

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Intratect, 50 mg/mL, rastvor za infuziju

INN: humani normalni imunoglobulin za intravensku upotrebu

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL sadrži: 50 mg humanog normalnog imunoglobulina (od čega najmanje 96% IgG).

Jedna bočica od 20 mL sadrži: 1g

Jedna bočica od 50 mL sadrži: 2,5 g

Jedna boca od 100 mL sadrži: 5g

Jedna boca od 200 mL sadrži: 10 g

Raspodela IgG po potklasama (približne vrednosti):

IgG1 57%

IgG2 37%

IgG3 3%

IgG4 3%

Maksimalan sadržaj IgA je 900 mikrograma/mL.

Lek je proizveden iz humane plazme donora.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.

Rastvor je bistar do blago opalescentan i bezbojan do bleđožut.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Supstitucionna terapija kod odraslih, dece i adolescenata (0-18 godina) kod:

- Sindroma primarne imunodeficijencije (PID) sa oštećenom produkcijom antitela
- Sekundarne imunodeficijencije (SID) kod pacijenata koji boluju od teških oblika ili recidivnih infekcija, kod kojih antibiotska terapija nije efikasna i kod kojih je ili dokazano neuspešno stvaranje specifičnih antitela (**PSAF** – *proven specific antibody failure*)\* ili je nivo IgG u serumu < 4 g/L.

\*PSAF = Neuspeh dostizanja najmanje dvostrukog porasta titra IgG antitela na pneumokokni polisaharid i polipeptidni antigen vakcina

Imunomodulacija kod odraslih, dece i adolescenata (0-18 godina) kod:

- Primarne imune trombocitopenije (idiopatska trombocitopenijska purpura, ITP) kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja ili pre operacije radi korekcije broja trombocita
- *Guillain Barré* sindroma
- *Kawasaki* bolesti (uz istovremenu upotrebu acetilsalicilne kiseline, videti odeljak 4.2).
- Hronične inflamatorne demijelinizirajuća poliradikuloneuropatije (CIDP)
- Multifokalne motorne neuropatije (MMN)

## 4.2. Doziranje i način primene

Supstitucionu terapiju treba da inicira i prati lekar sa iskustvom u terapiji imunodeficijencija.

### Doziranje

Doziranje i način primene zavise od indikacije.

Dozu je potrebno individualno odrediti za svakog pacijenta u zavisnosti od kliničkog odgovora. Doze određene na osnovu telesne mase može biti potrebno prilagoditi kod pacijenata sa nedovoljnom odnosno prekomernom telesnom masom.

Navedeni dozni režim se daje kao smernica.

### *Supstitucionna terapija kod sindroma primarne imunodeficijencije*

Doza treba da postigne nivo IgG (izmeren pre sledeće infuzije) najmanje 6 g/L ili unutar normalnog referentnog raspona za starosnu populaciju. Potrebno je tri do šest meseci od početka terapije da se uspostavi ravnoteža (stanje dinamičke ravnoteže nivoa IgG). Preporučena početna doza je 0,4-0,8 g/kg data odjednom, a zatim najmanje 0,2 g/kg svake tri do četiri nedelje.

Doza potrebna da se dostigne najniži nivo IgG od 6 g/L je 0,2-0,8 g/kg mesečno. Interval doziranja nakon postizanja stanja ravnoteže varira od 3 do 4 nedelje.

Najniže nivoe IgG potrebno je meriti i proceniti u odnosu na incidencu infekcije. Da bi se smanjila učestalost javljanja bakterijskih infekcija, može biti potrebno da se doza poveća i da se teži ka postizanju većih najnižih nivoa.

### *Sekundarne imunodeficijencije (definisane u odeljku 4.1)*

Preporučena doza je 0,2 – 0,4 g/kg svake tri do četiri nedelje.

Najniže nivoe IgG potrebno je meriti i proceniti u odnosu na incidencu infekcije. Dozu je potrebno prilagoditi prema potrebi kako bi se postigla optimalna zaštita od infekcija, te kod pacijenata sa perzistentnim infekcijama može biti potrebno povećati dozu, a o smanjenju doze može se razmišljati kada pacijent bude bez infekcije.

### *Primarna imuna trombocitopenija*

Postoje dva alternativna režima doziranja:

- 0,8-1 g/kg prvog dana, ova doza se može ponoviti jedanput u okviru 3 dana
- 0,4 g/kg dnevno tokom dva do pet dana

Terapija se može ponoviti ako se javi relaps.

### *Guillain Barré sindrom*

- 0,4 g/kg dnevno u toku 5 dana (terapija se može ponoviti u slučaju relapsa).

### *Kawasaki bolest*

- 2,0 g/kg treba primenjivati kao pojedinačnu dozu. Pacijenti treba istovremeno da primaju i acetilsalicilnu kiselinu.

### *Hronična inflamatorna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija (CIDP)*

Početna doza: 2g/kg podeljeno tokom 2-5 uzastopnih dana

Doza održavanja: 1g/kg tokom 1-2 uzastopna dana svake 3 nedelje

Efikasnost lečenja treba proceniti nakon svakog ciklusa; ako se terapijski efekat ne primeti nakon 6 meseci, lečenje bi trebalo prekinuti.

Ako je lečenje efikasno, dužinu trajanja lečenja određuje lekar po sopstvenoj proceni, u zavisnosti od odgovora pacijenta na početnu dozu i doze održavanja. Doziranje i razmak između primene može biti potrebno prilagoditi prema individualnom toku bolesti.

#### *Multifokalna motorna neuropatija (MMN)*

Početna doza: 2g/kg podeljeno tokom 2-5 uzastopnih dana.

Doza održavanja: 1 g/kg svake 2 do 4 nedelje ili 2g/kg svakih 4-8 nedelja.

Efikasnost lečenja treba proceniti nakon svakog ciklusa; ako se terapijski efekat ne primeti nakon 6 meseci, lečenje se mora prekinuti.

Ako je lečenje efikasno, dužinu trajanja lečenja određuje lekar prema sopstvenoj proceni, u zavisnosti od odgovora pacijenta na početnu dozu i doze održavanja. Doziranje i razmak između primene može biti potrebno prilagoditi prema individualnom toku bolesti.

Preporuke doziranja sažete su u sledećoj tabeli:

Tabela 1. Preporuke doziranja

Indikacije	Doze	Učestalost infuzije
<b><u>Supstitucionna terapija:</u></b>		
Sindrom primarne imunodeficijencije	početna doza: 0,4-0,8 g/kg doza održavanja: 0,2-0,8 g/kg	svake 3-4 nedelje
Sekundarne imunodeficijencije (definisane u odeljku 4.1.)	0,2-0,4 g/kg	svake 3-4 nedelje
<b><u>Imunomodulacija:</u></b>		
Primarna imuna trombocitopenija	0,8-1 g/kg ili 0,4 g/kg dnevno	prvog dana, moguće je ponoviti dozu jednom u tri dana tokom 2-5 dana
Guillain Barré sindrom	0,4 g/kg dnevno	tokom 5 dana
Kawasaki bolest	2 g/kg	u pojedinačnoj dozi uz istovremenu primenu acetilsalicne kiseline
Hronična inflamatorna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija (CIDP)	Početna doza: 2g/kg Doza održavanja: 1g/kg	u podeljenim dozama tokom 2-5 dana svake 3 nedelje tokom 1-2 dana
Multifokalna motorna neuropatija (MMN)	Početna doza: 2g/kg Doza održavanja: 1g/kg ili	tokom 2-5 uzastopnih dana svake 2-4 nedelje

	2g/kg	svakih 4-8 nedelja tokom 2-5 uzastopnih dana
--	-------	--

#### *Pedijatrijska populacija*

Doziranje kod dece i adolescenata (0-18 godina) nije različito od doziranja kod odraslih, s tim što su doze date po kilogramu telesne mase za određene indikacije i prilagođene kliničkom odgovoru.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nema dokaza o potrebi prilagođavanja doze.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavati dozu, osim ako je to klinički indikovano, videti odeljak 4.4.

#### *Stariji*

Nije potrebno prilagođavati dozu, osim ako je to klinički indikovano, videti odeljak 4.4.

#### Način primene

Intravenska upotreba.

Lek Intratect se primenjuje intravenskom infuzijom uz početnu brzinu, ne veću od 1,4 mL/kg/h u toku 30 minuta. Videti odeljak 4.4. U slučaju pojave neželjenih reakcija potrebno je smanjiti brzinu primene ili prekinuti infuziju. Ako je podnošljivost dobra brzina infuzije se može postepeno povećavati do maksimalno 1,9 mL/kg/h.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu (humane imunoglobuline) ili bilo koji od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1(videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa selektivnom imunodeficijencijom IgA koji su razvili antitela na IgA, jer primena leka koji sadrži IgA može uzrokovati anafilaksu.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### *Sledljivost*

U cilju poboljšanja sledljivosti bioloških lekova, naziv i serijski broj primenjenog leka mora biti jasno zabeležen.

#### *Mere opreza*

Određene komplikacije se često mogu izbeći ukoliko se:

- utvrdi da pacijenti nisu osetljivi na humani normalni imunoglobulin tako što će se prvo početi sa sporim ubrizgavanjem leka (1,4 mL/kg/h što odgovara 0,023 mL/kg/min).
- obezbediti da se pacijenti pažljivo prate u slučaju pojave bilo kojih simptoma tokom infuzije. Naročito pacijenti koji prvi put primaju humani normalni imunoglobulin, pacijenti koji su pre koristili humani normalni imunoglobulin (drugog proizvođača) ili kod onih pacijenata kod kojih je protekao dug period od prethodne infuzije, treba da se prate u bolnici za vreme prve infuzije, kao i za vreme prvog sata posle prve infuzije da bi se detektovali potencijalni neželjeni znaci. Svi ostali pacijenti treba da se prate najmanje 20 minuta posle primene infuzije.

Kod svih pacijenata, primena i.v.(intravenski) Ig zahteva:

- odgovarajuću hidrataciju pre započinjanja infuzije i.v. Ig
- praćenje količine izlučenog urina
- praćenje nivoa kreatinina u serumu
- izbegavanje istovremene upotrebe diuretika Henleove petlje (videti odeljak 4.5)

U slučaju pojave neželjenih reakcija, mora se ili smanjiti brzina primene infuzije ili u potpunosti prekinuti. Zahtevana terapija zavisi od prirode i ozbiljnosti neželjene reakcije.

## Reakcija na infuziju

Određene neželjene reakcije (npr. glavobolja, crvenilo, drhtavica, mialgija, vizing, tahikardija, bol u donjem delu leđa, mučnina i hipotenzija) mogu biti povezane sa brzinom infuzije. Potrebno je pažljivo slediti uputstvo o preporučenoj brzini infuzije navedene u odeljku 4.2. Pacijente je potrebno pažljivo nadgledati i pratiti sve vreme tokom primene infuzije zbog moguće pojave simptoma.

Neželjene reakcije se mogu češće javiti:

- Kod pacijenata koji humani normalni imunoglobulin primaju po prvi put ili, u retkim slučajevima, kada je jedan humani normalni imunoglobulin zamenjen drugim ili kada postoji duži vremenski period od prethodne infuzije
- Kod pacijenata sa nelečenom infekcijom ili postojećim hroničnim zapaljenjem

## Preosetljivost

Reakcije preosetljivosti su retke.

Anafilaksa se može razviti kod pacijenata:

- Koji imaju anti IgA antitela, ali se njihov nivo ne može utvrditi, jer je prenizak
- Koji su dobro podneli prethodno lečenje normalnim humanim imunoglobulinom

U slučaju šoka moraju se primeniti standardni medicinski postupak lečenja.

## Tromboembolizam

Postoje klinički dokazi povezanosti između primene i.v. Ig i tromboembolijskih događaja kao što su infarkt miokarda, cerebrovaskularni događaj (uključujući moždani udar), plućna embolija i tromboza dubokih vena, za šta se pretpostavlja da su povezani sa relativnim povećanjem viskoziteta krvi usled velikog priliva imunoglobulina kod pacijenata sa rizikom. Treba biti oprezan pri propisivanju i primeni i.v. Ig kod pacijenata sa prekomernom telesnom masom i kod pacijenata koji već prethodno imaju faktore rizika za trombotične događaje (starije osobe, hipertenziju, dijabetes mellitus, istoriju vaskularnih bolesti ili trombotične epizode, stečene ili nasleđene tromboembolijske poremećaje, duži period imobilizacije, ozbiljnu hipovolemiju ili bolesti sa povećanim viskozitetom krvi).

Kod pacijenata sa rizikom od tromboembolijskih neželjene reakcije, i.v. Ig treba primenjivati minimalnom brzinom infuzije i u najnižoj primenljivoj dozi.

## Akutno insuficijencija bubrega

Prijavljeni su slučajevi akutne bubrežne insuficijencije kod pacijenata koji su primali i.v. Ig terapiju. Kod većine su identifikovani faktori rizika kao što je ranije postojanje bubrežne insuficijencije, dijabetes mellitus, hipovolemija, prekomerna telesna masa, istovremena primena nefrotoksičnih lekova ili starost iznad 65 godina.

Pre i.v. infuzije imunoglobulina potrebno je proveriti parametre funkcije bubrega, naročito kod pacijenata za koje se smatra da mogu imati povećan rizik za razvoj akutne bubrežne insuficijencije, te njihovo određivanje ponavljati u odgovarajućim vremenskim razmacima. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od nastanka akutne bubrežne insuficijencije, intravenske humane imunoglobuline treba primeniti sa minimalnom brzinom infuzije i u najmanjoj mogućoj dozi.

U slučaju oštećenja bubrega, treba razmotriti prekid i.v. Ig terapije.

Prijave renalne disfunkcije i akutne bubrežne insuficijencije pri primeni raznih i.v. Ig lekova sa supstancama kao što su saharoza, glukoza i maltoza, dovele su do zaključka da je primena saharoze kao stabilizatora u najvećem broju povezana sa ovim neželjenim reakcijama. Kod pacijenata sa rizikom treba razmotriti upotrebu i.v. Ig lekova koji ne sadrže saharozu. Lek Intratect ne sadrži saharozu.

### Sindrom aseptičnog meningitisa (AMS)

Zabeleženo je da se sindrom aseptičnog meningitisa javlja udružen sa terapijom i.v. Ig. Sindrom obično počinje u roku od nekoliko sati do 2 dana nakon i.v. Ig terapije. Analiza cerebrospinalne tečnosti često je pozitivna na pleocitozu i do nekoliko hiljada ćelija po mm<sup>3</sup>, uglavnom iz granulocitne serije i pokazuje povećan nivo proteina i do nekoliko stotina mg/dL.

AMS se može javiti češće pri primeni visokih doza (2g/kg) u i.v. Ig terapiji.

Pacijenti kod kojih su se pojavili takvi znaci i simptomi, moraju se podvrgnuti detaljnom neurološkom pregledu, uključujući analizu cerebrospinalne tečnosti, kako bi se isključili drugi uzroci meningitisa.

Prekid lečenja intravenskim humanim imunoglobulinima rezultirao je remisijom AMS-a nakon nekoliko dana, bez posledica.

### Hemolitična anemija

i.v. Ig lekovi mogu da sadrže antitela na krvne grupe koji mogu da deluju kao hemolizini i indukovati oblaganje eritrocita imunoglobulinima, prouzrokujući pozitivnu direktnu antiglobulinsku reakciju (*Coombs-ov test*) i retko hemolizu. Hemolitična anemija se može razviti posle i.v. Ig terapije usled poboljšane sekvestracije crvenih krvnih zrnaca (RBC). Pacijente koji primaju i.v. Ig treba pratiti kako bi se otkrili klinički znakovi i simptomi hemolize (videti odeljak 4.8).

### Neutropenija/Leukopenija

Prolazno smanjenje broja neutrofila i/ili epizode neutropenije, ponekad teške, zabeležene su nakon lečenja intravenskim humanim imunoglobulinima. Ovo se obično dešava nakon nekoliko sati ili dana nakon primene intravenskog humanog imunoglobulina i spontano prolazi nakon 7 do 14 dana.

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

Kod pacijenata koji su primali intravenske humane imunoglobuline zabeleženi su slučajevi akutnog ne kardiogenog edema pluća (akutno oštećenje pluća uzrokovano transfuzijom -TRALI). TRALI karakteriše teška hipoksija, dispneja, tahipneja, cijanoza, povišena telesna temperatura i hipotenzija. Simptomi se tipično razvijaju tokom ili u roku od 6 sati od primene transfuzije, često u roku od 1-2 sata. Stoga se pacijenti koji su primili intravenske humane imunoglobuline moraju nadgledati i intravenska infuzija humanog imunoglobulina se mora odmah prekinuti u slučaju pojave plućnih neželjenih reakcija. TRALI može biti životno ugrožavajuće stanje koje zahteva hitno lečenje u jedinici intenzivne nege.

### Interferencija sa serološkim ispitivanjima

Posle primene imunoglobulina, privremeno povećanje raznih pasivno prenetih antitela u krvi pacijenata može dovesti do lažno pozitivnih rezultata seroloških testova.

Pasivan prenos antitela na antigene eritrocita, npr. A, B, D može interferirati sa nekim serološkim testovima za antitela crvenih krvnih zrnaca, na primer direktni antiglobulinski test (DAT, direktni *Coombs-ov test*).

### Prenosivi agensi

Standardne mere za sprečavanje infekcija koje su rezultat upotrebe lekova pripremljenih iz humane krvi ili plazme uključuju selekciju donora, ispitivanje prisutnosti specifičnih markera infekcije u pojedinačnim donacijama i sveukupnoj prikupljenoj (engl. *pool*) plazmi, kao i uvođenje efektivnih proizvodnih koraka za inaktivaciju/uklanjanje virusa. I pored toga, kada se koriste lekovi pripremljeni iz humane krvi ili plazme, mogućnost prenosa infektivnih agenasa se ne može u potpunosti isključiti. Ovo se takođe odnosi i na nepoznate ili novonastale viruse i druge patogene.

Preduzete mere se mogu smatrati efektivnim za viruse sa omotačem kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), hepatitis B (HBV) i hepatitis C virus (HCV). Preduzete mere protiv virusa bez omotača, kao što su HAV i parvovirus B19 mogu biti ograničene vrednosti.

Postoji uverljivo kliničko iskustvo o tome da se hepatitis A ili parvovirus B19 ne prenose imunoglobulinima. Pretpostavlja se da prisutna antitela značajno doprinose odbrani od virusa.

Strogo se preporučuje da se pri svakoj primeni leka Intratect, zabeleži ime i broj serije leka, kako bi se održala veza između pacijenta i date serije leka.

#### *Pedijatrijska populacija*

Očekuje se da se ista posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka navedena kod odraslih mogu javiti i u pedijatrijskoj populaciji.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

##### Žive atenuisane virusne vakcine

Primena imunoglobulina može da umani efikasnost živih atenuisanih virusnih vakcina, kao što su vakcine protiv morbila, rubele, zauški i ovčijih boginja, u periodu najmanje 6 nedelja do 3 meseca. Nakon primene ovog leka mora da prođe period od 3 meseca pre vakcinacije živim atenuisanim virusnim vakcinama. U slučaju morbila ovo smanjenje efikasnosti može da potraje do 1 godine. Zbog toga, pacijentima koji primaju vakcinu protiv morbila treba prethodno proveriti status antitela.

##### Diuretici Henleove petlje

Izbegavati istovremenu primenu sa diureticima Henleove petlje.

#### *Pedijatrijska populacija*

Očekuje se da se iste interakcije navedene kod odraslih mogu javiti i u pedijatrijskoj populaciji.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Bezbednost primene ovog leka u trudnoći nije ustanovljena u kontrolisanim kliničkim studijama i zato ga treba davati uz oprez trudnicama i dojiljama. Pokazano je da i.v. Ig lekovi prolaze kroz placentu, povećano tokom trećeg trimestra. Kliničko iskustvo sa imunoglobulinima ukazuje da se ne očekuju štetni efekti na tok trudnoće ili na fetus i novorođenče.

##### Dojenje

Imunoglobulini se izlučuju u majčino mleko. Ne očekuju se štetni efekti na dojenje novorođenčad/odojčad.

##### Plodnost

Klinička iskustva sa imunoglobulinima pokazuju da ne treba očekivati štetne efekte na fertilitet.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Intratect ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijenti koji su osetili neke neželjene reakcije za vreme terapije, treba da sačekaju da se neželjene reakcije povuku pre vožnje ili rada na mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

##### Sažetak bezbednosnog profila

Kod humanih normalnih imunoglobulina primećene su sledeće neželjene reakcije (po opadajućoj učestalosti; videti takođe odeljak 4.4.):

- drhtavica, glavobolja, vrtoglavica, groznica, povraćanje, alergijske reakcije, mučnina, artralgija, hipotenzija i umeren bol u donjem delu leđa
- reverzibilna hemolitička reakcija; posebno kod pacijenata koji imaju krvnu grupu A,B, i (retko) hemolitička anemija koja zahteva transfuziju
- (retko) iznenadni pad krvnog pritiska, i u izolovanim slučajevima, anafilaktički šok, čak i kod pacijenata koji nisu pokazivali preosetljivost pri prethodnoj infuziji
- (retko) prolazne kožne reakcije (uključujući kožni eritemski lupus- učestalost nepoznata)

- (veoma retko) tromboembolijske reakcije kao što su infarkt miokarda, šlog, plućna embolija, duboka venska tromboza
- slučajevi reverzibilnog aseptičnog meningitisa
- slučajevi porasta nivoa serumskog kreatinina i /ili slučajevi akutne bubrežne insuficijencije
- slučajevi akutnog oštećenja funkcije pluća uzrokovanog transfuzijom (TRALI)

Za bezbednost u pogledu prenošenja infektivnih agenasa, videti odeljak 4.4.

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

*Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije iz završenih kliničkih studija:*

Sprovedene su tri kliničke studije sa lekom Intratect (50mg/mL): dve kod pacijenata sa primarnim imuno deficijencijama (PID) i jedna kod pacijenata sa imunom trombocitopeničnom purpurom (ITP). U dve PID studije ukupno 68 pacijenata je bilo lečeno lekom Intratect (50 mg/mL) i evaluirana je bezbednost. Lečenja su trajala 6 i 12 meseci. ITP studija je sprovedena kod 24 pacijenta.

Ovih 92 pacijenta je primilo ukupno 830 infuzija leka Intratect (50 mg/mL); pri čemu je zabeleženo ukupno 51 neželjena reakcija na lek.

Jedno klinička studija je sprovedena sa lekom Intratect 100mg/mL kod pacijenata sa PID. Trideset pacijenata je lečeno lekom Intratect 100 mg/mL u toku 3 do 6 meseci i procenjena je bezbednost. Ovih 30 pacijenata je primilo 165 infuzija leka Intratect 100 mg/mL, od kojih je ukupno 19 infuzija (11,5%) bilo povezano sa neželjenim reakcijama na lek.

Većina ovih neželjenih reakcija bila je blaga do umerena i samoograničavajuća. Tokom ispitivanja nisu zabeležene ozbiljne neželjene reakcije.

Podaci u tabeli datoj u nastavku su prikazani prema klasifikaciji sistema organa (SOC) i predloženim terminima MedDRA.

Učestalost je definisana na sledeći način:

veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ );

retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retko ( $< 1/10000$ ); nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 2.

**Učestalost neželjenih reakcija na lek u kliničkim studijama sa lekom Intratect (50 mg/mL), indikacije PID i ITP (učestalost je računata na osnovu broja primljenih infuzija (n=830) i broja lečenih pacijenata (n=92)).**

MedDRA Klase sistema organa (SOC)	Neželjena reakcija	Učestalost zasnovana na broju primljenih infuzija (n=830)	Učestalost zasnovana na broju lečenih pacijenata (n =92)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	hemoliza (blaga)	povremeno	često
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	često	veoma često
	disgeuzija	povremeno	često
Vaskularni poremećaji	hipertenzija, površni tromboflebitis	povremeno	često
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina, povraćanje, gastrointestinalni bol	povremeno	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	papularni osip	povremeno	često



Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	pireksija	često	često
	drhtavica, osećaj vreline	povremeno	veoma često
Ispitivanja	povišena telesna temperatura, Coombs test (indirektan i direktan) pozitivan	povremeno	često

Učestalost neželjenih reakcija u kliničkom ispitivanju leka Intratect 100mg/mL, indikacija PID (učestalost je izračunata na osnovu broja primenjenih infuzija (n=165) i broja lečenih pacijenata (n=30))

MedDRA Klase sistema organa (SOC)	Neželjena reakcija	Učestalost na osnovu broja primenjenih infuzija (n=165)	Učestalost na osnovu broja lečenih pacijenata (n=30)
Poremećaji imunskog sistema	reakcija povezana sa primenom infuzije	često	često
	preosetljivost	povremeno	često
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	često	često
	poremećaj čula	povremeno	često
Srčani poremećaji	palpitacije	često	često
Vaskularni poremećaji	hiperemija, hipertenzija	povremeno	često
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja, abdominalni bol	povremeno	često
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	bol kože, osip	povremeno	često
	artralgija, bol u leđima, bol u kostima	često	često
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	mijalgija	povremeno	Često
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	nelagodnost	Često	Često
	umor, drhtavica, hipotermija	povremeno	Retko

*Neželjene reakcije na osnovu spontanog prijavljivanja:*

*Učestalost: nije poznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)*

Kardiološki poremećaji: angina pectoris

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene: rigor

Poremećaji imunskog sistema: anafilaktički šok (veoma retko), alergijske reakcije

Ispitivanja: hipotenzija

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

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji: dispnea

Vaskularni poremećaji: šok

Poremećaji krvi i limfnog sistema: leukopenija

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

Prijavljene neželjene reakcije za lek Intratect su u okviru očekivanog profila za humane normalne imunoglobuline.

#### Pedijatrijska populacija

Za učestalost, tip i ozbiljnost neželjenih reakcija kod dece se očekuje da budu iste kao kod odraslih.

## Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **4.9. Predoziranje**

Predoziranje može da dovede do prekomerne tečnosti i hiperviskoziteta, posebno kod pacijenata sa rizikom, uključujući starije pacijente sa srčanim i renalnim oštećenjima (videti odeljak 4.4).

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Imunoserumi i imunoglobulini; imunoglobulini, nespecifični

**ATC šifra:** J06BA02

Humani normalni imunoglobulin sadrži uglavnom imunoglobulin G (IgG) sa širokim spektrom antitela protiv infektivnih agenasa.

Humani normalni imunoglobulin sadrži IgG antitela prisutna u normalnoj populaciji. Obično se priprema iz sveukupno prikupljene („pula”) plazme od ne manje od 1000 donacija. Distribucija potklasa IgG je blisko proporcionalna onoj u nativnoj humanoj plazmi. Odgovarajuće doze ovog leka mogu da povrate abnormalno niske nivoe imunoglobulina G na normalne vrednosti.

Mehanizam dejstva u indikacijama koje nisu supstitucione, nije potpuno razjašnjen, ali uključuje efekte imunomodulacije.

#### *Pedijatrijska populacija*

Očekuje se da se ista farmakodinamska svojstva pri upotrebi leka navedena kod odraslih mogu javiti i u pedijatrijskoj populaciji.

### **5.2. Farmakokinetički podaci**

Humani normalni imunoglobulin je odmah i kompletno biološki rapoloživ u cirkulaciji pacijenta posle intravenske primene. Distribuira se relativno brzo između plazme i ekstravaskularne tečnosti i posle oko 3-5 dana dostiže se ravnoteža između intra- i ekstravaskularnih prostora.

Lek Intratect ima poluvreme eliminacije od oko 27 dana. Ovo poluvreme eliminacije varira od pacijenta do pacijenta, naročito kod primarne imunodeficijencije.

IgG i IgG-kompleksi se razrađuju u ćelijama retikuloendotelnog sistema.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Imunoglobulini su normalni sastojci humanog organizma.

Toksikološke studije kod životinja sa jednom dozom nemaju smisla jer dovode do preopterećenja. Ponavljanje doza radi utvrđivanja toksičnosti kao i embrio-fetalne studije toksičnosti nisu primenljive zbog

indukcije stvaranja antitela i interferencije sa antitelima. Efekti ovog leka na imuni sistem novorođenčadi nisu ispitivani.

Kako klinička iskustva ne ukazuju na kancerogene i mutagene efekte imunoglobulina, eksperimentalne studije, posebno na heterolognim vrstama se ne smatraju neophodnim.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Glicin, voda za injekcije.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima ili medicinskim proizvodima.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja nakon otvaranja videti odeljak 6.3.

Za pakovanje leka zapremine 20 mL i 50 mL čuvati bočicu u originalnoj kutiji radi zaštite od svetlosti.

Za pakovanje leka zapremine 100 mL i 200 mL čuvati bocu u originalnoj kutiji radi zaštite od svetlosti.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je bočica, staklena (staklo tip II) sa čepom (brombutil) i aluminijumskim zatvaračem u kojoj se nalazi 20 mL ili 50 mL rastvora za infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lek.

Unutrašnje pakovanje je boca, staklena (staklo tip II) sa čepom (brombutil) i aluminijumskim zatvaračem u kojoj se nalazi 100 mL ili 200 mL rastvora za infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna boca i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Lek treba da dostigne sobnu temperaturu ili temperaturu tela pre upotrebe.

Rastvor treba da bude bistar ili blago opalescentan, bezbojan ili bledožute boje.

Rastvori koji su zamućeni i imaju talog ne treba koristiti.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

MEDIS PHARMA D.O.O BEOGRAD, Milutina Milankovića 11b, Beograd-Novi Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole:

Intratect, rastvor za infuziju, 1 x 20 mL: 515-01-01310-19-001

Intratect, rastvor za infuziju, 1 x 50 mL: 515-01-01311-19-001  
Intratect, rastvor za infuziju, 1 x 100 mL: 515-01-01313-19-001  
Intratect, rastvor za infuziju, 1 x 200 mL: 515-01-01315-19-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole:

Intratect, rastvor za infuziju, 1 x 20 mL: 30.05.2012.  
Intratect, rastvor za infuziju, 1 x 50 mL: 01.06.2009.  
Intratect, rastvor za infuziju, 1 x 100 mL: 01.06.2009.  
Intratect, rastvor za infuziju, 1 x 200 mL: 01.06.2009.

Datum obnove dozvole:

Intratect, rastvor za infuziju, 1 x 20 mL: 12.02.2020.  
Intratect, rastvor za infuziju, 1 x 50 mL: 12.02.2020.  
Intratect, rastvor za infuziju, 1 x 100 mL: 12.02.2020.  
Intratect, rastvor za infuziju, 1 x 200 mL: 12.02.2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Februar, 2020.