

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INTRATECT 50g/1, διάλυμα για έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ανθρώπινη φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

Ένα ml περιέχει:

Ανθρώπινη φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη 50 mg (καθαρότητα τουλάχιστον 96% IgG)

Κάθε φιαλίδιο των 20 ml περιέχει : 1g

Κάθε φιαλίδιο των 50 ml περιέχει : 2,5g

Κάθε φιαλίδιο των 100 ml περιέχει : 5g

Κάθε φιαλίδιο των 200 ml περιέχει : 10g

Κατανομή των υποομάδων της IgG (προσεγγιστικές τιμές):

IgG1 57 %

IgG2 37 %

IgG3 3 %

IgG4 3 %.

Η μέγιστη συγκέντρωση IgA ανέρχεται σε 900 μικρογραμμάρια/ml.

Παράγεται από το πλάσμα ανθρώπων δοτών.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση.

Το διάλυμα είναι διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον και άχρωμο προς ελαφρώς κιτρινωπό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία υποκατάστασης σε ενήλικες, παιδιά και εφήβους (0-18 ετών) σε:

- Σύνδρομο πρωτοπαθούς ανοσοανεπάρκειας με έκπτωση της παραγωγής αντισωμάτων (βλ. παράγραφο 4.4).
- Υπογαμμασφαιριναιμία και υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις σε ασθενείς με χρόνια λεμφογενή λευχαιμία, στους οποίους έχει αποτύχει η προληπτική αντιβιοτική θεραπεία.
- Υπογαμμασφαιριναιμία και υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις σε πάσχοντες από πολλαπλό μυέλωμα σε φάση πλατώ, που δεν παρουσίασαν ανταπόκριση σε πνευμονοκοκκική ανοσοποίηση.
- Υπογαμμασφαιριναιμία σε ασθενείς μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT).
- Συγγενές σύνδρομο AIDS με υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις.

Ανοσορύθμιση σε ενήλικες, παιδιά και εφήβους (0-18 ετών) σε:

- Πρωτοπαθή αυτοάνοση θρομβοπενία (ITP), σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας ή πριν από χειρουργική επέμβαση, για τη διόρθωση του αριθμού των αιμοπεταλίων.
- Σύνδρομο Guillain Barré.
- Νόσος Kawasaki.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία υποκατάστασης θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται υπό την επίτηρηση ιατρού με εμπειρία στην αντιμετώπιση ανοσοανεπαρκειών.

Δοσολογία

Η δόση και ο καθορισμός της δόσης εξαρτώνται από την ένδειξη.

Σε θεραπεία υποκατάστασης η δόση μπορεί να χρειάζεται να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή ανάλογα με την φαρμακοκινητική και κλινική του ανταπόκριση. Τα πιο κάτω δοσολογικά σχήματα δίδονται σαν κατευθυντήρια οδηγία.

Θεραπεία υποκατάστασης σε σύνδρομο πρωτοπαθούς ανοσοανεπάρκειας

Το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να επιτυγχάνει κατώτατο όριο της IgG (μετρούμενο πριν την επόμενη έγχυση) τουλάχιστον 5 έως 6g/l. Τρεις ως έξι μήνες απαιτούνται μετά την έναρξη της θεραπείας προκειμένου να επέλθει ισορροπία. Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 8-16ml (0,4-0,8g)/kg χορηγούμενη εφάπαξ, ακολουθούμενη από τουλάχιστον 4ml (0,2g)/kg χορηγούμενα κάθε τρεις έως τέσσερις εβδομάδες.

Η δόση που απαιτείται για την επίτευξη του κατώτατου ορίου των 5-6g/l είναι της τάξης των 4-16ml (0,2-0,8g)/kg/μήνα. Το διάστημα μεταξύ των δόσεων όταν επιτευχθεί η σταθεροποιημένη κατάσταση ποικίλει από 3-4 εβδομάδες.

Τα κατώτερα επίπεδα θα πρέπει να μετρώνται και να αξιολογούνται σε συνάρτηση με την συχνότητα εμφάνισης της λοίμωξης. Για τη μείωση της συχνότητας των λοιμώξεων, ίσως χρειαστεί αύξηση της δοσολογίας και στόχευση υψηλότερων ελάχιστων επιπέδων.

Υπογαμμασφαιριναιμία και υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις σε ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, στους οποίους έχει αποτύχει η προληπτική αντιβιοτική θεραπεία - υπογαμμασφαιριναιμία και υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις σε πάσχοντες από πολλαπλό μνέλωμα σε φάση πλατώ ασθενείς, που δεν παρουσίασαν ανταπόκριση σε πνευμονοκοκκική ανοσοποίηση - συγγενές σύνδρομο AIDS με υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις.

Η συνιστώμενη δόση είναι 4-8 ml (0.2-0.4 g)/kg κάθε τρεις ως τέσσερις εβδομάδες.

Υπογαμμασφαιριναιμία σε ασθενείς μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Η συνιστώμενη δόση είναι 4-8 ml (0,2-0,4 g)/kg κάθε τρεις έως τέσσερις εβδομάδες. Τα κατώτατα επίπεδα θα πρέπει να διατηρούνται άνω των 5 g/l.

Πρωτοπαθής αυτοάνοση θρομβοπενία

Υπάρχουν δύο εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα:

- 16-20 ml (0.8-1 g)/kg χορηγούμενα την πρώτη ημέρα, αυτή η δόση μπορεί να επαναληφθεί μία φορά μέσα σε 3 ημέρες
- 8 ml (0.4 g)/kg χορηγούμενα καθημερινά για δύο ως πέντε ημέρες.

Η θεραπεία μπορεί να επαναληφθεί αν υπάρξει υποτροπή.

Σύνδρομο Guillain Barré

8 ml (0,4 g)/kg/ημέρα για διάστημα 5 ημερών.

Νόσος Kawasaki

32-40 ml (1,6-2,0 g)/kg πρέπει να χορηγούνται σε διηρημένες δόσεις μέσα σε δύο ως πέντε μέρες ή 40 ml (2,0 g)/kg σαν εφάπαξ δόση. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

Οι υποδείξεις για τη δοσολογία συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Ένδειξη	Δόση	Συχνότητα εγχύσεων
Θεραπεία υποκατάστασης σε πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια	αρχική δόση: 0,4-0,8 g/kg στη συνέχεια: 0,2-0,8 g/kg	κάθε 3-4 εβδομάδες για την επίτευξη κατώτερου επιπέδου IgG τουλάχιστον 5-6 g/l
Θεραπεία υποκατάστασης σε δευτεροπαθή ανοσοανεπάρκεια	0,2-0,4 g/kg	κάθε 3-4 εβδομάδες για την επίτευξη κατώτερου επιπέδου IgG τουλάχιστον 5-6 g/l
Συγγενές σύνδρομο AIDS	0,2-0,4 g/kg	κάθε 3-4 εβδομάδες
Υπογαμμασφαιριναιμία (< 4 g/l) σε ασθενείς μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων	0,2-0,4 g/kg	κάθε 3-4 εβδομάδες για την επίτευξη κατώτατου επιπέδου IgG άνω των 5 g/l
Ανοσορύθμιση		
Πρωτοπαθής αυτοάνοση θρομβοπενία	0,8-1 g/kg ή 0,4 g/kg/d	ημέρα 1, πιθανόν επαναλαμβάνεται μία φορά μέσα σε 3 ημέρες για 2-5 ημέρες
Σύνδρομο Guillain Barré	0,4 g/kg/d	για 5 ημέρες
Νόσος Kawasaki	1,6-2 g/kg ή 2 g/kg	σε διαιρεμένες δόσεις για διάστημα 2-5 ημερών με ταυτόχρονη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ. εφάπαξ χορήγηση με ταυτόχρονη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δοσολογία σε παιδιά και εφήβους (0-18 ετών) δεν διαφέρει από εκείνη των ενηλίκων διότι η δοσολογία για κάθε ένδειξη καθορίζεται από το σωματικό βάρος και προσαρμόζεται στην κλινική έκβαση των προαναφερθεισών παθήσεων.

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση

Το Intratect θα πρέπει να εγχέεται ενδοφλέβια με ένα αρχικό ρυθμό όχι μεγαλύτερο από 1,4 ml/kg/ώρα για 30 λεπτά.

Αν παρουσιάζεται καλά ανεκτό (βλ. παράγραφο 4.4) ο ρυθμός της χορήγησης μπορεί να αυξηθεί σταδιακά μέχρι το μέγιστο των 1,9 ml/kg/ώρα για το εναπομένον διάλυμα.

4.3. Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από έκδοχα (βλ. παράγραφο 4.4).
Υπερευαισθησία σε ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αντισώματα έναντι της IgA.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δυνατόν να σχετίζονται με τον ρυθμό έγχυσης. Ο συνιστώμενος ρυθμός έγχυσης, που αναφέρεται στην παράγραφο 4.2., πρέπει να ακολουθείται πιστά. Οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται με προσοχή και να παρακολουθούνται προσεκτικά, για την εμφάνιση τυχόν συμπτωμάτων, καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης.

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν πιο συχνά

- σε περίπτωση υψηλού ρυθμού έγχυσης
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ανθρώπινη φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη για πρώτη φορά ή, σε σπάνιες περιπτώσεις, όταν ένα προϊόν ανθρώπινης φυσιολογικής ανοσοσφαιρίνης υποκαθίσταται με άλλο ή έχει μεσολαβήσει μεγάλο χρονικό διάστημα από την προηγούμενη έγχυση.

Εν δυνάμει επιπλοκές μπορεί να αποφευχθούν διασφαλίζοντας ότι οι ασθενείς:

- δεν παρουσιάζουν ευαισθησία στην ανθρώπινη φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη, εγχύοντας αρχικά το προϊόν με αργό ρυθμό (1,4 ml/kg/h που αντιστοιχεί σε 0,023 ml/kg/min),
- παρακολουθούνται προσεκτικά για οποιαδήποτε συμπτώματα καθόλη τη διάρκεια της έγχυσης. Συγκεκριμένα, ασθενείς που δεν έλαβαν ξανά (naïve) ανθρώπινη φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη, ασθενείς που άλλαξαν τη θεραπεία από άλλο εναλλακτικό προϊόν με IVIg ή όταν έχει παρέλθει μεγάλο χρονικό διάστημα από την προηγούμενη έγχυση θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης και για την πρώτη ώρα μετά το πέρας της πρώτης έγχυσης προκειμένου να εντοπιστούν πιθανά ανεπιθύμητα σημεία. Όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον 20 λεπτά μετά τη χορήγηση.

Σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών είτε ο ρυθμός της χορήγησης πρέπει να μειώνεται είτε η έγχυση να διακόπτεται. Η απαιτούμενη θεραπεία εξαρτάται από τη φύση και την σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας.

Σε περίπτωση καταπληξίας, θα πρέπει να εφαρμοστεί τυπική θεραπεία για τη καταπληξία.

Σε όλους τους ασθενείς η χορήγηση IVIg απαιτεί:

- επαρκή ενυδάτωση πριν την έναρξη της έγχυσης της IVIg.
- παρακολούθηση της αποβολής ούρων
- παρακολούθηση των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό

- αποφυγή ταυτόχρονης χρήσης διουρητικών αγκύλης.

Υπερευαισθησία

Οι πραγματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας είναι σπάνιες. Μπορούν να εμφανιστούν σε ασθενείς με αντισώματα anti-IgA.

Το IVIg αντενδείκνυται σε ασθενείς με επιλεκτική ανεπάρκεια IgA, όπου η ανεπάρκεια IgA είναι η μόνη ανησυχητική ανωμαλία.

Σπάνια, η ανθρώπινη φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη μπορεί να προκαλέσει πτώση της αρτηριακής πίεσης με αναφυλακτική αντίδραση, ακόμα και σε ασθενείς που παρουσίασαν ανοχή σε προηγούμενη θεραπεία με ανθρώπινη φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη.

Θρομβοεμβολή

Υπάρχει κλινική τεκμηρίωση για τη συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης IVIg και θρομβοεμβολικών επεισοδίων όπως είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (συμπεριλαμβανομένου του εμφράκτου), πνευμονική εμβολή και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση η οποία θεωρείται ότι σχετίζεται με τη σχετική αύξηση ιξώδους του αίματος μέσω της υψηλής εισροής ανοσοσφαιρίνης σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο. Προσοχή πρέπει να ασκείται στη συνταγογράφηση και έγχυση της IVIg σε παχύσαρκους ασθενείς και σε ασθενείς με προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για θρομβωτικά επεισόδια (όπως προχωρημένη ηλικία, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης και ιστορικό αγγειακών νόσων ή θρομβωτικών επεισοδίων, ασθενείς με επίκτητες ή συγγενείς θρομβοφιλικές διαταραχές, ασθενείς σε παρατεταμένη περίοδο ακινησίας, σοβαρά υποογκαιμικούς ασθενείς και ασθενείς με νόσους που αυξάνουν το ιξώδες του αίματος.)

Σε ασθενείς με κίνδυνο θρομβοεμβολικών ανεπιθύμητων ενεργειών, τα προϊόντα IVIg θα πρέπει να χορηγούνται με τον ελάχιστο ρυθμό έγχυσης και την ελάχιστη δόση που είναι πρακτικά δυνατό.

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Έχουν αναφερθεί κάποιες περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με IVIg. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι παράγοντες κινδύνου αναγνωρίστηκαν, όπως προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, υποογκαιμία, υπέρβαρος ασθενής, ταυτόχρονη χρήση άλλων νεφροτοξικών φαρμάκων ή ηλικία μεγαλύτερη από 65.

Σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της χορήγησης IVIg. Παρά το γεγονός ότι οι αναφορές αυτές της νεφρικής δυσλειτουργίας και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας συσχετίστηκαν με τη χρήση πολλών από τα εγκεκριμένα IVIg προϊόντα που περιείχαν διάφορα έκδοχα όπως σουκρόζη, γλυκόζη και μαλτόζη, αυτά που περιείχαν σουκρόζη ως σταθεροποιητή θεωρήθηκαν υπεύθυνα για ένα δυσανάλογο μερίδιο του συνολικού αριθμού. Έτσι σε ασθενείς σε κίνδυνο, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης προϊόντων IVIg που δεν περιέχουν αυτά τα έκδοχα. Το Intratect δεν περιέχει σουκρόζη, μαλτόζη ή γλυκόζη.

Σε ασθενείς με κίνδυνο οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, τα προϊόντα IVIg πρέπει να χορηγούνται με τον ελάχιστο ρυθμό έγχυσης και την ελάχιστη δόση που είναι πρακτικά δυνατή.

Σύνδρομο άσηπτης μηνιγγίτιδας

Έχουν υπάρξει αναφορές εμφάνισης του συνδρόμου άσηπτης μηνιγγίτιδας σε σχέση συνδυασμό με τη θεραπεία IVIg. Η διακοπή της θεραπείας IVIg οδήγησε σε υποχώρηση του συνδρόμου άσηπτης μηνιγγίτιδας εντός μερικών ημερών χωρίς επακόλουθα. Το σύνδρομο ξεκινά συνήθως μέσα σε διάστημα λίγων ωρών έως και 2 ημερών μετά τη θεραπεία IVIg. Οι

έλεγχοι του εγκεφαλονωτιαίου υγρού είναι συχνά θετικοί σε πλειοκυττάρωση που φθάνει έως και αρκετές χιλιάδες κύτταρα ανά mm³ κυρίως από την κοκκιοκυτταρική σειρά και αυξημένα επίπεδα πρωτεΐνης έως και αρκετές εκατοντάδες mg/dl.

Το σύνδρομο άσηπτης μηνιγγίτιδας μπορεί να συμβεί συχνότερα με θεραπεία IVIg υψηλής δόσης (2 g/kg).

Αιμολυτική αναιμία

Τα προϊόντα IVIg μπορεί να περιέχουν αντισώματα ομάδων αίματος, τα οποία ενδέχεται να δράσουν ως αιμολυσίνες και να επιφέρουν in vivo επίστρωση των ερυθροκυττάρων με ανοσοσφαιρίνη, προκαλώντας έτσι μία θετική, άμεση αντίδραση αντισφαιρίνης (δοκιμασία Coombs) και, σπάνια, αιμόλυση. Η αιμολυτική αναιμία μπορεί να αναπτυχθεί μετά από θεραπεία IVIg λόγω αυξημένου εγκλωβισμού των ερυθροκυττάρων. Οι λήπτες IVIg θα πρέπει να παρακολουθούνται ως προς κλινικά σημεία και συμπτώματα αιμόλυσης (βλ. παράγραφο 4.8)

Παρεμβολή στις ορολογικές δοκιμασίες

Μετά από ένεση ανοσοσφαιρίνης, η παροδική αύξηση των διαφόρων, παθητικά μεταφερθέντων αντισωμάτων στο αίμα του ασθενούς μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων σε ορολογικές δοκιμασίες.

Η παθητική μεταφορά αντισωμάτων στα αντιγόνα ερυθροκυττάρων π.χ. A, B, D μπορεί να προκαλέσει παρεμβολή σε κάποιες ορολογικές δοκιμασίες, όπως για παράδειγμα στην άμεση εξέταση αντισφαιρίνης (DAT, άμεση δοκιμασία Coombs),

Μεταδιδόμενοι παράγοντες

Συγκεκριμένα μέτρα για την πρόληψη μολύνσεων που οφείλονται στη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που παρασκευάζονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα περιλαμβάνουν την επιλογή των δοτών, έλεγχο της κάθε αιμοληψίας και των δεξαμενών πλάσματος για συγκεκριμένες επισημάνσεις μολύνσεων και την χρήση αποτελεσματικών σταδίων στην παραγωγική διαδικασία για την αδρανοποίηση / απομάκρυνση των ιών. Παρ' όλα αυτά, όταν χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που παρασκευάζονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα η πιθανότητα της μετάδοσης μολυσματικών παραγόντων δεν μπορεί να αποκλειστεί τελείως. Αυτό επίσης ισχύει και για άγνωστους ή νέους ιούς ή άλλα παθογόνα.

Τα μέτρα που λαμβάνονται θεωρούνται επαρκή για ελυτροφόρους ιούς, όπως ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), ο ιός της ηπατίτιδας B (HBV) και ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV). Τα μέτρα αυτά μπορεί να είναι περιορισμένης αποτελεσματικότητας για μη ελυτροφόρους ιούς, όπως ο ιός της ηπατίτιδας A (HAV) και ο παρβοϊός B19.

Υπάρχει καθησυχαστική κλινική εμπειρία σχετικά με την έλλειψη μετάδοσης της ηπατίτιδας A ή του παρβοϊού B19 με ανοσοσφαιρίνες και θεωρείται επίσης ότι η περιεκτικότητα σε αντισώματα συνεισφέρει σημαντικά στην ασφάλεια κατά των ιών.

Συνιστάται έντονα κάθε φορά που το Intratect χορηγείται σε έναν ασθενή, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος να καταγράφονται προκειμένου να διατηρείται ένας σύνδεσμος μεταξύ του ασθενή και της παρτίδας του προϊόντος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση που αναφέρονται για τους ενήλικες θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Εμβόλια ζώντων εξασθενημένων ιών

Η χορήγηση ανοσοσφαιρίνης μπορεί να επηρεάσει για περίοδο τουλάχιστον 6 εβδομάδων και μέχρι 3 μήνες τη δραστηριότητα των εμβολίων από ζώντες εξασθενημένους ιούς, όπως της ιλαράς, ερυθράς, παρωτίτιδας και της ανεμοευλογιάς. Μετά την χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να μεσολαβήσει ένα χρονικό διάστημα 3 μηνών πριν τον εμβολιασμό με εμβόλια ζώντων εξασθενημένων ιών. Στην περίπτωση της ιλαράς αυτή η επίδραση μπορεί να επιμείνει για μέχρι και 1 χρόνο. Ως εκ τούτου οι ασθενείς που λαμβάνουν εμβόλιο για την ιλαρά θα πρέπει να ελέγχουν την κατάσταση των αντισωμάτων τους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Αναμένεται πως η ίδια αλληλεπίδραση που αναφέρεται για τους ενήλικες μπορεί να συμβεί και στον παιδιατρικό πληθυσμό.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Η ασφάλεια της χρήσης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στον άνθρωπο κατά την εγκυμοσύνη δεν έχει αποδειχθεί με ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και κατά συνέπεια πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε έγκυες γυναίκες και σε μητέρες που θηλάζουν. Έχει καταδειχθεί ότι τα προϊόντα IVIg διαπερνούν τον πλακούντα, ιδιαίτερα κατά το τρίτο τρίμηνο. Η κλινική εμπειρία με τις ανοσοσφαιρίνες, προτείνει ότι δεν αναμένονται βλαβερές επιπτώσεις για την πορεία της εγκυμοσύνης, ή για το έμβρυο και το νεογνό.

Θηλασμός

Οι ανοσοσφαιρίνες απεκκρίνονται στο γάλα και μπορεί να συμβάλλουν στην προστασία του νεογνού από παθογόνους μικροοργανισμούς που εισέρχονται από βλεννογόνο.

Γονιμότητα

Η κλινική εμπειρία με ανοσοσφαιρίνες υποδεικνύει πως δεν πρέπει να αναμένονται επιβλαβείς επιδράσεις στη γονιμότητα.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά από ορισμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με το Intratect. Ασθενείς που παρουσιάζουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να περιμένουν ώσπου αυτές να υποχωρήσουν πλήρως προτού οδηγήσουν ή χειριστούν μηχανές.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι συχνότητες που επισημαίνονται παρακάτω έχουν γενικά υπολογιστεί με βάση τον αριθμό των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία, εκτός και αν επισημαίνεται διαφορετικά, π.χ. ανά αριθμό εγχύσεων.

Μη ειδικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως ρίγος, κεφαλαλγία, ζάλη, πυρετός, έμετος, αλλεργικές αντιδράσεις, ναυτία, αρθραλγία, υπόταση και μετρίου βαθμού οσφυαλγία μπορεί να εμφανιστούν περιστασιακά.

Οι ανθρώπινες φυσιολογικές ανοσοσφαιρίνες σπανίως μπορεί να προκαλέσουν ξαφνική πτώση της αρτηριακής πίεσης του αίματος και, σε μεμονωμένες περιπτώσεις, αναφυλακτική καταπληξία, ακόμη και αν ο ασθενής δεν επέδειξε ευαισθησία σε προηγούμενη χορήγηση.

Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις αναστρέψιμης ασηπτικής μηνιγγίτιδας, και σπάνιες περιπτώσεις παροδικών δερματικών αντιδράσεων με την ανθρώπινη φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη. Αναστρέψιμες αιμολυτικές αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς, ιδιαίτερα σε εκείνους με ομάδες αίματος Α, Β και ΑΒ. Σπανίως μπορεί να αναπτυχθεί αιμολυτική αναιμία που απαιτεί μετάγγιση μετά από θεραπεία υψηλής δόσης IVIg (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Έχει παρατηρηθεί αύξηση της κρεατινίνης του ορού και/ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Πολύ σπάνια: θρομβοεμβολικές αντιδράσεις όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση.

Για πληροφορίες ασφάλειας σχετικά με τους μεταδιδόμενους παράγοντες, βλ. παράγραφο 4.4.

Πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Πιθανολογούμενες Ανεπιθύμητες Ενέργειες στο Φάρμακο που αναφέρθηκαν σε ολοκληρωμένες κλινικές δοκιμές:

Έχουν πραγματοποιηθεί τρεις κλινικές μελέτες με το Intratect (50 g/l): δύο σε ασθενείς με πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες (ΠΑΑ) και μία σε ασθενείς με άνοση θρομβοκυτοπενική πορφύρα (ΑΘΠ). Στις δυο μελέτες ασθενών με ΠΑΑ, χορηγήθηκε θεραπευτική αγωγή με το Intratect (50 g/l) σε συνολικά 68 ασθενείς και έγινε αξιολόγηση ασφαλείας. Η περίοδος θεραπείας ήταν 6 και 12 μήνες αντιστοίχως. Στη μελέτη σε ασθενείς με ΑΘΠ συμμετείχαν 24 ασθενείς. Οι 92 ασθενείς έλαβαν συνολικά 830 εγχύσεις με Intratect (50 g/l), από τις οποίες αναφέρθηκαν συνολικά 51 ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο (ΑΕΦ).

Μία κλινική μελέτη έχει πραγματοποιηθεί με το Intratect 100 g/l σε ασθενείς με ΠΑΑ. 30 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Intratect 100 g/l για διάστημα 3 έως 6 μηνών και αξιολογήθηκαν ως προς την ασφάλεια. Αυτοί οι 30 ασθενείς έλαβαν συνολικά 165 εγχύσεις του Intratect 100 g/l, από τις οποίες συνολικά 19 εγχύσεις (11,5%) σχετίστηκαν με ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο (ΑΕΦ).

Στην πλειοψηφία τους αυτές οι ΑΕΦ ήταν ήπιες έως μέτριας μορφής και αυτοπεριοριζόμενες. Κατά τη διάρκεια των μελετών δεν παρατηρήθηκε σοβαρή ΑΕΦ.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζεται σύμφωνα με την ταξινόμηση οργανικού συστήματος MedDRA (SOC και Προτιμώμενο Επίπεδο Όρου)

Οι συχνότητες έχουν αξιολογηθεί σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Συχνότητα εμφάνισης Ανεπιθύμητων Ενεργειών στο Φάρμακο (ΑΕΦ) σε κλινικές μελέτες με το Intratect (50 g/l), ενδείξεις ΠΑΑ και ΑΘΠ (Οι συχνότητες έχουν υπολογιστεί ανά χορηγημένες εγχύσεις (n=830) και ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία (n=92) αντίστοιχα.)

Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη αντίδραση (Προτιμώμενος όρος MedDRA (PT))	Συχνότητα με βάση τις χορηγημένες εγχύσεις (n=830)	Συχνότητα με βάση τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία (n=92)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αιμόλυση (ήπια)	Όχι συχνές	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Συχνές	Πολύ συχνές
	Δυσγευσία	Όχι συχνές	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση, επιφανειακή θρομβοφλεβίτιδα	Όχι συχνές	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία, έμετος, γαστρεντερικό άλγος	Όχι συχνές	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Βλατιδώδες εξάνθημα	Όχι συχνές	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία	Συχνές	Πολύ συχνές
	Ρίγη, αίσθημα θερμότητας	Όχι συχνές	Συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση της θερμοκρασίας σώματος, θετικός έλεγχος Coombs (άμεσος και έμμεσος)	Όχι συχνές	Συχνές

Συχνότητα εμφάνισης Ανεπιθύμητων Ενεργειών στο Φάρμακο (ΑΕΦ) σε μία κλινική μελέτη με Intratect 100 g/l, ένδειξη ΠΑΑ (Οι συχνότητες έχουν υπολογιστεί ανά χορηγημένες εγχύσεις (n=165) και ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία (n=30) αντίστοιχα)

Κατηγορία οργάνου συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA (SOC)	Ανεπιθύμητη αντίδραση (Προτιμώμενος όρος MedDRA (PT))	Συχνότητα με βάση τις χορηγημένες εγχύσεις (n=165)	Συχνότητα με βάση τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία (n=30)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση	Συχνές	Συχνές
	Υπερευαισθησία	Όχι συχνές	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Συχνές	Συχνές
	Αισθητηριακή διαταραχή	Όχι συχνές	Συχνές
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	Συχνές	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση, υπέρταση	Όχι συχνές	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, κοιλιακό άλγος	Όχι συχνές	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Άλγος στο δέρμα, εξάνθημα	Όχι συχνές	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, ραχιαλγία, άλγος οστών	Συχνές	Συχνές
	Μυαλγία	Όχι συχνές	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Δυσφορία	Συχνές	Πολύ συχνές
	Κόπωση, ρίγη, υποθερμία	Όχι συχνές	Όχι συχνές

Λεπτομέρειες για περαιτέρω ανεπιθύμητες ενέργειες από αυθόρμητες αναφορές:

Συχνότητα: μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Καρδιακές διαταραχές: Στηθάγχη

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης: Ρίγη

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Αναφυλακτικό σοκ, αλλεργική αντίδραση

Παρακλινικές εξετάσεις: Μείωση της αρτηριακής πίεσης

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού: Οσφυαλγία

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου: Δύσπνοια NOS (μη προσδιοριζόμενη αλλιώς)

Αγγειακές διαταραχές: Καταπληξία

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος: λευκοπενία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις για το Intratect βρίσκονται στο αναμενόμενο προφίλ για ανθρώπινες φυσιολογικές ανοσοσφαιρίνες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό αναμένεται να είναι παρόμοιες με εκείνες των ενηλίκων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, στις:

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Φαξ: + 357 22608649

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9. Υπερδοσολογία

Η λήψη υπερβολικής δόσης μπορεί να οδηγήσει σε υπερφόρτωση υγρών (fluid overload) και αύξηση του ιξώδους, ιδιαίτερα σε ασθενείς με κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένων ηλικιωμένων ασθενών ή ασθενών με καρδιακή ή νεφρική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στον παιδιατρικό πληθυσμό που διατρέχει κίνδυνο, π.χ. με έκπτωση της καρδιακής ή νεφρικής λειτουργίας, η υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε υπερφόρτωση με υγρά και αύξηση του ιξώδους όπως και με κάθε άλλη ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: ανοσοοροί και ανοσοσφαιρίνες: ανοσοσφαιρίνη, φυσιολογική ανθρώπινη για ενδοαγγειακή χορήγηση, κωδικός ATC: J06BA02

Η ανθρώπινη φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη περιέχει κυρίως ανοσοσφαιρίνη G (IgG) με ένα ευρύ φάσμα αντισωμάτων έναντι λοιμογόνων παραγόντων.

Η ανθρώπινη φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη περιέχει αντισώματα IgG που υπάρχουν στον κανονικό πληθυσμό. Παρασκευάζεται συνήθως από δεξαμενές πλάσματος από όχι λιγότερο από 1000 αιμοδοσίες. Η κατανομή του σε υποομάδες ανοσοσφαιρίνης G είναι σχεδόν αναλογική με αυτή του φυσικού ανθρώπινου πλάσματος. Ενδεδειγμένες δόσεις αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος μπορούν να αποκαταστήσουν ασυνήθιστα χαμηλά επίπεδα ανοσοσφαιρίνης G στο φυσιολογικό εύρος.

Ο μηχανισμός της δράσης του σε ενδείξεις άλλες από την θεραπεία υποκατάστασης δεν έχει διεκρινιστεί πλήρως αλλά περιλαμβάνει ανοσορρυθμιστικές δράσεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοδυναμικές ιδιότητες στον παιδιατρικό πληθυσμό αναμένονται να είναι ίδιες με εκείνες στους ενήλικες.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ανθρώπινη φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη είναι άμεσα και πλήρως βιοδιαθέσιμη στην κυκλοφορία αίματος του λήπτη μετά την ενδοφλέβια χορήγηση. Κατανέμεται σχετικά γρήγορα μεταξύ του πλάσματος και του εξωαγγειακού υγρού, μετά από 3-5 ημέρες περίπου επιτυγχάνεται το ισοζύγιο μεταξύ του ενδο-και εξωαγγειακού χώρου.

Το Intratect έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 27 ημέρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής μπορεί να ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή, ιδίως σε πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες.

Η IgG και τα σύμπλοκα της IgG διασπώνται στα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι ανοσοσφαιρίνες αποτελούν φυσιολογικά συστατικά του ανθρωπίνου σώματος. Οι έλεγχοι τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και οι μελέτες εμβρυοτοξικότητας είναι ανέφικτες λόγω της επαγωγής αντισωμάτων και της παρέμβασης στη δράση τους. Η επίδραση του προϊόντος στο ανοσοποιητικό σύστημα του νεογνού δεν έχει μελετηθεί.

Δεδομένου ότι η κλινική εμπειρία δεν παρέχει καμιά ένδειξη ογκογόνου ή μεταλλαξιογόνου δράσης των ανοσοσφαιρινών, οι πειραματικές μελέτες, ιδίως σε ετερόλογα είδη, δε θεωρούνται απαραίτητες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Γλυκίνη, ύδωρ για ενέσιμα.

6.2. Ασυμβατότητες

Δεδομένης της έλλειψης μελετών συμβατότητας το προϊόν αυτό δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3. Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Μετά το άνοιγμα του περιέκτη συνιστάται η άμεση χρήση του.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μην διατηρείτε το προϊόν σε θερμοκρασία άνω των 25°C. Μην το καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στην εξωτερική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

20 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml διαλύματος σε φιαλίδια (Τύπου II γυάλινα) μεπώμα (βρωμοβουτύλιο) και καπάκι (αλουμίνιο).

Συσκευασία 1 φιαλιδίου με 20 ml, 50 ml, 100 ml ή 200 ml διαλύματος.

Συσκευασία 3 φιαλιδίων με 200 ml διαλύματος.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το προϊόν θα πρέπει να φέρεται σε θερμοκρασία σώματος ή δωματίου πριν από τη χρήση.

Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές ή ελαφρώς οπαλίζον και άχρωμο ή υποκίτρινο.

Διαλύματα που είναι θολά ή παρουσιάζουν ιζήματα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biotest Pharma GmbH
63303 Dreieich, Germany
Τηλέφωνο.: (49) 6103 801 0
Φαξ: (49) 6103 801 150
Email: mail@biotest.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

21466

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

01.08.2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

12/2018