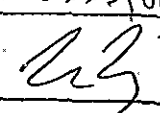


Immunovenin-intact – 5% IgG

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-15113/06.12.08	
Др. № 19/29.11.2006 ИМУОВЕНИН-В	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

ИМУОВЕНИН-ИНТАКТ 5% IgG 5 ml

IMMUNOVENIN-INTACT 5% IgG 5 ml

2. Количествен и качествен състав

Човешки нормален имуноглобулин за венозно приложение. Продуктът съдържа всички IgG субкласове, чието разпределение съответства на това в нативната човешка плазма. Съдържа човешки имуноглобулини 50 g/l, от които най-малко 98% са имуноглобулин IgG. Съдържа следи от IgA.

Помощни вещества вж. 6.1.

3. Лекарствена форма – Разтвор за инжектиране

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични индикации

Заместителна терапия при:

Първични имунодефицитни синдроми като:

- вродена агамаглобулинемия и хипоагамаглобулинемия



- различни общи имунодефицитни състояния
- тежки комбинирани имунодефицитни състояния
- Wiskott Aldrich синдром

Миелома или хронична лимфоцитна левкемия с тежка вторична хипогамаглобулинемия и повтарящи се инфекции

При деца с вроден СПИН с повтарящи се инфекции

Имуномодулация

Идиопатична тромбоцитопенична пурпура (ITP) при възрастни или деца с висок риск от кръвоизливи или преди хирургична намеса за корекция на броя на тромбоцитите.

Синдром на Guillain Barre

Болест на Kawasaki

Алогенна костномозъчна трансплантация.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата и дозирацията режим зависят от индикацията.

При заместителната терапия дозата се определя индивидуално за всеки пациент в зависимост от фармакокинетичния и клиничния отговор.

Следващите дозировки са дадени като насочващи.



Заместителна терапия при първични имунодефицитни синдроми:

Дозирацият режим следва да осигури минимално ниво от IgG (измерено преди следващата инфузия) от поне 4-6 g/l. Необходими са от три до шест месеца след началото на терапията за постигане на постоянно ниво. Препоръчителната начална доза е 0,4-0,8 g/kg тегло последвана от 0,2 g/kg тегло всеки три седмици.

Препоръчваната доза за достигане на минимално ниво от 6 g/l е от порядъка на 0,2 - 0,8 g/kg тегло месечно. Интервалът на дозиране за постигане на постоянно ниво на IgG варира от 2 до 4 седмици.

Минималното ниво на имуноглобулините трябва да се измерва редовно за да се уточни дозирация режим.

Заместителна терапия при миелома или хронична лимфоцитна левкемия с тежка вторична хипогамаглобулинемия и повтарящи се инфекции, заместителна терапия при деца със СПИН и повтарящи се инфекции.

Препоръчителната доза е 0,2 -0,4 g/kg тегло на всеки три - четири седмици.

Идиопатична тромбоцитопенична пурпура

За терапия на острите случаи се прилага доза от 0,8-1 g/kg тегло първия ден, повторена още един път в рамките на 3 дни, ако е необходимо или 0,4 g/kg тегло дневно за два или пет дни. Терапията може да се повтори, ако има рецидив.



Синдром на Guillain Barre

0,4 g/kg т. тегло дневно за 3 до 7 дни.

Опитът при деца е ограничен.

Болест на Kawasaki

1,6 - 2,0 g/kg тегло се прилагат като разделени дози за два до пет дни или 2 g/kg тегло като единична доза. Пациентите трябва да получават успоредно и терапия с ацетилсалицилова киселина.

Алогенна костномозъчна трансплантация

Лечението с човешки нормален имуноглобулин може да се използва като част от поддържащия режим и след трансплантацията.

За лечение на инфекциите и профилактика на отхвърляне на трансплантата дозировката трябва да бъде индивидуализирана.

Началната препоръчвана доза е от 0,5 g/kg тегло седмично, започвайки седем дни преди трансплантацията до три месеца след трансплантацията.

В случай на персистиращ недостиг на антителна продукция се препоръчва доза от 0,5g/kg тегло месечно докато нивото на антителата се възстанови до нормалното.

Препоръчаните дози са сумирани в следващата таблица:



Индикация	Доза	Честота на инжектиране
Заместителна терапия при първични имунодефицитни състояния	-начална доза: 0,4-0,8 g/kg тегло -последвана от: 0,2-0,8 g/kg тегло	Всеки 2-4 седмици до постигане на ниво на IgG от поне 4-6 g/l
Заместителна терапия при вторични имунодефицитни състояния	0,2-0,4 g/kg тегло	Всеки 3-4 седмици до постигане на ниво на IgG от поне 4-6g/l
Деца със СПИН	0,2-0,4 g/kg тегло	Всеки 3-4 седмици
Имуномодулация: Идиопатична тромбоцитопенична пурпура	0,8-1 g/kg тегло или 0,4 g/kg тегло дневно	През 1-ви ден, може да се повтори един път в следващите 3 дни За 2 -5 дни
Синдром на Guillain Barre Болест на Kawasaki	0,4 g/kg тегло дневно 1,6-2 g/kg тегло или 2 g/kg тегло	За 3-7 дни Няколко дози за 2-5 дни в комбинация с ацетилсалицилова киселина Като една доза в комбинация с ацетилсалицилова киселина
Алогенна костномозъчна трансплантация -лечение на инфекции и профилактика на отхвърляне на трансплантанта -персистиращ недостиг на продукция на антитела	0,5 g/kg тегло 0,5 g/kg тегло	Всяка седмица от 7 дни преди до 3 месеца след трансплантацията Всеки месец до възстановяване на нормалното ниво на антитела



Начин на приложение

Имуновенин – интакт - 5% IgG се прилага венозно като първите 30 минути скоростта на въвеждането е 1 ml /min (20 капки / min). Ако поносимостта е добра, скоростта на въвеждане може да се увеличи на 2 ml/min (40 капки / min).

В педиатричната практика се препоръчва скоростта на инфузия да се определя по следния начин:

0,01 –0,02 ml/kg тегло/min за 30 минути, ако не се прояви непоносимост, скоростта на вливане може да се увеличи до 0,08 ml/kg тегло/min.

4.3. Противопоказания

Свързчувствителност към някои компоненти.

Непоносимост към хомоложни имуноглобулини, особено в редките случаи на IgA дефицит, когато пациентът има антитела срещу IgA.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.

Някои тежки нежелани лекарствени реакции могат да се свържат със скоростта на въвеждане. Препоръчаната скорост на въвеждане, дадена в ”Дозировка и начин на приложение“ трябва внимателно да се спазва, тъй като някои нежелани реакции имат склонност да се усилят поради скоростта на инфузията. За това пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани през цялото ѝ време.



Някои странични реакции могат да се наблюдават по-често

- в случаи на висока скорост на инфузия
- при пациенти с хипо- и агамаглобулинемия с или без IgA недостатъчност
- при пациенти, на които за пръв път се прилагат имуноглобулинови препарати или в редките случаи, когато приложението на продукта е спряно или когато има голям интервал от предната инфузия.

Истински реакции на свръхчувствителност са редки. Те могат да се наблюдават в много редките случаи на IgA недостатъчност с анти-IgA антитела.

Рядко човешки нормален имуноглобулин може да предизвика понижаване на кръвното налягане с анафилактична реакция дори и при пациенти, които са понасяли добре предишни приложения на човешки нормален имуноглобулин.

Възможни усложнения могат да бъдат избегнати ако:

- продуктът се влива първоначално бавно (1 ml/min) пациентите няма да са чувствителни към човешки нормален имуноглобулин
- пациентите се наблюдават внимателно през целия период на инфузията за всякакви симптоми. В частност при пациенти, които за пръв път са получили човешки нормален имуноглобулин, на които е спрян един и приложен друг алтернативен IVIg продукт или при които е имало дълго прекъсване между предишно и последващо вливане трябва да се наблюдават през цялото време на първата инфузия и през първия час след първата инфузия с оглед отчитане



на възможни прояви на странични реакции. Всички останали пациенти, подложени на инфузионна терапия с имуноглобулинови препарати се наблюдават поне 20 минути след приложението.

Има клинични доказателства за асоциация с IVIg приложение и тромбоемболични инциденти като инфаркт на миокарда, мозъчен инсулт, белодробна емболия и тромбоза на дълбоките вени, за които се смята, че могат да бъдат свързани с относителното покачване на кръвния вискозитет чрез вливане на високи дози имуноглобулин при рискови пациенти. С внимание трябва да се подхожда при предписване и приложение на IVIg в случаи на пациенти с наднормено тегло и пациенти с предварително съществуващи фактори за тромботични инциденти (като напреднала възраст, хипертония, захарен диабет и анамнеза за съдова болест или тромботични епизоди, пациенти с вродени или придобити тромботични заболявания, пациенти с пролонгирани периоди на имобилизация, трайно хиповолемични пациенти и пациенти със заболявания, които повишават кръвния вискозитет).

Описани са случаи на бъбречна недостатъчност при пациенти получаващи IVIg лечение. В повечето от тях са били идентифицирани рискови фактори като съществуваща предишна бъбречна недостатъчност, захарен диабет, хиповолемия, наднормено тегло, едновременно приложение на нефротоксични медикаменти или възраст над 65 години.



В случай на бъбречна недостатъчност трябва да се обсъди спирането на IVIg.

Някои случаи на бъбречни увреждания и остра бъбречна недостатъчност се свързват с имуноглобулинови препарати, съдържащи като стабилизатор захароза. Въпреки че Имуновенин-интакт 5% IgG съдържа манитол като стабилизатор, прилагането му при рискови пациенти трябва да се обмисли.

При пациенти в риск за остра бъбречна недостатъчност или тромбоемболични странични реакции венозните имуноглобулинови продукти трябва да се прилагат при минимално ниски скорост на вливане и обичайна доза.

При всички пациенти прилагането на венозни имуноглобулини изисква:

- адекватна хидратация преди започване на инфузията с IVIg
- проследяване на диурезата
- проследяване на серумния креатинин
- избягване на едновременното приложение с бримкови диуретици

В случай на нежелани реакции скоростта на вливането трябва да се намали или процедурата да се спре. Препоръчва се терапия в зависимост от естеството и тежестта на страничните реакции. Ако



тежестта на реакциите персистира след прекъсване на инфузията, се препоръчва подходяща терапия.

В случаи на шок се прилагат стандартните препоръки за лечение на шок.

Когато се прилагат лекарствени продукти, изготвени от човешка кръв или плазма не може да бъде изключено изцяло предаването на трансмисивни инфекции. Това се отнася също за патогени с неизвестна до сега природа.

Рискът от пренос на инфекциозни агенти е намален чрез:

- подбор на дарителите чрез медицинско интервю и скрининг на индивидуалните дарявания и плазмени пулове за HBsAg и антитела срещу HIV и HCV
- изследване на плазмените пулове за HCV геномен материал
- инактивиращи/отстраняващи процедури, включени в производствения процес, валидиран чрез моделен вирус. Тези процедури се отнасят за вируса на HCV (вирус с обвивка)

Въпреки, че използваните инактивиращи/отстраняващи процедури са с ограничени възможности за използването им срещу вируси без обвивка, съдържанието на антитела срещу хепатит А има важен принос за вирусната безопасност.

Препоръчва се името и партидният номер на Имуновенин-интакт 5% IgG да бъдат записвани при всяко приложение на продукта.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия



Живи атенюирани вирусни ваксини

Приложението на имуноглобулини може да намали за период от 6 седмици до 3 месеца ефекта на живи атенюирани ваксини като морбилна, рубеолна, паротитна и варицелна ваксини. След прилагането на този продукт е необходимо да има интервал от 3 месеца преди имунизация с живи атенюирани ваксини. Ако е необходимо приложение на морбилна ваксина този срок може да продължи до 1 година. По тази причина трябва да се проверява антителния статус на пациенти, получаващи морбилна ваксина.

Влияние върху серологични изследвания

След инжектиране на имуноглобулини временното увеличение на различни пасивно преминали антитела в кръвта на пациента може да доведе до погрешни положителни резултати в серологични тестове.

Пасивно предаване на антитела към еритроцитни антигени, напр. А, В, D може да взаимодейства с някои серологични тестове за еритроцитни ало-антитела (напр. теста на Coombs), ретикулоцитно броене и хаптоглобин.

4.6. Бременност и кърмене

Безопасността на този лекарствен продукт за употреба при бременност не е установена в контролирани клинични проучвания и за това се прилага само ако е показан при бременни и кърмачки.

Продължителният клиничен опит с имуноглобулини показва, че не се



очакват неблагоприятни ефекти върху протичането на бременността и/или върху развитието на плода и новороденото. Имуноглобулините се екскретират с майчината кърма и могат да способстват пренасянето на защитни антитела у новороденото.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни, че имуноглобулините могат да увредят способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Странични реакции като студени тръпки, главоболие, повишаване на температурата, повръщане, алергични реакции, гадене, артралгия, ниско кръвно налягане и слаби болки в гърба могат да се наблюдават рядко.

Рядко имуноглобулините могат да са причина за рязко понижаване на кръвното налягане и в изолирани случаи за анафилактичен шок, дори когато пациентът не е показвал свръхчувствителност при предишни приложения.

Случаи на обратими асептични менингити, изолирани случаи на обратима хемолитична анемия/хемолиза и преминаващи кожни реакции се наблюдават много рядко при приложението на човешки нормален имуноглобулин.



Наблюдавани са случаи на повишаване на нивото на серумния креатинин и/или остра бъбречна недостатъчност.

Много рядко: Тромбоемболични реакции като миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, белодробна емболия и тромбоза на дълбоките вени.

Информация за вирусна безопасност вж. 4.4.

4.9. Предозиране

Предозирането може да доведе до претоварване на кръвообръщението и увеличаване на вискозитета на кръвния ток, особено при възрастни и пациенти с бъбречна недостатъчност.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имунни серуми и имуноглобулини, човешки нормален, за вътресъдово приложение, АТС код - J06B A02
Имуновенин - интакт - 5% IgG съдържа антителата, намиращи се в нормалната популация. Продуктът се получава от сборна плазма от не по-малко 1000 дарители. Разпределението на субкласовете на IgG съответства на това в нативната човешка плазма. Подходящи дози от препарата могат да възстановят абнормно ниските стойности на имуноглобулин G до нормалните им нива. Механизмът на действие



при показания освен тези при заместителна терапия не е достатъчно изяснен, но включва имуномодулаторни ефекти.

5.2. Фармакокинетични свойства.

Имуновенин - интакт - 5% IgG бързо и без загуби навлиза в циркулацията на пациента след интравенозната инфузия. Той се разпределя относително бързо между плазмата и екстраваскуларната течност след приблизително 3 - 5 дни и се постига равновесие между интра- и екстраваскуларните пространства.

При производството на Имуновенин-Интакт 5% IgG имуноглобулиновата молекула остава непроменена в нативна форма, запазен F_c фрагмент и ефекторни функции. Имуновенин - интакт – 5% IgG има нормален полуживот от 21 дни. Стойностите му могат да варират при отделни пациенти, особено при такива с първична имунна недостатъчност.

IgG и IgG комплексите се разрушават в клетките на ретикулоендотелната система.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Вирусна безопасност

Плазмата е получена от здрави кръводарители, предварително подложени на медицински преглед. При лабораторните изследвания на дарената кръв или плазма не се установяват маркери на инфекции, предавани чрез трансфузия на кръвни продукти / анти HIV_{1,2} –



антитела, анти HCV – антитела, HBsAg и сифилис /, плазмените пулове се изпитват за отсъствие на анти HIV_{1,2} антитела, анти HCV антитела и HBsAg и в производствения процес на Имуновенин – интакт - 5% IgG е включен валидиран етап, допринасящ за вирусното инактивиране – Имуновенин-интакт 5% IgG в краен разтвор престоява най-малко 28 дни при температура +37°C.

Токсикологични свойства

Имуноглобулините са нормална съставна част в човешкото тяло. Единично – дозовият тест не отчита резултати, а високите дози водят до претоварване на кръвообръщението. Повторното приложение при изследвания за остра токсичност и ембрио-фетотоксичност са неосъществими, тъй като водят до индуциране на антитялов отговор. Действието на препарата върху имунната система при новородени не е изследвано. Тъй като клиничният опит не дава данни за туморогенни или мутагенни ефекти на имуноглобулините, експерименталните изследвания, особено при хетерогенни видове, не се считат за необходими.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

1 ml разтвор от Имуновенин – интакт 5% IgG съдържа:

Човешки серумен албумин	10 mg
Манитол	20 mg
Натриев хлорид	9 mg



Вода за инжекции до 1 ml

6.2. Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени средства.

При необходимост Имуновенин-интакт 5% IgG може да се разрежда с изотонични соли и глюкозни разтвори (0,9% разтвор на NaCl, 5% р-р на Глюкоза).

6.3. Срок на годност

Имуновенин - интакт -5% IgG има срок на годност 2 години.

6.4. Специални условия за съхранение

Температурен режим на съхранение от + 2°C до + 8°C.

Да не се замразява. Да се пази от светлина.

Продуктът се използва веднага след отваряне на ампулата.

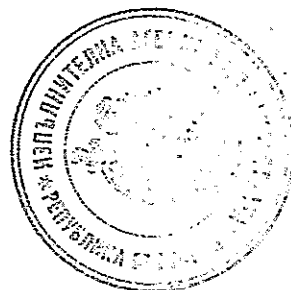
Да не се употребява след изтичане на срока на годност, означен на опаковката.

6.5. Данни за опаковката

Първична опаковка - Стъклени ампули от 10 ml от I-ви хидролитичен тип, отговарящи на изискванията на Eur. Ph.

Вторична опаковка - Картонени кутии, съдържащи 10 ампули.

6.6. Препоръки при употреба



Да не се използва след изтичане срока на годност, означен върху опаковката.

Да не се използват ампули с повреден външен вид, неясен/изтрит надпис и промени във външния вид на разтвора/ промени в цвета, наличие на видими частици, или ако разтворът не е бистър /.

Неизползвани отворени опаковки се унищожават, като се спазват съответните указания.

Преди употреба Имуновенин - интакт - 5% IgG се затопля до телесна температура.

7. Име и адрес на производителя

Бул Био – НЦЗПБ ЕООД

София 1504, бул. “ Янко Сакъзов “ 26

Тел. 944 61 91, факс 943 30 75

8. Разрешение за употреба

Рег. № 20020009 от 07.01.2002 г.

9. Първа регистрация на лекарственото средство

България, 27.10.1987 год./ ДИКЛС – Комисия по серуми и ваксини

10. Дата на ревизия на текста

Ноември, 2006 г.

