

VI.2 Komponenter till en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Översikt över sjukdomsepidemiologi

Intratect 50 g/l och Intratect 100 g/l är lösningar för intravenös infusion (infusion in i en ven) för att återställa och stödja immunförsvarets funktion.

Beredningar av Intratect används i alla åldersgrupper. Patienter som får Intratect är ofta svårt sjuka, ligger inlagda på intensivvårdsavdelning och löper genom underliggande sjukdomar (kliniska tillstånd efter operationer, olyckor, brännskador osv.) ökad risk att till och med avlida.

VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnytta

Båda styrkorna av Intratect studerades hos 122 patienter inför registrering. Ytterligare en studie för indikationen kroniskt smärtsyndrom utfördes på 39 patienter.

Intratect innehåller antikroppar som ersätter de antikroppar en patient med nedsatt immunförsvaret saknar.

I kliniska studier har följande aspekter undersökts: immunglobulinernas terapeutiska effekt, produktens säkerhet och tolerabilitet, inverkan på laboratorieparametrar samt blodkoncentrationen av de givna immunglobulinerna hos relevanta patientpopulationer av barn, ungdomar och vuxna.

Omedelbart efter infusion finns immunglobulinerna (IVIgs) tillgängliga i kroppsvätskan och neutraliserar patogener. Komponenterna i båda styrkorna av Intratect kunde moderera faktorer i immunförsvaret. Detta är mycket värdefullt för kroniskt sjuka patienter.

För det mesta används IVIg i kombination med andra behandlingar så att de gemensamt kan verka mot infektioner. Man känner inte till några skadliga interaktioner med andra behandlingar.

VI.2.3 Okända faktorer relaterade till behandlingsnytta

Inga kända aspekter.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsproblem

Tabell 30: Sammanfattning av säkerhetsproblem – viktiga identifierade risker

Risk	Vad som är känt	Möjlighet att förebygga
Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktisk chock mot immunglobulin eller innehållsämnen i produkten(1)	<p>Men de flesta överkänslighetsreaktionerna är lindriga.</p> <p>Intratect 50g/l och Intratect 100g/l ska inte användas om patienten är allergisk (överkänslig) mot immunglobulinberedningar. eller mot några andra av innehållsämnen i Intratect 50g/l och Intratect 100g/l.</p> <p>Mycket sällan kan allvarliga reaktioner som chock tillstå.</p>	<p>Ja, genom att monitorera för tidiga symtom vid infusion: Lindriga (icke IgE-medierade/ anafylaktoida) reaktioner går normalt snabbt över när infusionshastigheten sänks eller infusionen avbryts. Vid misstanke om reaktioner av allergi- eller anafylaktisk typ ska infusionen omedelbart avbrytas och lämplig behandling sättas in.</p>
	<p>Anafylaktisk chock är en allvarlig, möjligen livshotande läkemedelsbiverkning som utvecklas snabbt efter (påbörjad) infusion. Om lämplig förebyggande medicin finns tillgänglig är prognosen generellt sett god (Marx m.fl. 2010). Anafylaktisk chock kan anses vara en allvarlig läkemedelsbiverkning med snabbt förlopp orsakat av frisättning av mediatorer från vissa sorters blodceller och utlöst av immunologiska mekanismer.</p>	<p>Patienter bör screenas för IgA-brist innan IVIg-behandlingen påbörjas, eftersom IVIGs i allmänhet inte är indikerade för dessa patienter.</p>

Risk	Vad som är känt	Möjlighet att förebygga
Aseptisk meningit (2)	<p>Aseptisk meningit är en sällsynt och allvarlig läkemedelsbiverkning som kliniskt framträder med symtom som huvudvärk, illamående, kräkningar, feber och nackstelhet. Pleocytos och förhöjda proteinnivåer i cerebrospinalvätska kan ses hos majoriteten av patienterna. Återhämningstiden är ungefär fem dagar. (Knezevic-Maramica m.fl. 2003, Hamrock DJ 2006).</p> <p>Aseptisk meningit är oftast en läkemedelsbiverkning med måttlig effekt. Symtom orsakade av inflammation av hjärnhinnorna börjar oftast inom 6–48 timmar efter det att infusionen har administrerats.</p>	<p>En sänkt infusionshastighet och premedicinering med acetaminofen eller antihistaminer kan minska risken hos migrändrabbade. Förbehandling med steroider har inte visats ha någon effekt (Caress JB m.fl. 2010).</p>
Hemolytisk anemi (3)	<p>Reversibla hemolytiska reaktioner har observerats i samband med IVIg-behandling, särskilt hos patienter med blodgrupp A, B eller AB. Hemolytisk anemi som kräver transfusion är en ovanlig och allvarlig läkemedelsbiverkning. Hemolytisk anemi och hemolytiska reaktioner är vanligen lindriga till måttliga läkemedelsbiverkningar. Symtom på hemolytiska reaktioner utvecklas inom några dagar.</p>	<p>Det är svårt att förutsäga uppkomsten av hemolytiska reaktioner, förknippade med IVIg-infusion. Korstestning före infusion har rekommenderats. En annan föreslagen strategi är att utarbeta riktlinjer för att förebygga hemolys, utifrån en algoritm som omfattar både antikroppstiter och IVIg-dos. (Daw m.fl. 2008).</p>

Risk	Vad som är känt	Möjlighet att förebygga
Akut njursvikt (4)	<p>Akut njursvikt är en ovanlig och allvarlig läkemedelsbiverkning som är reversibel vid tidig diagnos och med lämplig behandling (dialys).</p> <p>IVlg som innehåller sackaros som stabiliseringsmedel och som orsakade en sorts sackarosnefropati, bekräftad genom njurbiopsi, befanns vara den främsta orsaken till läkemedelsbiverkningens uppkomst. Detta klargjordes efter att FDA hade utvärderat en fallserie av njursvikt i slutet av 1990-talet. Intratect 50 g/l och Intratect 100 g/l innehåller inte sackaros som stabiliseringsmedel. Till patienter som bedöms löpa ökad risk att utveckla njursvikt av IVlg-behandling hör dem med existerande njursvikt, diabetes mellitus, inadekvat hydrering, ålder > 65 år, paraproteinemi och som tar andra nefrotoxiska läkemedel (Pierce m.fl. 2003, (Knezevic-Maramica m.fl. 2003, Hamrock DJ 2006).</p>	<p>Patienten ska vara i god vätskebalans inför IVlg-infusionen. Vidare bör inte den rekommenderade dosen av IVlg överskridas och den rekommenderade infusionshastigheten bör följas strikt (Hamrock DJ 2006).</p> <p>Enligt FDA Medical Bulletin från 2003, bör patienter med förhöjd risk för njursvikt ges IVlg-produkterna i lägsta möjliga koncentration och infusionshastighet som är praktiskt görbar (Pierce m.fl. 2003).</p>
Tromboemboliska händelser(5)	<p>Mycket sällsynt rapporterades tromboemboliska händelser, inklusive hjärtinfarkt, stroke, lungemboli och djup ventrombos.</p> <p>Dessa allvarliga läkemedelsbiverkningar är reversibla vid tidig diagnos och med lämplig behandling, men kan i enstaka fall få dödligt utfall.</p> <p>Dessa läkemedelsbiverkningar är måttliga till allvarliga och kan uppstå inom några timmar eller dagar.</p> <p>Stroke uppstod oftast inom 24 timmar efter att en infusion slutförts (Hamrock DJ 2006).</p>	<p>Patientens hydreringsstatus kontrolleras före IVlg-infusionen. Dessutom ska den rekommenderade IVlg-dosen inte överskridas och den rekommenderade infusionshastigheten följas strikt (Hamrock DJ 2006).</p>

Tabell 31: Sammanfattning av säkerhetsproblem – viktiga möjliga risker

Risk	Vad som är känt (Inklusive skäl till varför det anses vara en möjlig risk)
Överföring av infektiösa agens (1)	När man tillverkar mediciner av blod eller plasma från människor ingår vissa åtgärder för att förhindra att infektioner överförs till patienter. Bland annat noggrant urval av blod- och plasmagivare, för att säkerställa att de som riskerar att ha en infektion utesluts, och genom att testa varje donation och poolad plasma för tecken på virus/infektioner. Tillverkare av dessa produkter lägger också in steg i processandet av blodet eller plasman som kan inaktivera eller avlägsna virus. Trots dessa åtgärder kan möjligheten att en infektion överförs inte helt uteslutas när mediciner som tillverkats av humant blod eller plasma administreras. Det gäller även alla okända eller uppkomna virustyper eller andra sorters infektioner. Det finns inga rapporter om virusinfektioner med Intratect som tillverkats enligt den europeiska farmakopéns specifikationer, genom etablerade processer.
Interferens med levande attenuerat virusvaccin (2)	Intratect innehåller antikroppar av typen IgG. Överföringen av antikropparna är en slags passiv immunisering.
Interferens med serologisk testning (3)	Efter injektion av immunglobulin kan den övergående ökningen av olika passivt överförda antikroppar i patientens blod ge upphov till missledande positiva testsvar vid serologisk testning. Dessa interferenser kan anses icke-allvarliga och går över spontant.
Hög infusionshastighet (4)	Högre infusionshastigheter av IVIGs kan öka frekvensen av kända överkänslighetsreaktioner (se <i>Identifierade risker (1)</i> avsnitt 1.5.2.1) hos mottagliga patienter. Dessa ospecifika överkänslighetsreaktioner är oftast inte allvarliga och går över spontant när infusionshastigheten sänks eller infusionen avbryts. Ospecifika överkänslighetsreaktioner orsakade av höga infusionshastigheter är vanligen lindriga till måttliga.

Tabell 32: Sammanfattning av säkerhetsproblem – saknad information

Risk	Vad som är känt
Begränsad exponering av BT 090 för den pediatrika populationen i studie 981	Endast ett fåtal fall för Intratect 100 g/l erhöles. Läkemedlets säkerhetsprofil hos barn och ungdomar anses likna den hos vuxna.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder per säkerhetsproblem

Alla läkemedel har en produktresumé som ger läkare, farmaceuter och annan sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet ska användas, riskerna och rekommendationer för att minimera dem. En förkortad version av produktresumén på lekmannaspråk finns i form av bipacksedeln. Åtgärderna i dessa dokument är kända som rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumé och bipacksedel för Intratect 50g/l och Intratect 100g/l finns på Paul-Ehrlich-Institutets EPAR-sida (European public assessment report).

För följande säkerhetsproblem används endast rutinmässiga riskminimeringsåtgärder:

Viktig identifierad risk (1): Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktisk chock mot immunglobulin eller innehållsämnen i produkten

Viktig identifierad risk (2): Aseptisk meningit

Viktig identifierad risk (3): Hemolytisk anemi

Viktig identifierad risk (4): Akut njursvikt

Viktig identifierad risk (5): Tromboemboliska händelser

Viktig möjlig risk (1): Överföring av infektiösa agens

Viktig möjlig risk (2): Interferens av IVIg med levande attenuerat virusvaccin

Viktig möjlig risk (3): Interferens med serologisk testning, laboratorietestinterferens

Viktig möjlig risk (4): Hög infusionshastighet, felaktig läkemedelsadministreringshastighet

Detta läkemedel har inga ytterligare riskminimeringsåtgärder.

Säkerhetsproblem i lekmannatermer (medicinska villkor)

Patienten ska samråda med sin läkare:

– om patienten inte har fått denna medicin tidigare eller om det har gått en längre tid sedan patienten senast fick den (t.ex. flera veckor). Patienten kommer att behöva övervakas noga medan infusionen pågår och under en timme efter att infusionen har avslutats.

– om patienten har fått Intratect nyligen behöver patienten övervakas medan infusionen pågår och under minst 20 minuter efter infusionen.

– om patienten har reagerat på andra antikroppar (i sällsynta fall kan patienten löpa risk att få allergiska reaktioner), har eller har haft en njursjukdom eller har fått mediciner som kan skada njurarna (om njurfunktionen försämras, kan läkaren behöva avsluta behandlingen med Intratect)

Läkaren kommer att ta särskilda hänsyn om patienten är överviktig, äldre, har diabetes, högt blodtryck eller låg blodvolym (hypovolemi). Likaså kommer läkaren att vara extra noggrann om patientens blod är tjockare än normalt (hög viskositet i blodet), om patienten har varit sängliggande eller inte rört sig under en tid (immobiliserad) eller om patienten har problem med sina blodkärl (kärlsjukdomar) eller andra risker för blodproppar (trombotiska händelser).

Patienten kommer att övervakas noga medan Intratect infunderas för att säkerställa att patienten inte utvecklar några reaktioner. Patientens läkare kommer att säkerställa att Intratect infunderas med en lämplig hastighet.

Patienten ska genast meddela läkaren om patienten noterar något av följande tecken på en reaktion: t.ex. plötsligt väsande andning, svårigheter att andas, hög puls, svullna ögonlock, ansikte, läppar, hals eller tunga, utslag eller klåda (särskilt sådan som påverkar hela kroppen) under infusionen av Intratect. Infusionshastigheten kan sänkas, alternativt kan infusionen avbrytas helt.

Viktiga identifierade risker är:

- (1) Icke-allergiska samt allergiska överkänslighetsreaktioner med eventuella relaterade symtom som huvudvärk, frossbrytningar, yrsel, feber, kräkningar, illamående, övergående hudreaktioner, ledsmärta, ryggvärk och lågt blodtryck OCH anafylaktisk chock – en allvarlig allergisk reaktion som uppträder snabbt och kan leda till döden.
- (2) Aseptisk meningit – en sjukdom som karaktäriseras av serös inflammation i hjärnhinnorna
- (3) Hemolytisk anemi – en felaktig nedbrytning av röda blodkroppar, antingen i blodkärlen eller på andra ställen i kroppen.
- (4) Akut njursvikt – akut njurinsufficiens
- (5) Sjukdomar med grav minskning av blodplättar, inklusive hjärtinfarkt, stroke, lungemboli och djup ventrombos

Viktiga möjliga risker är:

- (1) Överföring av infektiösa agens, t.ex. virus
- (2) Interaktion med anti-virusvacciner på grund av passiv överföring av antikroppar
- (3) Interferens med serologisk testning – vilket ger felaktiga testresultat och att infektiös sjukdom förbises.
- (4) Hög infusionshastighet (felaktig hastighet för läkemedelsadministrering, för hög administreringshastighet)

Riskminimeringsåtgärd(er)
Mål och tankegång
Riskminimeringsåtgärderna är rutinmässiga åtgärder för läkemedelssäkerhet, inklusive tillhandahållande av patientinformation.
<ul style="list-style-type: none">- Lyssna på din läkares instruktioner- Läs patientinformationen- Vid eventuella misstankar, kontakta din läkare

VI.2.6 Planerad utvecklingsplan för tiden efter godkännande

Ej tillämpligt.

Studier som utgör villkor för marknadsföringsgodkännandet

Ej tillämpligt.

VI.2.7 Sammanfattning av ändringar av riskhanteringsplanen över tid

Tabell 33: Större ändringar av riskhanteringsplanen över tid

Version	Datum	Säkerhetsproblem	Kommentar
Version 01	2008-09-19		Första versionen av riskhanteringsplanen
Version 02	2010-10-29	Inga tillkomna säkerhetsproblem	
Version 03	2012-03-09	Inga tillkomna säkerhetsproblem	Anpassad till aktuell mall för riskhanteringsplan
Version 04	2012-10-23	Inga tillkomna säkerhetsproblem	Anpassad till aktuell mall för riskhanteringsplan
Version 05	2015-12-22	Inga tillkomna säkerhetsproblem	Anpassad till aktuell EU-mall för riskhanteringsplan

VI.2.8 Helhetsbedömning av nytta–risker

Sedan marknadsföringsgodkännandet gavs 2004 har inga ytterligare indikationer för behandling med Intratec 50 g/l registrerats. Intratec 50 g/l och 100 g/l är godkända för ersättningsterapi vid primära immunbristtillstånd, hypogammaglobulinemi hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi eller multipelt myelom, efter hematopoetisk stamcellstransplantation samt för immunterapi vid primär immunmedierad trombocytopeni, Guillain-Barrés syndrom och Kawasakis sjukdom.

Ungefär 783 561 separata definierade dygnsdoser (infusioner) av Intratec 50 g/l och 37 023 separata definierade dygnsdoser av Intratec 100 g/l visar den goda tolerabiliteten och effekten vid antikroppsbrister och autoimmuna sjukdomar. IVIg kan användas som monoterapi (primär och sekundär antikroppsbrist, Guillain-Barrés syndrom, immunmedierad trombocytopeni) eller i kombination med andra läkemedel (Kawasakis sjukdom, terapirefraktära autoimmuna sjukdomar). Skadliga interaktioner med andra terapier är inte kända.

Sammantaget kan det konstateras att nytta–riskprofilen för Intratec 50 g/l och 100 g/l i den godkända och presenterade indikationen för immunersättningsterapi och vid autoimmun störningar förblir fördelaktig.