

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IMMUNATE™

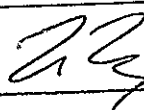
Purified Freeze-Dried Human Coagulation Factor VIII

Virus inactivated

ИМУНЕЙТ™

Пречистен Лиофилизиран Човешки Кръвосъсирващ Фактор VIII

Вирусно инактивиран

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗЕНИЕТО	
Приложение към	117192/117198
разрешение за употреба №	07.05.07
Лр. №5/15.04.2013.	
СКОТЕВЛ-В	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

IMMUNATE	250 IU	500 IU	1000 IU
Лекарствено вещество:			
Human blood coagulation factor VIII			
potency	250 IU*	500 IU*	1000 IU*
specific activity	70 ± 30	IU /mg	protein**
von Willebrand factor			
activity (vWF:CBA)	≥ 125 IU***	≥ 250 IU***	≥ 500 IU***
Помощни вещества:			
Albumin, human	5,8 - 15 mg	11,7 - 30 mg	23,3 - 60 mg
Glycine	25 mg	25 mg	50 mg
Lysine • HCL	25 mg	25 mg	50 mg
Sodium Chloride	10 mg	10 mg	20 mg
Trisodium citrate • 2 H ₂ O	25 mg	25 mg	50 mg
Calcium Chloride • 2 H ₂ O	3.1 mg	3.1 mg	6.2 mg
Sterilized Water for Injections	5 ml	5 ml	10 ml

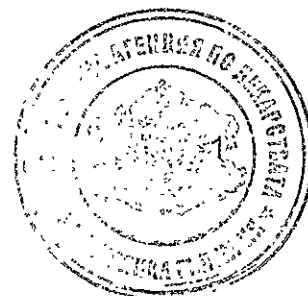
*) Активността на фактор VIII е определена спрямо международен стандарт на СЗО за фактор VIII концентрати.

**) Без стабилизатор (албумин) максималната специфична активност при съотношение 1:1 за активност на фактор VIII към фактор на фон Вилебранд антиген е 100 I.U. фактор VIII за mg протеин.

***) Активността на фон Вилебранд фактор е определена спрямо международен стандарт на СЗО за фактор VIII и фон Вилебранд фактор в плазма.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.



IMMUNATE се предлага като лиофилизиран прах, придружен от съответен обем разтворител – в опаковки от 250 IU, 500 IU и 1000 IU, които се разтварят в 5ml (250 IU и 500 IU) и 10ml (1000 IU) стерилна вода за инжекции. Всяка опаковка съдържа и набор за разтваряне и инжектиране.

Готовият разтвор е предназначен за интравенозно приложение.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи, причинени от вроден или придобит дефицит на фактор VIII (хемофилия А, хемофилия А с инхибитор срещу фактор VIII, придобит дефицит на фактор VIII поради спонтанно образуване на инхибитор срещу фактор VIII).

Болест на фон Вилебранд с дефицит на фактор VIII.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Лечението трябва да се започне от лекар специалист по лечение на хемофилия.

4.2.1 Дозировка

Дозировката и продължителността на заместващото лечение 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 плазма се изразява или в проценти (по отношение на нормалната човешка плазма) или в международни единици (IU) активност на фактор VIII (по отношение на Международния Стандарт за Фактор VIII концентрати).

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

A. Дозировка при хемофилия А

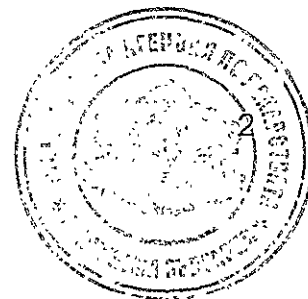
Изчисляването на необходимата доза на фактор VIII, както е представено по-долу, се основава на емпиричната находка, че 1 IU фактор VIII на килограм телесно тегло повишава активността на фактор VIII в плазмата с 1,5% до 2% от нормалната активност.

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.

Таблицата 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 остри 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 в случаите на определяне на начална доза.

По време на лечението се препоръчва да бъдат мониторираны нивата на фактор VIII, за да се контролира прилаганата доза, както и честотата на повторните инфузии. При големи хирургически интервенции е задължително прецизно мониториране на заместващото лечение 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 ин виво възстановяване и се наблюдава различно време на полуживот.

Профилактично поддържащо лечение

За профилактично поддържащо лечение срещу кръвоизливи при пациенти с бременна 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 се овладее с подходяща доза, трябва да се извърши 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, трябва да се има в предвид приложение на продукти на (активиран) протромбин комплекс концентрат (PCC) или рекомбинантен активиран фактор VII (rFVII). Такова лечение трябва да бъде предписвано само от лекари специалисти в лечението на пациенти хемофилии.

В. Болест на фон Вилебранд с дефицит на фактор VIII

IMMUNATE е показан за заместващо лечение на фактор VIII при пациенти с болест на фон Вилебранд, при които активността на фактор VIII е намалена. Заместващото лечение с IMMUNATE за овладяване на кръвоизливите, както и за профилактика на кръвоизливи, свързани с хирургически операции, трябва да бъде съобразено с препоръките относно лечението на хемофилия А.

4.2.2 Начин на приложение

Льофилизираната субстанция се разтваря, както е описано в т. 6.6 "Инструкции и указания за употреба" и се инжектира или инфузира бавно венозно. Препоръчва се да се прилага със скорост не по-висока от 2 ml/min.

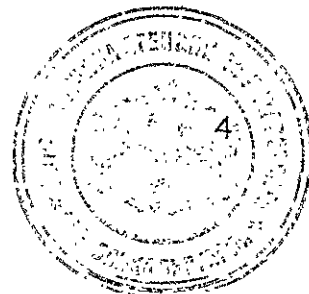
4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предпазни мерки и специални предупреждения за употреба

4.4.1. Специални предпазни мерки

Ако по време на приложението на IMMUNATE се появят реакции на свръхчувствителност, инжектирането/инфузията трябва да се прекрати веднага. Леките реакции се лекуват с



антихистаминови препарати, докато лечението на тежките хипотензивни реакции следва съвременните препоръки за лечение на шока.

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.

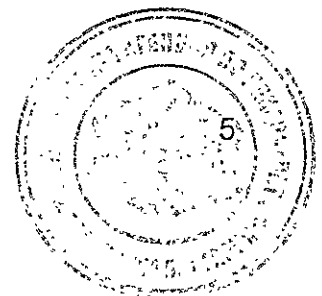
Продуктът трябва да бъде използван внимателно при деца под 6-годишна възраст, които имат ограничена експозиция към продукти на фактор VIII.

4.4.2. Специални предупреждения

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. Това се отнася и за патогени с неизвестен досега произход. Рискът от предаване на инфекциозни причинители може обаче да бъде значително редуциран чрез:

- Селекция на донорите чрез провеждане на медицинско интервю и скрининг на индивидуалните дарявания, както и на плазмения пул за HbsAg и антитела към HIV и HCV.
- Тестуване на плазмените пулове за геномен материал на HIV-1, HIV-2, HBV и HCV
- Вирус инактивиращи/отстраняващи процедури, включени в производствения процес, които са валидирани с помощта на таргетни и/или моделни вируси. Тези процедури са доказали ефективност при HIV-1, HIV-2, HAV, HBV и HCV.

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



Трябва да се отбележи, че вирус инактивиращите / отстраняващи процедури може да имат по – ограничена стойност спрямо вирусите без липидна обвивка какъвто 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).

4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействия

До сега не са известни фармакологични взаимодействия с други лекарства.

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 перипарталното развитие. Следователно IMMUNATE 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

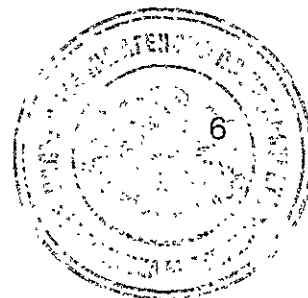
Няма данни, че човешкият кръвосъсирващ фактор VIII може да наруши способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Рядко са наблюдавани реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват 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). 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 специализирана клиника за лечение на хемофилии.



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

4.9 Предозиране

Досега не са съобщени симптоми на предозиране с човешки кръвосъсирващ фактор VIII.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

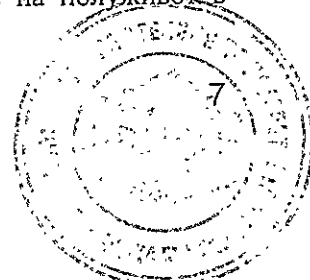
Активираният фактор VIII действа като кофактор на фактор IX, като ускорява превръщането на фактор X в активиран фактор X. Активираният фактор X превръща протромбина в тромбин. След това тромбинът превръща фибриногена във фибрин и се образува съсирек. Хемофилия А е свързан с пола, вроден дефект на кръвосъсирването, който се дължи на понижени стойности на фактор VIII:C и в резултат на това 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 виво 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. При последващата по-бавна фаза (която най-вероятно отразява консумацията на фактор VIII) времето на полуживот варира между 8 - 20 часа, средно 12 часа. Това съответства на реалния биологичен полуживот на фактор VIII. В споменатото по-горе проучване с ИМУНЕЙТ, 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 единадесет 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

Albumin, human

Glycine

Lysine • HCL

Sodium Chloride

Trisodium citrate • 2 H₂O

Calcium Chloride • 2 H₂O

Sterilized 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 увреди



ефикасността и безопасността на продукта. Препоръчва се общият венозен път да се промие с изотоничен солев разтвор преди и след инфузията на IMMUNATE.

6.3 Срок на годност

IMMUNATE има срок на годност 2 години.

Продуктът не трябва да се използва след изтичане срока на годност, означен върху етикета на опаковката!

Химичната и физична стабилност на готовия разтвор IMMUNATE е доказана, че е 3 часа на стайна температура. От микробиологична гледна точка препаратът трябва да се използва веднага след разтваряне, освен ако методът за разтваряне не изключва риска от микробиологично замърсяване. 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.

6.4 Специални условия на съхранение

IMMUNATE трябва да се съхранява при температура от 2° C до 8° C/ или 6 месеца под 25° C.

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

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5 Данни за опаковка

Флаконите, съдържащи лиофилизирани прах IMMUNATE са от стъкло, II-ри хидролитичен клас. Флаконите, съдържащи разтворителя (Вода за инжекции) са от стъкло, I-ви хидролитичен клас.

IMMUNATE се предлага в опаковки по 250 IU, 500 IU и 1000 IU, които се разтварят съответно в 5 ml (250 IU и 500 IU) и 10 ml (1000 IU) стерилна вода за инжекции. Всяка опаковка съдържа 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). Обикновено разтворът е прозрачен или леко опалесцентен. Разтвори, които



са мътни или съдържат отлагания, не трябва да се използват. Всеки неизползван разтвор трябва да се унищожава по подходящ за това начин.

Разтваряне на лиофилизирания прах

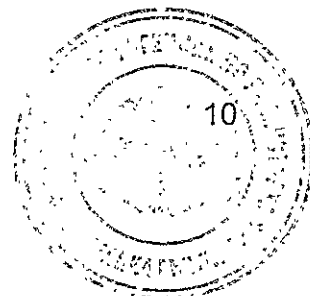
1. Затвореният флакон с разтворителя се затопля (Aqua ad injectabilia) на стайна температура (максимално до 37 °C).
2. Защитните капачки на флакона с лиофилизата и този с разтворителя се отстраняват (фиг. А) и двете каучукови запушалки се дезинфекцират.
3. Грапавият край на трансферното устройство се 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.
6. След приблизително една минута двата флакона се разделят чрез отстраняване на трансферното устройство заедно с флакона с разтворителя от флакона с концентрата (фиг. D). Тъй като разтварянето на препаратата става лесно, не е необходимо или само леко се разклаща флакона с концентрата до пълното му разтваряне.

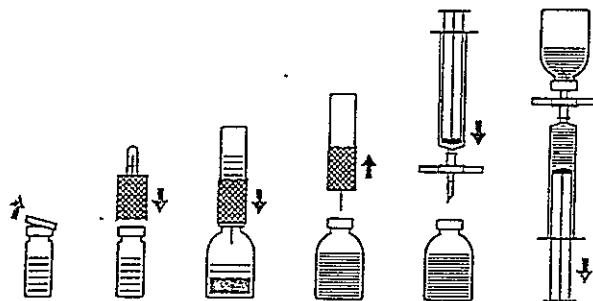
Инжектиране:

1. За да бъде изтеглен готовият вече разтвор, се използва намиращият 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).

Вливане (инфузия):

Ако препаратът IMMUNATE се прилага чрез инфузия, трябва да се използва еднократна система за вливане с подходящ филтър.





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

7. Производител и притежател на разрешението за употреба

7.1. Производител

BAXTER AG или
Industriestrasse 67
A -1221 Vienna, Austria

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

ноември 2001г.

IMMUNATE е запазена търговска марка на Baxter AG.

