

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
07.10.2020 № 2278
Ресстраційне посвідчення
№ UA/18357/01/01

Зміни внесено
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
09.12.2021 № 2732

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
ПРИВІДЖЕН
(PRIVIGEN®)

Склад:

діюча речовина: human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg).

1 мл розчину містить:

Діюча речовина: 100 мг білку людської плазми містить не менше 98 % (10 % розчин) IgG.

Допоміжні речовини: L-пролін, вода для ін'єкцій.

Білок людської плазми містить мінімум ≥ 98 % імуноглобуліну G (IgG).

IgG розподіл (приблизні значення) підкласу: IgG₁ 69 %, IgG₂ 26 %, IgG₃ 3 % IgG₄ 2 %.

Максимальний вміст IgA - 25 мкг/мл.

Титр ізоаглютиніну становить 1:8 для анти-А антитіл та 1:4 для анти-В антитіл (медіана, виміряна тестом прямої аглютинації згідно Європейської фармакопеї).

Лікарська форма. Розчин для інфузій для внутрішньовенного введення.

Основні фізико-хімічні властивості: від прозорого до злегка опалесцентного, безбарвний або злегка жовтуватий розчин. Осмолярність становить 320 мОсмоль/кг і, отже, є ізотонічною.

Фармакотерапевтична група. Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення.

Код АТХ J06B A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Відповідне дозування Привіджен може відновити нормальні значення, коли рівень IgG низький.

Механізм дії за терапевтичними показаннями, крім замісної терапії, ще не до кінця вивчений, але включає імуномодулюючі ефекти.

Фармакодинаміка.

Виробничий процес Привіджену включає наступні етапи: преципітація фракції IgG з плазми етанолом, з подальшим фракціонуванням октанової кислоти та інкубацією рН4. Наступні етапи очищення включають глибинну фільтрацію, хроматографію, імуноафінну хроматографію для специфічного видалення антитіл груп крові А та В (ізоаглютиніни) та стадія фільтрації, яка може відокремлювати частинки розміром до 20 нм.

Привіджен переважно містить імуноглобулін G (IgG) з широким спектром функціонально інтактних антитіл проти інфекційних агентів. Функції Fc, та Fab молекул IgG зберігаються. Здатність Fab областей зв'язувати антигени була продемонстрована біохімічними та біологічними методами. Функція Fc була протестована за допомогою активації комплементу та активації лейкоцитів, опосередкованої рецептором Fc.

Пригнічення активації комплементу, спричиненого імунним комплексом («очищення», протизапальна функція IVlg) зберігається у Привіджен. Привіджен не призводить до неспецифічної активації системи комплементу або прекалікреїну.

Привіджен містить антитіла до імуноглобуліну G, які присутні в середній популяції. Він виробляється з плазми щонайменше 1000 донорів. Розподіл підкласу IgG приблизно відповідає розподілу в необробленій людській плазмі.

Відповідно до Європейської Фармакопеї, титр анти-A ізоаглютиніну при виробництві імуноглобулінів для внутрішньовенного введення має бути не більше ніж 1:64. Титр ізоаглютиніну Привіджену становить 1:8 для анти-A та 1:4 для анти-B (середнє значення 149 серій, розраховане відповідно до тесту аглютинації у відповідності до Європейської Фармакопеї).

Клінічна ефективність.

Безпека та клінічна ефективність Привіджену була продемонстрована у 7 проспективних відкритих, одиночних, багатоцентрових дослідженнях, які були проведені в Європі (дослідження ІТП, ПІД та ХЗДП), Японії (дослідження ПІД та ХЗДП), США (дослідження ПІД та ХЗДП) та багатонаціональному (дослідження ХЗДП). Додаткові дані щодо безпеки та ефективності були зібрані в проспективному, відкритому, одиночному, багатоцентровому дослідженні з пацієнтами з ПІД у США.

Синдроми первинного імунодефіциту (ПІД).

У головному дослідженні, 80 пацієнтів віком від 3 до 69 років з синдромом первинного імунодефіциту отримували інфузію Привіджену кожні 3-4 тижні протягом максимум одного року при середньому дозуванні між 200 і 888 мг/кг маси тіла. Це дозволило досягти постійного рівня IgG протягом усього періоду лікування із середніми концентраціями від 8,84 г/л до 10,27 г/л. Частота гострих серйозних бактеріальних інфекцій (aSBI) становила 0,08 на пацієнта на рік (верхній довірчий інтервал 97,5 % становив 0,182).

Під час розширеного дослідження ПІД із загальною кількістю 55 пацієнтів (45 з яких уже проходили лікування в основному дослідженні та 10 з них були нещодавно набрані), дози Привіджен вводили, як і в основному дослідженні. Результати основного дослідження були підтверджені для середніх рівнів IgG (9,31 г/л до 11,15 г/л), а також показника aSBI (0,018 пацієнта на рік з верхнім довірчим інтервалом 97,5 % становить 0,098).

Первинна імунна тромбоцитопенія (ІТП).

У дослідженні ІТП взяли участь 57 пацієнтів з хронічною ІТП у віці від 15 до 69 років. На початку дослідження кількість їх тромбоцитів становила $20 \times 10^9/\text{л}$. Після введення Привіджен у дозі 1 г/кг маси тіла протягом двох днів поспіль кількість тромбоцитів зросла до щонайменше $50 \times 10^9/\text{л}$ у 80,7 % пацієнтів протягом 7 днів після першої інфузії. У 43 % пацієнтів це збільшення було досягнуто навіть за добу до другої інфузії. Середній час досягнення цієї кількості тромбоцитів становив 2,5 дня. У пацієнтів, які відповідали на лікування, кількість тромбоцитів залишалася на рівні $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ середньою тривалістю 15,4 дня.

У другому дослідженні ІТП 57 пацієнтів з ІТП (початкова кількість тромбоцитів (вихідне значення) $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$) у віці від 18 до 65 років отримували дозу Привіджен 1 г/кг маси тіла. На третій день лікування пацієнти могли отримувати другу дозу 1 г/кг маси тіла. Однак у пацієнтів із кількістю тромбоцитів нижче значення $< 50 \times 10^9/\text{л}$ на 3 день ця доза була обов'язковою.

У 42 пацієнтів (74 %) кількість тромбоцитів зросла щонайменше один раз протягом 6 днів до значення $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ після першої інфузії.

Друга доза у пацієнтів із кількістю тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ після першої інфузії мала відповідну додаткову користь у вигляді більш високого пікового числа тромбоцитів (медіана $261,5 \times 10^9/\text{л}$ [діапазон: $130-738 \times 10^9/\text{л}$]) та більш стійке збільшення кількості тромбоцитів (медіана 14,0 днів [діапазон: 8-28 днів]) порівняно з разовою інфузією (середній пік кількості тромбоцитів $171,0 \times 10^9/\text{л}$ [діапазон: $22-516 \times 10^9/\text{л}$], з середньою тривалістю збільшення 13,0 днів [діапазон: від 3 до 30 днів]).

Після обов'язкової другої дози у пацієнтів із кількістю тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$ після першої дози у 30 % пацієнтів виявлено відповідь тромбоцитів у крові $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$.

Хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія (ХЗДП).

У першому дослідженні ХЗДП було проведено багатоцентрове відкрите дослідження PRIMA (дослідження впливу Привіджену на рухливість та анатомію), 28 пацієнтів із ХЗДП (13 пацієнтів з попереднім IVIg лікуванням та 15 пацієнтів без попереднього лікування IVIg щонайменше 2 місяці щойно діагностованих ХЗДП або з перериванням лікування IVIg протягом принаймні 1 року та погіршенням запущеного захворювання за 2 місяці до включення в дослідження) із початковими дозами 2 г/кг маси тіла, розподіленими протягом 2-5 днів. Далі супроводжувалося 6 підтримуючих доз 1 г/кг маси тіла, розподілених протягом 1-2 днів кожні 3 тижні. У пацієнтів, які зазнали лікування, IVIg відміняли до лікування Привідженом, поки не було підтверджено погіршення клінічних симптомів за шкалою INCAT (Запальна невропатія причини та лікування). За цією 10-бальною шкалою INCAT клінічне значення покращилося щонайменше на 1 бал у 17/28 пацієнтів (60.7 %, 95 % довірчий інтервал 42,41, 76,4) між початковим показником та 25 тижнем лікування. 9 пацієнтів відповіли на лікування після введення початкової дози вже на 4 тижні лікування та 16 пацієнтів на 10 тижні лікування.

У другому клінічному дослідженні, проспективному, багатоцентровому, рандомізованому плацебо-контрольованому РАТН дослідженні, 207 пацієнтів із ХЗДП отримували лікування Привідженом (фаза перед рандомізацією). Залежність IVIg для цього була заздалегідь підтверджена для всіх 207 пацієнтів, які мали попереднє лікування IVIg, щонайменше за 8 тижнів до скринінгу, за допомогою клінічно очевидного погіршення симптомів у фазі припинення IVIg до 12 тижнів. Потім усі пацієнти отримували початкову дозу 2 г/кг маси тіла Привіджен з подальшим до 4 підтримуючих доз 1 г/кг маси тіла Привіджену кожні 3 тижні протягом загального періоду до 13 тижнів.

Клінічне поліпшення симптомів ХЗДП спостерігалось у 91 % пацієнтів (188 пацієнтів) до 13 тижня на основі принаймні одного із наступних критеріїв: регресія на ≥ 1 бал за скоригованою шкалою INCAT, збільшення на ≥ 4 бали у шкалі загальної запальної інвалідності за Рашем (iRODS), середнє збільшення сили стискування на ≥ 8 кПа або збільшення загальної оцінки Медичної ради (MRC) на ≥ 3 бали. В цілому спостерігалось покращення у 91 % пацієнтів (188 пацієнтів) до 13 тижнів принаймні одного із вищезазначених критеріїв.

Відповідно до скоригованої шкали INCAT, рівень відповіді до 13 тижня становив 72,9 % (151 з 207 пацієнтів). З них 149 пацієнтів відповіли на лікування Привідженом ще на 10 тижні. Загалом 43 із 207 пацієнтів досягли кращого клінічного статусу ХЗДП, ніж початок дослідження, відповідно до скоригованої шкали INCAT.

Профіль ефективності та безпеки в дослідженнях PRIMA та РАТН для пацієнтів із ХЗДП був порівняним у цілому. Середнє поліпшення симптомів ХЗДП у пацієнтів в кінці лікування, визначене за скоригованою шкалою INCAT, становило 1,4, використовуючи скориговану шкалу INCAT у дослідженні PRIMA (1,8 балів для пацієнтів, які попередньо отримували IVIg), та 1,2 бала у дослідженні РАТН, порівняно з початком лікування. Вторинні кінцеві точки (IRODS, міцність зчеплення та MRC) підтвердили результати первинного вимірювання ефективності.

Ефективність у дітей.

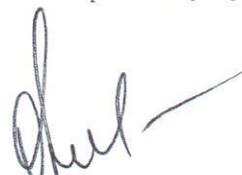
У III фазі основного дослідження лікували пацієнтів із ПД (кількість пацієнтів 80): 19 пацієнтів віком від 3 до 11 років та 15 пацієнтів віком понад 12 років, включно з 18 літніми. У додатковому дослідженні пацієнтів із ПД (кількість пацієнтів 55) було 13 пацієнтів віком від 3 до 11 років та 11 пацієнтів віком від 12 до 18 років. У клінічному дослідженні 57 пацієнтів із ІПП лікували 2 пацієнтів (15 та 16 років). У трьох дослідженнях не потрібно було коригувати дозу для дітей.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Нормальний імуноглобулін людини швидко і повністю потрапляє у кровообіг пацієнта після внутрішньовенного введення.

Розподіл.



Він розподіляється відносно швидко між плазмою і екстраваскулярною рідиною. Приблизно через 3 - 5 днів досягається стан рівноваги між інтра- та екстраваскулярним просторами.

Вивидення.

IgG і IgG-комплекси руйнуються клітинами ретикулоендотеліальної системи.

Середній період напіввиведення з організму може відрізнятися від пацієнта до пацієнта.

Фармакокінетичні параметри Привіджену були встановлені в двох клінічних дослідженнях на пацієнтах з синдромом первинного імунodefіциту (див. розділ «Фармакологічні властивості»). 25 пацієнтів (від 13 до 69 років) у головному дослідженні та 13 пацієнтів (між 9 та 59 роками) у розширеному дослідженні були залучені до фармакокінетичних досліджень (див. наступну таблицю).

Фармакокінетичні параметри Привіджену у пацієнтів із синдромом первинного імунodefіциту наведено в таблиці

Параметр	Основне дослідження (N = 25) медіана (діапазон)	Дослідження продовження (N = 13) медіана (діапазон)
C _{max} (значення піку) в г/л	23,4 (10,4-34,6)	26,3 (20,9-32,9)
C _{min} (значення рівня) в г/л	10,2 (5,8-14,7)	9,75 (5,72-18,01)
t _{1/2} (напіввиведення) в днях	36,6 (20,6-96,6)	31,1 (14,6-43,6)

Період напіввиведення у пацієнтів із синдромом первинного імунodefіциту становив 36,6 днів в основному дослідженні та 31,1 дня - у продовженому дослідженні.

Доклінічні дані.

Безпека Привіджену була досліджена в декількох доклінічних дослідженнях, з особливим акцентом на дослідженні допоміжного L-проліну. L-пролін - це фізіологічна несуттєва амінокислота. Дослідження на щурах із добовою дозою L-проліну 1450 мг/кг маси тіла не виявили доказів тератогенності чи ембріотоксичності. Дослідження генотоксичності з L-проліном були без патологічних результатів.

Кілька опублікованих досліджень з приводу гіперпролінемії виявили можливий ризик при тривалому застосуванні високих добових доз L-проліну з точки зору розвитку мозку у зовсім молодих щурів. Однак подібних побічних реакцій у подібних дослідженнях щодо клінічного застосування Привіджену не виявлено. Додаткові фармакологічні дослідження безпеки з використанням L-проліну на дорослих та неповнолітніх щурах не виявили жодних ознак поведінкових розладів.

Імуноглобуліни – природні компоненти людського організму. У тварин тести на гостру токсичність, хронічну токсичність та ембріофетальну токсичність імуноглобулінів не є прогнозованими, внаслідок взаємодії між імуноглобулінами різнорідних видів та індукції антитіл до гетерологічних білків. У місцевих дослідженнях толерантності на кроликів із внутрішньовенним, паравенним, внутрішньоартеріальним та підшкірним введенням Привіджену добре переносився.

Клінічні характеристики.

Показання.

Замісна терапія при:

- синдромах первинного імунodefіциту (ПІД), таких як:
 - вроджена агаммаглобулінемія або гіпогаммаглобулінемія;
 - загальний варіабельний імунodefіцит (ЗВІД);
 - тяжкий комбінований імунodefіцит (ТКІД);
 - синдром Віскотта-Олдрича;



- вторинних імунодефіцитах (ВІД) у пацієнтів із важкими або рецидивуючими інфекціями, неефективним антимікробним лікуванням або доведеною недостатністю специфічних антитіл після щеплень (ДНСА*) або рівнів IgG у сироватці крові <4 г/л.

* ДНСА – неспроможність досягнення принаймні двократного підвищення титру IgG проти пневмококового полісахариду та вакцин проти поліпептидних антигенів.

Імуномодуляція.

- Первинна імунна тромбоцитопенія (ПІТ) у дітей та дорослих з високим ризиком кровотечі або перед хірургічним втручанням для коригування кількості тромбоцитів.
- Синдром Гієна-Барре.
- Хвороба Кавасакі.
- Хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія (ХЗДП).
- Мультифокальна моторна нейропатія.

Алогенна трансплантація кісткового мозку.

Протипоказання.

Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату (див. розділ «Склад»). Гіперчутливість до гомологічних імуноглобулінів, особливо у дуже рідкісних випадках дефіциту IgA, коли пацієнт має антитіла до IgA.

Гіперпролінемія I або II типу. Гіперпролінемія – дуже рідкісне захворювання, яке вражає лише окремі сім'ї у всьому світі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Живі ослаблені противірусні вакцини.

Введення імуноглобуліну протягом періоду від 6 тижнів і до 3 місяців може вплинути на ефективність живих ослаблених вакцин проти таких вірусів, як кір, краснуха, паротит та вітряна віспа. Після введення цього препарату вакцинація живими ослабленими противірусними вакцинами можлива через 3 місяці. У разі кору послаблення ефективності може зберігатися до 1 року. Таким чином, пацієнтам, які отримують вакцину проти кору, слід перевіряти стан антитіл.

Хоча не існує відповідних досліджень взаємодії для дітей та підлітків, взаємодії, аналогічні тим, які є у дорослих, слід очікувати із живими вакцинами.

Вплив на методи діагностики.

Після введення імуноглобулінів тимчасовий підйом різних, пасивно перенесених антитіл у крові пацієнта може призвести до хибнопозитивних результатів серологічних тестів.

Пасивна передача антитіл проти еритроцитарних антигенів, наприклад А, В і D можуть дати помилкові результати в деяких серологічних тестах на алоантитіла еритроцитів (наприклад, тест Кумбса), кількість ретикулоцитів і тести на гаптоглобін.

Особливості застосування.

Застереження щодо введення препарату.

Певні важкі побічні реакції можуть бути пов'язані зі швидкістю інфузії. Обов'язково потрібно дотримуватися швидкості інфузії, рекомендованої в розділі «Спосіб введення та дози». Пацієнтів необхідно контролювати протягом усієї тривалості інфузії та після неї та ретельно стежити за появою симптомів будь-якого типу.

Певні побічні реакції можуть виникати частіше в таких випадках:

- висока швидкість інфузії;
- пацієнти з гіпо- або агаммаглобулінемією з дефіцитом IgA або без нього;
- пацієнти, які отримують імуноглобулін людини вперше, або, у рідкісних випадках, при переключенні препаратів імуноглобуліну або після тривалої перерви в лікуванні.



Можливих ускладнень часто можна уникнути, якщо забезпечити:

- пацієнти не «гіперчутливі до імуноглобуліну людини» - спочатку даючи їм препарат у вигляді повільної ін'єкції (0,3 мл/кг МТ / год);
- пацієнтів ретельно контролюють на наявність симптомів будь-якого типу протягом усієї тривалості інфузії. Зокрема, пацієнтів, які спочатку отримували імуноглобулін людини після переходу з іншого препарату імуноглобуліну, або які перенесли тривалу перерву в лікуванні, слід контролювати протягом першої інфузії та протягом години після цього, щоб виявити можливі побічні реакції. За іншими пацієнтами слід спостерігати протягом принаймні 20 хвилин після введення.

Якщо виникає побічна реакція, необхідно зменшити швидкість інфузії, або інфузію припинити. Необхідне лікування залежить від характеру та тяжкості побічної реакції.

Якщо виникають симптоми шоку, необхідно застосовувати стандартні медичні процедури лікування шоку.

Більш високу швидкість побічних реакцій можна очікувати при більш високих дозах. Тому для кожного окремого пацієнта слід шукати найнижчу ефективну дозу і слід встановлювати ретельний режим спостереження.

У всіх пацієнтів лікування IVIg вимагає адекватної гідратації перед початком інфузії IVIg.

Підвищена чутливість.

Справжні реакції гіперчутливості рідкісні. Вони можуть виникати у пацієнтів з антитілами до IgA. У пацієнтів із селективним дефіцитом IgA без порушення інших класів Ig, IVIg не слід застосовувати для заміни Ig.

Рідко, людський імуноглобулін може викликати падіння артеріального тиску з анафілактичною реакцією навіть у пацієнтів, які раніше добре переносили лікування.

Гемолітична анемія.

Продукти IVIg можуть містити антитіла до антигенів групи крові. Як гемолізину, такі антитіла можуть спричинити зв'язування *in vivo* імуноглобулінів з еритроцитами. Це може призвести до позитивної прямої антиглобулінової реакції (тест Кумбса) і, рідко, до гемолізу. Після лікування IVIg може виникнути гемолітична анемія через посилену секвестрацію еритроцитів.

У зв'язку з гемолізом повідомлялося про поодинокі випадки порушення функції нирок / ниркової недостатності або дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції.

Наступні фактори ризику пов'язані з розвитком гемолізу: високі дози, які вводяться у вигляді одноразової дози або в розділених дозах протягом декількох днів (поділ введення IVIg на кілька разових доз не підходить для запобігання можливого гемолізу, оскільки період напіввиведення імуноглобулінів знаходиться в порядку 3-4 тижнів); групи крові А, В або АВ; супутнє первинне запальне захворювання. Оскільки часто повідомлялося про гемоліз у пацієнтів групи крові А, В або АВ, які одночасно отримували високі дози IVIg для не первинних синдромів імунодефіциту (ПІД), рекомендується підвищена пильність. Про замісну терапію у пацієнтів з ПІД рідко повідомляється про гемоліз.

Значно підвищений ризик клінічно значущого гемолізу існує у пацієнтів із групою крові А, В або АВ, кумулятивно отримуючи $\geq (1-)$ 2 г / кг МТ IVIg з високим титром ізоаглютиніну. Повідомлялося лише про рідкісні випадки гемолізу при застосуванні препаратів IVIg із середнім титром анти-А $\leq 1:16$ (вимірюється за допомогою тесту прямої аглютинації згідно Ph.Eur.). Привіджен має середній титр анти-А 1:8 (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Реципієнтів IVIg слід контролювати на предмет клінічних ознак та симптомів гемолізу. Якщо ознаки та / або симптоми гемолізу виявляються під час інфузії IVIg або після нього, лікуючий лікар повинен розглянути питання про переривання лікування IVIg (див. також розділ «Побічні реакції»).

Синдром асептичного менінгіту (САМ).

Випадки САМ траплялися під час лікування внутрішньовенним імуноглобуліном.

Припинення лікування призвело до ремісії САМ без наслідків протягом декількох днів.

Синдром зазвичай виникає протягом декількох годин до 2 днів після початку лікування IVIg. Тести на спинномозкову рідину часто позитивні при плеоцитозі до декількох тисяч

клітин на мм³ (переважно гранулоцити) та при підвищеному рівні білка до кількох сотень мг/дл. САМ може виникати частіше при високодозовому лікуванні внутрішньовенними імуноглобулінами (2 г/кг ВВ).

Тромбоемболія.

Існують клінічні дані про взаємозв'язок між введенням IVIg та тромбоемболічними ускладненнями, такими як інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу (включаючи інсульт), емболія легенів і глибокий тромбоз вен, які, можливо, пов'язані з відносним збільшенням в'язкості крові через велике надходження імуноглобуліну у пацієнтів із таким ризиком. Слід дотримуватися обережності під час призначення IVIg та його введення пацієнтам із ожирінням і пацієнтам із попередньо існуючими факторами ризику тромботичних ускладнень (такими як літній вік, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і наявність в анамнезі судинних захворювань або тромботичних ускладнень, набуті або спадкові тромбофілічні порушення, тривалі періоди іммобілізації, тяжка гіповолемія, фактори збільшення в'язкості крові).

Пацієнтам із ризиком тромбоемболічних побічних реакцій препарати IVIg слід призначати в найменшій ефективній дозі, що може бути введена на основі клінічного висновку, та з мінімальною швидкістю введення.

Гостре ураження нирок.

Повідомляється про випадки гострої ниркової недостатності у пацієнтів, які отримували терапію IVIg. У більшості випадків були ідентифіковані фактори ризику, такі як попередньо існуюча ниркова недостатність, цукровий діабет, гіповолемія, надмірна маса тіла, супутня терапія нефротоксичними лікарськими засобами або вік понад 65 років.

У разі ниркової недостатності слід розглянути можливість припинення введення IVIg. Повідомлення про ниркову дисфункцію та гостру ниркову недостатність пов'язані з використанням багатьох ліцензованих препаратів IVIg, що містять різні допоміжні речовини, такі як сахароза, глюкоза та мальтоза. Особливо велика частка від загальної кількості стосується препаратів, що містять сахарозу як стабілізатор. Для пацієнтів із таким ризиком можна розглянути застосування препаратів IVIg, що не містять цукрози. Привіджен не містить цукрози, глюкози чи мальтози.

Пацієнтам із ризиком гострого ураження нирок препарати IVIg слід призначати в найменшій ефективній дозі, що може бути введена на основі клінічного висновку, та з мінімальною швидкістю введення.

Синдром гострого посттрансфузійного ураження легень (СГПУЛ).

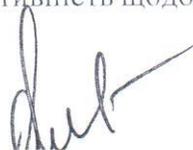
Повідомлялося про некардіогенний набряк легень (синдром гострого посттрансфузійного ураження легень (СГПУЛ)) у пацієнтів, яким вводили імуноглобулін. СГПУЛ характеризується тяжким ускладненням дихання, набряком легень, гіпоксемією, нормальною функцією лівого шлуночка та гарячкою, що зазвичай виникає протягом 1–6 годин після трансфузії. У зв'язку з цим слід спостерігати за пацієнтами на предмет побічних реакцій з боку легень. Пацієнтам з СГПУЛ можна застосовувати кисневу терапію з належною додатковою вентиляцією легень.

Інформація щодо безпеки передачі мікроорганізмів.

Привіджен виробляється з плазми людини. Стандартні заходи щодо запобігання інфекцій, які можуть бути наслідком використання лікарських препаратів, виготовлених із крові або плазми людини, включають добір донорів, обстеження індивідуальних донацій та пулів плазми на конкретні маркери інфекційності та запровадження ефективних виробничих кроків для інактивації / усунення вірусу. Тим не менш, можливість передачі інфекційних агентів не може бути повністю виключена при призначенні лікарських засобів, виготовлених з крові людини або плазми. Це стосується досі невідомих, або вірусів та інших збудників хвороб, що з'явилися нещодавно.

Заходи, що вживаються, вважаються ефективними щодо оболонкових вірусів, таких як ВІЛ (вірус імунодефіциту людини), HBV (вірус гепатиту В), HCV (вірус гепатиту С).

Заходи, що вживаються, можуть мати обмежену ефективність щодо безоболонкових вірусів таких як HAV (вірус гепатиту А) і парвовірус В19.



Накопичений клінічний досвід переконливо свідчить про відсутність передачі вірусу гепатиту А або парвовірусу В19 при застосуванні препаратів імуноглобуліну людини; крім того, припускають, що вміст антитіл має важливе значення для підвищення вірусної безпеки.

Настійно рекомендується кожного разу при введенні пацієнту Привіджен записувати назву і номер серії препарату для того, щоб можна було прослідкувати зв'язок між станом пацієнта і введенням препарату конкретної серії.

Вміст натрію.

Привіджен містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на флакон, тобто його можна вважати таким, що практично «не містить натрію».

Діти та підлітки.

Обмежені¹ доступні дані про педіатричних пацієнтів вказують на те, що однакові попередження, заходи безпеки та фактори ризику однаково стосуються дітей та підлітків. Привіджен слід застосовувати дітям та підліткам з відповідною обережністю та при суворому дотриманні зазначених попереджень.

¹На підставі великої кількості пацієнтів віком <18 років, проаналізованих у дослідженні PASS.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Безпека застосування цього лікарського засобу вагітним жінкам не була встановлена у контрольованих клінічних дослідженнях, тому його слід призначати з обережністю вагітним та жінкам, які годують груддю. Препарати IVIg проникають через плаценту, особливо під час третього триместру вагітності. Клінічний досвід застосування імуноглобулінів свідчить про те, що при їх введенні не передбачається шкідливого впливу на перебіг вагітності, на розвиток плода або новонародженого. Дослідження на тваринах щодо допоміжної речовини L-проліну показує відсутність прямої або непрямой токсичності щодо вагітності, ембріонального розвитку та розвитку плода.

Годування груддю.

Імуноглобуліни виділяються з грудним молоком та можуть сприяти захисту новонародженого від мікроорганізмів, які проникають через слизову оболонку.

Фертильність.

Клінічний досвід застосування імуноглобулінів свідчить про те, що при їх введенні не передбачається шкідливого впливу на фертильність.

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

Привіджен має незначний вплив на здатність керувати транспортним засобом чи іншими механізмами. Можливість керувати автомобілем або керувати машинами може бути послаблена певними побічними діями Привіджен. Пацієнти, у яких виникають побічні реакції під час лікування, повинні зачекати деякий час, доки вони зникнуть, перед тим як керувати транспортним засобом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

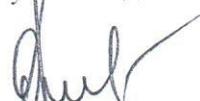
Спосіб застосування.

Привіджен потрібно вводити внутрішньовенно.

Інфузії.

Привіджен вводиться внутрішньовенно з початковою швидкістю 0,3 мл/кг маси тіла/год (приблизно протягом 30 хвилин). Якщо препарат добре переноситься пацієнтом, то швидкість введення можна поступово збільшити до максимально можливої 4,8 мл/кг маси тіла/год.

У пацієнтів із синдромом імунодефіциту та хорошою переносимістю замісної терапії Привідженом швидкість інфузії може поступово збільшуватися до максимального значення 7,2 мл/кг маси тіла/год.



Дози.

Дозування та інтервали між введенням залежать від показань. У замісній терапії дозування слід підбирати індивідуально, залежно від клінічної відповіді. Наступні дози наведені як рекомендація.

Для забезпечення простежуваності біологічних лікарських засобів рекомендується задокументувати назву препарату та номер партії для кожного лікування.

Замісна терапія при синдромах первинного імунodefіциту (ПІД).

Необхідно обрати схему дозування, при якій досягається мінімальний рівень IgG (визначення рівня IgG в сироватці крові безпосередньо перед наступною інфузією) щонайменше від 5 до 6 г/л. Після початку лікування потрібні від 3 до 6 місяців до досягнення стійкої концентрації. Рекомендована початкова доза становить 0,4-0,8 г/кг маси тіла а потім щонайменше 0,2 г/кг маси тіла кожні 3-4 тижні. Доза, необхідна для підтримки рівня IgG від 5 до 6 г/л, становить від 0,2 до 0,8 г/кг маси тіла / місяць. Після досягнення стійкої концентрації інтервал дозування становить 3-4 тижні. Для встановлення необхідної дози та правильного інтервалу дозування слід визначити мінімальний рівень IgG.

Вторинні імунodefіцити (ВІД).

Рекомендована доза від 0,2 до 0,4 г/кг маси тіла кожні 3-4 тижні.

Необхідно виміряти та оцінити мінімальні рівні IgG та їх зв'язок із захворюваністю на інфекцію. Дозу слід адаптувати за необхідності для досягнення оптимального захисту від інфекцій. Збільшення дози може знадобитися пацієнтам із стійкими інфекціями; можливе зниження дози, якщо пацієнт залишається без інфекцій.

Первинна імунна тромбоцитопенія (ПІТ).

Для лікування гострого епізоду в перший день вводять від 0,8 до 1 г/кг маси тіла. Цю дозу можна повторно вводити один раз протягом 3 днів; альтернативно 0,4 г/кг маси тіла щоденно протягом 2-5 днів.

У разі другого зниження кількості тромбоцитів, лікування можна повторити (див. також розділи «Фармакологічні властивості», «Побічні реакції»).

Синдром Гієна-Барре.

0,4 г/кг маси тіла /день протягом 5 днів. Дані щодо застосування у дітей обмежені

Хвороба Кавасакі.

1,6-2,0 г/кг маси тіла слід призначати фракціонованими дозами протягом 2-5 днів або однократно у дозі 2,0 г/кг маси тіла. Пацієнти повинні отримувати супутню терапію ацетилсаліциловою кислотою.

Хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія (ХЗДП):

Рекомендована початкова доза становить 2 г/кг маси тіла, розділена на кілька доз, вводиться від 2 до 5 днів поспіль. Потім кожні 3 тижні підтримуючі дози у вигляді 1 г/кг маси тіла вводять в один день, або розподіляють протягом 2 днів поспіль.

При тривалому лікуванні, понад 25 тижнів, керуються відповіддю на підтримуючу терапію. Найнижчу ефективну підтримуючу дозу та режим дозування слід регулювати відповідно до індивідуального перебігу захворювання.

Мультифокальна моторна нейропатія.

Початкова доза: 2 г/кг маси тіла протягом 2-5 днів поспіль.

Підтримуюча доза: 1 г/кг маси тіла кожні 2-4 тижні або 2 г/кг маси тіла кожні 4-8 тижнів. Якщо через 6 місяців визначено недостатню реакцію на лікування, лікування слід припинити. Якщо лікування є ефективним, необхідність тривалого лікування повинна оцінюватися лікарем, ґрунтуючись на реакції пацієнта. Дозування та інтервали, необхідно адаптувати до індивідуального перебігу захворювання.

Алогенна трансплантація кісткового мозку.

Нормальний імуноглобулін людини може бути частиною схеми лікування та застосовуватися після трансплантації. Для лікування інфекцій і профілактики гомологічної хвороби (реакція «трансплантат проти хазяїна») дозу підбирають індивідуально.



Початкова доза зазвичай складає 0,5 г/кг маси тіла/тиждень, препарат у цій дозі слід призначати за 7 днів до трансплантації. Продовжувати застосування протягом 3 місяців після трансплантації.

У разі стійкого дефіциту синтезу антитіл рекомендується застосовувати дозу 0,5 г/кг маси тіла/місяць до відновлення і нормалізації рівня концентрації антитіл.

Рекомендовані дози препарату наведені у Таблиці:

Показання	Дози	Частота
<u>Замісна терапія</u>		
<i>Синдром первинного імунодефіциту (ПІД)</i>	початкова доза: від 0,4 до 0,8 г/кг маси тіла	
	підтримуюча доза: від 0,2 до 0,8 г/кг маси тіла	кожні 2-4 тижні для отримання мінімальних рівнів IgG принаймні 4 - 6 г/л
<i>Вторинний імунодефіцит (ВІД):</i>	від 0,2 до 0,4 г/кг маси тіла	кожні 3-4 тижні
<u>Імуномодуляція</u>		
<i>Первинна імунна тромбоцитопенія (ПІТ)</i>	від 0,8 до 1,0 г/кг маси тіла	в перший день, можна повторити однократно введення протягом 3 днів
	або 0,4 г/кг маси тіла/день	протягом 2-5 днів
<i>Синдром Гієна-Барре</i>	0,4 г/кг маси тіла/день	протягом 5 днів
<i>Хвороба Кавасакі</i>	від 1,6 до 2,0 г/кг маси тіла	розділена на декілька доз протягом 2-5 днів разом з ацетилсаліциловою кислотою
	або 2,0 г/кг маси тіла	як однократна доза разом з ацетилсаліциловою кислотою
<i>Хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія (ХЗДП)</i>	початкова доза: 2 г/кг маси тіла	розділена на декілька доз протягом 2-5 днів
	Підтримуюча доза: 1 г/кг маси тіла	протягом 1-2 днів кожні 3 тижні
<u>Алогенна трансплантація кісткового мозку</u>		
лікування інфекцій та профілактика гомологічної хвороби (реакція «трансплантат проти хазяїна»)	0,5 г/кг маси тіла	щотижня за 7 днів до трансплантації і продовжувати протягом 3 місяців після трансплантації

стійкий дефіцит синтезу антитіл	0,5 г/кг маси тіла	кожен місяць до відновлення і нормалізації рівнів IgG
<u>Мультифокальна моторна нейропатія</u>	початкова доза: 2 г/кг маси тіла	протягом 2-5 днів поспіль
	підтримуюча доза: 1 г/кг маси тіла	кожні 2-4 тижні
	або 2,0 г/кг маси тіла	протягом 2-5 днів кожні 4-8 тижнів

Діти:

Дозування для дітей та підлітків (віком від 0 до 18 років) не відрізняється від дозування для дорослих, оскільки дозування для кожного показання залежить від маси тіла та коригується відповідно до клінічного перебігу відповідних захворювань.

Інструкція з поводження.

Привіджен – це готовий до використання розчин. Препарат повинен бути кімнатної температури або температури тіла перед введенням. Для введення слід використовувати стандартний набір для інфузій з інтегрованим фільтром. Кришку флакона завжди слід пробити в її центрі, в межах позначеної області. При необхідності Привіджен можна розвести 5 % розчином глюкози в асептичних умовах. Привіджен не слід змішувати з фізіологічним сольовим розчином. Однак промивання інфузійних пробірок фізіологічним сольовим розчином дозволено.

Розчин повинен бути прозорим або злегка опалесцентним. Розчини з видимим помутніння або осадом, не слід використовувати.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Діти.

Лікарський засіб застосовують відповідно до рекомендацій зазначених в розділі «Спосіб застосування та дози».

Передозування.

Передозування може призвести до гіперволемії та підвищення в'язкості крові, особливо у пацієнтів із ризиком, включаючи літніх пацієнтів або пацієнтів із порушенням функції серця або нирок.

Побічні реакції.

Короткий огляд профілю безпеки

При внутрішньовенному введенні імуноглобуліну людини можуть зрідка виникати побічні реакції, такі як озноб, головний біль, запаморочення, лихоманка, блювання, алергічні реакції, нудота, біль у суглобах, низький артеріальний тиск та помірний біль у спині.

Рідко імуноглобулін людини може викликати реакції гіперчутливості з раптовим падінням артеріального тиску або навіть анафілактичним шоком в окремих випадках, навіть коли пацієнт не виявляв гіперчутливості до попередніх застосувань.

Спостерігали випадки оборотного асептичного менінгіту та рідкісні випадки перехідних шкірних реакцій (включаючи шкірний червоний вовчак - невідома частота) із застосуванням людського імуноглобуліну.

У пацієнтів із групами крові А, В і АВ спостерігалися гемолітичні реакції. У рідкісних випадках гемолітична анемія, яка потребує переливання, може виникнути після терапії IVIg високою дозою (див. також розділ «*Особливості застосування*»).

Спостерігалось підвищення рівня креатиніну в сироватці крові та / або гостра ниркова недостатність.

Дуже рідко виникав синдром гострого посттрансфузійного ураження легень, тромбоемболічні епізоди, такі як інфаркт, інсульт, легенева емболія та тромбоз глибоких вен.

Перелік побічних реакцій.

З Привіджен було проведено сім клінічних досліджень, які включали пацієнтів з первинним імунodefіцитом (ПІД), первинною імунною тромбоцитопенією (ІТП) та хронічною запальною демієлінізуючою полінейропатією (ХЗДП). В основне дослідження ПІД було включено 80 пацієнтів, які отримували лікування Привіджен. З них 72 завершили дванадцять місяців лікування. У розширеному дослідженні ПІД було включено 55 пацієнтів, які отримували лікування Привіджен. Подальше клінічне випробування в Японії включало 11 пацієнтів з ПІД. Два дослідження ІТП включали 57 пацієнтів. Два дослідження ХЗДП були проведені за участю 28 та 207 пацієнтів.

Більшість побічних реакцій на лікарські засоби (ПРЛЗ), що спостерігаються у шести клінічних дослідженнях, мали легкий та помірний характер.

ПРЛЗ, що спостерігаються в клінічних дослідженнях та у пост-маркетинговому використанні у світі Привіджену, вказані у наступному списку.

Перелік побічних реакцій, представлений у таблиці, відповідає класифікації системи органів MedDRA з частота виникнення побічних реакцій, що оцінюється відповідно до таких умовних позначень: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); невідомої частоти.

Інфекції та інвазії:

нечасто: асептичний менінгіт.

З боку крові та лімфатичної системи:

часто: анемія, гемоліз (включаючи гемолітичну анемію), зниження гемоглобіну,

позитивний тест Кумбса, зниження еритроцитів, зниження гематокриту, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові), лейкопенія;

нечасто: анізоцитоз (включаючи мікроцитоз), тромбоцитоз;

невідомо: зниження кількості нейтрофілів.

З боку імунної системи:

часто: гіперчутливість;

невідомо: анафілактичний шок.

З боку нервової системи:

дуже часто: головний біль (39 %) (включаючи синусовий головний біль, мігрень, дискомфорт в голові, головний біль у напрузі);

часто: легкий головний біль (включаючи запаморочення (вертиго));

нечасто: сомнолентність, тремор, дистестезія.

З боку серця:

нечасто: прискорене серцебиття, тахікардія.

З боку судин:

часто: гіпертензія, почервоніння (включаючи припливи, гіперемію, нічна пітливість), зниження артеріального тиску;

нечасто: тромбоемболічні явища (включаючи легеневу емболію), васкуліт (включаючи периферичні оклюзійні захворювання);

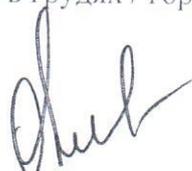
невідомо: трансфузійне гостре ураження легенів.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:

часто: диспнея (включаючи біль у грудях, напруга в грудях / горлі, хворобливе дихання);

невідомо: дихальна недостатність.

З боку кишково-шлункового тракту:



дуже часто: нудота (10,1 %):

часто: блювати, діарея, абдомінальний біль.

Гепатобіліарні порушення:

часто: гіпербілірубінемія, підвищення аланінової амінотрансферази, підвищення аспартатамінотрансферази.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

часто: захворювання шкіри (включаючи висип, свербіж, кропив'янку, макулопапульозний висип, еритему, лущення шкіри).

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини:

часто: міалгія (включаючи м'язові спазми, нерухомість, біль в опорно-руховому апараті).

З боку нирок та сечовидільної системи:

нечасто: протеїнурія, підвищення рівня креатиніну в крові;

невідомо: гостра ниркова недостатність.

Загальні порушення і стани у місці введення:

дуже часто: біль (19 %) (включаючи біль у спині, біль у кінцівках, болі у суглобах, шиї, обличчі), гарячка (17 %) (включаючи озноб), грипоподібні стани (14,7 %), (включаючи назофарингіт, фаринголарінгеальний біль, пухирі ротоглотки, стиснення горла);

часто: втомлюваність, астенія (включаючи м'язову слабкість);

нечасто: біль у місці введення (включно з симптомами у місці інфузії).

У післяреєстраційному дослідженні безпеки (PASS) спостерігалось зниження на 89 % частоти можливих випадків гемолітичної анемії після вжиття заходів зі зниження ризику розвитку імуноафінної хроматографії у порівнянні з періодом до впровадження імуноафінної хроматографії. Зниження рівня захворюваності було значущим у пацієнтів, які отримували препарат Привіджен у дозі $\geq 0,75$ г/кг маси тіла (статистична значущість, заснована на коефіцієнті захворюваності 0,11, відкоригована за станом у клінічних та амбулаторних умовах, віком, статтю, дозами Привіджен та показаннями до застосування препарату Привіджен; одностороннє p -значення $< 0,01$).

Для отримання інформації про вірусну безпеку та подальші відомості щодо серйозних побічних реакцій та факторів ризику: див. Розділ «Взаємодія та інші види взаємодій».

Діти.

У клінічних дослідженнях препарату Привіджен за участю дітей з імунодефіцитом або ІТП не було різниці в частоті, типі та вираженості побічних реакцій у порівнянні з дорослими пацієнтами. У декількох післяреєстраційних звітах повідомляється, що співвідношення випадків гемолізу до всіх повідомлень про такі випадки у дітей є дещо вищим, аніж у дорослих. Про випадки гемолізу та інших серйозних побічних реакцій не повідомлялося під час фази IV післяреєстраційного дослідження безпеки за участю дітей із ХЗДП. Див. розділ «Особливості застосування» для отримання детальної інформації про фактори ризику та рекомендації щодо моніторингу.

Термін придатності. 3 роки.

Термін придатності після першого відкриття:

Привіджен призначений для одноразового використання. Оскільки розчин не містить консервантів, Привіджен слід застосувати/використовувати для інфузії якомога швидше після відкриття флакона.

Умови зберігання.

Не зберігати при температурі вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати у флаконі у картонній коробці для захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами або навіть фізіологічним сольовим розчином. Виняток: розведення 5 % розчином глюкози.

Упаковка.

По 25 мл, 50 мл, 100 мл, 200 мл або 400 мл розчину для інфузій у флаконі. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ЦСЛ Берінг АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Ванкдорфштрассе 10, Берн, 3014, Швейцарія.

Дата останнього перегляду.

Текст узгоджено Олександр Михайловичем
28.08.2021 р.