poniższą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo

rzadko (<1/10 000); częstotliwość nieznana (niemożliwa do oszacowania na podstawie dostępnych danych).

Częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego (ADRs) w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Intratect (50 g/l), wskazania PID i ITP (częstości występowania są obliczone odpowiednio w przeliczeniu na podane infuzje (n=830) i leczonych pacjentów (n=92))

Klasyfikacja układów i narządów w systemie MedDRA	Działanie niepożądane (zalecana terminologia (PT) MedDRA)	Częstość na podstawie podanych infuzji (n=830)	Częstość na podstawie leczonych pacjentów (n=92)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Hemoliza (łagodna)	Niezbyt często	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często	Bardzo często
	Zaburzenie smaku	Niezbyt często	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie, powierzchniowe zakrzepowe zapalenie żył	Niezbyt często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, ból żołądka	Niezbyt często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka grudkowata	Niezbyt często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często	Bardzo często
	Dreszcze, uczucie gorąca	Niezbyt często	Często
Badania diagnostyczne	Podwyższona temperatura ciała, pozytywny wynik testu Coombsa (bezpośredniego i pośredniego)	Niezbyt często	Często

Częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego (ADRs) w badaniu klinicznym z zastosowaniem produktu leczniczego Intratect (100 g/l), wskazanie PID
(częstości występowania są obliczone odpowiednio w przeliczeniu na podane infuzje (n=165) i leczonych pacjentów (n=30))

Klasyfikacja układów i narządów w systemie MedDRA	Działanie niepożądane (zalecana terminologia (PT) MedDRA)	Częstość na podstawie podanych infuzji (n=165)	Częstość na podstawie leczonych pacjentów (n=30)
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja związana z infuzją	Często	Często
	Nadwrażliwość	Niezbyt często	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często	Często
	Zaburzenia czucia	Niezbyt często	Często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Często	Często
Zaburzenia naczyniowe	Przekrwienie, nadciśnienie	Niezbyt często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, ból brzucha	Niezbyt często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Ból skóry, wysypka	Niezbyt często	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból pleców, ból kości	Często	Często
	Ból mięśni	Niezbyt często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Dyskomfort	Często	Bardzo często
	Zmęczenie, dreszcze, hipotermia	Niezbyt często	Niezbyt często

*Odnotowano poza tym następujące działania niepożądane zgłaszane spontanicznie:
Częstość: nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*

Zaburzenia serca: dusznica bolesna

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: dreszcze

Zaburzenia układu immunologicznego: wstrząs anafilaktyczny, reakcja alergiczna

Badania diagnostyczne: spadek ciśnienia krwi

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból pleców

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność

Zaburzenia naczyniowe: wstrząs

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: leukopenia

Opis wybranych działań niepożądanych

Zgłaszane działania niepożądane produktu leczniczego Intratect mieszczą się w przewidywanej charakterystyce normalnych immunoglobulin ludzkich.

Dzieci i młodzież

Przewiduje się, że częstość, typ i nasilenie działań niepożądanych w populacji dzieci i młodzieży będą podobne jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych

Działań Produktów Leczniczych Urzędu

Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów

Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do przeciężenia płynem i wzrostu lepkości krwi, szczególnie u pacjentów z grup ryzyka, łącznie z niemowlętami, pacjentami w starszym wieku lub pacjentami z zaburzeniami kardiologicznymi lub czynności nerek (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny: normalna immunoglobulina ludzka do stosowania dożylnego, kod ATC: J06BA02.

Normalna immunoglobulina ludzka zawiera głównie immunoglobulinę G (IgG) o szerokim spektrum przeciwciał przeciwko różnym czynnikom zakaźnym.

Normalna immunoglobulina ludzka zawiera przeciwciała IgG obecne w normalnej ludzkiej populacji. Zazwyczaj jest produkowana z puli osocza co najmniej 1000 dawców. Podział na podklasy immunoglobuliny G jest zbliżony do podziału w naturalnym osoczu ludzkim.

Odpowiednie dawki leku mogą w przypadku niskiego poziomu immunoglobuliny G w osoczu przywrócić jej normalną wartość.

Mechanizm działania w innych przypadkach niż leczenie substytucyjne nie został jeszcze w całości zbadany, obejmuje on jednak modulację immunologiczną.

Dzieci i młodzież

Przewiduje się, że właściwości farmakodynamiczne u dzieci i młodzieży są takie same jak u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Normalna ludzka immunoglobulina jest aktywna w krążeniu biorcy natychmiast po podaniu dożylnym.

Dystrybucja

Zostaje rozdzielona względnie szybko pomiędzy osocze i płyn zewnątrznaczyniowy. Po ok. 3-5 dniach zostaje osiągnięta równowaga pomiędzy przestrzenią wewnątrz- i zewnątrznaczyniową.

Eliminacja

Okres półtrwania preparatu Intratect wynosi ok. 27 dni. Okres półtrwania może być inny u różnych pacjentów, zwłaszcza u tych z pierwotnym niedoborem odporności.

IgG oraz kompleksy IgG ulegają rozpadowi w komórkach systemu siateczkowo-śródbłonkowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Immunoglobuliny są naturalnymi składnikami organizmu ludzkiego. Badania toksyczności wielokrotnej dawki oraz badania toksyczności na embrionach są w praktyce niewykonalne z powodu indukcji przeciwciał i interferencji między przeciwciałami. Nie badano wpływu preparatu na system immunologiczny noworodków.

Ponieważ obserwacje kliniczne nie dostarczają danych o działaniu onkogenym i mutagennym immunoglobulin, dlatego nie ma potrzeby prowadzenia badań eksperymentalnych na zwierzętach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicyna, woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi ani z innymi produktami IVIg, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po otwarciu lek należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

20 ml, 50 ml, 100 ml lub 200 ml roztworu w fiolce (ze szkła typu II) z korkiem (bromobutylovym) i wieczkiem (aluminiowym).

Wielkość opakowań: 1 fiolka zawierająca 20 ml, 50 ml, 100 ml lub 200 ml roztworu.

Wielkość opakowań: 3 fiolki zawierające 200 ml roztworu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem preparat należy podgrzać do temperatury pokojowej lub temperatury ciała. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący i bezbarwny do jasnożółtego. Nie wolno używać roztworów mętnych lub z osadem na dnie!

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12115

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

15.02.2006r./02.03.2011r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.05.2023