

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЕНДОБУЛИН™ С/Д

Имуноглобулин (човешки)

За интравенозно приложение, Лиофилизиран

Вирусно инактивиран

ENDOBU LIN™ S/D

Immunoglobulin (human)

For intravenous use, Freeze-dried

Virus-inactivated

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Човешки нормален имуноглобулин (IVIg).

1 ml от разтворения ЕНДОБУЛИН™ С/Д съдържа 51 mg протеин, от който най-малко 95% е IgG.

Разпределението на IgG субкласове е следното:

IgG1 50-80%

IgG2 20-50%

IgG3 <0,5%

IgG4 1-3%

Максимално съдържание на IgA: 0,05 mg/ml

За помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за разтвор за интравенозна инфузия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Заместващо лечение при:

- Синдроми на първичен имунен дефицит (ПИД):
 - вродена агамаглобулинемия или хипоагамаглобулинемия
 - общ вариращ имунодефицит
 - тежки комбинирани имунодефицити
 - синдром на Wiskott Aldrich
- Миелом или хронична лимфоцитна левкемия с тежка вторична хипоагамаглобулинемия и рецидивиращи инфекции
- Деца с вроден СПИН и рецидивиращи инфекции.

Имуномодулиращо действие:

- Идиопатична тромбоцитопенична пурпура (ИТП) при деца и възрастни с висок риск от кръвоизлив или преди хирургически операции за коригиране броя на тромбоцитите
- Синдром на Guillain Barre
- Болест на Kawasaki

Алогенна костно-мозъчна трансплантация

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба №

116540/10.12.02

Др. №14/26.11.02
СВЕТЕ БАЛ-В



4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата и дозироващата схема зависят от терапевтичното показание.

При заместващо лечение дозировката трябва да бъде индивидуализирана при всеки пациент в зависимост от фармакокинетиката и клиничното повлияване. Представените по-долу дозироващи схеми се предлагат като препоръчителни.

• Заместващо лечение при синдроми на първичен имуен дефицит:

Дозировката трябва да постигне стабилно ниво на IgG (измерено преди следващата инфузия) от най-малко 4.0 – 6.0 g/l. За постигане на равновесие са необходими три до шест месеца след началото на лечението. Препоръчаната начална доза е 0.4 – 0.8 g/kg, последвана от 0.2 g/kg на всеки три седмици.

Необходимата доза за постигане на стабилно ниво от 6.0 g/l е в порядъка на 0.2 – 0.8 g/kg/месец. Дозовият интервал, когато е постигнато стабилно ниво, варира от 2 до 4 седмици.

Стабилните нива трябва да бъдат контролирани с цел да се коригират дозата и дозовият интервал.

• Заместващо лечение при миелом или хронична лимфоцитна левкемия с тежка вторична хипогамаглобулинемия и рецидивиращи инфекции; заместващо лечение при деца със СПИН и рецидивиращи инфекции:

Препоръчаната доза е 0.2 – 0.4 g/kg всеки три до четири седмици за постигане на стабилно IgG ниво от най-малко 4.0 – 6.0 g/l.

• Идиопатична тромбоцитопенична пурпура (ИТП):

За лечение на острият епизод се препоръчва доза от 0.8 – 1.0 g/kg през първия ден, която доза може да бъде повторена още веднъж в рамките на 3 дни, или 0.4 g/kg дневно за два до пет дни. Лечението може да бъде повторено, ако се появи рецидив.

• Синдром на Guillain Barre:

0.4 g/kg/дневно за 5 последователни дни. Опитът при деца е сравнително ограничен.

• Болест на Kawasaki:

1.6 – 2.0 g/kg трябва да се прилагат в разделени дози в рамките на поне два до пет дни или 2.0 g/kg като еднократна доза. Пациентите трябва да получават едновременно лечение с ацетилсалицилова киселина.

• Алогенна костно-мозъчна трансплантация:

Лечението с нормален човешки имуноглобулин се прилага като част от въвеждащия режим и след трансплантация.

За лечение на инфекции и профилактика на реакцията присадка срещу донор (GVHD), дозировката трябва да бъде индивидуално определена. Началната доза обикновено е 0.5 g/kg/седмично, започвайки седем дни преди трансплантацията и до 3 месеца след трансплантацията.

В случай на постоянна липса на образуване на антитела се препоръчва дозировка от 0.5 g/kg/месечно, докато нивото на антителата се възстанови до нормални стойности.



Препоръките относно дозировката са представени в следващата таблица:

Терапевтично показание	Доза	Честота на приложение
Заместващо лечение при първичен имунен дефицит	- начална доза: 0.4 – 0.8 g/kg -поддържаща доза: 0.2 – 0.8 g/kg	На всеки 2-4 седмици до получаване на стабилно IgG ниво от най-малко 4.0 – 6.0 g/l
Заместващо лечение при вторичен имунен дефицит	0.2 – 0.4 g/kg	На всеки 3-4 седмици до получаване на стабилно IgG ниво от най-малко 4.0 – 6.0 g/l
Деца със СПИН	0.2 – 0.4 g/kg	На всеки 3-4 седмици
Имуномодулиращо лечение:		
Идиопатична тромбоцитопенична пурпура	0.8 – 1.0 g/kg или 0.4 g/kg/дневно	През първия ден от лечението, като е възможно е да се повтори още веднъж до 3-ия ден за 2 – 5 дни
Синдром на Guillain Barre	0.4 g/kg/дневно	За 5 последователни дни
Болест на Kawasaki	1.6 – 2.0 g/kg или 2.0 g/kg	В няколко дози за 2-5 дни едновременно с ацетилсалицилова киселина като еднократна доза едновременно с ацетилсалицилова киселина
Алогенна костно-мозъчна трансплантация: - лечение на инфекциите и профилактика на реакцията присадка срещу донор (GVHD) - персистираща липса на производство на антитела	0.5 g/kg 0.5 g/kg	Всяка седмица от ден –7 до 3 месеца след трансплантацията Всеки месец, докато нивата на антителата се възстановят до нормални стойности.



Начин на приложение

През първите 30 минути ЕНДОБУЛИН™ С/Д се прилага интравенозно с начална скорост на инфузиране от 0.5 ml/kg/час. Ако се понася добре, скоростта на инфузия може постепенно да се повиши до максимално около 8.0 ml/kg/час за останалата част на инфузията. При възрастни, ако се понася добре, скоростта на последващите инфузии може да бъде повишена до максимум от 15.0 ml/kg/час.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към някоя от компонентите.

Свръхчувствителност към хомоложни имуноглобулини, специално в много редки случаи на IgA дефицит, когато пациентът има антитела срещу IgA.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Някои тежки нежелани реакции могат да бъдат свързани със скоростта на инфузия. Препоръчаната скорост на инфузия в точка "4.2 Начин на приложение" трябва да бъде стриктно спазвана. Пациентите трябва да бъдат проследявани и внимателно наблюдавани за симптоми през целия период на инфузия.

Определени нежелани реакции могат да се появят по-често:

- в случай на висока скорост на инфузия,
- при пациенти с хипо- и агамаглобулинемия с или без IgA дефицит;
- при пациенти, които получават човешки нормален имуноглобулин за първи път или в редки случаи, когато се прекъсва лечението с човешкия нормален имуноглобулин или е налице твърде дълъг интервал от предшестващата инфузия.

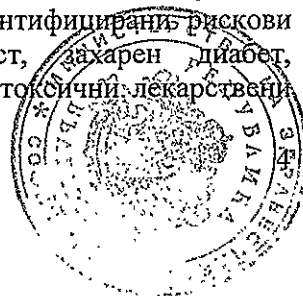
Истинските реакции на свръхчувствителност са редки. Те могат да се появят в много редки случаи на IgA дефицит с анти-IgA антитела.

Рядко също така, човешкият нормален имуноглобулин може да причини понижаване на артериалното налягане с анафилактична реакция, дори при пациенти, които добре са понесли предшестващо лечение с нормален човешки имуноглобулин.

Потенциалните усложнения обичайно могат да бъдат избегнати, като се осигури:

- това, че пациентите да не развият чувствителност към човешкия нормален имуноглобулин чрез първото бавно инжектиране на продукта (0.016 ml/kg/min);
- това, че пациентите да бъдат внимателно мониторираны за наличие на симптоми по време на инфузията. По-специално пациентите, които за първи път получават човешки нормален имуноглобулин; пациентите, които преминават от един на друг интравенозен имуноглобулинов препарат или когато има твърде дълъг интервал от предшестващата инфузия, пациентите трябва да бъдат мониторираны по време на първата инфузия и първия час след първата инфузия, за да се открият потенциалните нежелани реакции. Всички останали пациенти трябва да бъдат наблюдавани най-малко 20 минути след приложение на препарата.
- това, че съдържанието на глюкоза (1g/g IgG) е взето предвид при латентен диабет (където може да се прояви преходна глюкозурия), диабет или при пациенти на нискокалорична диета. Приложението на високи дози ЕНДОБУЛИН™ С/Д при диабетици може да доведе до преходни повишавания на серумните нива на кръвна захар.

Случаи на остра бъбречна недостатъчност са докладвани при пациенти, лекувани с интравенозни имуноглобулини. В повечето случаи са идентифицирани рискови фактори като предшестваща бъбречна недостатъчност, захарен диабет, хиповолемия, затлъстяване, едновременно лечение с нефротоксични лекарствени препарати или възраст над 65 години.



При всички пациенти интравенозното приложение на имуноглобулини изисква:

- адекватно хидратиране преди началото на инфузията на интравенозен имуноглобулин
- проследяване на диурезата
- проследяване нивата на серумния креатинин
- да се избягва едновременното използване на бримкови диуретици.

При бъбречно увреждане би трябвало да се прекрати приложението на интравенозен имуноглобулин.

Съобщенията за нарушение на бъбречната функция и остра бъбречна недостатъчност са свързани с използването на много от разрешените за употреба интравенозни имуноглобулини, но по – специално тези, които съдържат захароза като стабилизатор са всъщност по – голямата част от общия брой. При рискови пациенти трябва да се има предвид използването на интравенозните имуноглобулини без захароза. Допълнително, препаратът трябва да бъде прилаган с минимална концентрация и скорост на приложение. ЕНДОБУЛИН™ С/Д не съдържа захароза.

В случай на нежелана реакция трябва да бъде намалена скоростта на приложение или инфузията да бъде прекратена. Необходимото лечение зависи от естеството и тежестта на нежеланата реакция. В случай на шок трябва да бъдат спазени съвременните стандарти за лечение на шока.

Интравенозното приложение на висока доза човешки нормални имуноглобулини може да доведе до повишаване на плазмения вискозитет. В случаи на предшестваш хипервискозитет (напр. хипергамаглобулинемия, хиперфибриногенемия, сърповидноклетъчна анемия) и/или обструктивна венозна болест, са били наблюдавани редки случаи на преходни исхемични пристъпи или тромбоемболични усложнения. Ако е необходимо, трябва да се имат предвид подходящи мерки, водещи до редуция на кръвния вискозитет и/или редуция на дозировката/скоростта на инфузия преди приложението на интравенозен човешки нормален имуноглобулин.

ЕНДОБУЛИН™ С/Д е произведен от човешка плазма. Когато се прилагат лекарствени препарати, произведени от човешка кръв или плазма, не могат да се изключат напълно инфекциозни заболявания, дължащи се на предаване на инфекциозни агенти. Това се отнася също и за патогени с неизвестен за сега произход. Рискът от предаване на инфекциозни причинители се намалява чрез:

- подбор на дарителите чрез медицински преглед и скрининг на отделните дарявания и сборни плазми (плазмени пулове) за HBsAg и антитела към HIV и HCV.
- изследване на плазмените пулове за геномни последователности за HIV-1 и -2, HBV и HCV.
- процедурите за вирусно отстраняване/инактивиране, включени в производствения процес трябва да бъдат валидирани, като се използват таргетни вируси и/или моделни вируси. Тези процедури се считат за ефективни за HIV, HAV, HBV, HCV и parvovirus B19.

В интерес на пациента се препоръчва, когато е възможно, всеки път в историята на заболяването да се отразява приложението на ЕНДОБУЛИН™ С/Д и партидният номер на продукта.



4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие Живи атенюирани вирусни ваксини

Приложението на нормален човешки имуноглобулин може да увреди за период от най-малко 6 седмици до 3 месеца ефикасността на живи атенюирани вирусни ваксини като морбили, рубеола, заушка и варицела. След приложението на такъв лекарствен препарат трябва да има интервал от 3 месеца преди имунизация с живи атенюирани вирусни ваксини. При морбили това увреждане може да продължи до 1 година. Следователно при пациенти, получаващи ваксина срещу морбили, е необходимо да бъде контролиран статусът на антителата.

Взаимодействие при серологично изследване

След инжектиране на човешки нормален имуноглобулин преходното повишаване на различни пасивно предадени антитела в кръвта на пациента може да доведе до подвеждащи положителни резултати при серологично изследване.

Пасивното предаване на антитела към еритроцитни антигени, напр. А, В, D може да взаимодейства с някои серологични изследвания за еритроцитни ало-антитела (напр. тест на Кумбс), брой ретикулоцити и хаптоглобин.

4.6 Употреба по време на бременност и кърмене

Безопасността на ЕНДОБУЛИН™ С/Д за приложение по време на бременност при хора не е установена в контролирани клинични проучвания и следователно трябва да бъде прилаган внимателно при бременни жени и кърмещи майки. Клиничният опит с имуноглобулини показва липсата на увреждащо влияние върху протичането на бременността, плода и новороденото.

Имуноглобулините се екскретират в кърмата и могат да допринесат до преминаване на защитни антитела от майката към новороденото.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и използване на машини.

4.8 Нежелани реакции

Нежелани реакции като втрисане, главоболие, повишаване на температурата, повръщане, алергични реакции, гадене, болки по ставите (артралгия), ниско артериално налягане и умерена болка в гърба могат да бъдат наблюдавани понякога.

Рядко човешките нормални имуноглобулини могат да причинят остро спадане на артериалното налягане и в изолирани случаи анафилактичен шок, дори когато пациентът не е показал свръхчувствителност при предшестващо приложение.

Случаи на обратими асептични менингити, изолирани случаи на обратима хемолитична анемия/хемолiza и редки случаи на преходни кожни реакции са наблюдавани при приложение на човешки нормален имуноглобулин.

Наблюдавано е повишаване нивото на креатинин и/или остра бъбречна недостатъчност.

Тромботични усложнения са били съобщавани при пациенти в напреднала възраст, при пациенти със симптоми на мозъчна или сърдечна исхемия, и при пациенти със затлъстяване и тежка хиповолемия.

Информация относно вирусната безопасност вижте в точка 4.4 Предпазни мерки. В много случаи нежеланите реакции, отбелязани по-горе могат да се избегнат чрез намаляване скоростта на инфузия.



4.9 Предозиране

Предозирането може да доведе до претоварване с течности и хипервискозитет, особено при рискови пациенти, включително пациенти в напреднала възраст или пациенти с бъбречно увреждане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имунни серуми и имуноглобулини: имуноглобулини, нормални, човешки, за интравенозно приложение, АТС код: J06BA02.

1 ml готов разтвор ЕНДОБУЛИН™ С/Д съдържа 51 mg белтък, от който най-малко 95% е IgG.

ЕНДОБУЛИН™ С/Д съдържа главно функционално интактен имуноглобулин G (IgG) с широк спектър на антитела срещу инфекциозни причинители.

Максимално съдържание на IgA: 0.05 mg/ml

Минимално съдържание на специфични антитела срещу:

Дифтериен токсин: най-малко трикратно повишаване на концентрацията в сравнение с тази в изходната сборна плазма (плазмен пул)

Морбили: най-малко трикратно повишаване на концентрацията в сравнение с тази в изходната сборна плазма (плазмен пул)

Хепатит В повърхностен антиген: 0.5 IU/g имуноглобулин

ЕНДОБУЛИН™ С/Д съдържа имуноглобулин G антитела, присъстващи в нормалната популация. Той обикновено се произвежда от сборна плазма от не по-малко от 1000 дарявания. Продуктът има разпределение на имуноглобулин G субкласове близко до пропорцията им в човешката плазма с изключение на IgG₃, който присъства само в следи. Адекватни дози от този лекарствен препарат могат да възстановят патологично ниски имуноглобулин G нива до нормални стойности. Поради специалната производствена процедура са съхранени спектърът на антителата, периодът на полуелиминиране и всички биологически функции, които зависят от интактните (естествени) антитела като опсонизация и неутрализация на патогени.

Механизмът на действие при други показания освен заместващо лечение, все още не е напълно изяснен, но включва имуномодулиращи ефекти.

5.2 Фармакокинетични свойства

ЕНДОБУЛИН™ С/Д е незабавно и напълно бионаличен в кръвообращението на приемателя след венозно приложение. Той се разпределя относително бързо между плазмата и екстрацелуларната течност, след приблизително 3-5 дни се достига равновесие между интра- и екстраваскуларното пространство.

Времето на полуживот на ЕНДОБУЛИН™ С/Д е 3 седмици за специфичните антитела. Този време на полуживот може да варира между отделните пациенти, особено при първичен имунодефицит.

IgG и IgG-комплекси се разграждат в клетките на ретикулоендотелната система.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Безопасността на ЕНДОБУЛИН™ С/Д е доказана в няколко предклинични проучвания. Процедури за качествен контрол, при които продуктът се изследва за отсъствие на вазоактивни и бронхоспастични субстанции, се извършват на всяка



партида, за да се осигури допълнително потвърждение, че ЕНДОБУЛИН С/Д се понася добре.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Помощни вещества

Прах:

Натриев хлорид, Ph.Eur.

Глюкоза, Ph.Eur.

Макрогол, Ph.Eur.

Разтворител:

Стерилна вода за инжекции, Ph.Eur.

6.2 Физико-химични несъвместимости

ЕНДОБУЛИН™ С/Д не трябва да се смесва с други лекарствени препарати, но може да се прилага с разтвор на изотоничен натриев хлорид или разтвор на Рингер лактат.

6.3 Срок на годност

2 години.

Химичната и физична стабилност на готовият разтвор ЕНДОБУЛИН™ С/Д е доказано, че е 24 часа на стайна температура. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се приложи веднага, освен ако методът на разтваряне не изключва риск от микробно замърсяване.

6.4 Специални указания при съхранение

Да се съхранява при температура от 2 °С до 8 °С, защитен от светлина. Да не се замразява, тъй като флаконът с разтворителя може да се счупи.

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

Всяко неизползвано количество да се унищожава поради риск от бактериално замърсяване.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5 Вид на опаковката

Прахът и разтворителят се предлагат във стъклени флакони с каучукови запушалки.

Съдържание:

ЕНДОБУЛИН™ С/Д		500 mg	1000 mg	2500 mg	5000 mg	10000 mg
Флакон с прах	Нормален човешки имуноглобулин*	500 mg	1000 mg	2500 mg	5000 mg	10000 mg
	Общ протеин	550 mg	1100 mg	2750 mg	5500 mg	11000 mg
Флакон с разтворител	Стерилна вода за инжекции	10 ml	20 ml	50 ml	100 ml	200 ml

*) Функционално интактен имуноглобулин, определен чрез афинитетна хроматография.

Всяка опаковка съдържа набор за разтваряне и вливане със следните компоненти:



ЕНДОБУЛИН™ С/Д 500 mg и 1000 mg: една трансферна канюла, една въздушна игла и една филтърна игла.

ЕНДОБУЛИН™ С/Д 2500 mg, 5000 mg и 10000 mg: една трансферна канюла, една въздушна игла, една инфузионна система и една прикрепваща пластмасова мрежичка, в която се поставя флаконът по време на инфузия.

6.6 Указания при употреба

ЕНДОБУЛИН™ С/Д трябва да се разтваря само непосредствено преди приложение. Пълното разтваряне трябва да се получи в рамките на няколко минути. Затопляне до максимална температура 37 °С и внимателно разклащане ще скъсят времето, необходимо за разтваряне.

Обикновено разтворът е бистър или леко опалесциращ. Да не се използват разтвори, които са мътни или съдържат утайки. Готовият разтвор трябва да бъде огледан визуално за наличие на частици и промени в цвета преди приложение.

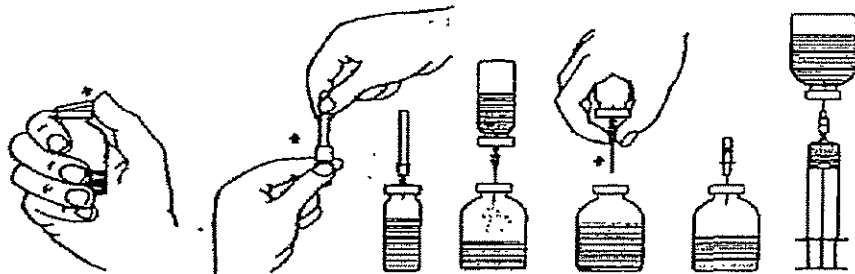
Продуктът трябва да бъде затоплен на стайна или телесна температура преди използване.

Всяко останало количество след употреба трябва да бъде унищожено. Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да бъде унищожен в съответствие с националните нормативни документи за унищожаване на инфекциозни отпадъци.

Разтваряне на лиофилизирания прах:

1. Защитните капачки на флаконите с концентрата и разтворителя (фиг. А) се отстраняват и гумените запушалки на двата флакона се дезинфекцират.
2. Чрез въртеливо движение се отстранява защитното капаче от единия край на включената в набора трансферна канюла и откритият край се вкарва в гумената запушалка на флакона с разтворителя (фиг. В и фиг. С).
3. Отстранява се защитното капаче от другия край на трансферната канюла. Да не се докосва вече открития стерилен край.
4. Флаконът с разтворителя заедно с трансферната канюла се обръща върху флакона с концентрата и свободният край на трансферната канюла се вкарва през центъра на гумената запушалка на флакона с концентрата (фиг. D). Разтворителят ще бъде изтеглен изтеглен във флакона с концентрата чрез наличния в него вакуум.
5. Двата флакона се разделят чрез отделяне на флакона с разтворителя заедно с трансферната канюла (фиг. Е) от флакона с концентрата. Разтварянето се ускорява чрез внимателно и леко разклащане на флакона с концентрата. Да не се разклаща силно или обръща флаконът!
6. След пълното разтваряне на сухата субстанция се въвежда съдържащата се в набора въздушна игла (фиг. F) и по този начин образуваната пяна изчезва. Въздушната игла се отстранява.
7. Готовият разтвор се изтегля в спринцовката чрез включената филтърна игла (за опаковки 500 mg и 1000 mg) (фиг. G) или разтворът се прилага директно, като се използва включената инфузионна система с филтър (за опаковки 2500 mg, 5000 mg и 10 000 mg).





Фиг.А Фиг.В Фиг.С Фиг.Д Фиг.Е Фиг.Ф Фиг.Г

Задължително трябва да се използва филтър за предпазване от навлизане на откъснати от запушалката частици (опасност от микроемболизъм).
Ако е необходима концентрация по-ниска от 5% ЕНДОБУЛИН™ С/Д, 5%-ят разтвор може да бъде разреден с изотоничен солев разтвор.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

BAKTER AG
Industriestrasse 67
A-1220 Vienna, Austria

8. СТРАНИ, В КОИТО ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ Е РАЗРЕШЕН ЗА УПОТРЕБА:

Австрия, Белгия, Дания, Финландия, Франция, Германия, Ирландия, Италия, Люксембург, Испания, Швеция, Швейцария, Холандия, Аржентина, Бразилия, Канада, Хърватска, Чехия, Естония, Хонг Конг, Унгария, Израел, Литва, Оман, Полша, Румъния, Словакия, Словения, Южна Африка, Югославия, Тунис, САЩ.

9. ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ:

Финландия – март 1998г.
Австрия – октомври 2000г.

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

април 2002 г.

*Съгласно последния издана - отгуканно и в съответствие
с CCDS от М.ХИ, 2002г.*

