

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IMMUNATE 250 IU

Powder and solvent for solution for intravenous injection

ИМУНЕЙТ 250 IU

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарственото вещество е: human coagulation factor VIII, VHSD (Vapour Heated and Solvent/Detergent) обработен.

IMMUNATE 250 IU се предлага като прах и разтворител за интравенозно приложение съдържащ 250 IU human coagulation factor VIII* във всеки флакон. Активността на фон Вилебранд фактор** (vWF:CBA) е ≥ 125 U.

Продуктът съдържа приблизително 50 IU/ml human coagulation factor VIII след разтваряне с 5ml стерилна вода за инжекции.

*) Активността на фактор VIII е определена спрямо международен стандарт на СЗО за фактор VIII концентрати.

**) Колаген свързващата активността (CBA) на фон Вилебранд фактор е определена спрямо ISTH/SSC плазма

За помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи, причинени от ероден (хемофилия А) или придобит дефицит на фактор VIII.

Болест на фон Вилебранд с дефицит на фактор VIII.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Лечението трябва да се започне под строгото наблюдение на лекар специалист по лечение на хемофилия.

Дозировка

Дозировката и продължителността на заместителната терапия зависят от тежестта на дефицита на фактор VIII, локализацията и степента на кръвоизлива и клиничното състояние на пациента.

Броят единици на фактор VIII, които трябва да се приложат, се изразяват в международни единици (IU), които са определени спрямо съвременен стандарт на СЗО за продукти на фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата се изразява или в проценти (по отношение на нормалната човешка плазма) или в международни единици IU (по отношение на Международния Стандарт за Фактор VIII концентрати).

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 8654/01.03.04

Пр-№24/24.02.2004
ЕКОМЕДИ-З

ЦЦ



Една международна единица (IU) активност на фактор VIII е еквивалентна на количеството на фактор VIII в 1 ml нормална човешка плазма.

а) Дозировка при Хемофилия А

Изчисляването на необходимата доза на фактор VIII, както е представено по-долу, се основава на емпиричната находка, че 1 IU фактор VIII на килограм телесно тегло повишава активността на фактор VIII в плазмата с 1,5% до 2% от нормалната му плазмена активност.

Необходимата доза се определя като се използва следната формула:

Необходими единици =

телесно тегло (kg) x желано повишаване на фактор VIII (%) x 0,5

Количеството, което трябва да се приложи и честотата на приложение трябва винаги да бъдат съобразени с клиничната ефективност във всеки отделен случай.

Кръвоизливи и хирургически операции

При следните видове кръвоизливи, представени в таблицата по-долу, активността на фактор VIII не трябва да е по-ниска от определените нива на активност за съответния период.

Следната таблица може да бъде използвана като препоръчителна за определяне на дозировката при кръвоизливи и хирургически операции:

Вид на кръвоизлива / Тип хирургическа операция	Необходимо ниво на фактор VIII (% от нормата) (IU/dl)	Честота на приложение (часове) / Продължителност на лечението (дни)
Кръвоизлив Начална хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвоизлив в устната кухина	20 – 40	Прилага се на всеки 12 до 24 часа. Най-малко в продължение на 1 ден - докато кръвоизливът бъде овладян (показател е болката) или се постигне адекватно заздравяване на раната.
Голям кръвоизлив в става, мускулен кръвоизлив или хематом	30 - 60	Инфузиите се прилагат на всеки 12 – 24 часа в продължение на 3 - 4 дни или повече, докато болката и острите симптоми бъдат овладени.
Животозастрашаващи кръвоизливи	60 - 100	Инфузиите се повтарят на всеки 8 до 24 часа до овладяване на животозастрашаващото състояние.
Хирургически операции <i>Малки</i> включ. зъбна екстракция	30 - 60	Прилага се на всеки 12 часа, в продължение най-малко на 1 ден, докато се постигне адекватно заздравяване на раната.
<i>Големи</i>	80 – 100 (пред- и следоперативно)	Инфузиите се повтарят на всеки 8 – 24 часа до адекватно заздравяване на раната, след което се прилага допълнително лечение за най-малко още 7 дни с цел поддържане активност на фактор VIII от 30% до 60% (IU/dl).

При определени обстоятелства могат да бъдат необходими по-големи количества от изчислените, особено при започване на лечението.



По време на лечението се препоръчва да бъдат мониторирани нивата на фактор VIII, за да се контролира прилаганата доза, както и честотата на инфузиите. При големи хирургически интервенции е необходимо прецизно мониториране на заместителната терапия чрез кръвосъсирващ анализ (активност на фактор VIII). Отговорите към фактор VIII на отделните пациенти могат да варират, като на практика се постигат различни нива на *in vivo* възстановяване и се наблюдава различно време на полуживот.

Няма достатъчно клинични данни за приложението на IMMUNATE при деца под 6 годишна възраст.

Профилактично поддържащо лечение

За профилактично поддържащо лечение срещу кръвоизливи при пациенти с тежка хемофилия А, обичайните дози са 20 до 40 IU фактор VIII/kg телесно тегло на интервали от 2 до 3 дни. В някои случаи, специално при по-млади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали на приложение или по-високи дози.

б) Хемофилии, при които има наличие на инхибитор срещу фактор VIII

Пациентите - хемофилии трябва да се мониторират за образуване на инхибитори срещу фактор VIII. Ако не се постигат очакваните плазмени нива на фактор VIII или кръвоизливът не може да бъде овладян с подходяща доза, трябва да се предприеме изследване за наличие на инхибитор на фактор VIII. Ако инхибиторът е с титър под 10 Bethesda Units (BU)/ml, приложението на допълнително количество човешки кръвосъсирващ фактор VIII може да неутрализира инхибитора. При пациенти с титри на инхибитора над 10 BU/ml или такива със силен анамнестичен отговор, контролирането на кръвосъсирването с фактор VIII може да се окаже трудно постижимо. В тези случаи трябва да се има в предвид приложението на специфична анти-инхибиторна терапия. Такава терапия трябва да бъде предписвана само от лекари специалисти в лечението на пациенти хемофилии.

Вижте също параграф 4.4.

в) Болест на фон Вилебранд с дефицит на фактор VIII

IMMUNATE е показан за заместителна терапия на фактор VIII при пациенти с болест на фон Вилебранд, при които активността на фактор VIII е намалена. Заместителна терапия с IMMUNATE за овладяване на кръвоизливи, както и за профилактика на кръвоизливи, свързани с хирургически операции, трябва да бъде съобразена с препоръките за лечение на хемофилия А.

Начин на приложение

Продуктът се разтваря, както е описано в т. 6.6 "Инструкции и указания за употреба" и се прилага бавно интравенозно. Препоръчва се скоростта на приложение да не е по-висока от 2 ml/min.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предпазни мерки и специални предупреждения за употреба

При интравенозно приложение на протеини е възможно появата на алергичен тип реакции на свръхчувствителност.

Продуктът съдържа освен фактор VIII и фон Вилебранд фактор, така и следи от други кръвни компоненти. Пациентът трябва да бъде информиран за възможните ранни



симптоми на реакции на свръхчувствителност като: обрив, генерализирана уртикария, чувство за стягане на гръдния кош, хрипове, хипотензия, която може да премине в алергичен шок. Ако по време на приложението на продукта се появят някои от изброените симптоми инжектирането/инфузията трябва да се прекрати веднага. В случай на шок, спешните действия трябва да бъдат съобразени със съвременните препоръки за лечение на шок.

Тъй като съдържанието на натрий в максималната дневна доза може да превиши 200 mg, то може да бъде вредно за хора, които спазват бедна на сол диета.

Образуването на неутрализиращи антитела, инхибитори, към фактор VIII е известно усложнение в лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори са винаги IgG имуноглобулини, насочени срещу прокоагулантната активност на фактор VIII, която се определя количествено в модифицирани Бетезда единици (BU) за милилитър плазма. Рискът от образуване на антитела съответства на честотата на приложение на анти-хемофилния фактор VIII, този риск е най-висок по време на първите 20 дни от приложението. В редки случаи инхибиторите могат да се образуват след първите 100 дни от приложението. Пациентите, лекувани с човешки кръвосъсирващ фактор VIII трябва внимателно да бъдат мониторирани за образуване на инхибиторни антитела чрез подходящо клинично наблюдение и лабораторно изследване.

Вижте също параграф 4.8 – Нежелани лекарствени реакции.

Продуктът трябва да бъде използван с повишено внимание при деца под 6-годишна възраст, които имат ограничена експозиция към продукти на фактор VIII.

Когато се прилагат лекарствени продукти, произведени от човешка кръв или плазма, не могат да бъдат напълно изключени инфекциозни заболявания, дължащи се на предаването на инфекциозни причинители непознати досега. Това се отнася и за патогени с неизвестен досега произход. Рискът от предаване на инфекциозни причинители е обаче значително редуциран чрез:

- селекция на донорите чрез провеждане на медицинско интервю и скрининг на индивидуалните дарявания, както и на плазмените пулове за HBs-антиген и антитела към HIV и HCV.
- тестване на плазмените пулове за геномен материал на HCV.
- вирус инактивиращи/отстраняващи процедури, включени в производствения процес, които са валидирани с помощта на моделни вируси. Тези процедури са с доказана ефективност при HIV-1, HIV-2, HCV, HAV и HBV.

Трябва да се отбележи, че вирус инактивиращите/отстраняващи процедури може да имат по-ограничена стойност спрямо вирусите без липидна обвивка както е parvovirus B19.

Parvovirus B19 може да причини сериозна инфекция при бременни жени (инфектиране на плода), както и при лица с имунодефицитни състояния или повишено образуване на червени кръвни клетки (напр. при хемолитична анемия).

Препоръчват се подходящи имунизации (хепатит А и В) на пациентите при получаване на плазмени концентрати на фактор VIII.

В интерес на пациента се препоръчва, когато е възможно, всеки път в историята на заболяването да се отразява приложението на IMMUNATE и партидният номер на продукта.



4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие

До сега не са известни взаимодействия на IMMUNATE с други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Безопасността на човешкия кръвосъсирващ фактор VIII при употреба по време на човешка бременност не е установена в контролирани клинични проучвания. Експерименталните проучвания при животни са неподходящи за оценка на безопасността по отношение на репродукцията, развитието на зародиша и плода, протичането на бременността и пери- и постнаталното развитие. Следователно фактор VIII може да се използва по време на бременност и кърмене, само когато е строго показан.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Рядко са наблюдавани реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (като напр. ангиоедем, сърбеж и болка на мястото на инфузия, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, обрив, понижено артериално налягане, сънливост, гадене, безпокойство, тахикардия, чувство за стягане на гърдите, сърбеж, повръщане, хрипове) които могат да прогресират до алергичен шок.. Необходимото лечение зависи от естеството и тежестта на реакцията.

В редки случаи е наблюдавано повишаване на телесната температура.

Пациентите с хемофилия А могат да образуват неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII. Ако такива инхибитори се установят, състоянието ще се прояви с недостатъчен клиничен отговор към приложения фактор VIII концентрат. В тези случаи се препоръчва да се установи контакт със специализиран център за лечение на хемофилии. Понастоящем няма достатъчно клинични данни за приложението на IMMUNATE при предварително нелекувани пациенти. Тези пациенти трябва да бъдат внимателно изследвани за образуването на инхибитори чрез подходящи изследвания (Bethesda assay).

След приложение на големи дози от продукта съществува риск от поява на хемолиза при пациенти с кръвни групи А, В и АВ.

4.9 Предозиране

Досега не е съобщавано за симптоми на предозиране с фактор VIII.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

Фармакотерапевтична група: Антихеморагични лекарствени средства: кръвосъсирващ фактор VIII. АТС код: B02BD02.

5.1 Фармакодинамични свойства

Комплексът фактор VIII/фактор на фон Вилебранд се състои от две молекули (фактор VIII и фактор на фон Вилебранд) с различни физиологични функции.

Активираният фактор VIII действа като кофактор на активирания фактор IX, като ускорява превръщането на фактор X в активирания фактор X. Активираният фактор X превръща протромбина в тромбин. След това тромбинът превръща фибриногена във



фибрин и се образува съсирек. Хемофилия А е свързан с пола, вроден дефект на кръвосъсирването, който се дължи на понижени стойности на фактор VIII:C и води до продължителни кръвоизливи в стави, мускули и вътрешни органи, спонтанно или в резултат на удар, или хирургическа манипулация. Чрез заместващо лечение се повишават плазмените нива на фактор VIII, като по този начин може временно да се коригира вродения дефицит, както и склонността към кръвоизливи.

Допълнително към неговата роля на предпазен защитен протеин спрямо фактор VIII, факторът на фон Вилебранд (vWF) медира адхезията на тромбоцитите към мястото на съдовото увреждане, играе роля в агрегацията на тромбоцитите и е необходим за заместващо лечение при пациенти с болестта на фон Вилебранд.

5.2 Фармакокинетични свойства

След инжектиране, нивото на активност на фактор VIII, достигнато в плазмата е между 80% - 120% от очакваната активност на фактор VIII. След приложение на IMMUNATE е установено *ин vivo* възстановяване на фактор VIII приблизително 100% във фармакокинетично проучване.

Активността на фактор VIII в плазмата се понижава по модела на двуфазов експоненциален разпад. В началната фаза разпределението между вътресъдовото и другите телесни пространства (телесни течности) настъпва при време на полуживот в плазмата 3 до 6 часа; приблизително две трети до три четвърти от фактор VIII остава в циркулацията. Последващата по-бавна фаза на елиминиране най-пълно отразява консумацията на фактор VIII. През тази фаза времето на полуживот варира между 8 и 20 часа, средно 12 часа. Това съответства на реалния биологичен полуживот на фактор VIII. В споменатото по-горе проучване с IMMUNATE, времето на полуживот на фактор VIII е определено с модел зависими, както и с модел независими методи. Средните стойности, получени и в двете проучвания са 11 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Човешкият плазмен кръвосъсирващ фактор VIII, съдържащ се в IMMUNATE е нормална съставка на човешката плазма и действа подобно на ендогенния фактор VIII.

Изследването за остра токсичност не е уместно, тъй като по-високите дози водят да претоварване на кръвообращението.

Дори дози, няколко пъти по-високи от препоръчаните дози при хора за килограм телесно тегло, не показват токсични ефекти върху експериментални животни.

Изследването за хронична токсичност при животни е неприложимо поради взаимодействие с развиващите се антитела срещу хетероложен протеин.

Тъй като клиничният опит не дава данни за туморогенно и мутагенно влияние на човешкия плазмен кръвосъсирващ фактор VIII, експерименталните проучвания, особено при хетероложни видове, не се считат за задължителни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах: Human albumin
Glycine
Sodium chloride
Sodium citrate • 2H₂O
Lysine • HCl
Calcium chloride • 2H₂O



Разтворител: Sterilised Water for Injections

6.2 Физико-химични несъвместимости

Както и при всеки друг концентрат на кръвосъсирващ фактор, IMMUNATE не трябва да се смесва с други лекарствени продукти преди приложение, тъй като това може да промени ефикасността и безопасността на продукта. Препоръчва се общият венозен път да се промие с физиологичен разтвор преди и след инфузията на IMMUNATE.

6.3 Срок на годност

IMMUNATE има срок на годност 2 години.

Химичната и физична стабилност на готовия разтвор IMMUNATE е доказана, че е 3 часа на стайна температура. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага след разтваряне, освен ако методът за разтваряне не изключва риск от микробиологично замърсяване (валидирани асептични условия). Ако не се използва веднага, отговорност за съхранението и условията на съхранение се носят от потребителя. Разтвореният вече IMMUNATE не трябва да се връща в хладилника за ново съхранение.

В посочения срок на годност IMMUNATE може да се съхранява на стайна температура (под 25°C) за период от 6 месеца. Времето за съхранение на стайна температура трябва да се отбелязва върху етикета на посоченото за това място.

6.4 Специални условия на съхранение

IMMUNATE трябва да се съхранява при температура от 2° C до 8° C.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. IMMUNATE не трябва да се връща в хладилника след като е съхраняван на стайна температура.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5 Данни за опаковка

Прахът и разтворителят за инжекционен разтвор се предлагат в стъклени флакони с каучукови запушалки, Ph.Eur. (флаконите с лиофилизирания прах са от II-ри хидролитичен клас стъкло, а тези с разтворителя от I-ви хидролитичен клас).

Всяка опаковка съдържа: 1 флакон IMMUNATE 250 IU, 1 флакон 5ml със стерилна вода за инжекции, както и набор за разтваряне и инжектиране.

6.6 Инструкции и препоръки при употреба

IMMUNATE трябва да се разтваря непосредствено преди употреба. Готовият разтвор трябва да се използва колкото е възможно по-бързо (препаратът не съдържа консерванти). Разтвори, които са мътни или съдържат отлагания, не трябва да се използват. Всеки неизползван разтвор трябва да се унищожава по подходящ начин.

Разтваряне на лиофилизирания прах:

Да се спазват строго правилата за асептика !

1. Затвореният флакон с разтворителя (Sterilised Water for Injections) се затопля на стайна температура (максимално до 37 °C).

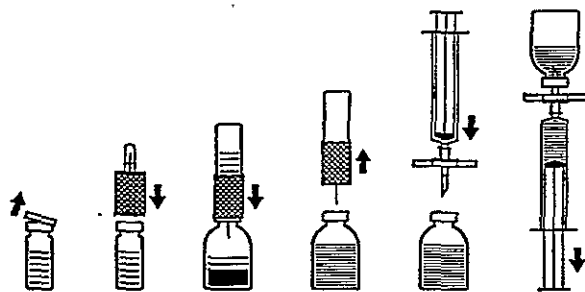


2. Защитните капачки на флакона с продукта и този с разтворителя се отстраняват (фиг. А) и двете каучукови запушалки се дезинфекцират.
3. Грапавият край на трансферното устройство се поставя и притиска върху флакона с разтворителя (фиг. В).
4. Защитното капаче от другия край на трансферното устройство се отстранява, като се внимава да не докосне вече откритата стерилна повърхност на трансферната игла.
5. Трансферното устройство заедно с флакона с разтворителя се обръщат над флакона с концентрата и свободният край на трансферната игла се вкарва през каучуковата запушалка на флакона с концентрата (фиг. С). Разтворителят ще бъде изтеглен във флакона с концентрата с помощта на наличния вакуум. Необходимо е да се изчака около 1 минута.
6. Двата флакона се разделят чрез отстраняване на трансферното устройство заедно с флакона с разтворителя от флакона с концентрата (фиг. D). Тъй като разтварянето на препарата става лесно, не е необходимо или само леко се разклаща флакона с концентрата до пълното му разтваряне. **ДА НЕ СЕ РАЗКЛАЩА СИЛНО ФЛАКОНА С ПРОДУКТА. ДА НЕ СЕ ОБРЪЩА ФЛАКОНА С ПРОДУКТА ДОКАТО СЪДЪРЖАНИЕТО НЕ Е ГОТОВО ЗА ИЗТЕГЛЯНЕ.**
7. Преди приложение IMMUNATE подобно на всички продукти за парентерално приложение трябва да бъде проверен визуално за наличие на частици и промени в цвета. Дори при стриктно спазване на инструкциите за разтваряне понякога е възможно да се установят малки частици. С помощта на съдържащия се в опаковката наконечник с филтър тези частици могат да бъдат отстранени. Последното не променя концентрацията на фармацевтично активното вещество означена върху опаковката.

Инжектиране:

Да се спазват строго правилата за асептика !

1. За да се избегне отделянето на някакви частици от каучуковата запушалка (риск от микроемболизъм) готовият вече разтвор трябва да бъде изтеглен, като се използва намиращия се в набора наконечник с филтър. Наконечникът се поставя върху еднократната спринцовка от набора и се вкарва през каучуковата запушалка на флакона с концентрата (фиг.Е)
2. Спринцовката се отделя за момент от наконечника с филтъра. Това позволява да навлезе въздух във флакона с концентрата и ако има образувани въздушни мехурчета те да изчезнат. След това спринцовката се поставя обратно върху наконечника и разтворът се изтегля в нея (фиг. F)
3. Спринцовката се отделя от наконечника с филтъра и разтворът се инжектира бавно венозно (максимална скорост на инжектиране: 2ml/min) с помощта на съдържащата се в набора еднократна система с крилца (или включената еднократна игла).



Фиг. А Фиг. В Фиг. С Фиг. D Фиг. Е Фиг. F



След приложение всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да бъде унищожен в съответствие с националните нормативни документи за унищожаване на инфекциозни отпадъци.

7. Производител и притежател на разрешението за употреба

7.1. Производител

BAXTER AG
Industriestrasse 67
A -1221 Vienna, Austria

или

BAXTER AG
Lange Allee 24
A -1221 Vienna, Austria

7.2. Притежател на разрешението за употреба

BAXTER AG
Industriestrasse 67
A -1221 Vienna, Austria

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ.
9800104/17.04.1998 г.

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт.
17.04.1998 г.

10. Дата на последна редакция на текста

януари 2004 год.

Baxter е запазена търговска марка на Baxter International Inc.
IMMUNATE е запазена търговска марка на Baxter AG.

