

І Н С Т Р У К Ц І Я

для медичного застосування лікарського засобу

БІОВЕН МОНО®

(BIOVEN MONO®)

Склад:

діюча речовина: імуноглобулін людини нормальний / human normal immunoglobulin;

1 мл препарату містить імуноглобулін людини нормальний 0,05 г (у тому числі імуноглобуліну G (IgG) не менше 95 %);

1 флакон по 50 мл містить 2,5 г імуноглобуліну людини нормального (IVIg);

1 флакон по 100 мл містить 5,0 г імуноглобуліну людини нормального (IVIg).

Розподіл підкласів імуноглобуліну IgG (приблизні значення):

IgG₁65,6 %

IgG₂22,1 %

IgG₃10,8 %

IgG₄1,5 %

Максимальний вміст IgA становить 25 мкг/мл.

Виробляється з плазми людей-донорів.

допоміжні речовини: гліцин; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора або з незначною опалесценцією, безбарвна або жовтуватого кольору рідина.

Фармакотерапевтична група. Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення. Код АТХ J06B A02.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Людський нормальний імуноглобулін містить антитіла IgG, присутні в здоровому організмі. Його одержують із пулу плазми, отриманої від не менше 1000 донорів.

Розподіл підкласів імуноглобуліну G у препараті приблизно пропорційний такому в нативній плазмі крові людини.

Відповідні дози цього лікарського засобу можуть відновити аномально низькі рівні імуноглобуліну G до нормального діапазону значень. Механізм дії при застосуванні за показаннями, відмінними від замісної терапії, повністю не з'ясований.

Діючим компонентом препарату є антитіла, що володіють специфічною активністю проти різних збудників захворювань – вірусів і бактерій, у тому числі гепатиту A і B, герпесу, вітряної віспи, грипу, кору, паротиту, поліомієліту, краснухи, коклюшу, стафілокока, кишкової палички, пневмокока.

Препарат є нативним імуноглобуліном G, зберігає всі біологічні властивості: активацію комплементу, ефекторну та опсоно-фагоцитарну функції; має також неспецифічну активність, що проявляється у підвищенні резистентності організму. Володіє низькою спонтанною антикомплементарною активністю.

Препарат є імунологічно активною білковою фракцією, що виділена з сироватки або плазми крові людини, перевірених на відсутність антитіл до ВІЛ-1, ВІЛ-2, до вірусу гепатиту C та поверхневого антигену вірусу гепатиту B, очищеною та концентрованою методом фракціонування спиртоводними осадниками, яка пройшла стадію вірусної інактивації сольвент-детергентним методом та методом нанофільтрації.

Клінічні дослідження

Відкрите одноцентрове неконтрольоване проспективне клінічне дослідження безпеки та переносимості препарату БІОВЕН МОНО® у дорослих пацієнтів із вторинними імунодефіцитами, фаза 4 (BMV-BF-04/17)

Клінічне дослідження проведено за участю 30 пацієнтів віком більше 18 років з вторинним синдромом дефіциту антитіл – вторинною гіпогаммаглобулінемією та рецидивною інфекцією при хронічному лімфоцитарному лейкозі (47 %) та множинній мієломі (53,3 %).

Препарат вводили одноразово в дозі 0,3 г/кг/добу внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 1-1,5 мл/хв.

У ході дослідження було зареєстровано 2 небажані явища (НЯ) легкого ступеня тяжкості в одного пацієнта, які мали можливий зв'язок із досліджуваним препаратом. Одне НЯ належало до категорії «Розлади з боку шлунково-кишкового тракту» – у пацієнта розвинулася нудота. Інше НЯ належало до категорії «Загальні розлади та ураження в місці введення» – у цього пацієнта відзначалася слабкість.

На основі поширеності НЯ, їхнього зв'язку з досліджуваним препаратом, оцінки динаміки основних показників життєдіяльності у 96,7 % пацієнтів переносимість препарату була оцінена як хороша, у 3,3 % – задовільна. У результаті оцінки динаміки основних показників життєдіяльності не було виявлено статистично значимих відмінностей показників частоти серцевих скорочень, систолічного та діастолічного артеріального тиску.

Таким чином, для препарату визначений високий профіль безпеки та переносимості.

Відкрите дослідження ефективності та переносимості препарату БІОВЕН МОНО[®], розчин для інфузій, у дітей після завершення курсу інтенсивної поліхімієтерапії при гострих лімфобластних лейкозах

У дослідження були включені 60 дітей з високим ризиком інфекційних ускладнень у віці від 3 до 16 років після закінчення курсу інтенсивної поліхімієтерапії при гострих лімфобластних лейкозах. У пацієнтів на момент включення фіксувався імунодефіцитний стан зі зниженням рівня IgG менше 5,7 г/л. Основну групу склали 30 дітей, які отримували препарат на фоні підтримуючої хімієтерапії (пуринетол, метотрексат). До контрольної групи були включені 30 дітей, які отримували тільки підтримуючу хімієтерапію. Період спостереження становив 6 місяців.

Після завершення курсу інтенсивної поліхімієтерапії за протоколом ALL IC-BFM-2009 пацієнти обох груп переводилися на підтримуючу хімієтерапію (пуринетол, метотрексат). Крім того, пацієнтам основної групи при реєстрації рівня IgG, на 25 % меншим за нижню межу норми, після закінчення курсу поліхімієтерапії призначався препарат, який вводився внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 0,1 мл/хв у дозі 0,5 г/кг маси тіла щодобово протягом 5 днів.

У ході клінічного дослідження вивчали частоту розвитку інфекційних ускладнень, у тому числі фебрильної нейтропенії. Крім того, оцінювали рівень імуноглобуліну G у пацієнтів обох груп у динаміці.

За результатами проведеного клінічного випробування було зроблено висновок про переважачу ефективність комбінованої терапії з використанням препарату у порівнянні зі стандартною підтримуючою хімієтерапією. Так, частота розвитку інфекційних ускладнень в основній групі склала 20,0 %, а в групі контролю – 56,7 %. Крім того, у контрольній групі відзначалися випадки повторного розвитку інфекційних ускладнень.

У пацієнтів основної групи після 5 введень досліджуваного препарату реєструвалося підвищення рівня Ig G з $5,22 \pm 1,47$ до $10,31 \pm 2,11$ г/л (рівень у контрольній групі становив $5,37 \pm 1,24$ та $5,46 \pm 1,32$ г/л на етапі скринінгу та на 5 добу відповідно).

Досліджуваний препарат добре переносився хворими, не викликав негативних змін стану пацієнтів, що підтверджувалося даними об'єктивного обстеження і клінічних лабораторних показників крові і сечі. За час проведення дослідження не було випадків виникнення серйозних або неочікуваних побічних реакцій та побічних явищ. Усього зареєстровано побічні реакції у 5 учасників основної групи (16,67 %): підвищення температури тіла до $37,5^{\circ}\text{C}$ тривалістю до 1 доби – 3 випадки, місцева реакція у вигляді гіперемії тривалістю до 3 годин – 1 випадок, помірний головний біль – 1 випадок, нудота при першому введенні препарату – 1 випадок. Усі побічні реакції трактувалися як очікувані, несерйозні, такі, що мають ймовірний зв'язок з призначенням досліджуваного препарату.

Отже, БІОВЕН МОНО[®], розчин для інфузій, знижує ризик виникнення інфекційних ускладнень, є ефективним і безпечним для профілактики інфекційних ускладнень при імунodefіцитах.

Фармакокінетика

Абсорбція

Нормальний людський імуноглобулін є негайно і повністю біодоступним у кровообігу після внутрішньовенного введення.

Розподіл

Нормальний людський імуноглобулін відносно швидко розподіляється між плазмою та позасудинною рідиною, приблизно через 3-5 днів досягається рівновага між внутрішньо- та позасудинним відділами.

Елімінація

Нормальний людський імуноглобулін має період напіввиведення приблизно 40 діб. Цей період напіввиведення може відрізнятися у кожного окремого пацієнта, зокрема, при первинному імунodefіциті.

IgG та IgG-комплекси руйнуються у клітинах ретикулоендотеліальної системи.

Доклінічні дані з безпеки

Імуноглобуліни є нормальними складовими організму людини.

Дослідження токсичності одноразової дози проводили на щурах і мишах. Не реєструвалося загибелі тварин при уведенні доз до 2500 мг/кг. Не було виявлено несприятливого впливу препарату на дихальну, кровоносну та центральну нервову систему дослідних тварин, що підтверджує безпеку застосування препарату БІОВЕН МОНО[®]. Тестування токсичності при повторних дозах і дослідження ембріофетальної токсичності є неможливими через індукцію антитіл у тварин.

Клінічні характеристики

Показання

Замісна терапія у дорослих, дітей та підлітків (0-18 років) при таких станах:

- синдроми первинного імунodefіциту (ПІД) із порушенням синтезу антитіл;
- вторинні імунodefіцити (ВІД) у пацієнтів з тяжкими або рецидивуючими інфекціями, неефективним антибактеріальним лікуванням, **доведеною недостатністю специфічних антитіл (ДНСА)*** або рівнем IgG у сироватці крові < 4 г/л (зокрема вторинна гіпогаммаглобулінемія внаслідок онкологічного/онкогематологічного захворювання, хіміотерапії та імуносупресивної терапії, у тому числі у зв'язку з трансплантацією стовбурових

гемопоетичних клітин, лікування моноклональними антитілами, інгібіторами тирозинкінази Брутона та протеосом).

* ДНСА – нездатність досягти щонайменше двократного зростання титру антитіл IgG до вакцини пневмококового полісахариду та поліпептидного антигену.

Тяжкі форми бактеріально-токсичних та вірусних інфекцій у дорослих та дітей (включаючи хірургічні ускладнення, що супроводжуються бактеріємією і септикопіємічними станами, та при підготовці хірургічних хворих до операції);

Імуномодуляція у дорослих, дітей та підлітків (віком 0–18 років) при таких станах:

- первинна імунна тромбоцитопенія (ІТП) у пацієнтів з високим ризиком кровотечі або перед оперативним втручанням з метою корекції кількості тромбоцитів;
- синдром Гійєна – Барре;
- хвороба Кавасакі (у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою, див. розділ «Спосіб застосування та дози»);
- хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія (ХЗДП);
- мультифокальна моторна нейропатія (ММН);
- запальна міопатія;
- гранулематоз Вегенера;
- дерматоміозит;
- системні захворювання сполучної тканини (ревматоїдний артрит).

Протипоказання

Гіперчутливість до діючої речовини (імуноглобулін людини нормальний) або до будь-якої з допоміжних речовин (див. розділи «Особливості застосування», «Склад»).

Протипоказаний пацієнтам із селективним дефіцитом IgA, у яких виникли антитіла до IgA, оскільки введення препарату, що містить IgA, може призвести до анафілаксії.

Особливі заходи безпеки

Препарат БІОВЕН МОНО® застосовувати лише в умовах стаціонару при дотриманні правил асептики. Перед використанням препарат слід витримати при температурі (20±2) °C не менше 2 годин. Розчин має бути прозорим або злегка опалесцентним, безбарвним або злегка жовтуватого кольору. Розчини, які є каламутними, містять включення або мають осад, не

повинні використовуватися.

Для введення препарату необхідно застосовувати окрему інфузійну систему.

Будь-який невикористаний продукт або відходи слід утилізувати відповідно до чинного законодавства.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Живі ослаблені вірусні вакцини

Уведення імуноглобуліну може знизити ефективність живих ослаблених (атенуйованих) вірусних вакцин, таких як вакцини проти кору, краснухи, епідемічного паротиту та вітряної віспи, протягом періоду принаймні від 6 тижнів до 3 місяців. Після введення цього лікарського засобу має пройти 3 місяці до вакцинації живими ослабленими вірусними вакцинами. У разі вакцинації проти кору це ослаблення ефективності вакцини може тривати до 1 року. Тому у пацієнтів, яким вводять вакцину проти кору, слід перевіряти статус антитіл.

Петльові діуретики

Слід уникати одночасного застосування петльових діуретиків.

Лікарські засоби, харчові добавки, які містять гліцин

БЮВЕН МОНО® як допоміжну речовину містить 15,4 г/л амінокислоти гліцину. Слід обережно призначати лікарські засоби та дієтичні добавки, що містять гліцин, з метою уникнення передозування.

Діти

Зазначені взаємодії стосуються як дорослих, так і дітей.

Особливості застосування

Простежуваність

Щоб покращити простежуваність біологічних лікарських засобів, слід чітко зафіксувати назву та номер партії введеного препарату в первинну медичну документацію.

Застереження при застосуванні

Потенційних ускладнень можна часто уникнути, якщо переконатися в тому, що пацієнти:

- не чутливі до імуноглобуліну людини нормального за умови повільного початкового

введення препарату (0,5-1,0 мл/кг/год);

- перебувають під ретельним контролем щодо виникнення будь-яких симптомів протягом усього періоду інфузії.

Зокрема, для того, щоб виявити можливі ознаки потенційної побічної реакції, протягом першої інфузії та першої години після неї необхідно уважно спостерігати за станом пацієнтів, якщо імуноглобулін людини нормальний вводиться вперше або у разі заміни іншими альтернативними імуноглобулінами для внутрішньовенного введення (IVIg), або у разі тривалої перерви після попередньої інфузії. За станом інших пацієнтів необхідно спостерігати протягом щонайменше 20 хвилин після введення цього лікарського засобу.

Для усіх пацієнтів при введенні IVIg потрібно:

- провести адекватну гідратацію перед початком інфузії;
- контролювати діурез;
- контролювати рівень креатиніну у сироватці крові;
- уникати супутнього застосування петльових діуретиків (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі виникнення побічної реакції необхідно або зменшити швидкість інфузії, або інфузію припинити. Необхідне лікування залежить від характеру та тяжкості побічної реакції.

Реакція, пов'язана з інфузією

Деякі побічні реакції (наприклад головний біль, відчуття жару, озноб, міалгія, хрипи, тахікардія, біль у попереку, нудота та артеріальна гіпотензія) можуть бути пов'язані зі швидкістю інфузії. Необхідно суворо дотримуватися рекомендованої швидкості інфузії, наведеної в розділі «Спосіб застосування та дози». Пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом щодо появи у них будь-яких симптомів протягом усього періоду введення препарату.

Деякі побічні реакції можуть виникати частіше:

- у разі, коли нормальний імуноглобулін людини вводиться пацієнту вперше або, у рідкісних випадках, коли здійснюється заміна одного препарату нормального імуноглобуліну людини на інший такий препарат, або у разі тривалої перерви після попередньої інфузії;
- у пацієнтів з активною інфекцією або основним хронічним запаленням.

Гіперчутливість

Реакції гіперчутливості спостерігаються рідко.

Анафілаксія може розвинутися у пацієнтів:

- з невизначеним IgA, які мають антитіла до IgA;
- які мали попереднє лікування імуноглобуліном людини нормальним.

У разі виникнення шоку слід застосовувати стандартне медичне лікування шоку.

Тромбоемболія

Існують клінічні докази зв'язку між введенням IVIg і розвитком тромбоемболічних ускладнень, таких як інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу (включаючи інсульт), емболія легеневої артерії та тромбози глибоких вен, що, як припускають, пов'язані з відносним підвищенням в'язкості крові внаслідок надходження значної кількості імуноглобуліну у пацієнтів групи ризику. Слід дотримуватись обережності при призначенні та проведенні інфузії IVIg пацієнтам з надлишковою масою тіла і пацієнтам з факторами ризику виникнення тромботичних явищ (такими як літній вік, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, судинні захворювання або тромботичні епізоди в анамнезі, набуті або спадкові тромбофілічні розлади, а також тривалий період іммобілізації, тяжка гіповолемія, захворювання, що підвищують в'язкість крові).

Пацієнтам з ризиком тромбоемболічних побічних реакцій препарати IVIg необхідно вводити з мінімальною можливою швидкістю та у мінімальних дозах.

Гостра ниркова недостатність

Повідомлялося про випадки гострої ниркової недостатності у пацієнтів, які отримували терапію IVIg. У більшості випадків були виявлені такі фактори ризику, як наявна ниркова недостатність, цукровий діабет, гіповолемія, надмірна маса тіла, супутній прийом нефротоксичних лікарських засобів або вік більше 65 років.

Ниркові параметри слід оцінювати перед інфузією IVIg, особливо у пацієнтів, які мають потенційно підвищений ризик розвитку гострої ниркової недостатності, і повторно через відповідні проміжки часу. Пацієнтам із ризиком розвитку гострої ниркової недостатності препарати IVIg слід вводити з мінімальною можливою швидкістю інфузії та дозою. У разі порушення функції нирок слід розглянути питання про припинення застосування IVIg.

Хоча повідомлення про ниркову дисфункцію та гостру ниркову недостатність були пов'язані із застосуванням багатьох ліцензованих препаратів IVIg, що містять різні допоміжні речовини, такі як сахароза, глюкоза та мальтоза, ті, що містять сахарозу як стабілізатор, становили непропорційну частку від загальної кількості. Пацієнтам із групи ризику можна розглянути використання препаратів IVIg, які не містять цих допоміжних речовин.

БІОВЕН МОНО® не містить сахарози, мальтози і глюкози.

Синдром асептичного менінгіту

Повідомлялося про випадки розвитку синдрому асептичного менінгіту (САМ), пов'язані із застосуванням IVIg. САМ зазвичай починається протягом від декількох годин до 2 днів після введення IVIg. Дослідження спинномозкової рідини (ліквору) часто є позитивними з показником плеоцитозу до кількох тисяч клітин на 1 мм³, переважно гранулоцитарного ряду, та підвищеним рівнем білка до кількох сотень мг/дл.

САМ може виникати частіше у зв'язку з лікуванням IVIg високими дозами (2,0 г/кг).

Пацієнтам, у яких виявляються зазначені ознаки та симптоми, необхідно провести ретельне неврологічне обстеження, включно з дослідженням спинномозкової рідини, щоб виключити інші причини менінгіту.

Припинення лікування IVIg призводило до ремісії САМ протягом кількох днів без наслідків.

Гемолітична анемія

Продукти IVIg можуть містити антитіла групи крові, які здатні діяти як гемолізینی та індукувати *in vivo* покриття еритроцитів імуноглобуліном, викликаючи позитивну пряму антиглобулінову реакцію (тест Кумбса) і, рідко, гемоліз. Гемолітична анемія може розвинути після терапії IVIg через посилення секвестрації еритроцитів. Пацієнтів, які отримують лікування імуноглобулінами, слід контролювати на наявність клінічних симптомів гемолізу (див. розділ «Передозування»).

Нейтропенія/лейкопенія

Після лікування внутрішньовенними імуноглобулінами (IVIg) надходили повідомлення про тимчасове зниження кількості нейтрофілів та/або епізоди нейтропенії, іноді тяжкі. Зазвичай це відбувається протягом кількох годин або днів після введення IVIg та спонтанно зникає протягом 7–14 днів.

Гостре ураження легенів, пов'язане з трансфузією (transfusion-related acute lung injury – TRALI)

Були повідомлення про випадки гострого некардіогенного набряку легенів [гостре ураження легенів, пов'язане з трансфузією (TRALI)] у пацієнтів, які отримували IVIg. TRALI характеризується тяжкою гіпоксією, задишкою, тахіпноєм, ціанозом, гарячкою та гіпотензією. Симптоми TRALI зазвичай розвиваються під час або протягом 6 годин після введення препарату, часто протягом 1–2 годин. Тому слід спостерігати за станом пацієнтів під час введення і негайно припинити інфузію IVIg у разі виникнення побічних реакцій з боку легенів. TRALI є потенційно небезпечним для життя станом, що вимагає негайного лікування у відділенні інтенсивної терапії.

Зміна серологічних показників

Після введення імуноглобуліну тимчасове підвищення різних пасивно переданих антитіл у

крові пацієнта може призвести до хибних позитивних результатів серологічного дослідження.

Пасивна передача антитіл до еритроцитарних антигенів, наприклад А, В, D може впливати на деякі серологічні тести на антитіла до еритроцитів, наприклад, прямий антиглобуліновий тест (прямий тест Кумбса).

Трансмісивні збудники

Стандартні заходи для запобігання інфекціям, спричиненим застосуванням лікарських засобів, виготовлених із крові або плазми людини, включають відбір донорів, скринінг окремих донорів і пулів плазми на специфічні маркери інфекції та включення ефективних виробничих етапів для інактивації/видалення вірусів. Незважаючи на це, при введенні лікарських засобів, виготовлених з крові або плазми людини, не можна повністю виключити можливість передачі інфекційних агентів. Це також стосується невідомих або нових вірусів та інших патогенів.

Вжиті заходи вважаються ефективними для оболонкових вірусів, таких як вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), вірус гепатиту В (HBV) і вірус гепатиту С (HCV), а також для безоболонкових вірусів, таких як вірус гепатиту А (HAV) і парвовірус В19.

Існує обнадійливий клінічний досвід щодо відсутності передачі гепатиту А або парвовірусу В19 з імуноглобулінами, а також припускається, що вміст антитіл робить важливий внесок у вірусну безпеку.

Діти

Характерного для педіатричних пацієнтів ризику виникнення будь-яких згаданих вище побічних реакцій немає. Пацієнти дитячого віку можуть бути більш уразливими до розвитку об'ємного перевантаження (див. розділ «Передозування»).

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Безпека застосування цього лікарського засобу під час вагітності не була встановлена в контрольованих клінічних дослідженнях, тому його слід обережно призначати вагітним жінкам. Було показано, що IgG проникають через плаценту, особливо у третьому триместрі.

Клінічний досвід застосування імуноглобулінів свідчить про відсутність шкідливого впливу на перебіг вагітності або на плід і новонародженого.

Грудне вигодовування

Безпека застосування цього лікарського засобу під час вагітності не була встановлена в контрольованих клінічних дослідженнях, тому його слід з обережністю призначати жінкам, які годують груддю. Імуноглобуліни виділяються в грудне молоко. Не очікується негативного впливу на новонароджених/немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні.

Фертильність

Клінічний досвід застосування імуноглобулінів показує, що не слід очікувати шкідливого впливу на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

БІОВЕН МОНО® не впливає або чинить зовсім незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози

Терапію IVIg необхідно проводити під наглядом лікаря, який має досвід лікування розладів імунної системи.

Спосіб застосування

Для внутрішньовенного застосування.

Імуноглобулін людини нормальний слід вводити внутрішньовенно з початковою швидкістю 0,5 мл/кг/год протягом 30 хвилин. За умови відсутності будь-яких небажаних побічних реакцій швидкість введення можна поступово збільшувати до максимальної 1,0-1,5 мл/кг/год. Швидкість введення для дітей повинна становити від 0,08 до 0,5 мл/хв залежно від маси тіла. Більш швидке введення може спричинити розвиток колаптоїдної реакції.

У разі виникнення побічної реакції слід зменшити швидкість введення або припинити інфузію.

Інформацію про додаткові заходи безпеки див. у розділі «Особливості застосування».

Дозування

Доза і схема лікування залежать від показань.

Може бути потрібний індивідуальний підбір дози для кожного пацієнта залежно від клінічної відповіді. Пацієнтам із недостатньою або надлишковою масою тіла може бути потрібне коригування дози залежно від маси тіла. Доза препарату для пацієнтів із надмірною масою тіла повинна ґрунтуватися на фізіологічній стандартній масі тіла.

Нижчезазначені схеми лікування наведено як загальне керівництво.

Замісна терапія при синдромі первинного імунодефіциту

Режим дозування повинен забезпечувати мінімальний рівень IgG (рівень вимірюється перед наступним внутрішньовенним введенням) щонайменше 6,0 г/л або в межах нормального контрольного діапазону для осіб відповідного віку. Для досягнення рівноваги (стаціонарного рівня IgG) після початку терапії необхідно 3-6 місяців.

Рекомендована початкова доза становить 0,4-0,8 г/кг одноразово, а потім принаймні 0,2 г/кг кожні 3-4 тижні.

Доза, необхідна для досягнення мінімального рівня IgG 6,0 г/л, становить 0,2-0,8 г/кг/місяць. Інтервал між уведеннями після досягнення рівноважного стану коливається від 3 до 4 тижнів.

Найнижчі рівні (мінімальну залишкову концентрацію) IgG слід вимірювати та оцінювати, враховуючи частоту виникнення інфекції. Для зниження частоти виникнення бактеріальних інфекцій може бути потрібне збільшення дози та досягнення більш високої мінімальної залишкової концентрації IgG.

Замісна терапія при вторинних імунodefіцитах (як зазначено у розділі «Показання»)

Рекомендована доза становить 0,2-0,4 г/кг кожні 3-4 тижні.

Мінімальну залишкову концентрацію препарату слід вимірювати та оцінювати, враховуючи частоту виникнення інфекції.

За необхідності дозу слід коригувати для досягнення оптимального захисту від інфекцій; пацієнтам із персистуючою інфекцією може бути потрібне підвищення дози. Зниження дози можна розглядати, коли у пацієнта інфекція відсутня.

Тяжкі форми бактеріально-токсичних та вірусних інфекцій у дорослих та дітей (включаючи хірургічні ускладнення, що супроводжуються бактеріємією і септикопемічними станами та при підготовці хірургічних хворих до операції) – по 0,4 г/кг/добу 1 – 4 доби.

Імуномодуляція при таких станах:

Первинна імунна тромбоцитопенія

Існує дві альтернативні схеми лікування:

- 0,8-1,0 г/кг/добу дві доби поспіль
- 0,4 г/кг щодня протягом 2 – 5 діб.

При виникненні рецидиву курс лікування можна повторити.

Синдром Гійєна – Барре

0,4 г/кг/добу протягом 5 діб (можливе повторне призначення дози у разі рецидиву).

Хвороба Кавасаки

2,0 г/кг одноразово. Пацієнти повинні отримувати супутнє лікування ацетилсаліциловою кислотою.

Хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія (ХЗДП)

Початкова доза: 2,0 г/кг, яку розділяють на 2–5 діб поспіль.

Підтримуюча доза: 1,0 г/кг, яку розділяють на 1–2 доби поспіль, кожні 3 тижні.

Ефект лікування слід оцінювати після кожного циклу; якщо ефект від лікування не спостерігається через 6 місяців, лікування слід припинити.

Якщо лікування є ефективним, подальшу тривалість лікування визначає лікар на основі відповіді пацієнта на підтримуючу терапію. Дозування та інтервали можуть бути адаптовані відповідно до індивідуального перебігу захворювання.

Мультифокальна моторна нейропатія (ММН)

Початкова доза: 2,0 г/кг, яку розділяють на 2–5 діб поспіль.

Підтримуюча доза: 1,0 г/кг кожні 2 – 4 тижні або 2,0 г/кг кожні 4 – 8 тижнів (розділеними дозами протягом 2–5 діб).

Ефект лікування слід оцінювати після кожного циклу; якщо ефект від лікування не спостерігається через 6 місяців, лікування слід припинити.

Якщо лікування є ефективним, подальшу тривалість лікування визначає лікар на основі відповіді пацієнта на підтримуючу терапію. Дозування та інтервали можуть бути адаптовані відповідно до індивідуального перебігу захворювання.

Запальна міопатія, гранулематоз Вегенера – по 0,2 – 0,4 г/кг/добу протягом 3 – 7 діб, у разі необхідності – 5-денні курси лікування повторювати з інтервалами у 4 тижні.

Дерматоміозит – по 1,0 г/кг/добу протягом 3 – 5 діб.

Системні захворювання сполучної тканини (ревматоїдний артрит та ін.) – по 0,2 – 0,5 г/кг/добу протягом 5 діб.

Рекомендації щодо схем лікування подано у таблиці 1.

Таблиця 1

Показання	Доза	Частота введення
<i>Замісна терапія</i>		
Синдром первинного імунодефіциту (ПІД)	Початкова доза: 0,4 – 0,8 г/кг Підтримуюча доза: 0,2 – 0,8 г/кг	Кожні 3 – 4 тижні
Вторинні імунодефіцити (ВІД) (див. розділ «Показання»)	0,2 – 0,4 г/кг	Кожні 3 – 4 тижні
Тяжкі форми бактеріально-токсичних та вірусних інфекцій	0,4 г/кг/добу	Протягом 1 – 4 діб
<i>Імуномодуляція</i>		
Первинна імунна тромбоцитопенія	0,8 – 1 г/кг/добу або	Протягом 2 діб поспіль
	0,4 г/кг/добу	Протягом 2 – 5 діб

Синдром Гійєна – Барре	0,4 г/кг/добу	Протягом 5 діб
Хвороба Кавасакі	2,0 г/кг	За один прийом, разом з ацетилсаліциловою кислотою
Хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонеуропатія (ХЗДП)	Початкова доза: 2,0 г/кг	Розділена на 2 – 5 діб поспіль
	Підтримуюча доза: 1,0 г/кг	Розділена на 1 – 2 доби поспіль кожні 3 тижні
Мультифокальна моторна неуропатія (ММН)	Початкова доза: 2,0 г/кг	Розділена на 2 – 5 діб поспіль
	Підтримуюча доза: 1,0 г/кг або	Кожні 2 – 4 тижні
	Підтримуюча доза: 2,0 г/кг	Кожні 4 – 8 тижнів розділеними дозами протягом 2 – 5 діб
Запальна міопатія, гранулематоз Вегенера	0,2 – 0,4 г/кг/добу	Протягом 3 – 7 діб, у разі необхідності – 5-денні курси лікування повторювати з інтервалами у 4 тижні
Дерматоміозит	1,0 г/кг/добу	Протягом 3 – 5 діб
Системні захворювання сполучної тканини (ревматоїдний артрит та ін.)	0,2 – 0,5 г/кг/добу	Протягом 5 діб

Порушення функції печінки

Немає даних про необхідність корекції дози.

Порушення функції нирок

Клінічно не обґрунтовано необхідність коригування дози, див. розділ «Особливості застосування».

Пацієнти літнього віку

Клінічно не обґрунтовано необхідність коригування дози, див. розділ «Особливості застосування».

Діти

Дозування для дітей та підлітків (0–18 років) не відрізняється від дозування для дорослих, оскільки дозування для кожного показання визначається масою тіла та має бути скориговано відповідно до клінічної ефективності.

Передозування

Передозування може призвести до перевантаження рідиною та підвищеної в'язкості крові, особливо у пацієнтів групи ризику, включаючи немовлят, пацієнтів літнього віку та пацієнтів із

серцевою або нирковою недостатністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції

Резюме профілю безпеки

Побічні реакції, спричинені нормальними імуноглобулінами людини (у порядку зменшення частоти), можуть мати наступні прояви (див. також розділ «Особливості застосування»):

- озноб, головний біль, запаморочення, гарячка, блювання, алергічні реакції, нудота, артралгія, зниження артеріального тиску та помірний біль у попереку;
- оборотні гемолітичні реакції; особливо у пацієнтів з групами крові А, В і АВ і (рідко) гемолітичною анемією, що потребує переливання крові;
- (рідко) раптове падіння артеріального тиску та (в поодиноких випадках) анафілактичний шок, навіть якщо пацієнт не виявляв гіперчутливості при попередньому введенні;
- (рідко) транзиторні шкірні реакції (включаючи шкірний червоний вовчак, частота виникнення якого невідома);
- (дуже рідко) тромбоемболічні реакції, такі як інфаркт міокарда, інсульт, тромбоемболія легеневої артерії, тромбози глибоких вен;
- випадки оборотного асептичного менінгіту;
- випадки підвищення рівня креатиніну в сироватці крові та/або виникнення гострої ниркової недостатності;
- випадки гострого ураження легенів, пов'язаного з переливанням крові (TRALI).
-

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

Таблиця, наведена нижче, складена відповідно до класифікації систем органів за MedDRA (із застосуванням термінів переважного використання).

Частота оцінювалася відповідно до таких параметрів: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

Джерело бази даних безпеки препарату БІОВЕН МОНО® – дані клінічних випробувань та спонтанних повідомлень.

Таблиця 2

Клас систем органів за класифікацією MedDRA	Побічна реакція	Частота на пацієнта	Частота на інфузію
---	-----------------	---------------------	--------------------

Інфекції та інвазії	Інфекція верхніх дихальних шляхів, бронхіт	Невідомо	Невідомо
	Інфекція нирок і сечових шляхів	Невідомо	Невідомо
	Мікоз	Невідомо	Невідомо
Розлади з боку крові та лімфатичної системи	Гемоліз, гемолітична анемія	Невідомо	Дуже рідко
	Анемія	Невідомо	Дуже рідко
	Лейкопенія, нейтропенія	Невідомо	Невідомо
	Лімфаденопатія	Невідомо	Невідомо
Розлади з боку імунної системи	Алергічна реакція	Невідомо	Дуже рідко
	Гіперчутливість	Невідомо	Невідомо
	Анафілактичний реакція, анафілактичний шок	Невідомо	Невідомо
	Анафілактоїдна реакція	Невідомо	Невідомо
	Ангіоневротичний набряк	Невідомо	Невідомо
	Набряк обличчя	Невідомо	Дуже рідко
Розлади з боку ендокринної системи	Розлади функції щитовидної залози	Невідомо	Невідомо
Розлади з боку психіки	Збудження, тривожність, безсоння	Невідомо	Дуже рідко
Розлади з боку нервової системи	Головний біль, мігрень	Невідомо	Рідко
	Запаморочення, порушення рівноваги	Невідомо	Дуже рідко
	Асептичний менінгіт	Невідомо	Невідомо
	Порушення мозкового кровообігу, транзиторна ішемічна атака, інсульт	Невідомо	Невідомо
	Парестезія, гіпестезія, відчуття печіння	Невідомо	Дуже рідко
	Тремор	Невідомо	Дуже рідко
	Амнезія, дизартрія, дисгевзія	Невідомо	Невідомо
Розлади з боку органів зору	Кон'юнктивіт	Невідомо	Невідомо
	Біль в очах	Невідомо	Невідомо
	Набряк очей	Невідомо	Невідомо
Розлади з боку органів слуху та лабіринту	Рідина у внутрішньому вусі	Невідомо	Невідомо
	Вертиго	Невідомо	Невідомо
Серцеві розлади	Інфаркт міокарда	Невідомо	Невідомо
	Тахікардія, відчуття серцебиття	Невідомо	Дуже рідко
Судинні розлади	Артеріальна гіпотензія	Невідомо	Невідомо
	Артеріальна гіпертензія	Невідомо	Дуже рідко
	Тромбоемболічні реакції, тромбоз глибоких вен	Невідомо	Невідомо
	Флебіт	Невідомо	Невідомо
	Недостатність периферичних судин, периферична холодність, ціаноз	Невідомо	Невідомо
Розлади з боку респіраторної системи, органів грудної клітки і середостіння	Легенева емболія	Невідомо	Невідомо
	Дихальна недостатність	Невідомо	Невідомо
	Задишка, збільшена частота дихання	Невідомо	Дуже рідко
	Кашель	Невідомо	Дуже рідко
	Набряк легенів	Невідомо	Невідомо
	Бронхоспазм, астма	Невідомо	Невідомо

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота, блювання, діарея	Невідомо	Дуже рідко
	Біль у животі	Невідомо	Невідомо
Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини	Висип, еритематозний висип, свербіж, кропив'янка, екзема, дерматит, алопеція, реакції фоточутливості	Невідомо	Рідко
	Транзиторні шкірні реакції (включаючи шкірний червоний вовчак)	Невідомо	Невідомо
	Гіпергідроз	Невідомо	Невідомо
Порушення з боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини	Біль у спині, помірний біль у попереку	Невідомо	Дуже рідко
	Біль у кінцівках	Невідомо	Невідомо
	Артралгія	Невідомо	Дуже рідко
	Міалгія, спазми м'язів, посмикування м'язів	Невідомо	Дуже рідко
Порушення з боку нирок і сечових шляхів	Гостра ниркова недостатність	Невідомо	Невідомо
	Протеїнурія	Невідомо	Невідомо
Загальні розлади та ураження у місці введення	Гарячка	Невідомо	Рідко
	Озноб	Невідомо	Рідко
	Астенія, слабкість, підвищена втомлюваність	Невідомо	Дуже рідко
	Гіперемія	Невідомо	Дуже рідко
	Холодний піт, нічне потіння	Невідомо	Невідомо
	Грипоподібні симптоми, включаючи нездужання, відчуття жару, закладеність носа, фаринголарингеальний біль, орофарингеальний набряк, ринорею	Невідомо	Рідко
	Дискомфорт у грудях, відчуття стиснення у грудях	Невідомо	Дуже рідко
	Периферичний набряк	Невідомо	Невідомо
	Реакції у місці введення, включаючи біль, підвищення чутливості, гіперемію, набряк, флебіт, свербіж	Невідомо	Дуже рідко
Лабораторні дослідження	Підвищення концентрації креатиніну в крові	Невідомо	Невідомо
	Підвищення концентрації сечовини в крові	Невідомо	Невідомо
	Підвищення рівня печінкових ферментів в крові	Невідомо	Невідомо
	Підвищення концентрації холестерину в крові	Невідомо	Невідомо
	Позитивна пряма проба Кумбса	Невідомо	Невідомо
	Зниження гематокриту	Невідомо	Невідомо
	Зниження кількості еритроцитів	Невідомо	Невідомо
	Зниження кисневої сатурації крові	Невідомо	Невідомо
Травми, отруєння та процедурні ускладнення	Гостре ураження легенів, пов'язане з трансфузією (TRALI)	Невідомо	Невідомо

У клінічних дослідженнях препарату БІОВЕН МОНО® більшість побічних реакцій у дітей були оцінені як легкі, що швидко минали самостійно або у відповідь на прості заходи (зниження швидкості внутрішньовенного введення чи його тимчасове припинення).

Частота, тип і тяжкість побічних реакцій у дітей очікуються такими ж, як і у дорослих.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла при температурі від 2 до 8 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Будь-який невикористаний продукт або відходи слід утилізувати відповідно до чинного законодавства.

Несумісність.

Препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами або з будь-якими іншими продуктами IgG для внутрішньовенного введення.

Упаковка. По 50 мл або 100 мл у флаконі. По 1 флакону у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА», Україна.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Юридична адреса: Україна, 09100, Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37-В.

Адреса місця провадження діяльності:

Україна, 09100, Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37-В.