

ИНСТРУКЦИЯ 283 - 2018

по медицинскому применению лекарственного средства

▼ Данное лекарственное средство подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Торговое название: Панзига®

МНН: Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения

Лекарственная форма: Раствор для инфузий 100 мг/мл

pH раствора – 4.5 - 5.0, осмоляльность - ≥ 240 мосмоль/кг.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

от «10» 01 2018 г. № 202
УД № 13 от «20» 12 2018 г.

Описание: прозрачная или слегка опалесцирующая бесцветная или бледно-желтая жидкость

Состав

1 мл раствора содержит:

Общий белок – 100 мг, состоящий из иммуноглобулинов (электрофорез) - $\geq 95\%$

Вспомогательные вещества: глицин, вода для инъекций.

Каждый флакон 10 мл содержит 1 г нормального человеческого иммуноглобулина.

Каждый флакон 25 мл содержит 2.5 г нормального человеческого иммуноглобулина.

Каждая бутылка 50 мл содержит 5 г нормального человеческого иммуноглобулина.

Каждая бутылка 100 мл содержит 10 г нормального человеческого иммуноглобулина.

Каждая бутылка 200 мл содержит 20 г нормального человеческого иммуноглобулина.

Каждая бутылка 300 мл содержит 30 г нормального человеческого иммуноглобулина.

Распределение иммуноглобулина G по подклассам:

IgG₁ ок. 65 %

IgG₂ ок. 28 %

IgG₃ ок. 3 %

IgG₄ ок. 4 %

Максимальное содержание иммуноглобулина A: 300 мкг/мл

Произведено из плазмы человеческих доноров.

Фармакотерапевтическая группа: Иммунные сыворотки и иммуноглобулины: иммуноглобулин, нормальный человеческий, для интраваскулярного введения

Код АТХ: J06BA02

Фармакологические свойства

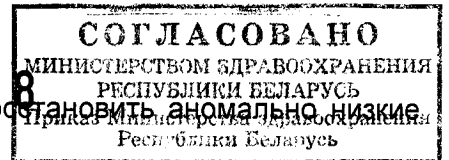
Фармакодинамика

Человеческий нормальный иммуноглобулин содержит преимущественно иммуноглобулин G с широким спектром антител против различных инфекционных агентов.

Человеческий нормальный иммуноглобулин содержит антитела иммуноглобулина G, присутствующие в нормальной популяции.

Панзига готовится из пула плазмы из не менее 1000 донаций и имеет распределение подклассов иммуноглобулина G, близкое к таковому в нативной человеческой плазме.

Адекватные дозы данного лекарственного средства могут восстановить уровни иммуноглобулинов G до нормального диапазона.



Механизм действия в показаниях, помимо заместительной терапии, полностью не выяснен, но включает в себя иммуномодулирующие эффекты.

Клинические исследования

Было проведено проспективное открытое неконтролируемое исследование у 51 пациента с синдромами первичных иммунодефицитов. Пациенты были набраны в 3 возрастные когорты (≥ 2 лет и < 12 лет, ≥ 12 лет и < 16 лет, ≥ 16 лет и ≤ 75 лет). Первичной конечной точкой исследования было установление частоты серьезных бактериальных инфекций (СБИ) на пациента / год введения. В ходе проведения данного исследования пациенты получили в общем количестве 17 или 13 инфузий Панзига в зависимости от того, каков был интервал их регулярного лечения – каждые 3 или 4 недели соответственно. Доза в 0.2 – 0.8 г/кг вводилась при возрастающей скорости введения до максимума в 0.08 мл/кг/мин. Два пациента перенесли 4 СБИ. Общий объем введенного иммуноглобулина соответствовал количеству, необходимому для лечения одного пациента на протяжении 49,2 лет. Результат первичной конечной точки установил частоту возникновения СБИ равной 0.08 на пациента / год введения (верхняя граница 99% доверительного интервала 0,5). Иные параметры эффективности, рассчитанные на пациента / год введения, такие как иные инфекции и дни без использования антибиотиков, дни отсутствия в школе или на работе, дни госпитализации по причине инфекции, находились на уровне опубликованных данных для ранее разработанных иммуноглобулинов для внутривенного введения.

Данное исследование было продолжено дополнительным исследованием, которое выполнялось для оценки переносимости Панзига при введении на более высокой скорости (от 0.08 мл/кг/мин до 0.14 мл/кг/мин). В общей сложности участвовали 21 пациент. Препарат показал хорошую переносимость и все пациенты завершили исследование, как было запланировано. Нежелательные реакции, связанные с исследованием, были зафиксированы у 2 детей и 2 взрослых; самыми распространенными реакциями были тошнота и головная боль.

Последующее проспективное открытое неконтролируемое исследование было проведено у 40 пациентов с иммунной тромбоцитопенической пурпурой длительностью как минимум в 12 месяцев. Пациенты получали дневную дозу в 1 г/кг в течение 2 последовательных дней. Альтернативный ответ (АО) в соответствии с руководством ЕМА был определен как увеличение количества тромбоцитов до $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и как минимум удвоением нижнего уровня тромбоцитов, подтвержденном в по меньшей мере 2 отдельных определениях с минимальным интервалом в 7 дней, и отсутствием кровотечения. АО был обнаружен у 24 пациентов (66.7 %).

Полный ответ (ПО) в соответствии с руководством ЕМА был определен как достижение количества тромбоцитов до уровня $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, выполненный на как минимум 2 разных визитах с минимальным интервалом в 7 дней без новых кровотечений. ПО был обнаружен у 18 пациентов (50.0 %).

Недостаточный АО/ПО заявлялись, если критерии АО/ПО были выполнены, но ухудшались впоследствии в виде уменьшения количества тромбоцитов до $< 30 \times 10^9/\text{л}$ (АО) или $< 100 \times 10^9/\text{л}$ (ПО) или уменьшения количества тромбоцитов до уровня, составляющего менее удвоенного нижнего уровня, или проявлялись кровотечениями. В отношении недостаточного АО, 11 из 24 пациентов (45.8 %), выполнивших критерии АО, имели потерю ответа. Недостаточный ПО наблюдался у 14 из 18 пациентов (77.8 %), выполнивших критерии ПО.

В отношении информации о безопасности, полученной из клинических исследований, пожалуйста, смотрите раздел «Побочное действие».

Дети

Не наблюдалось больших различий в пропорции детей или подростков, перенесших нежелательные явления, в сравнении со взрослыми. Нежелательные явления, относящиеся

к системо-органному классу «инфекции и инфекации», были наиболее встречаемыми нежелательными явлениями во всех возрастных группах; однако, они были сообщены в более высоком процентном соотношении для детей и подростков. Такое же отличие наблюдалось для нежелательных явлений, относящимся к желудочнокишечным расстройствам. Было отмечено более высокое процентное соотношение возрастной группы детей, испытывающим нежелательные явления в системо-органном классе «нарушения со стороны кожи и подкожных тканей».

Фармакокинетика

После внутривенного введения человеческий нормальный иммуноглобулин немедленно и полностью поступает в системный кровоток. Относительно быстро распределяется между плазмой и внесосудистым пространством. Равновесное состояние между интра- и экстраваскулярным пространством достигается на 3 - 5 день.

Период полувыведения Панзига составляет приблизительно 26 – 39 дней. Указанный период полувыведения может варьировать у разных пациентов, особенно при первичном иммунодефиците.

Иммуноглобулин G и IgG-комплексы разрушаются клетками ретикулоэндотелиальной системы.

Дети

Результаты фармакокинетических исследований у различных педиатрических возрастных групп резюмированы в следующей таблице в сравнении со взрослыми.

Обзор фармакокинетических характеристик общего иммуноглобулина G для Панзига, полученных для различных возрастных групп (медианные значения)

		Педиатрическая популяция		Взрослые	Все возрастные группы
		Дети	Подростки		
		≥ 2 до < 12 лет	≥ 12 до < 16 лет	≥ 16 до ≤ 75 лет	
Параметр	Единица	N = 13	N = 12	N = 26	N = 51
C _{max}	г/л	18.6	19.3	17.1	18.2
C _{min}	г/л	10.7	9.3	10.1	9.9
[диапазон]		[7.2 – 16.8]	[7.4 – 20.4]	[6.8 – 20.6]	[6.8 – 20.6]
AUC _{0-tau}	ч•г/л	6957	6826	7224	7182
t _{1/2}	дни	36	33	37	36

Доклинические данные по безопасности

Иммуноглобулины являются нормальной составляющей человеческого тела.

Безопасность Панзига была продемонстрирована в нескольких доклинических фармакологических (кардиоваскулярные, респираторные и бронхоспатические эффекты, тромбогенный потенциал) и токсикологических (острая токсичность, локальная толерантность) исследованиях безопасности.

Исследования токсичности повторяющихся введений, генотоксичности и репродуктивной токсичности у животных невозможны ввиду выработки антител и возникновения конфликта развивающихся антител на гетерологические белки. Так как клинический опыт показывает отсутствие канцерогенного или мутагенного потенциала иммуноглобулинов, экспериментальные исследования у гетерологических видов не проводились.

Показания к применению

Заместительная терапия у взрослых, детей и подростков (0-18 лет):

- Синдромы первичных иммунодефицитов (ПИД) с нарушением образования антител (смотрите раздел «Меры предосторожности».

- Гипогаммаглобулинемия и рецидивирующие бактериальные инфекции у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией, у которых профилактическое лечение антибиотиками неэффективно.
- Гипогаммаглобулинемия и рецидивирующие бактериальные инфекции у пациентов с множественной миеломой в фазе плато, которые не отвечают на пневмококковую вакцинацию.
- Гипогаммаглобулинемия у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.
- Врожденный СПИД с рецидивирующими бактериальными инфекциями.

Иммуномодулирующая терапия у взрослых, детей и подростков (0-18 лет):

- Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) у пациентов с высоким риском кровотечения или перед хирургическим вмешательством для коррекции количества тромбоцитов.
- Синдром Гийена-Барре
- Болезнь Kawasaki

Способ применения и дозы

Заместительная терапия должна быть назначена и проведена под контролем врача, имеющего опыт в лечении иммунодефицитов.

Дозировка

Доза и режим дозирования зависят от показаний.

При заместительной терапии дозы и продолжительность терапии определяются индивидуально в зависимости от фармакокинетических параметров и клинического ответа у конкретного пациента.

В качестве рекомендации препарат можно применять в следующих дозах:

Заместительная терапия при синдромах первичных иммунодефицитов (ПИД):

Режим введения должен способствовать достижению равновесного уровня иммуноглобулина G по меньшей мере 5 - 6 г/л (определение следует проводить перед каждой последующей инфузией). С момента начала лечения для этого требуется 3 - 6 месяцев. Рекомендуемая начальная единоразовая доза составляет 0.4 – 0.8 г/кг, с последующим введением по меньшей мере 0.2 г/кг каждые 3 – 4 недели.

Доза, необходимая для достижения уровня 5 - 6 г/л, составляет 0.2 - 0.8 г/кг/мес. Интервал между введениями при достижении стабильного уровня составляет от 3 до 4 недель.

Минимальные уровни должны быть определены и оценены во взаимосвязи с частотой инфекций. Для уменьшения частоты инфекций может быть необходимо увеличение дозировки и достижение более высокого минимального уровня иммуноглобулина G в крови.

Гипогаммаглобулинемия и рецидивирующие бактериальные инфекции у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией, у которых профилактическое лечение антибиотиками неэффективно; гипогаммаглобулинемия и рецидивирующие бактериальные инфекции у пациентов с множественной миеломой в фазе плато, которые не отвечают на пневмококковую вакцинацию; врожденный СПИД с рецидивирующими бактериальными инфекциями

Рекомендуемая доза составляет 0.2 - 0.4 г/кг каждые 3-4 недели.

Гипогаммаглобулинемия у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Рекомендуемая доза составляет 0.2 - 0.4 г/кг каждые 3-4 недели. Минимальные уровни следует держать выше 5 г/л.

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП)

Существует две альтернативные схемы лечения:

- 0.8 - 1 г/кг в 1-й день, эта доза может быть повторена один раз в течение 3 дней
- 0.4 г/кг ежедневно в течение 2 - 5 дней.

Лечение можно повторить в случае повторного эпизода.

Синдром Гийена-Барре

0.4 г/кг/в день в течение 5 дней.

Болезнь Kawasaki

Вводят 1.6 - 2.0 г/кг в несколько приемов в течение 2 - 5 дней или однократно в дозе 2.0 г/кг. Пациентам следует одновременно принимать ацетилсалициловую кислоту.

Рекомендации по режиму дозирования представлены в следующей таблице:

Показание	Доза	Частота инъекций
Заместительная терапия при первичных иммунодефицитах	Начальная доза: 0.4 - 0.8 г/кг Далее: 0.2 - 0.8 г/кг	Каждые 3 - 4 недели до достижения уровня IgG минимум 5 - 6 г/л
Заместительная терапия при вторичных иммунодефицитах	0.2 - 0.4 г/кг	Каждые 3 - 4 недели до достижения уровня IgG минимум 5 - 6 г/л
Врожденный СПИД	0.2 - 0.4 г/кг	Каждые 3 - 4 недели
Гипогаммаглобулинемия (< 4 г/л) у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	0.2 - 0.4 г/кг	Каждые 3 - 4 недели до достижения уровня IgG выше 5 г/л
Иммуномодуляция: Первичная иммунная тромбоцитопения	0.8 - 1.0 г/кг или 0.4 г/кг/день	В 1-й день, в случае необходимости однократный повторный прием в течение 3 дней В течение 2 - 5 дней
Синдром Гийена-Барре	0.4 г/кг/день	В течение 5 дней
Болезнь Kawasaki	1.6 - 2.0 г/кг или 2.0 г/кг	В несколько приемов в течение 2 - 5 дней в дополнение к терапии ацетилсалициловой кислотой Одной дозой в дополнение к терапии ацетилсалициловой кислотой

Дети

Дозировка у детей и подростков (0-18 лет) не отличается от таковой у взрослых, поскольку дозировки для каждого показания приведены по массе тела и адаптируются к клиническому результату вышеупомянутых условий.

Инструкции по введению

НД РБ

9283 - 2018

Для внутривенного введения.

Препарат Панзига следует вводить внутривенно при начальной скорости введения 0,6 мл/кг/ч в течение 30 минут. При хорошей переносимости препарата (смотрите раздел «Меры предосторожности») скорость введения может быть постепенно увеличена до максимально возможной – 4,8 мл/кг/ч.

У пациентов с ПИД, которые хорошо перенесли скорость введения в 4,8 мл/кг/ч, скорость введения может быть далее постепенно увеличена до максимально возможной – 8,4 мл/кг/ч.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Изредка могут возникать нежелательные реакции такие как озноб, головная боль, головокружение, лихорадка, рвота, аллергические реакции, тошнота, боль в суставах, понижение кровяного давления и умеренные боли в пояснице.

Редко применение нормального человеческого иммуноглобулина может вызывать внезапное понижение кровяного давления, а в отдельных случаях анафилактический шок, даже если у пациента не наблюдалось гиперчувствительности во время предыдущего введения препарата.

При применении нормального иммуноглобулина человека были отмечены случаи обратимого асептического менингита и редкие случаи транзиторных кожных реакций. Обратимые гемолитические реакции отмечались у пациентов, особенно с группами крови А, В и АВ. Редко может развиваться гемолитическая анемия, требующая переливания, после лечения высокими дозами ВВИГ (внутривенно вводимые иммуноглобулины).

Наблюдались увеличение уровня креатинина в сыворотке крови и / или острая почечная недостаточность.

Очень редко: тромбоэмболические реакции, такие как инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы глубоких вен.

Информация о безопасности в отношении инфекционных агентов представлена в разделе «Меры предосторожности».

Табличный список нежелательных реакций

Таблица, приведенная ниже, составлена в соответствии с классификацией MedDRA по системам органов.

Частота была оценена по следующей конвенции: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$), не известно (не может быть оценена по имеющимся данным).

В каждой группе системы органов, нежелательные эффекты представлены в порядке убывания тяжести.

Частота, приведенная в следующей таблице, получена из клинических исследований, которые проводились с Панзига.

Система органов согласно последовательности	MedDRA	Нежелательная реакция	Частота на инфузию
--	--------	-----------------------	--------------------

9283 - 2018

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ МЗ РБ от 14.08.2018 г. № 18/01-18/01-01/01/18
 Министра здравоохранения
 Республики Беларусь

Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем	Гемолиз*, анемия, лейкопения	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль ----- Асептический менингит, гипестезия, головокружение	Часто ----- Нечасто
Расстройства зрения	Зуд в глазах	Нечасто
Расстройства слуха и лабиринта уха	Боль в ухе	Нечасто
Нарушение деятельности сердца	Тахикардия	Нечасто
Сосудистые нарушения	Гипертензия	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота ----- Рвота, боль в животе, неприятные ощущения в животе	Часто ----- Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь	Нечасто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгия, миалгия, мышечноскелетная боль или ригидность	Нечасто
Общие расстройства и реакции в месте введения	Пирексия ----- Озноб, боль в груди, боль, ощущение холода, астения, усталость, зуд в месте введения	Часто ----- Нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	Увеличение печеночного фермента	Нечасто

*субклинический случай

Следующие реакции были выявлены при терапии ВВИГ и также могут произойти после введения Панзига:

Система органов MedDRA	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем	Панцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность, анафилактическая реакция, анафилактоидная реакция, ангионевротический отёк, отёк лица
Расстройства метаболизма и питания	Перегрузка жидкостью, (псевдо) гипонатриемия
Расстройство психики	Возбужденное состояние, состояние спутанности сознания, тревога, нервозность
Нарушения со стороны нервной системы	Инсульт, кома, потеря сознания, судороги, энцефалопатия, мигрень, нарушения речи, фотофобия, парестезия, тремор
Нарушение деятельности сердца	Инфаркт миокарда, стенокардия, брадикардия, учащенное сердцебиение, цианоз
Сосудистые нарушения	Расстройство или коллапс периферического кровообращения, флебит, бледность
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Дыхательная недостаточность, апноэ, острое респираторное заболевание, отёк лёгких, бронхоспазм, диспноэ, гипоксия, одышка, свистящее дыхание

9283 - 2018

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Дисфункция печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Синдром Стивенса–Джонсона, эпидермолиз, кожное шелушение, эритема (мультиформная), экзема, уртикария, сыпь (эритематозная), (буллезный) дерматит, зуд, алопеция
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Боль в конечности, боль в шее, мышечные спазмы
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Осмотическая нефропатия, почечная боль
Общие расстройства и реакции в месте введения	Реакция в месте введения, дискомфорт в области груди, приливы, гриппоподобное заболевание, ощущение жара; гиперемия, отек, летаргия, чувство жжения, усиленное потоотделение, чувство общего недомогания
Лабораторные и инструментальные данные	Положительный результат прямой пробы Кумбса, ложноповышенная скорость оседания эритроцитов, пониженная сатурация кислорода
Повреждения, отравления и осложнения, вызванные проведением исследовательских процедур	Острое посттрансфузионное поражение легких (TRALI)

Описание отдельных нежелательных реакций

Для описания отдельных нежелательных реакций, таких как реакции гиперчувствительности, тромбоэмболизм, острая почечная недостаточность, синдром асептического менингита и гемолитическая анемия, пожалуйста, смотрите раздел «Меры предосторожности».

Дети

Частота, тип и тяжесть нежелательных реакций у детей были такими же, как у взрослых.

Сообщение подозреваемых нежелательных реакций

Сообщение подозреваемых нежелательных реакций важно после регистрации лекарственного средства. Оно позволяет вести непрерывный мониторинг соотношения польза/риск лекарственного средства. Просим профессионалов здравоохранения сообщать любые подозреваемые нежелательные реакции.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или любому из компонентов препарата (пожалуйста, смотрите раздел «Меры предосторожности»).

Повышенная чувствительность к человеческим иммуноглобулинам, особенно у пациентов с антителами к иммуноглобулину А.

Передозировка

Передозировка может привести к перегрузке жидкостью и повышенной вязкости крови, особенно у пациентов из групп риска, включая пациентов пожилого возраста или пациентов с нарушением функции сердца или почек.

Меры предосторожности

Возникновение некоторых тяжёлых побочных эффектов может быть связано со скоростью введения препарата. Необходимо строго соблюдать рекомендованную скорость введения, приведенную в разделе «Способ применения и дозы». Во время введения препарата следует контролировать состояние пациента и возникновение любых симптомов в течение всего периода введения препарата.

Наиболее часто побочные реакции могут возникать:

- При высокой скорости введения
- При введении иммуноглобулина в первый раз или, в редких случаях, при переводе на введение другого иммуноглобулина или по прошествии длительного времени после последней инфузии.

Потенциальных осложнений можно избежать, убедившись в том, что пациенты:

- Не чувствительны к нормальному иммуноглобулину человека, для чего начинают введение препарата медленно (0,6 - 1,2 мл/кг/ч);
- Тщательно контролируются персоналом на предмет выявления каких-либо симптомов на протяжении всего периода инфузии. В особенности, это касается пациентов, не получавших ранее препараты иммуноглобулина; пациентов, ранее получавших нормальный человеческий иммуноглобулин другого производителя, и перешедших на введение препарата Панзига; а также тех пациентов, у которых имеется длительный перерыв после последней инфузии иммуноглобулина. Таким пациентам необходим постоянный контроль на протяжении всего периода первой инфузии, а также в течение 1 часа после ее окончания. Остальные пациенты должны находиться под наблюдением в течение, как минимум, первых 20 минут инфузии.

В случае развития нежелательной реакции следует уменьшить скорость введения препарата или прекратить инфузию. Необходимое лечение зависит от природы и серьезности нежелательной реакции.

В случае шока, следует применить стандартное противошоковое медицинское лечение.

При применении иммуноглобулинов для внутривенного введения у всех пациентов требуется следующее:

- Проведение адекватной гидратации перед началом инфузии
- Контроль диуреза
- Контроль содержания сывороточного креатинина
- Отказ от сопутствующего применения петлевых диуретиков.

Гиперчувствительность

Истинные реакции гиперчувствительности редки. Они могут возникнуть у пациентов с антителами к иммуноглобулину А.

ВВИГ не показаны пациентам с селективным дефицитом иммуноглобулина А, когда дефицит иммуноглобулина А является единственным нарушением.

В редких случаях применение человеческого нормального иммуноглобулина может вызвать падение артериального давления с анафилактической реакцией даже у пациентов, хорошо перенесшим предыдущее лечение человеческим нормальным иммуноглобулином.

Тромбоэмболизм

Имеются клинические данные о том, что введение иммуноглобулина в высоких дозах может привести у пациентов из групп риска к повышению вязкости плазмы крови, что увеличивает риск ишемии и тромбоэмболических осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт, легочная эмболия и тромбоз глубоких вен, которые, как считается, связаны с относительным повышением вязкости крови, вследствие поступления большого количества иммуноглобулина. Следует соблюдать осторожность при назначении и введении ВВИГ пациентам с ожирением и уже существующими факторами риска тромбоза (например, преклонный возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет и сосудистыми заболеваниями или тромботические осложнения в анамнезе, пациентам с приобретенными или унаследованными тромбофилическими нарушениями, пациентам с длительной иммобилизацией, пациентов с тяжелой гиповолемией, больных с заболеваниями, увеличивающими вязкость крови).

Пациентам с риском возникновения тромбоэмболических побочных реакций, препараты ВВИГ следует применять при минимальной скорости инфузии и минимально возможной дозе.

Острая почечная недостаточность

Случаи острой почечной недостаточности были зарегистрированы у пациентов, получавших терапию ВВИГ. В большинстве случаев, факторы риска были установлены (например, уже существующая почечная недостаточность, сахарный диабет, возраст старше 65 лет, гиповолемия, избыточный вес или сопутствующий приём нефротоксических лекарственных средств).

В случае почечной недостаточности следует рассмотреть целесообразность прекращения применения ВВИГ. Несмотря на то, что в указанных отчетах нарушения функции почек и острой почечной недостаточности были связаны с использованием многих из лицензированных препаратов ВВИГ, содержащих сахарозу, глюкозу и мальтозу в качестве вспомогательного вещества, препараты, содержащие сахарозу, составляли непропорционально большую долю от общего числа. У пациентов, подверженных риску, может быть рассмотрена целесообразность использования препаратов ВВИГ, не содержащих данные вспомогательные вещества. Панзига не содержит сахарозу, мальтозу или глюкозу. Пациентам с риском возникновения побочных реакций острой почечной недостаточности, препараты ВВИГ следует применять при минимальной скорости инфузии и минимально возможной дозе.

Синдром асептического менингита (САМ)

Сообщалось о возникновении синдрома асептического менингита в связи с лечением ВВИГ. Прекращение лечения ВВИГ привело к ремиссии САМ в течение нескольких дней без осложнений. Синдром обычно возникает в течение от нескольких часов до 2 дней после лечения ВВИГ. Спинномозговая жидкость часто положительна в отношении плеоцитоза до нескольких тысяч клеток на мм³, преимущественно гранулоцитарного ряда, и повышенных уровней белка до нескольких сотен мг/дл.

Чаще САМ может возникать в связи с высокой дозой (2 г/кг) ВВИГ.

Гемолитическая анемия

Продукты ВВИГ могут содержать антитела групп крови, которые могут выступать в качестве гемолизина и вызывать *in vivo* покрытие эритроцитов иммуноглобулином, приводя к положительному результату прямой антиглобулиновой реакции (тест Кумбса) и реже гемолизу. Гемолитическая анемия может развиваться после лечения ВВИГ из-за повышенной секвестрации эритроцитов. Реципиенты ВВИГ должны контролироваться для выявления клинических признаков и симптомов гемолиза (смотрите раздел «Побочное действие»).

Влияние на результаты серологических тестов

После введения иммуноглобулина транзиторное повышение различных пассивно перенесенных антител в крови пациента может привести к ложноположительным результатам серологических тестов.

Пассивный перенос антител к эритроцитарным антигенам (например, А, В или D) может привести к изменению результатов некоторых серологических тестов с эритроцитарными антителами (например, DAT, прямая реакция Кумбса).

Инфекционные агенты

Стандартные меры, направленные на предотвращение инфекций, развивающихся в результате применении лекарственных средств, приготовленных из крови или плазмы человека, включают отбор здоровых доноров, тестирование каждой порции плазмы и плазменного пула на наличие специфических маркеров инфекций; а также включение в производственный процесс эффективных процедур по удалению/инактивации вирусов, включая производственные шаги сольвент-детергентной обработки, ионообменной хроматографии и нанофильтрации. Несмотря на это, при применении препаратов, изготовленных из крови или плазмы человека нельзя полностью исключить вероятность заражения инфекционными заболеваниями. Это также относится к возбудителям инфекций неизвестной природы или новым вирусам и другим патогенам.

Указанные меры считаются эффективными для оболочечных вирусов, таких как ВИЧ, вирус гепатита В и вирус гепатита С, а также безоболочечных вирусов, таких как вирус гепатита А и парвовирус В19.

Имеется обнадеживающий клинический опыт, свидетельствующий об отсутствии риска передачи инфекционных возбудителей гепатита А и парвовируса В19 при введении иммуноглобулинов. Предполагается также, что содержание антител в значительной степени способствует вирусной безопасности.

При каждом введении пациенту препарата Панзига, настоятельно рекомендуется регистрировать название препарата и номер серии лекарственного средства, чтобы в случае необходимости, установить связь состояния пациента с применением определенной серии лекарственного средства.

Содержание натрия

Данное лекарственное средство содержит не более 0.03 ммоль (или 0.69 мг) натрия на мл. Это должно учитываться пациентами, находящимися на контролируемой натриевой диете.

Дети

Перечисленные предупреждения и меры предосторожности относятся как ко взрослым, так и детям.

Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения данного медицинского препарата при беременности у человека не изучена в контролируемых клинических испытаниях и, следовательно, применять его при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) следует с осторожностью. Продукты ВВИГ проникают через плаценту в большей степени в течение третьего триместра. Клинический опыт применения иммуноглобулинов указывает на то, что не следует ожидать какого-либо вредного воздействия на плод при беременности или на новорожденного.

Лактация

Иммуноглобулины экскретируют в грудное молоко, что может способствовать защите новорожденного от возбудителей, которые проникают в организм через слизистые оболочки.

Фертильность

Клинический опыт применения иммуноглобулинов свидетельствует о том, что не следует ожидать никакого вредного воздействия на фертильность.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и работу с механизмами

Способность управлять транспортными средствами и машинами может быть снижена в результате возникновения некоторых нежелательных реакций, связанных с Панзига. Пациенты, которые испытывают нежелательные реакции во время лечения, должны дождаться их устранения до управления транспортным средством или эксплуатации машин.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Живые ослабленные вакцины

Введение иммуноглобулина может снижать эффективность живых ослабленных вирусных вакцин против кори, оспы, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы на период от 6 недель до 3 месяцев. Перед проведением вакцинации живыми ослабленными вакцинами должно пройти не менее 3 месяцев после применения препарата. При кори этот эффект может сохраняться до 1 года. В связи с этим перед применением коревой вакцины необходимо проверять титр противокоревых антител.

Дети

Перечисленные взаимодействия относятся как ко взрослым, так и детям.

Несовместимость

Ввиду отсутствия исследований совместимости, данное лекарственное средство не должно смешиваться с другими лекарственными средствами.

Специальные предостережения по обращению

Препарат должен быть доведен до комнатной температуры или температуры тела перед использованием.

Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим бесцветным или бледно-желтым.

Не используйте растворы, имеющие помутнения или включения.

Ввиду возможности бактериального загрязнения, любое оставшееся содержимое должно быть утилизировано.

Любой неиспользованный продукт или отходный материал должен быть утилизирован в соответствии с местными требованиями.

Упаковка**Размеры упаковок:**

1 г	в	10 мл	во флаконе 20 мл
2.5 г	в	25 мл	во флаконе 30 мл
5 г	в	50 мл	в бутылке 70 мл
10 г	в	100 мл	в бутылке 100 мл
20 г	в	200 мл	в бутылке 250 мл
30 г	в	300 мл	в бутылке 300 мл

Раствор для инфузий 100 мг/мл упакован в стеклянные флаконы/бутылки, изготовленные из стекла класса II, по 10 мл (флакон 20 мл), 25 мл (флакон 30 мл), 50 мл (бутылка 70 мл), 100 мл (бутылка 100 мл), 200 мл (бутылка 250 мл) и 300 мл (бутылка 300 мл), укупоренные бромбутиловыми резиновыми пробками и обкатанные алюминиевыми флип-офф колпачками. По 1 флакону/бутылке препарата в картонной коробке вместе с инструкцией по применению.

Срок годности

24 месяца.

Условия хранения

Хранить в холодильнике при температуре +2°C - +8°C. Не замораживать. Хранить в наружной коробке, чтобы защитить от света. Лекарственное средство может быть извлечено из холодильника на единоразовый срок до 6 месяцев (в рамках установленного срока годности) на хранение при температуре не выше +25°C. По окончании этого периода лекарственное средство не может быть помещено в холодильник еще раз и должно быть утилизировано. Дата извлечения лекарственного средства из холодильника должна быть записана на внешней упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Производитель

Октафарма, Франция
Улица Маршала Фоша 72, 67380 г. Линголшем

Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес м.б.Х, Австрия
Оберлаерштрассе 235, 1100 г. Вена

НД РБ
9283 - 2018

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ОДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Представительство акционерного общества "Octapharma AG" (Швейцарская Конфедерация)
в Республике Беларусь

Эл. почта: belarusoffice@octapharma.com, тел. моб. +375 44 733 16 93

Дата редакции текста

Март 2016 года