

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
№ _____
Ресстраційне посвідчення

№ _____

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
№ _____

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

БІОВЕН
(BIOVEN)

Склад:

діюча речовина: Human normal immunoglobulin for intravenous administration;
1 мл препарату містить імунологічно активної білкової фракції імуноглобуліну G – 0,1 г;
допоміжні речовини: гліцин (кислота амінооцтова); вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Препарат є імунологічно активною білковою фракцією (розподіл підкласів імуноглобуліну G у препараті: IgG1: 52 %, IgG2: 32 %, IgG3: 7 %, IgG4: 4 %), граничний вміст імуноглобуліну A у препараті становить 400 мкг/мл.

Діючим компонентом препарату є антитіла, що володіють специфічною активністю проти різних збудників захворювань – вірусів і бактерій, у т.ч. гепатиту А і В, цитомегаловірусу, вірусу герпеса людини 1 типу, 2 типу та 6 типу, вірусу Епштейна-Барр, вітряної віспи, грипу, кору, паротиту, поліомієліту, краснухи, коклюшу, стафілококу, кишкової палички, пневмокока, правцевого та дифтерійного токсину. Має також неспецифічну активність, що проявляється у підвищенні резистентності організму.

Препарат володіє низькою спонтанною антикомплементарною активністю.

Препарат є нативним імуноглобуліном G, зберігає всі біологічні властивості: активацію комплементу, ефекторну та опсоно-фагоцитарну функції.

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 С та поверхневого антигену вірусу гепатиту В, очищеною та концентрованою методом фракціонування спиртоводними осадниками, яка пройшла стадію вірусної інактивації сольвент-детергентним методом.

Дані про ефективність інактивації модельних вірусів наведені у табл. 1.

Таблиця 1

Ефективність інактивації/видалення вірусів

Вірус	Фактор падіння титру	Результат випробування методом ПЛР
Вірус імунодефіциту людини 1	5,0 lg TCID ₅₀ /см ³	-
Вірус гепатиту С	5,5 lg TCID ₅₀ /см ³	-
Вірус простого герпесу II-го типу	6,0 lg TCID ₅₀ /см ³	-
Вірус вірусної діареї великої рога-тої худоби	5,5 lg ₁₀ TCID ₅₀ /см ³	-
Вірус псевдосказу	6,3 lg ₁₀ TCID ₅₀ /см ³	+
Ентеровірус свиней I-го типу	4,6 lg ₁₀ TCID ₅₀ /см ³	+
Аденовірус людини IV-го типу	1,2 lg ₁₀ TCID ₅₀ /см ³	+
Вірус гепатиту каченят I-го типу	3,3 lg ₁₀ ELD ₅₀ /см ³	н/д
Вірус везикулярного стоматиту	7,0 lg ₁₀ TCID ₅₀ /см ³	н/д

н/д – немає даних

Фармакокінетика.

Висока ефективність препарату забезпечується швидким і стовідсотковим надходженням антитіл до кровотоку і нормальним періодом напіввиведення з організму.

Після внутрішньовенного введення біодоступність нормального імуноглобуліну людини у кровообігу реципієнта є негайною та повною. Він швидко розподіляється між плазмою та екстраваскулярною рідиною, після приблизно 3-5 днів досягається рівновага між інтра- та екстраваскулярним просторами.

Нормальний імуноглобулін людини має період напіввиведення приблизно 40 днів. Цей період напіввиведення може відрізнятися у кожного окремого пацієнта, особливо при первинному імунодефіциті. IgG та IgG-комплекси розпадаються у клітинах ретикулоендотеліальної системи.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат застосовувати для замісної імунотерапії у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а також для лікування і профілактики захворювань, спричинених бактеріальною і вірусною інфекцією.

Препарат призначати дорослим пацієнтам.

Застосовувати при лікуванні:

- синдромів первинного імунодефіциту: вроджена агаммаглобулінемія або гіпогаммаглобулінемія, тяжкий комбінований імунодефіцит, неklasифікований варіабельний імунодефіцит, синдром Віскотта-Олдрича;
- вторинного синдрому дефіциту антитіл – цитопенії різного генезу (гострий та хронічний лейкоз, апластична анемія, стан після терапії цитостатиками), тяжкі форми бактеріально-токсичних та вірусних інфекцій (включаючи хірургічні ускладнення, що супроводжуються бактеріємією і септикопемічними станами та при підготовці хірургічних хворих до операції);
- аутоімунних захворювань – ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура з високим ризиком кровотечі або перед хірургічним втручанням для корекції кількості тромбоцитів, синдром Гієна-Барре, хронічна запальна нейропатія (що демієлінізує), запальна міопатія, гранулематоз Вегенера, дерматоміозит, системні захворювання сполучної тканини (ревматоїдний артрит), синдром Кавасакі;
- трансплантації кісткового мозку.

Протипоказання. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. Гіперчутливість до гомологічних імуноглобулінів, особливо у дуже рідкісних випадках дефіциту IgA, коли пацієнт має антитіла до IgA. Введення імуноглобуліну протипоказане особам, які мають в анамнезі важкі алергічні реакції на введення білкових препаратів крові людини. Хворим, які страждають на алергічні хвороби або мають схильність до алергічних реакцій, при введенні імуноглобуліну та в наступні 8 діб рекомендуються антигістамінні засоби. Особам, які страждають на імунопатологічні системні захворювання (імунні хвороби крові, колагеноз, нефрит) препарат слід

призначати після консультації з відповідним спеціалістом. У період загострення алергічного процесу введення препарату проводити після висновку алерголога за життєвими показаннями.

Особливі заходи безпеки.

Деякі серйозні побічні реакції можуть бути пов'язані зі швидкістю введення препарату. Пацієнти, які отримують імуноглобулін вперше, зазвичай відчувають слабку побічну дію з більшою частотою ніж ті, хто знаходяться на регулярній терапії імуноглобуліном. Вказаних нижче параметрів швидкості введення слід дотримуватися і за пацієнтами необхідно ретельно спостерігати як під час інфузії, так і протягом 1 години після завершення першої інфузії. У випадку появи побічних реакцій швидкість інфузії повинна бути знижена або сама інфузія припинена до зникнення небажаних симптомів. Якщо після припинення введення симптоми зберігаються, то доцільна симптоматична терапія. У випадку шоку слід дотримуватися вказівок щодо протишокової терапії. Для пацієнтів з цукровим діабетом та ризиком ниркової недостатності, а також для хворих на системну червону вовчанку з задіяними нирками протягом 3 днів після введення препарату слід вимірювати рівень креатиніну. При наступних інфузіях за пацієнтами необхідно ретельно спостерігати протягом 20 хвилин з моменту закінчення введення препарату.

Препарат Біовен застосовувати лише в умовах стаціонару при дотриманні правил асептики. Перед введенням флакони витримувати при температурі $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$ не менше 2 годин.

Розчин має бути прозорий або злегка опалесціюючий, безбарвний або злегка жовтуватого кольору.

Не використовувати мутні розчини або такі, що мають осад.

Для введення препарату необхідно застосовувати окрему інфузійну систему.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Лікування препаратом можна поєднувати з застосуванням будь-яких лікарських засобів.

Живі ослаблені вірусні вакцини

Введення імуноглобулінів може зменшувати протягом періоду від 6 тижнів та до 3 місяців ефективність живих ослаблених (атенуйрованих) вірусних вакцин проти кору, краснухи, епідемічного паротиту та вітряної віспи. Після введення даного препарату перед вакцинацією живими ослабленими вірусними вакцинами має пройти 3 місяці. 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.

Після вакцинації проти цих інфекцій препарат варто вводити не раніше, ніж через 2 тижні; у разі потреби застосування Біовен раніше цього терміну вакцинацію проти кору або епідемічного паротиту варто повторити. Щеплення проти інших інфекцій можуть бути проведені у будь-які терміни до або після введення препарату.

Вплив на результати серологічних тестів

Після ін'єкції імуноглобуліну тимчасове підвищення у крові рівня різних антитіл, які передаються пасивно, може призвести до помилкових позитивних результатів серологічних аналізів.

Пасивна передача антитіл до еритроцитарних антигенів, наприклад А, В або D, може впливати на деякі серологічні тести визначення алоантитіл до еритроцитів (наприклад на тест Кумбса), кількість ретикулоцитів та гаптоглобін.

Особливості застосування.

Застереження щодо введення препарату

Деякі тяжкі побічні реакції можуть бути пов'язані зі швидкістю інфузії. Слід суворо дотримуватися рекомендованої швидкості інфузії. Потрібно уважно контролювати стан пацієнта і ретельно стежити за появою будь-яких симптомів протягом усього періоду інфузії.

Деякі побічні реакції можуть траплятися частіше:

- у випадку високої швидкості інфузій;
- у пацієнтів, які отримують імуноглобулін людини нормальний вперше, або, у рідкісних випадках, коли відбувається перехід на імуноглобулін людини нормальний, або коли минув тривалий час з моменту попередньої інфузії.

Потенційних ускладнень можна уникнути, якщо переконатися, що:

- пацієнти нечутливі до імуноглобуліну людини нормального при першому повільному введенні препарату шляхом інфузії;

- пацієнти знаходяться під ретельним контролем на предмет появи будь-яких симптомів протягом усього періоду інфузії. Зокрема, щоб виявити ознаки потенційного небажаного впливу, під час першої інфузії і в першу годину після першої інфузії потрібно контролювати стан пацієнтів, які не отримували раніше препарати імуноглобуліну, які отримували лікування альтернативним препаратом, або після тривалої перерви після останнього введення імуноглобуліну. Таким пацієнтам потрібен контроль протягом усього періоду першої інфузії, а також протягом 1 години після завершення введення. Усім іншим пацієнтам слід знаходитися під медичним наглядом протягом перших 20 хвилин після введення.

У разі появи побічної реакції потрібно або зменшити швидкість введення, або зупинити інфузію. Необхідне лікування залежить від характеру і тяжкості побічної реакції. У разі розвитку шоку слід проводити лікувальні заходи відповідно до затверджених рекомендацій з проведення протишокової терапії.

Для всіх пацієнтів при введенні IgG потрібно:

- провести адекватну гідратацію перед початком інфузії IgG;
- контролювати діурез;
- контролювати рівні креатиніну у сироватці крові;
- уникати супутнього використання петльових діуретиків.

Гіперчутливість

Можуть виникнути серйозні алергічні реакції. У зв'язку з цим особи, котрі одержали препарат, повинні перебувати під медичним наглядом протягом 30 хвилин. У разі виникнення таких реакцій – введення препарату Біовен шляхом інфузії слід негайно припинити та застосовувати відповідне лікування. У пацієнтів з дефіцитом імуноглобуліну А та наявними антитілами до імуноглобуліну А існує значний ризик розвитку серйозних алергічних та анафілактоїдних реакцій, які можуть виникнути у зв'язку з введенням препарату Біовен.

У рідкісних випадках імуноглобулін людини нормальний може спричиняти зниження артеріального тиску з анафілактичною реакцією, навіть у пацієнтів, які отримували попереднє лікування імуноглобуліном людини нормальним.

Ниркова недостатність

Повідомлялося про випадки гострої ниркової недостатності у пацієнтів, які проходили терапію IgG. До них відносяться: гостра ниркова недостатність, гострий тубулярний некроз, проксимальна тубулярна нефропатія і осмотичний нефроз. У більшості випадків були визначені фактори ризику, такі як попередньо існуюча ниркова недостатність, цукровий діабет, гіповолемія, надмірна маса тіла, супутні нефротоксичні лікарські препарати, вік від 65 років, сепсис або парапротеїнемія.

Оскільки ці повідомлення про ниркову дисфункцію і гостру ниркову недостатність асоціювалися з використанням багатьох ліцензованих препаратів IgG, ті, які містили в якості стабілізатора, відповідали за непропорційну частку з загальної щільності таких випадків. У пацієнтів з підвищеним ризиком можна розглянути можливість використання препаратів IgG, які не містять цукрози/сахарози/мальтози.

Перед початком введення препарату Біовен шляхом інфузії слід переконатися, що у пацієнта відсутні ознаки дегідратації.

Для пацієнтів з потенційним ризиком розвитку гострої ниркової недостатності слід здійснювати періодичний моніторинг функції нирок та діурезу. Показники функції нирок, включаючи рівень азоту сечовини крові (АСК)/креатиніну сироватки крові, слід оцінювати до першого введення препарату Біовен та після цього через певні проміжки часу. При погіршенні функціонування нирок слід припинити застосування препарату.

Для пацієнтів з потенційним ризиком розвитку порушення функціонування нирок та/або розвитку тромботичних ускладнень слід обережно зменшувати кількість препарату Біовен, введеного за одиницю часу.

Гіперпротеїнемія

Гіперпротеїнемія, підвищення в'язкості сироватки крові та гіпонатріємія можуть виникнути у пацієнтів, які отримують лікування імуноглобуліном. Гіпонатріємія може виявитися псевдогіпонатріємією, що проявляється зменшеною обчисленою осмоляльністю плазми або збільшенням осмолярного інтервалу. Клінічно важливо відрізнити справжню гіпонатріємію від

псевдогіпонатріємії, оскільки при зменшенні вільної води у сироватці крові цільове лікування пацієнтів із псевдогіпонатріємією може призвести до дегідратації, у зв'язку з чим підвищується в'язкість сироватки крові та може виникнути тромбоемболічне ускладнення.

Тромбоемболічні ускладнення

Внаслідок лікування препаратами імуноглобуліну може виникнути тромбоз. Фактори ризику: ожиріння, атеросклероз в анамнезі, порушення серцевого викиду, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет з наявністю в анамнезі захворювання судин і випадків тромбозу, пацієнти з набутою або спадковою тромбофілією, пацієнти з тяжкою гіповолемією, пацієнти із захворюваннями, які підвищують в'язкість крові, літній вік, тривала іммобілізація, стани гіперкоагуляції, венозний або артеріальний тромбоз в анамнезі, застосування естрогенів, використання постійних центральних катетерів у судинах, підвищена в'язкість крові та ризик серцево-судинних захворювань. Тромбоз також може виникнути навіть у разі відсутності відомих факторів ризику.

Слід здійснити загальну оцінку в'язкості крові у пацієнтів з ризиком підвищеної в'язкості, включаючи пов'язану з кріоглобулінами, хіломікронемією голодування/помітно високим рівнем тригліцеролів (тригліцеридів) або моноклональною гамопатією. Для пацієнтів з ризиком виникнення тромбозу практикується введення препаратів імуноглобуліну у мінімальних дозах та з мінімальною швидкістю інфузії. Перед застосуванням препарату слід переконатися у належному рівні гідратації пацієнта. У пацієнтів з ризиком виникнення підвищеної в'язкості слід здійснювати контроль симптомів тромбозу та оцінку в'язкості крові.

Синдром асептичного менінгіту

Як повідомлялося, синдром асептичного менінгіту (САМ) може рідко виникати у зв'язку з лікуванням препаратами імуноглобуліну. Припинення лікування такими препаратами сприяє ремісії САМ без ускладнень протягом кількох днів. Цей синдром зазвичай з'являється протягом періоду від кількох годин до двох днів після лікування препаратами імуноглобуліну та їх швидкого введення. Це характеризується симптомами, що включають сильний головний біль, ригідність м'язів потилиці, сонливість, гарячку, фотофобію, больові відчуття під час руху очей, нудоту та блювання. Результати досліджень цереброспінальної рідини (ЦСР) часто є позитивними на плеоцитоз з кількома тисячами клітин на мм³, переважно гранулоцитарного ряду, та підвищення рівнів білків до кількох сотень мг/дл. Пацієнти, у яких наявні такі симптоми, повинні пройти неврологічне обстеження, включаючи дослідження ЦСР, для виключення інших причин менінгіту. Пацієнти, які мають в анамнезі мігрень, є більш схильними до нього. Синдром менінгітного сепсису може траплятися частіше при лікуванні високими дозами IgG.

Гемоліз

Препарати імуноглобуліну можуть містити антитіла груп крові, що можуть діяти як гемолізини та сприяти *in vivo* покриттю еритроцитів оболонкою з імуноглобуліну, що спричиняє пряму позитивну реакцію імуноглобуліну та зрідка гемоліз. Гемолітична анемія може виникнути у зв'язку з лікуванням імуноглобулінами, внаслідок збільшення секвестрації еритроцитів. Пацієнтів, які отримують лікування імуноглобулінами, слід контролювати на наявність клінічних симптомів гемолізу. При появі таких симптомів після введення імуноглобуліну шляхом інфузії слід здійснити лабораторні аналізи для підтвердження гемолізу.

Синдром гострого посттрансфузійного ушкодження легень

Повідомлялося про некардіогенний набряк легень (синдром гострого посттрансфузійного ушкодження легень (СГПУЛ)) у пацієнтів, яким вводили імуноглобулін. СГПУЛ характеризується тяжким ускладненням дихання, набряком легень, гіпоксемією, нормальною функцією лівого шлуночка та гарячкою, що зазвичай виникає протягом 1-6 годин після трансфузії. Пацієнтам зі СГПУЛ можна застосовувати кисневу терапію з належною додатковою вентиляцією легень.

Пацієнтів, які приймають імуноглобулін, слід контролювати щодо побічних реакцій з боку дихальної системи. Якщо підозрюється наявність СГПУЛ, необхідно провести відповідні аналізи на наявність антинейтрофільних антитіл як у препараті, так і в сироватці крові пацієнта.

Лабораторні дослідження

За появи симптомів гемолізу після введення імуноглобуліну шляхом інфузії слід провести відповідні лабораторні аналізи для їх підтвердження.

Якщо є підозри стосовно СГПУЛ, то слід виконати відповідні аналізи на наявність антинейтрофільних антитіл як у препараті, так і в сироватці крові пацієнта.

У зв'язку з потенційним підвищенням ризику тромбозу слід оцінити в'язкість крові у пацієнтів з ризиком підвищеної в'язкості, включаючи кріоглобуліни, хіломікронемію голодування/помітно високий рівень тригліцеролів (тригліцеридів) або моноклональну гамопатію.

Загальна інформація

Препарат виробляють з плазми людини. До стандартних заходів для запобігання інфікуванню через використання лікарських препаратів, приготованих з крові людини або плазми, відносяться відбір донорів, перевірка зразків донорської крові і пулів плазми на наявність специфічних маркерів інфекції, а також включення ефективних виробничих стадій для інактивації/знищення вірусів. Незважаючи на це, при введенні лікарських препаратів, приготованих з крові людини або плазми, неможливо повністю виключити можливість передачі інфекцій. Це ж стосується невідомих і нових вірусів та інших патогенів.

Проведені заходи вважаються ефективними щодо оболонкових вірусів, таких як ВІЛ, вірус гепатиту В і вірус гепатиту С. Відносно безоболонкових вірусів, таких як вірус гепатиту А і парвовірус В19, ці заходи можуть мати обмежену ефективність. Клінічний досвід переконливо свідчить про відсутність випадків передачі вірусу гепатиту А та парвовіруса В19 при застосуванні препаратів імуноглобуліну людини. Крім того, передбачається, що велике значення для підвищення вірусної безпеки має вміст антитіл.

Препарат не містить консервантів та антибіотиків.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпечність застосування цього препарату вагітним жінкам не встановлена контрольованими клінічними дослідженнями, тому його слід обережно призначати вагітним жінкам і матерям у період годування груддю. Дослідження введення препарату IgG матерям показало, що він проникає крізь плаценту, особливо в III триместрі. Клінічний досвід використання імуноглобулінів свідчить про те, що не слід очікувати шкідливого впливу на перебіг вагітності, на плід або немовля.

Імуноглобуліни проникають у грудне молоко і можуть сприяти перенесенню захисних антитіл до новонародженого.

Клінічний досвід застосування імуноглобулінів показав, що немає впливу на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не спостерігалось впливу на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат вводити внутрішньовенно краплинно, з початковою швидкістю 0,5–1,0 мл/хв, протягом 15 хвилин (15 крапель/хв), потім 1 мл/хв протягом наступних 15 хвилин (20 крапель/хв). Кількість препарату, що залишилася, може бути введена зі швидкістю 1,2–1,5 мл/хв (25–30 крапель/хв) за умови відсутності будь-яких небажаних побічних реакцій. Якщо при цьому не спостерігається ніяких небажаних реакцій, то подальше введення препарату може здійснюватися зі швидкістю 1,5 мл/хв (30 крапель/хвилину).

При вродженій агаммаглобулінемії або гіпогаммаглобулінемії, тяжкому комбінованому імунодефіциті, синдромі Віскотт-Олдрича, некласифікованому варіабельному імунодефіциті – по 4–5 мл (0,4–0,5 г)/кг (мінімальна доза – 2 мл (0,2 г)/кг, максимальна – 8 мл (0,8 г)/кг) кожні 3–4 тижні, підбір дози здійснюється індивідуально, залежно від вираженості інфекційного синдрому (оптимальним вважається досягнення рівня сироваткового IgG 5 г/л, але не менше 3–4 г/л).

При замісній терапії при вторинному імунодефіциті, як правило, – по 2–4 мл (0,2–0,4 г)/кг кожних 3–4 тижні.

При цитопеніях різноманітного генезу (гострий та хронічний лейкоз, апластична анемія, стан після терапії цитостатиками) – по 2–4 мл (0,2–0,4 г)/кг/добу протягом 4–5 діб або 10 мл (1 г)/кг/добу протягом 2–х діб.

При тяжких формах бактеріально-токсичних та вірусних інфекцій (включаючи хірургічні ускладнення, що супроводжуються бактеріємією і септикопемічними станами та при підготовці хірургічних хворих до операції) – по 4 мл (0,4 г)/кг/добу 1–4 доби.

При ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі – по 2-4 мл (0,2-0,4 г)/кг/добу протягом 2-5 діб або 8-10 мл (0,8-1 г)/кг/добу у першу добу та, в разі необхідності, на третю добу.
При синдромі Гісна-Барре, хронічній запальній нейропатії (що демієлізує), запальній міопатії, гранулематозі Вегенера – по 2-4 мл (0,2-0,4 г)/кг/добу протягом 3-7 діб, при необхідності – 5-денні курси лікування повторювати з інтервалами у 4 тижні.
При дерматоміозиті – по 10 мл (1 г) кг/добу протягом 3-5 діб.
При системних захворюваннях сполучної тканини (ревматоїдний артрит та ін.) – по 2-5 мл (0,2-0,5 г)/кг/добу протягом 5 діб.
При синдромі Кавасакі – по 10-20 мл (1-2 г)/кг у рівних дозах за 2-5 діб або 20 мл (2 г)/кг одноразово (доповнення до терапії ацетилсаліциловою кислотою).
При трансплантації кісткового мозку 5 мл (0,5 г)/кг одноразово за 7 діб до трансплантації, потім – 1 раз на тиждень протягом 3 місяців після трансплантації.

Діти. Відсутній досвід застосування препарату у педіатричній практиці.

Передозування.

Передозування може призвести до гіперволемії та підвищення в'язкості крові, особливо у пацієнтів з ризиком, включаючи пацієнтів літнього віку або пацієнтів з порушенням функції нирок.

Побічні реакції.

З боку системи крові та лімфатичної системи: анемія, лімфаденопатія, гемоліз, лейкопенія, гемолітична анемія.

З боку імунної системи: гіперчутливість, анафілактичний шок, анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя.

З боку ендокринної системи: розлади функції щитовидної залози.

З боку нервової системи: головний біль, порушення мозкового кровообігу, асептичний менінгіт, мігрень, запаморочення, парестезія, гіпостезія, амнезія, відчуття печіння, дизартрія, дисгевзія, порушення рівноваги, транзиторна ішемічна атака, тремор.

Психічні порушення: збудження, тривожність, безсоння;

З боку серця: інфаркт міокарда, тахікардія, серцебиття, ціаноз.

З боку судин: недостатність периферичних судин, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, периферична холодність, флебіт, тромбоз глибоких вен.

З боку системи дихання, торакальні та медіастинальні порушення: дихальна недостатність, легенева емболія, легеневий набряк, бронхоспазм, задишка, кашель, збільшена частота дихання, ринорея, астма, закладеність носа, орофарингальний набряк, фаринголарингальний біль.

З боку кишково-шлункового тракту: нудота, блювання, діарея, біль у животі.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: екзема, кропив'янка, висип, еритематозний висип, дерматит, свербіж, алопеція, холодний піт, реакції фоточутливості, нічне потіння.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: біль у спині, біль у кінцівках, артралгія, спазми м'язів, посмикування м'язів, міалгія.

З боку нирок та сечовидільної системи: гостра ниркова недостатність, протеїнурія.

З боку органів зору: кон'юктивіт, біль в очах, набрякання очей.

З боку органів слуху: вертиго, рідина у внутрішньому вусі.

Загальні порушення та розлади у місці введення: гарячка, грипоподібні симптоми, слабкість, дискомфорт у грудях, біль, відчуття стиснення у грудях, астенія, нездужання, периферичні набряки, відчуття жару, підвищена втомлюваність, озноб, припливи, гіперемія, гіпергідроз; реакції у місці введення, включаючи біль, підвищення чутливості, гіперемію, набряк, флебіт, свербіж.

Лабораторні дослідження: підвищення печінкових ферментів, помилковий позитивний рівень глюкози в крові, підвищення креатиніну крові, підвищений рівень холестерину в крові, підвищений рівень сечовини, знижений рівень гематокриту, знижений рівень еритроцитів, позитивна пряма проба Кумбса, зменшене насичення киснем.

Інфекції та інвазії: бронхіт, назофарингіт, хронічний синусит, мікоз, інфекція, інфікування нирок, синусит, інфікування верхніх дихальних шляхів, інфікування сечових шляхів, бактеріальне інфікування сечових шляхів.

Травми, отруєння та загальні процедурні ускладнення: забій, гостре ураження легенів, пов'язане з переливанням крові.

Термін придатності. 2 роки.

Термін придатності за умов зберігання при температурі не вище 25 °С – 6 місяців.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла при температурі від 2 °С до 8 °С. Не заморозувати. За умов зберігання при температурі не вище 25 °С термін придатності – 6 місяців. Після закінчення цього терміну препарат не можна поміщати в холодильник, його необхідно утилізувати.

Упаковка. По 10 мл, 25 мл, 50 мл або 100 мл у пляшці або флаконі. По 1 пляшці або флакону в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА», Україна.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Адреса місця провадження діяльності:

Україна, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 9;

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

Дата останнього перегляду.

The English language text of a package leaflet for this medicinal product was adopted from the original Ukrainian language version, approved by the Ministry of Health of Ukraine and may vary from package leaflets approved in appropriate countries, depending on local regulatory requirements

Information submitted according to the data from Ukraine State Register of Medicinal Product as of February 1, 2018

APPROVED
by Order of the Ministry of
Health of Ukraine
No. _____
Marketing Authorisation

No. _____

AS AMENDED
by Order of the Ministry of
Health of Ukraine
No. _____

PRESCRIBING INFORMATION

BIOVEN

Composition:

active substance: Human normal immunoglobulin for intravascular administration;
1 ml of the drug contains 0.1 g of immunoglobulin G functioning protein fraction;
excipients: glycine (aminoacetic acid); water for injection.

Formulation. Solution for infusions.

Basic physical and chemical properties: a clear or slightly opalescent liquid, colorless or yellowish.

Pharmacotherapeutic group. Immune sera and immunoglobulins. Immunoglobulins, normal human.
ATX code: J06B A02.

Pharmacological properties.

Pharmacodynamic properties.

The drug is an immunologically active protein fraction (immunoglobulin G subclass distribution within the drug: IgG1: 52%, IgG2: 32%, IgG3: 7%, IgG4: 4%), the immunoglobulin A content limit for the drug is 400 µg/mL.

Such active substances of this product as antibodies possess specific action against causative agents, namely viruses and bacteria, including hepatitis A and B, cytomegalovirus, human herpes viruses 1, 2 and 6, Epstein-Barr virus, varicella, influenza, measles, mumps, poliomyelitis, rubella, pertussis, staphylococcus, E. coli, pneumococcus, tetanus and diphtheria toxins. It also has non-specific activity manifest in increased body resistance.

The drug has low spontaneous anti-complementary activity.

The drug is a native immunoglobulin G and retains all the biological properties: complement activation, its effector and opsonophagocytosis functions.

The drug is an immunologically active protein fraction derived from human blood serum or plasma checked for absence of antibodies against HIV-1 and HIV-2, against the hepatitis C virus and the hepatitis

B surface antigen, cleared and concentrated through fractioning with water-alcohol precipitators and subjected to the virus inactivation stage using the solvent detergent method.

The data on the efficacy of model virus inactivation are given in Table 1.

Table 1

Efficacy of virus inactivation/removal

Virus	Titre drop factor	PCR test result
Human immunodeficiency virus 1	5.0 lg TCID ₅₀ /cm ³	-
Hepatitis C virus	5.5 lg TCID ₅₀ /cm ³	-
Type 2 herpes simplex virus	6.0 lg TCID ₅₀ /cm ³	-
Bovine viral diarrhea virus	5.5 lg ₁₀ TCID ₅₀ /cm ³	-
Pseudorabies virus	6.3 lg ₁₀ TCID ₅₀ /cm ³	+
Type 1 porcine enterovirus	4.6 lg ₁₀ TCID ₅₀ /cm ³	+
Type 5 human adenovirus	1.2 lg ₁₀ TCID ₅₀ /cm ³	+
Type 1 duckling hepatitis virus	3.3 lg ₁₀ ELD ₅₀ /cm ³	N/A
Vesicular stomatitis virus	7.0 lg ₁₀ TCID ₅₀ /cm ³	N/A

NA — not available

Pharmacokinetic properties.

High efficacy of the drug is provided by rapid and 100-percent absorption of antibodies to the blood flow and by normal biological half-life.

After intravenous administration, the bioavailability of normal human immunoglobulin in the recipient's blood circulation is immediate and complete. It quickly distributes between the plasma and extravascular fluid, and the balance between the intra- and extra-vascular spaces is achieved in approximately 3–5 days.

The half-life of human normal immunoglobulin is approximately 40 days. This half-life period may vary from patient to patient, especially in cases of primary immunodeficiency. IgG and IgG complexes decompose in the cells of the reticuloendothelial system.

Clinical particulars.*Indications.*

Use the drug for replacement immunotherapy while treating primary and secondary immunodeficiency conditions and the diseases related to them as well as to treat and prevent diseases resulting from bacterial and viral infection.

Prescribe the drug to adult patients.

Use while treating:

- primary immunodeficiency syndromes; congenital agammaglobulinaemia or hypogammaglobulinaemia, severe combined immune deficiency, common variable immune deficiency, Wiskott-Aldrich syndrome;
- secondary antibody deficiency syndrome — cytopenia of various nature (acute and chronic leukosis, aplastic anemia, post-cytostatic therapy condition), severe forms of bacterial toxic and viral infections (including surgical implications accompanied by bacteriemia and septicopyemic conditions and while preparing surgical patients for operations);
- autoimmune diseases — idiopathic thrombocytopenic purpura with a high hemorrhage risk or before a surgical intervention to adjust the number of thrombocytes, Guillain-Barre syndrome, chronic general neuropathy (demyelinating), general myopathy, Wegener's granulomatosis, dermatomyositis, systemic connective tissue diseases (rheumatoid arthritis), Kawasaki syndrome;
- bone marrow transplantations.

Contraindications. Hypersensitivity to any of the product components. Hypersensitivity to homologous immunoglobulins, especially in the extremely rare cases of IgA deficiency when the patient has IgA antibodies. Immunoglobulin injection is counterindicated for people with histories of severe allergic

responses to human blood protein product injection. Antihistaminic drugs are recommended for patients with allergic diseases or prone to allergic responses upon immunoglobulin injection and for the following 8 days. The drug should be prescribed to people suffering from immune-associated systemic diseases (immunity-related blood diseases, collagenosis, nephritis) following a consultation with the relevant specialist. Inject the drug during the allergic process aggravation period following an allergologist's opinion to save the patient's life.

Special precautions.

Some serious side effects may be related to the injection rate of the drug. Patients receiving immunoglobulin for the first time usually feel a weak side effect more frequently than those on regular immunoglobulin therapy. The rate parameters given below should be observed, and the patients have to be observed both during the infusion and for 1 hour after the completion of the first infusion. If side effects arise, the infusion rate has to be decreased or the infusion itself stopped until the adverse symptoms disappear. If the symptoms persist after the injection is stopped, symptom management is expedient. If there is a shock, anti-shock therapy instructions should be observed. For patients with diabetes mellitus and a renal failure risk and those suffering from systemic lupus erythematosus with kidneys involved, creatinine level should be measured for 3 days after the injection of the drug. The patients have to be observed carefully for 20 minutes after the injection of the drug is completed in case of the following infusions.

Use Bioven only in a hospital environment while observing the rules of asepsis. Hold the vials at a temperature of $(20 \pm 2) ^\circ\text{C}$ for at least 2 hours before injection.

The solution should be clear or slightly opalescent, colorless or yellowish. Do not use cloudy solutions or those having sediment.

Use a separate infusion system to inject the product.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction. Treatment with the drug may be combined with the use of any medicinal products.

Live attenuated virus vaccines

Immunoglobulin administration may decrease the effectiveness of live attenuated viral vaccines against measles, rubella, epidemic parotitis and chicken pox for a period of 6 weeks to 3 months. Vaccination with live attenuated viral vaccines may be performed 3 months after the administration of this drug. In case of anti-measles vaccination, this attenuation of effectiveness may last as long as 1 year. Thus, the antibody status of the patients subjected to anti-measles vaccine injection should be checked.

After vaccination against these infections, the drug should be injected at least after 2 weeks; if it is necessary to use Bioven before the end of this period, vaccination against measles or epidemic parotitis should be repeated. Vaccination against other infections may be carried out at any time before or after the injection of the drug.

Effect on serology test results

After immunoglobulin injection, a temporary increase of the blood level of various passively transmitted antibodies may cause false positive serology assay results.

The passive transmission of antibodies to erythrocyte antigens, e.g. A, B or D, may affect some serology tests detecting anti-erythrocyte antibodies (e.g. the Coombs test), the number of reticulocytes and haptoglobin content.

Special warnings and precautions for use.

Warnings concerning the injection of the drug

Some severe adverse reactions may be related to the infusion rate. The recommended infusion rate should be strictly observed. The patient's condition has to be controlled carefully and the appearance of any symptoms has to be observed throughout the infusion period.

Some adverse reactions may occur more frequently:

- in case of a high infusion rate;
- in patients receiving human normal immunoglobulin for the first time or, rarely, during a shift to human normal immunoglobulin or following a long period after the previous infusion.

Potential complications may be avoided if one makes sure that:

- the patients are insensitive to normal human immunoglobulin upon the first slow infusion of the drug;
- the patients are under strict control for the development of any symptoms throughout the infusion period. Particularly, to detect signs of potential undesirable effect, the condition of the patients who have never received immunoglobulin products before, who have been receiving treatment with an alternative drug or after a long break following the last immunoglobulin injection should be monitored during the first infusion and in the first hour after the first infusion. Such patients need control throughout the first infusion period and for 1 hour after the end of the injection. All other patients should be under medical supervision for the first 20 minutes after the injection.

If a side effect appears, either the injection rate has to be decreased or the infusion has to be stopped. The treatment required depends on the nature and severity of the adverse reaction. If a shock develops, therapeutic measures should be taken according to the approved anti-shock therapy recommendations.

All patients need the following during IgG infusion:

- undergo adequate hydration before the start of the IgG infusion;
- diuresis control;
- blood serum creatinine level control;
- avoidance of the concomitant use of loop diuretics.

Hypersensitivity

Serious allergic responses may develop. Due to this fact, those who have received the drug should be under medical supervision for 30 minutes. If such responses do develop, Bioven infusion should be immediately stopped and appropriate treatment should be used. Patients with immunoglobulin A deficiency having antibodies against IgA have a significant risk of developing serious allergic and anaphylactoid responses that may occur due to the injection of Bioven.

Rarely, human normal immunoglobulin may cause blood pressure decrease with an anaphylactic reaction, even in patients having received treatment with human normal immunoglobulin before.

Renal failure

Cases of acute renal failure in patients undergoing IgG therapy have been reported. These include: acute renal failure, acute tubular necrosis, proximal tubular nephropathy and osmotic nephrosis. In most cases, such risk factors as pre-existing renal failure, diabetes mellitus, hypovolemia, excessive body mass, concurrent nephrotoxic medicines, 65 years of age and up, sepsis or paraproteinemia were determined.

Since these reports of renal dysfunction and acute renal failure were associated with the use of many licensed IgG products, those containing it as a stabilizer accounted for a disproportionate share of the total number of such cases. The possibility of using IgG products not containing sucrose/saccharose/maltose may be considered for patients with an increased risk.

Before starting the infusion of Bioven, make sure that the patient shows no signs of dehydration.

For patients with a potential risk of acute renal failure development, kidney function and diuresis monitoring should be carried out from time to time. Kidney function indicators, including the blood urea nitrogen (BUN)/blood serum creatinine level, should be assessed before the first injection of Bioven and after it at certain time intervals. If the functioning of the kidneys declines, the use of the drug should be discontinued.

In patients with a potential risk of impaired renal function and/or thrombotic complications the quantity of Bioven administered per time unit should be decreased carefully.

Hyperproteinemia

Hyperproteinemia, increase in blood serum viscosity and hyponatremia may develop in patients receiving immunoglobulin treatment. Hyponatremia may turn out to be a pseudohyponatremia, which manifests in decreased calculated plasma osmolality or the increase in the osmolar interval. It is clinically important to distinguish true hyponatremia from pseudohyponatremia, as when free water content of blood serum decreases, targeted treatment of patients with pseudohyponatremia may cause dehydration, which results in an increase in blood serum viscosity and a thromboembolic complication may develop.

Thromboembolic complications

Treatment with immunoglobulin products may result in thrombosis. Risk factors: obesity, a history of atherosclerosis, cardiac output disorders, arterial hypertension, diabetes mellitus with a history of vessel diseases and cases of thrombosis, patients with acquired or hereditary thrombophilia, patients with severe

hypovolemia, patients with diseases increasing blood viscosity, old age, long-lasting immobilization, hypercoagulation conditions, a history of venous or arterial thrombosis, estrogen use, use of permanent central catheters in vessels, increased blood viscosity and a risk of cardiovascular diseases. Thrombosis may also occur even if there are no known risk factors.

An overall blood viscosity assessment should be carried out in patients with a risk of increased viscosity, including that related to cryoglobulins, fasting chylomicronemia/a notably high triglycerol (triglyceride) level or monoclonal gammopathy. For patients with a risk of thrombosis development, minimum doses of immunoglobulin products are injected at the minimum infusion rate. Before using the product, make sure that the patient's hydration level is adequate. Patients with a risk of developing increased viscosity should be monitored for thrombosis symptoms, their blood viscosity should be assessed.

Aseptic meningitis syndrome

Aseptic meningitis syndrome (AMS) has been reported to occasionally occur due to treatment with immunoglobulin products. Stopping treatment with such products promotes uncomplicated AMS remission within several days. This syndrome usually develops within a period of several hours to two days after treatment with immunoglobulin products and their quick injection. This is characterized with symptoms including severe headache, occipital muscle rigidity, drowsiness, fever, photophobia, pain sensations upon eye movement, nausea and vomiting. Results of cerebrospinal fluid (CSF) tests are often pleocytosis positive with several thousand cells per mm^3 , mostly of the granulocytic series, and an increase in protein levels to several hundred mg/dL. Patients having such symptoms should undergo a neurological examination, including a CSF study, to rule out other reasons for meningitis. Patients with a history of migraine are more prone to it. The meningococcal sepsis syndrome may occur more frequently during treatment with high doses of IgG.

Hemolysis

Immunoglobulin products may contain blood type antibodies, which may act as hemolysins and promote covering erythrocytes *in vivo* with an immunoglobulin coating, which causes a direct positive response of the immunoglobulin and occasionally hemolysis. Hemolytic anemia may develop due to immunoglobulin treatment because of an increase in erythrocyte sequestration. Patients receiving immunoglobulin treatment should be monitored for the existence of hemolysis clinical symptoms. If such symptoms develop after the immunoglobulin infusion, laboratory tests should be carried out to confirm hemolysis.

Acute post-transfusion lung damage syndrome

A non-cardiogenic lung edema (transfusion-related acute lung injury syndrome (TRALI)) has been reported in patients subjected to immunoglobulin injections. TRALI is characterized with severe breathing complication, lung edema, hypoxemia, normal left ventricle function and fever, which usually occurs within 1–6 hours after the transfusion. Patients with TRALI may be subjected to oxygen therapy with proper additional lung ventilation.

Patients taking immunoglobulin should be monitored for respiratory system adverse reactions. If TRALI is suspected, appropriate tests for antineutrophil antibodies both in the drug and in the blood serum of the patient have to be carried out.

Laboratory studies

If symptoms of hemolysis develop after immunoglobulin infusion, appropriate laboratory tests should be carried out to confirm them.

If TRALI is suspected, appropriate tests for antineutrophil antibodies both in the drug and in the blood serum of the patient have to be carried out.

Due to a potential increase in the risk of thrombosis, blood viscosity should be assessed in patients with a risk of increased viscosity, including cryoglobulins, fasting chylomicronemia/a notably high triglycerol (triglyceride) level or monoclonal gammopathy.

General information

The drug is produced from human plasma. The standard measures to prevent infection through using medicines made from human blood or plasma include donor selection, checking donor blood samples and plasma pools for specific infection markers, as well as including effective production stages for virus inactivation/destruction. In spite of this fact, the possibility of infection transmission cannot be ruled out completely when drugs derived from human blood or plasma are administered. The same holds true for unknown and new viruses and other pathogens.

The measures taken are considered effective with regard to enveloped viruses, such as the HIV, hepatitis B virus and hepatitis C virus. These measures may be of limited efficacy with regard to non-enveloped viruses, such as the hepatitis A virus and parvovirus B19. Clinical experience provides strong evidence of the fact of the absence of cases of hepatitis A virus and B19 parvovirus transmission if human immunoglobulin products are used. Besides that, it is implied that antibody content is of great significance to the increase in virus safety.

The drug contains no preservatives and antibiotics.

Pregnancy and breastfeeding.

The safety of administration of this drug in pregnant women has not been established by controlled clinical studies, so it should be prescribed in pregnant women and breastfeeding mothers with caution. A study of IgG product administration in mothers has shown that it penetrates the placenta, especially during the 3rd trimester. The clinical experience of immunoglobulin use evidences the fact that no harmful effect on the course of pregnancy, the fetus or the baby should be expected.

Immunoglobulins penetrate breast milk and may contribute to the transmission of protective antibodies to the newborn.

The clinical experience of immunoglobulin use has shown that there is no effect on fertility.

Effects on ability to drive and use machines.

No effect on the ability to drive and use machines has been observed.

Posology and method of administration.

Inject the drug intravenously dropwise at the initial rate of 0.5–1.0 ml/min for 15 minutes (15 drops/min), then 1 ml/min for the next 15 minutes (20 drops/min). The remainder of the drug may be injected at a rate of 1.2–1.5 ml/min (25–30 drops/min) if there are no adverse side effects. If no adverse responses are observed in this case, the drug may be injected further at a rate of 1.5 ml/min (30 drops/minute).

In case of congenital agammaglobulinaemia or hypogammaglobulinaemia, severe combined immune deficiency, Wiskott-Aldrich syndrome, common variable immune deficiency — 4–5 ml (0.4–0.5 g)/kg (the minimum dose is 2 ml (0.2 g)/kg, the maximum one is 8 ml (0.8 g)/kg) once every 3–4 weeks, the dose being selected individually, depending on the intensity of the infection syndrome (reaching the serum IgG level of 5 g/l, but no less than 3–4 g/l, is considered to be optimal).

In case of replacement therapy in secondary immune deficiency, as a rule, 2–4 ml (0.2–0.4 g)/kg once every 3–4 weeks.

In case of cytopenias of various nature (acute and chronic leukemia, aplastic anemia, post-cytostatic therapy condition), 2–4 ml (0.2–0.4 g)/kg/day for 4–5 days or 10 ml (1 g)/kg/day for 2 days.

In case of severe forms of bacterial toxic and viral infections (including surgical implications accompanied by bacteremia and septicopyemic conditions and while preparing surgical patients for operations) — 4 ml (0.4 g)/kg/day for 1–4 days.

In case of idiopathic thrombocytopenic purpura — 2–4 ml (0.2–0.4 g)/kg/day for 2–5 days or 8–10 ml (0.8–1 g)/kg/day during the first day and if necessary, on the third day.

In case of Guillain-Barre syndrome, chronic general neuropathy (demyelinating), general myopathy, Wegener's granulomatosis — 2–4 ml (0.2–0.4 g)/kg/day for 3–7 days, if necessary, repeat 5-day treatment courses at 4-week intervals.

In case of dermatomyositis — 10 ml (1 g) kg/day for 3–5 days.

In case of connective tissue systemic diseases (rheumatoid arthritis etc.) — 2–5 ml (0.2–0.5 g)/kg/day for 5 days.

In case of Kawasaki syndrome — 10–20 ml (1–2 g)/kg in equal doses for 2–5 days or 20 ml (2 g)/kg once only (addition to the treatment using acetylsalicylic acid).

In case of bone marrow transplantation — 5 ml (0.5 g)/kg once 7 days before the transplantation, then once a week for 3 months after the transplantation.

Paediatric population. There is no experience of using the drug in pediatric practice.

Overdose.

Overdose may result in hypervolemia and an increase in blood viscosity, especially in patients at risk, including elderly patients or patients with kidney function disorders.

Adverse reactions.

Blood and lymphatic system disorders: anemia, lymphadenopathy, hemolysis, leukopenia, hemolytic anemia.

Immune system disorders: hypersensitivity, anaphylactic shock, anaphylactic reaction, anaphylactoid reaction, angioneurotic edema, facial edema.

Endocrine system disorders: thyroid gland function disorders.

Nervous system disorders: headache, brain circulation disorder, aseptic meningitis, migraine, dizziness, paresthesia, hypoesthesia, amnesia, a burning sensation, dysarthria, dysgeusia, balance problems, transient ischemic attack, tremor.

Psychiatric disorders: excitement, anxiety, insomnia;

Cardiac disorders: myocardial infarction, tachycardia, palpitation, cyanosis.

Vascular disorders: peripheral vessel insufficiency, hypotension, hypertension, peripheral coldness, phlebitis, deep vein thrombosis.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: respiratory failure, pulmonary embolism, pulmonary edema, bronchospasm, dyspnea, cough, increased breathing rate, rhinorrhea, asthma, obstruction nasal passages, oropharyngeal edema, pharyngolaryngeal pain.

Gastrointestinal disorders: nausea, vomiting, diarrhea, stomach ache.

Skin and subcutaneous tissue disorders: eczema, urticaria, rash, erythematous rash, dermatitis, itch, alopecia, cold sweat, photosensitization, night sweating.

Musculoskeletal and connective tissue disorders: back pain, limb pain, arthralgia, muscle spasms, clonus, and myalgia.

Renal and urinary system disorders: acute renal failure, proteinuria.

Eye disorders: conjunctivitis, ophthalmalgia, eye edema.

Ear and labyrinth disorders: vertigo, liquid in the inner ear.

General disorders and administration site conditions: fever, influenza-like symptoms, weakness, chest discomfort, pain, compressing chest pain, asthenia, sickliness, peripheral edemas, fever sensation, increased fatigability, chills, hot flashes, hyperemia, hyperhidrosis; administration site responses including pain, increase in sensitivity, hyperemia, edema, phlebitis, itching.

Investigations: increase in liver enzymes, a positive blood glucose level, increase in blood creatinine, increased blood cholesterol level, increased urea level, reduced hematocrit level, reduced erythrocyte level, positive direct Coombs test, reduced oxygen saturation.

Infections and infestations: bronchitis, nasopharyngitis, chronic sinusitis, mycosis, kidney infection, upper airway infection, urinary tract infection, urinary tract bacterial infection.

Injury, poisonings and procedural complications: blood transfusion-related lung bruising and acute injury.

Shelf life. 2 years.

Shelf life in case of storage at a temperature not exceeding 25 °C is 6 months.

Storage conditions.

Store in the original package to protect from light at a temperature from 2 °C to 8 °C. Do not freeze. Shelf life in case of storage at a temperature not exceeding 25 °C is 6 months. Upon expiry of this time, the drug must not be put into a refrigerator and has to be disposed of.

Package. 10 ml, 25 ml, 50 ml or 100 ml in a bottle or vial. 1 bottle or vial per box.

Prescription category. By prescription.

Manufacturer. PP BIOPHARMA LLC, Ukraine.

Manufacturer's location and business address.

Legal address: 37 Kyivska St., Bila Tserkva, 09100, Kyiv region, Ukraine.

Business address:

9 Mykoly Amosova St., Kyiv, 03680, Ukraine.

37 Kyivska St., Bila Tserkva, 09100, Kyiv region, Ukraine.

Date of revision of the text.

ТОБ-АВН МЕНТІАВ
СЕРВІС
ІНТЕРНАЦІОНАЛ
ВОО ПЕРЕНА
ІДЕНТИФІКАЦІЯ

This translation from Ukrainian into English was made by professional translator from ABBYY Language Services 2018, April 11th.

Translation was certified by Director Karpyuk Sergiy.



ТОВ "АБІ ЛЕНГВІДЖ
СЕРВІСЗ
Ідентифікаційний номер 35332487
БЮРО ПЕРЕКЛАДІВ
ТЕЛ. (044) 591-29-47

Всього в цьому документі пронумеровано, прошито, скріплено *підписом* *підписом* аркушів.

