

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Intratect 50 g/l soluție perfuzabilă

Intratect 100 g/l soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Imunoglobulină umană normală (IgIV)

Intratect 50 g/l soluție perfuzabilă

Un ml conține:

Imunoglobulină umană normală 50 mg (puritate minim 96% IgG)

Fiecare flacon a 20 ml conține: 1 g de imunoglobulină umană normală

Fiecare flacon a 50 ml conține: 2,5 g de imunoglobulină umană normală

Fiecare flacon a 100 ml conține: 5 g de imunoglobulină umană normală

Fiecare flacon a 200 ml conține: 10 g de imunoglobulină umană normală

Intratect 100 g/l soluție perfuzabilă

Un ml conține:

Imunoglobulină umană normală 100 mg (puritate minim 96% IgG)

Fiecare flacon de 10 ml conține: 1 g

Fiecare flacon de 25 ml conține: 2,5 g

Fiecare flacon de 50 ml conține: 5 g

Fiecare flacon de 100 ml conține: 10 g

Fiecare flacon de 200 ml conține: 20 g

Distribuția subclaselor de IgG (valori aproximative):

IgG₁ 57%

IgG₂ 37%

IgG₃ 3%

IgG₄ 3%

Intratect 50 g/l soluție perfuzabilă

Conținutul maxim de IgA este de 900 micrograme/ml.

Intratect 100 g/l soluție perfuzabilă

Conținutul maxim de IgA este de 1800 micrograme/ml.

Fabricat din plasmă de la donatori umani.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluția este limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Terapie de substituție la adulți, adolescenți și copii (0-18 ani) în:

- Sindroame de imunodeficiență primară (IDP) cu afectare a producerii de anticorpi
- Imunodeficiențe secundare (IDS) la pacienți cu infecții severe sau recurente, cu tratament antimicrobian ineficace și care prezintă **insuficiență de anticorpi specifici dovedită (IASD)*** sau niveluri serice de IgG < 4 g/l.

*IASD = incapacitatea de a crește de cel puțin 2 ori titrul de anticorpi IgG la polizaharidul pneumococic și la vaccinuri care conțin antigenul polipeptidic

Imunomodulare la adulți, adolescenți și copii (0-18 ani) în:

- Trombocitopenie imună primară (TIP) la pacienți cu risc crescut de sângerare sau anterior unei intervenții chirurgicale, pentru a corecta numărul de trombocite
- Sindrom Guillain Barré
- Boală Kawasaki (în asociere cu acidul acetilsalicilic, vezi pct. 4.2)
- Poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC)
- Neuropatie motorie multifocală (NMM)

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia de substituție trebuie inițiată și monitorizată sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul imunodeficiențelor.

Doze

Doza și schema terapeutică se stabilesc în funcție de indicație.

Doza administrată trebuie ajustată individual pentru fiecare pacient în funcție de răspunsul clinic. În cazul în care doza este stabilită în funcție de greutatea corporală, poate fi necesară ajustarea acesteia la pacienți subponderali sau supraponderali.

Următoarele scheme terapeutice sunt orientative.

Terapie de substituție în sindroamele de imunodeficiență primară

Schema terapeutică utilizată trebuie să determine obținerea unei concentrații minime a IgG (măsurate înainte de următoarea administrare) de minim 6 g/l sau în funcție de intervalul de referință pentru vârsta populației. Pentru echilibrare (concentrații de IgG la starea de echilibru) sunt necesare trei până la șase luni de la inițierea terapiei. Doza inițială recomandată este de 0,4 – 0,8 g/kg administrată o dată, continuând cu o doză de cel puțin 0,2 g/kg la interval de trei sau patru săptămâni.

Doza necesară pentru a atinge o concentrație minimă de IgG de 6 g/l este de aproximativ 0,2 - 0,8 g/kg și lună. După ce s-a atins starea de echilibru, frecvența administrărilor variază între 3 - 4 săptămâni. Concentrațiile minime de IgG trebuie măsurate și evaluate având în vedere incidența infecției. Pentru a reduce incidența infecțiilor bacteriene, este posibil să fie necesară creșterea dozei, urmărindu-se concentrații minime mai mari.

Imunodeficiențe secundare (conform definiției de la pct. 4.1)

Doza recomandată este de 0,2 – 0,4 g/kg la interval de trei până la patru săptămâni.

Concentrațiile minime de IgG trebuie măsurate și evaluate având în vedere incidența infecției. Doza trebuie ajustată după cum este necesar pentru a obține protecția optimă împotriva infecțiilor; la

pacienții cu infecție persistentă poate fi necesară creșterea dozei; scăderea dozei poate fi avută în vedere atunci când pacientul nu mai prezintă semne de infecție.

Trombocitopenie imună primară

Există două scheme de tratament alternative:

- O doză de 0,8-1 g/kg administrată în prima zi; această doză se mai poate repeta o dată în decurs de 3 zile
- O doză de 0,4 g/kg administrată zilnic, timp de două până la cinci zile.

Tratamentul poate fi repetat în caz de recidivă.

Sindrom Guillain Barré

0,4 g/kg și zi timp de 5 zile (este posibilă repetarea dozei în caz de recidivă).

Boală Kawasaki

O doză de 2,0 g/kg trebuie administrată ca doză unică. Pacienții trebuie să beneficieze de tratament concomitent cu acid acetilsalicilic.

Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC)

Doză inițială: 2 g/kg în doze fracționate timp de 2 – 5 zile consecutive

Doze de întreținere: 1 g/kg timp de 1 – 2 zile consecutive la intervale de 3 săptămâni.

Efectul terapeutic trebuie evaluat după fiecare ciclu; dacă nu se observă niciun efect terapeutic după 6 luni, tratamentul trebuie întrerupt.

Dacă tratamentul este eficace, medicii trebuie să evalueze oportunitatea administrării tratamentului de lungă durată, în funcție de răspunsul pacientului și de răspunsul la tratamentul de întreținere. Dozajul și intervalele de dozaj pot fi adaptate în funcție de evoluția bolii pentru fiecare pacient.

Neuropatie motorie multifocală (NMM)

Doză inițială: 2 g/kg în doze fracționate timp de 2 – 5 zile consecutive

Doză de întreținere: 1 g/kg la intervale de 2 – 4 săptămâni sau 2 g/kg la intervale de 4 – 8 săptămâni.

Efectul terapeutic trebuie evaluat după fiecare ciclu; dacă nu se observă niciun efect terapeutic după 6 luni, tratamentul trebuie întrerupt.

Dacă tratamentul este eficace, medicii trebuie să evalueze oportunitatea administrării tratamentului de lungă durată, în funcție de răspunsul pacientului și de răspunsul la tratamentul de întreținere. Dozajul și intervalele de dozaj pot fi adaptate în funcție de evoluția bolii pentru fiecare pacient.

Recomandările privind dozele sunt rezumate în tabelul următor:

Indicația	Doza	Frecvența injecțiilor
Terapie de substituție		
Sindroame de imunodeficiență primară	Doza inițială: 0,4-0,8 g/kg Doză de întreținere: 0,2-0,8 g/kg	la interval de 3 – 4 săptămâni
Imunodeficiențe secundare (conform definiției de la pct. 4.1).	0,2-0,4 g/kg	la interval de 3 – 4 săptămâni
Imunomodulare:		
Trombocitopenie imună primară	0,8-1 g/kg	în prima zi, cu posibilitate de repetare o dată la 3 zile

	sau 0,4 g/kg și zi	timp de 2 - 5 zile
Sindrom Guillain Barré	0,4 g/kg și zi	timp de 5 zile
Boală Kawasaki	2 g/kg	într-o singură doză, în asociere cu acid acetilsalicilic
Poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC)	Doza inițială: 2 g/kg Doza de întreținere: 1 g/kg	în doze fracționate timp de 2 – 5 zile la interval de 3 săptămâni timp de 1 – 2 zile
Neuropatie motorie multifocală (NMM)	Doza inițială: 2 g/kg Doza de întreținere: 1 g/kg sau 2 g/kg	timp de 2 – 5 zile consecutive la interval de 2 – 4 săptămâni sau la interval de 4 – 8 săptămâni timp de 2 – 5 zile

Copii și adolescenți

Dozele pentru copii și adolescenți (0 - 18 ani) nu diferă față de cele recomandate la adulți, deoarece dozele pentru fiecare indicație sunt exprimate în funcție de greutatea corporală și ajustate în funcție de rezultatul clinic al afecțiunilor menționate mai sus.

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date privind necesitatea ajustării dozei.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei, cu excepția cazului în care acest lucru este necesar din punct de vedere clinic, vezi pct. 4.4.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei, cu excepția cazului în care acest lucru este necesar din punct de vedere clinic, vezi pct. 4.4.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Intratect trebuie administrat în perfuzie intravenoasă cu o viteză inițială de administrare de cel mult 0,3 ml/kg/oră, timp de 30 minute. Vezi pct. 4.4. În caz de reacție adversă, trebuie redusă viteza de administrare sau perfuzia trebuie oprită. Dacă este bine tolerată, viteza de administrare poate fi crescută treptat până la maxim 1,9 ml/kg și oră.

Numai pentru Intratect 100g/l soluție perfuzabilă

Terapia de substituție:

La pacienții care au tolerat viteza de administrare a perfuziei de 1,9 ml/kg și oră, viteza poate fi crescută treptat până la 6 ml/kg și oră și, în cazul în care este bine tolerată în continuare, mai poate fi crescută treptat până la maxim 8 ml/kg și oră.

În general dozele și vitezele de administrare ale perfuziei trebuie să fie personalizate în funcție de nevoile pacientului (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă (imunoglobuline umane) sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 4.4 și 6.1).
- Pacienți cu deficit de IgA selectiv care dezvoltă anticorpi anti-IgA, deoarece administrarea unui medicament care conține IgA poate duce la anafilaxie.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru îmbunătățirea trasabilității medicamentelor biologice, numele și numărul de lot al produsului administrat trebuie înregistrate în mod clar.

Precauții privind administrarea:

Potențialele complicații pot fi adesea prevenite dacă se asigură că pacienții:

- nu prezintă sensibilitate la imunoglobulina umană normală, injectând inițial medicamentul foarte lent (0,3 ml/kg și oră, corespunzător la 0,005 ml/kg și minut),
- sunt monitorizați cu atenție, observând orice simptom care apare în timpul perfuzării. În mod special, pacienții care nu au mai fost tratați cu imunoglobulină umană normală, pacienții cărora li s-a schimbat medicamentul care conține IgIV sau atunci când a trecut un interval lung de timp de la ultima administrare trebuie monitorizați la spital în timpul perfuzării inițiale și în prima oră după prima perfuzie, pentru a detecta eventualele reacții adverse. Toți ceilalți pacienți trebuie monitorizați timp de cel puțin 20 minute după administrare.

În cazul tuturor pacienților, administrarea de IgIV necesită:

- hidratare adecvată înaintea inițierii perfuziei cu IgIV
- monitorizarea diurezei
- monitorizarea creatininemiei
- evitarea utilizării concomitente a diureticelor de ansă (vezi pct. 4.5)

În caz de reacții adverse, trebuie redusă viteza de administrare sau trebuie oprită administrarea perfuziei. Tratamentul necesar depinde de natura și severitatea reacției adverse.

Reacții legate de perfuzie

Anumite reacții adverse severe (de exemplu cefalee, hiperemie, frisoane, mialgie, wheezing, tahicardie, durere lombară, greață și hipotensiune arterială) pot fi legate de viteza de administrare. Viteza de administrare recomandată la pct. 4.2 trebuie respectată cu strictețe. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape, iar în timpul administrării perfuziei trebuie observate cu atenție toate simptomele.

Reacții adverse pot apărea mai frecvent:

- la pacienți cărora li se administrează pentru prima dată imunoglobulină umană normală sau, în cazuri rare, când medicamentul care conține imunoglobulină umană normală este schimbat cu altul sau când a trecut un interval lung de la ultima perfuzare
- la pacienți cu infecție netratată sau cu inflamație cronică subiacentă

Hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate sunt rare.

Anafilaxia poate apărea la pacienții:

- cu concentrații de IgA nedetectabile și anticorpi anti-IgA
- care au tolerat un tratament anterior cu imunoglobuline normale urmane

În caz de șoc, trebuie instituit tratamentul medical standard pentru șoc.

Tromboembolism

Există dovezi clinice privind asocierea dintre administrarea de IgIV și evenimente tromboembolice cum sunt infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral (inclusiv apoplexie), embolismul pulmonar

și tromboza venoasă profundă, care se presupune că sunt legate de o creștere relativă a vâscozității sângelui prin influxul mare de imunoglobuline la pacienții cu risc. Prescrierea și administrarea de IgIV la pacienții obezi trebuie făcută cu prudență, precum și la pacienții cu factori de risc preexistenți pentru apariția unor evenimente trombotice (cum sunt vârsta înaintată, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și antecedentele de boli vasculare sau episoade trombotice, pacienți cu boli trombofilice dobândite sau ereditare, pacienți cu perioade prelungite de imobilizare, pacienți cu hipovolemie severă, pacienți cu boli cu vâscozitate sanguină crescută).

La pacienții cu risc de reacții adverse tromboembolice, medicamentele care conțin IgIV trebuie administrate cu viteza minimă posibilă și în cea mai mică doză eficientă.

Insuficiența renală acută

S-au raportat cazuri de insuficiență renală acută la pacienții tratați cu IgIV. În majoritatea cazurilor, s-au identificat factori de risc, cum ar fi insuficiență renală preexistentă, diabet zaharat, hipovolemie, obezitate, administrarea concomitentă a unor medicamente nefrotice sau vârsta peste 65 ani.

Parametrii renali ar trebui evaluați în special la pacienții considerați cu risc potențial crescut de dezvoltare a insuficienței renale acute, înaintea perfuziei cu IgIV și din nou la intervale de timp adecvate. La pacienții cu risc de insuficiență renală acută, medicamentele care conțin IgIV trebuie administrate cu viteza minimă și în cea mai mică doză practicabilă. În caz de insuficiență renală, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu IgIV.

În timp ce raportările de disfuncție renală și de insuficiență renală acută au fost asociate cu administrarea mai multor medicamente care conțin IgIV autorizate, având în compoziție excipienți diferiți cum sunt sucroza, glucoza și maltoza, cele care conțin sucroză ca stabilizator au fost asociate cu cel mai mare număr de astfel de cazuri. La pacienții cu risc, poate fi luată în considerare utilizarea medicamentelor care conțin IgIV dar nu conțin acești excipienți. Intratect nu conține sucroză, maltoză sau glucoză.

Sindromul meningitei aseptice (SMA)

S-a raportat apariția sindromului meningitei aseptice în asociere cu tratamentul cu IgIV.

Sindromul apare de obicei într-un interval cuprins între câteva ore și 2 zile după tratamentul cu IgIV. Examinările lichidului cefalorahidian sunt adesea pozitive pentru pleiocitoză, până la câteva mii de celule într-un mm³, predominant din serii granulocitare și prezintă concentrații crescute ale proteinelor, până la câteva sute de mg/dl.

SMA poate să apară mai frecvent în asociere cu tratamentul cu IgIV în doză mare (2 g/kg).

Pacienților care prezintă aceste semne și simptome trebuie să li se efectueze un examen neurologic complet, inclusiv examinarea LCR, pentru a exclude alte cauze de meningită.

Întreruperea tratamentului cu IgIV a avut ca rezultat remisia SMA în câteva zile, fără sechele.

Anemia hemolitică

Medicamentele care conțin IgIV pot să conțină anumiți anticorpi ai grupelor de sânge care se pot comporta ca hemolizine, determinând *in vivo* acoperirea eritrocitelor cu imunoglobulină, determinând o reacție pozitivă directă antiglobulină (testul Coombs) și, rareori, hemoliză. În urma terapiei cu IgIV se poate dezvolta o anemie hemolitică, din cauza intensificării fenomenului de sechestrare a eritrocitelor. Pacienții aflați în tratament cu IgIV trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor clinice și a simptomelor de hemoliză. (Vezi pct. 4.8)

Neutropenie/Leucopenie

După tratamentul cu IgIV s-au raportat scăderi tranzitorii ale numărului de neutrofile și/sau episoade de neutropenie, uneori severe. Acestea apar de obicei în decurs de câteva ore sau zile după administrarea IgIV și se rezolvă spontan în decurs de 7 – 14 zile.

Leziune pulmonară acută legată de transfuzie (LPALT)

La pacienții cărora li s-au administrat IgIV, au existat câteva raportări de edem pulmonar acut non-cardiogen [Leziune pulmonară acută legată de transfuzie (LPALT)]. LPALT se caracterizează prin hipoxie severă, dispnee, tahipnee, cianoză, febră și hipotensiune arterială. Simptomele de LPALT se dezvoltă de obicei în timpul sau în decurs de 6 ore de la transfuzie, de obicei în decurs de 1 - 2 ore. Prin urmare, pacienții cărora li se administrează IgIV trebuie monitorizați iar perfuzia cu IgIV trebuie oprită imediat în caz de reacții adverse pulmonare. LPALT este o afecțiune cu risc vital care necesită tratament imediat într-o unitate de terapie intensivă.

Interferența cu testele serologice

După administrarea de imunoglobulină, creșterea tranzitorie în sângele pacienților a titrurilor diversilor anticorpi transferați pasiv poate determina obținerea unor rezultate fals pozitive la testele serologice.

Transmiterea pasivă a anticorpilor față de antigenele eritrocitare, de exemplu A, B, D, poate interfera cu anumite teste serologice pentru detectarea anticorpilor eritrocitari, de exemplu cu testul antiglobulinic direct (TAD, testul Coombs direct).

Microorganisme transmisibile

Măsurile standard de prevenire a infecțiilor dobândite ca urmare a utilizării medicamentelor obținute din sânge sau plasmă umană includ selectarea donatorilor, testarea fiecărei probe donate și a rezervei de plasmă pentru a evidenția indicatori specifici de infecție și introducerea în procesul de fabricație a unor etape eficiente pentru inactivarea/eliminarea virusurilor. Cu toate acestea, atunci când se administrează medicamente obținute din plasmă sau sânge uman, nu poate fi exclusă în totalitate posibilitatea de transmitere a unor microorganisme infecțioase. Acest lucru este valabil și în cazul virusurilor necunoscute sau nou apărute și al altor microorganisme patogene.

Măsurile adoptate sunt considerate eficiente în cazul virusurilor încapsulate cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitic B (VHB) și virusul hepatitic C (VHC). Măsurile adoptate pot prezenta valoare limitată împotriva virusurilor neîncapsulate, cum sunt virusul hepatitic A și parvovirusul B19.

Experiența clinică nu a evidențiat transmiterea hepatitei A sau a parvovirusului B19 prin imunoglobuline și se presupune, de asemenea, că o contribuție importantă la siguranța virală o are conținutul de anticorpi.

Copii și adolescenți

Avertizările și precauțiile speciale pentru utilizare menționate pentru adulți trebuie luate în considerare și în cazul copiilor și adolescenților.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vaccinuri cu virusuri vii atenuate

Administrarea de imunoglobuline poate diminua eficacitatea vaccinurilor cu virus viu atenuat cum sunt vaccinurile cu virus rujeolic, rubeolic, parotiditic și varicelic pentru o perioadă de cel puțin 6 săptămâni și de maxim 3 luni. După administrarea acestui medicament, trebuie să treacă un interval de 3 luni înainte de vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate. În cazul vaccinării împotriva rujeolei, această perioadă de diminuare a eficacității vaccinului poate persista până la 1 an. De aceea, la pacienții cărora li se administrează vaccin împotriva rujeolei trebuie să se verifice statusul anticorpilor.

Diuretice de ansă

Trebuie evitată administrarea concomitentă de diuretice de ansă.

Copii și adolescenți

Se preconizează că la copii și adolescenți pot apărea aceleași interacțiuni ca cele menționate pentru adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța utilizării acestui medicament în timpul sarcinii nu a fost stabilită prin studii clinice controlate și, de aceea, trebuie administrat cu precauție la femeile gravide și la cele care alăptează. S-a demonstrat că medicamentele care conțin IgIV traversează placentă, în special în timpul celui de-al treilea trimestru. Experiența clinică cu imunoglobuline sugerează că nu sunt așteptate efecte nocive asupra evoluției sarcinii sau asupra fătului și nou-născutului.

Alăptarea

Imunoglobulinele se excretă în laptele uman: Nu se anticipează efecte negative asupra nou-născuților/sugarilor alăptați la sân.

Fertilitatea

Experiența clinică privind imunoglobulinele indică faptul că nu sunt de așteptat efecte nocive asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Intratect are influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă reacții adverse în timpul tratamentului trebuie să aștepte ca acestea să dispară, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse provocate de imunoglobuline normale umane (în ordinea descrescătoare a frecvenței) cuprind (vezi și pct. 4.4):

- frisoane, cefalee, amețeală, febră, vărsături, reacții alergice, greață, artralgie, hipotensiune arterială și lombalgie moderată
- reacții hemolitice reversibile; în special la pacienții cu grupe sanguine A, B și AB și (rareori) anemie hemolitică care necesită transfuzie
- (rareori) scădere bruscă a presiunii sanguine și, în cazuri izolate, șoc anafilactic, chiar și atunci când pacientul nu a prezentat hipersensibilitate la administrarea precedentă
- (rareori) reacții cutanate tranzitorii (inclusive lupus eritematos cutanat – cu frecvență necunoscută)
- (foarte rar) reacții tromboembolice cum sunt infarct miocardic, accident vascular cerebral, embolie pulmonară, tromboze venoase profunde
- cazuri de meningită aseptică reversibilă
- cazuri de creatininemie crescută și/sau de apariție a insuficienței renale acute
- cazuri de leziune pulmonară acută legată de transfuzie (LPALT)

Pentru informații referitoare la siguranță cu privire la microorganismele transmisibile, vezi pct. 4.4.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacții adverse la medicament suspectate, raportate în studiile clinice finalizate:

Au fost efectuate trei studii clinice cu Intratect (50 g/l): două la pacienți cu imunodeficiență primară (IDP) și unul la pacienți cu purpură trombocitopenică idiopatică (PTI). În cadrul celor două studii pentru indicația IDP au fost tratați cu Intratect (50 g/l) 68 pacienți, la care a fost evaluată siguranța. Perioada de tratament a fost de 6 și respectiv 12 luni. Studiul pentru indicația PTI a fost efectuat la 24 pacienți.

Celor 92 pacienți li s-a administrat un total de 830 perfuzii cu Intratect (50 g/l), înregistrându-se un total de 51 de reacții adverse la medicament (RAM).

S-a efectuat un studiu clinic cu Intratect 100 g/l la pacienți cu IDP. Au fost tratați cu Intratect 100 g/l 30 pacienți, timp de 3 până la 6 luni, la care a fost evaluată siguranța. La acești 30 pacienți s-au

administrat în total 165 perfuzii cu Intratect 100 g/l, din care un total de 19 perfuzii (11,5%) au fost asociate cu reacții adverse la medicament.

Cele mai multe dintre aceste RAM au fost ușoare până la moderate și auto-limitate. Nu au fost observate RAM grave în timpul studiilor.

Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termeni preferați).

Frecvențele au fost evaluate conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Frecvența reacțiilor adverse la medicament (RAM) în studiile clinice cu Intratect (50 g/l), indicațiile IDP și PTI (Frecvențele sunt calculate în funcție de numărul de perfuzii administrate ($n=830$) și respectiv de numărul de pacienți tratați ($n=92$))

MedDRA Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacția adversă (Termen preferat (TP) MedDRA)	Frecvență pe baza numărului de perfuzii administrate ($n=830$)	Frecvență pe baza numărului de pacienți tratați ($n=92$)
Tulburări hematologice și limfatice	Hemoliză (ușoară)	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente	Foarte frecvente
	Disgeuzie	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială, tromboflebită superficială	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață, vărsături, durere gastro-intestinală	Mai puțin frecvente	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată papulară	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră	Frecvente	Foarte frecvente
	Frisoane, senzație de căldură	Mai puțin frecvente	Frecvente
Investigații diagnostice	Hipertermie, rezultat pozitiv la testul Coombs (indirect și direct)	Mai puțin frecvente	Frecvente

Frecvența reacțiilor adverse la medicament (RAM) într-un studiu clinic cu Intratect 100 g/l, indicația IDP (Frecvențele sunt calculate în funcție de numărul de perfuzii administrate (n=165) și respectiv de numărul de pacienți tratați (n=30))

MedDRA Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacția adversă (Termen preferat (TP) MedDRA)	Frecvență <i>pe baza numărului de perfuzii administrate (n=165)</i>	Frecvență <i>pe baza numărului de pacienți tratați (n=30)</i>
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții legate de perfuzie	Frecvente	Frecvente
	Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente	Frecvente
	Perturbări senzoriale	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații	Frecvente	Frecvente
Tulburări vasculare	Hiperemie, hipertensiune arterială	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, dureri abdominale	Mai puțin frecvente	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Durere la nivelul pielii, erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie, dorsalgie, durere osoasă	Frecvente	Frecvente
	Mialgie	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Disconfort	Frecvente	Foarte frecvente
	Fatigabilitate, frisoane, hipotermie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

Detalii privind reacțiile adverse cu raportare spontană ulterioară:

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tulburări cardiace: angină pectorală

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: frisoane

Tulburări ale sistemului imunitar: șoc anafilactic, reacție alergică

Investigații diagnostice: hipotensiune arterială

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: durere de spate

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: dispnee nespecifică

Tulburări vasculare: șoc

Tulburări hematologice și limfatic: leucopenie

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse pentru Intratect corespund profilului preconizat pentru imunoglobuline umane normale.

Copii și adolescenți

Este de așteptat ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți să fie aceleași ca la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului

național de raportare, ale carui, detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România: <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate determina supraîncărcare volemică și hipervâscozitate, în special la pacienții cu risc, incluzând pacienții vârstnici sau pacienții cu insuficiență renală sau cardiacă (vezi pct. 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: ser imun și imunoglobuline: imunoglobulină umană normală pentru administrare intravasculară, codul ATC: J06BA02

Imunoglobulina umană normală conține în principal imunoglobulină G (IgG) cu un spectru larg de anticorpi împotriva microorganismelor infecțioase.

Imunoglobulina umană normală conține anticorpi IgG prezenți la populația normală. De obicei, este preparată din rezerve de plasmă de la minim 1000 donatori. Conține o distribuție a subclaselor de imunoglobulină G proporțională cu cea din plasma umană nativă. Administrarea de doze adecvate din acest medicament poate restabili la valori normale nivelurile de imunoglobulină G scăzute patologic. Mecanismul de acțiune pentru alte indicații în afara terapiei de substituție nu este complet elucidat, dar include efecte imunomodulatorii.

Copii și adolescenți

Este de așteptat ca proprietățile farmacodinamice la copii și adolescenți să fie aceleași cu cele observate la adulți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare intravenoasă, imunoglobulina umană normală este biodisponibilă imediat și în totalitate în circulația persoanei căreia i s-a efectuat administrarea. Se distribuie relativ rapid în plasmă și în lichidul extravascular; după aproximativ 3-5 zile se realizează un echilibru între compartimentele intravascular și extravascular.

Intratect 50 g/l are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 27 zile.

Intratect 100 g/l are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 34 zile.

Acest timp de înjumătățire plasmatică poate varia individual, în special în imunodeficiența primară.

IgG și complexe IgG sunt descompuse în celulele sistemului reticuloendotelial.

5.3 Date preclinice de siguranță

Imunoglobulinele sunt componente normale ale organismului uman. Testarea toxicității după doze repetate și studiile privind toxicitatea embrio-fetală nu sunt practicabile din cauza inducerii și interferenței cu anticorpii. Efectele medicamentului asupra sistemului imunitar al nou-născutului nu au fost studiate.

Deoarece experiența clinică nu a demonstrat efecte carcinogene și mutagene ale imunoglobulinelor, nu se consideră necesară efectuarea de studii experimentale, în special la specii heterologe.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glicină

Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau cu orice alte produse care conțin IgIV.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După prima deschidere, se recomandă utilizarea imediată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Intratect 50 g/l soluție perfuzabilă

20 ml, 50 ml, 100 ml sau 200 ml de soluție într-un flacon (sticlă de tip II) cu dop (cauciuc bromobutilic) și capac fără filet (aluminiu).

Cutie cu 1 flacon a 20 ml, 50 ml, 100 ml sau 200 ml soluție.

Cutie cu 3 flacoane a 200 ml soluție.

Intratect 100 g/l soluție perfuzabilă

10 ml sau 25 ml, 50 ml, 100 ml sau 200 ml de soluție într-un flacon (sticlă de tip II) cu dop (cauciuc bromobutilic) și capac fără filet (aluminiu) – ambalaje conținând un flacon.

Cutie cu 1 flacon a 10 ml, 25 ml, 50 ml, 100 ml sau 200 ml soluție.

Cutie cu 3 flacoane a 100 ml sau 200 ml soluție.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de utilizare, medicamentul trebuie adus la temperatura camerei sau la temperatura corpului.

Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră sau galben deschis. A nu se utiliza soluții tulburi sau care prezintă depozite.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8695/2016/01-04
8696/2016/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Intratect 50 g/l soluție perfuzabilă - Septembrie 2012
– Intratect 100 g/l soluție perfuzabilă - Martie 2013
Reînnoirea autorizației– Februarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2021