

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КІОВІГ
(KIOVIG)

Склад:

діюча речовина: імуноглобулін людини нормальний (IVIg)*;

розчин для інфузій по 100 мг/мл:

1 флакон по 10 мл містить 1 г імуноглобуліну людини нормального (IVIg);

1 флакон по 25 мл містить 2,5 г імуноглобуліну людини нормального (IVIg);

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

1 флакон по 100 мл містить 10 г імуноглобуліну людини нормального (IVIg);

1 флакон по 200 мл містить 20 г імуноглобуліну людини нормального (IVIg);

1 флакон по 300 мл містить 30 г імуноглобуліну людини нормального (IVIg).

* відповідає вмісту білка людини, при якому щонайменше 98 % становить IgG розподіл підкласів імуноглобуліну IgG:

$IgG_1 \geq 56,9 \%$;

$IgG_2 \geq 26,6 \%$;

$IgG_3 \geq 3,4 \%$;

$IgG_4 \geq 1,7 \%$;

максимальний вміст імуноглобуліну А (IgA) – 0,14 мг/мл;

допоміжні речовини: гліцин, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий або злегка опалесцюючий розчин, безбарвний або блідо-жовтий.

Фармакотерапевтична група. Імунні сироватки та імуноглобуліни. Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення. Код АТХ J06B A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Імуноглобулін людини нормальний містить переважно імуноглобулін G (IgG) із широким спектром антитіл до збудників інфекцій.

Нормальний імуноглобулін людини містить антитіла IgG, що присутні в організмі більшості здорових людей. Зазвичай він виготовляється з пулу плазми, отриманого не менш ніж із 1000 порцій донорської крові. Розподіл підкласів імуноглобуліну G збігається з таким розподілом у природній плазмі крові людини. Відповідні дози цього лікарського засобу здатні підвищити аномально низький вміст імуноглобуліну G до нормального рівня.

Механізм дії при показаннях, за винятком замісної терапії, вивчений не повністю, але передбачає імуномодуляторний ефект.

Діти

Теоретичної або спостережуваної відмінності в дії імуноглобулінів у дітей порівняно з дорослими немає.

Фармакокінетика.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Після внутрішньовенного введення нормальний імуноглобулін людини стає одразу і повністю біодоступним у системі кровообігу реципієнта. Він відносно швидко розподіляється між плазмою і позасудинною рідиною; приблизно через 3–5 днів після його введення досягається стан рівноваги його вмісту між внутрішньосудинним і позасудинним простором.

Фармакокінетичні параметри препарату КІОВІГ були визначені в двох клінічних дослідженнях у пацієнтів, хворих на первинний імунодефіцит (ПІД), що були проведені в Європі і США. Загалом у цих дослідженнях брали участь 83 особи віком від 2 років, які отримували дози 300–600 мг/кг маси тіла кожні 21–28 днів протягом 6–12 місяців. Медіанний період напіввиведення IgG після введення препарату КІОВІГ становив 32,5 дня. Цей показник у різних пацієнтів може бути різним, особливо у хворих на первинний імунодефіцит. Фармакокінетичні параметри препарату подано у таблиці 1 відповідно до трьох вікових груп пацієнтів: діти віком до 12 років ($n = 5$), діти віком 13–17 років ($n = 10$) і дорослі віком від 18 років ($n = 64$). Отримані в цих дослідженнях дані є порівнянними із параметрами, про які повідомлялося щодо інших імуноглобулінів людини.

Таблиця 1

Стислий виклад фармакокінетичних параметрів препарату КІОВІГ

Параметр	Діти (≤12 років)		Діти (13–17 років)		Дорослі (≥18 років)	
	Медіана	ДІ* 95 %	Медіана	ДІ 95 %	Медіана	ДІ 95 %
Кінцевий період напіввиведення (днів)	41,3	20,2–86,8	45,1	27,3–89,3	31,9	29,6–36,1
$C_{\min}$ (мг/дл)/(мг/кг) (мінімальна)	2,28	1,72–2,74	2,25	1,98–2,64	2,24	1,92–2,43
$C_{\max}$ (мг/дл)/(мг/кг) (максимальна)	4,44	3,30–4,90	4,43	3,78–5,16	4,50	3,99–4,78
Ступінь визначення <i>in vivo</i> (%)	121	87–137	99	75–121	104	96–114
Приріст вилучення (мг/дл)/(мг/кг)	2,26	1,70–2,60	2,09	1,78–2,65	2,17	1,99–2,44
AUC_{0-21} день (г·год/дл) (площа під кривою)	1,49	1,34–1,81	1,67	1,45–2,19	1,62	1,50–1,78

* ДІ – довірчий інтервал.

IgG та комплекси IgG розпадаються у клітинах ретикулоендотеліальної системи.

Доклінічні дані з безпеки

Імуноглобуліни є нормальними компонентами організму людини.

Безпека застосування препарату КІОВІГ була продемонстрована у декількох доклінічних дослідженнях. Доклінічні дані, отримані в ході традиційних досліджень фармакології безпеки та токсичності, особливого ризику для людини не діяли.

Дослідження токсичності повторних доз, генотоксичності та репродуктивної токсичності на тваринах не мають практичного значення через індукцію та інтерференцію під час вироблення антитіл до гетерологічних білків. Оскільки клінічний досвід не дає жодних доказів канцерогенного потенціалу імуноглобулінів, жодні експериментальні дослідження за участю гетерогенних видів не проводилися.

Клінічні характеристики.

Показання.

Замісна терапія у дорослих та дітей (віком 0–18 років) при таких станах:

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



- синдром первинного імунodefіциту (ПІД) з порушенням синтезу антитіл (див. розділ «Особливості застосування»);
- вторинні імунodefіцити (ВІД) у пацієнтів з тяжкими або рецидивуючими інфекціями, неефективним антибактеріальним лікуванням, **доведеною недостатністю специфічних антитіл (ДНСА)*** або рівнем IgG у сироватці крові < 4 г/л.

*ДНСА – нездатність збільшити як мінімум двократно зростання титру антитіл IgG до вакцини пневмококового полісахариду та поліпептидного антигену.

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

- первинна імунна тромбоцитопенія (ПІТ) у пацієнтів з високим ризиком кровотечі або перед оперативним втручанням з метою корекції показника тромбоцитів;
- синдром Гійєна – Барре;
- хвороба Кавасаки (у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою, див. розділ «Спосіб застосування та дози»);
- хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія (ХЗДП);
- багатофокальна моторна нейропатія (БМН).

Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Підвищена чутливість до імуноглобулінів людини, особливо у пацієнтів з антитілами до IgA.

Призначення препаратів, що містять IgA, може призвести до анафілаксії у пацієнтів з селективним дефіцитом IgA, у яких вироблені антитіла до IgA.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вакцини з живих ослаблених вірусів

Введення імуноглобуліну може знизити ефективність вакцин із живих ослаблених вірусів, таких як кір, краснуха, епідемічний паротит і вітряна віспа, на період від щонайменше 6 тижнів до 3 місяців. Після застосування цього лікарського засобу необхідно забезпечити інтервал у 3 місяці перед щепленням вакцинами з живих ослаблених вірусів. У випадку кору такий негативний ефект може зберігатися протягом періоду до одного року. Саме тому у пацієнтів, які отримують вакцину проти кору, необхідно проводити дослідження на антитіла. Розведення лікарського засобу КІОВІГ 5 % розчином глюкози може призводити до підвищення рівнів глюкози у крові.

Петльові діуретики

Слід уникати одночасного застосування петльових діуретиків.

Діти

Наведені взаємодії є застосовними у разі лікування як дорослих, так і дітей.

Особливості застосування.

Перед застосуванням лікарський засіб необхідно нагріти до кімнатної температури або до температури тіла.

Якщо необхідно здійснити розведення, рекомендується використовувати 5 % розчин глюкози. Для отримання розчину імуноглобуліну концентрацією 50 мг/мл (5 %) КІОВІГ 100 мг/мл (10 %) слід розвести рівним за об'ємом розчином глюкози. При розведенні рекомендується звести до мінімуму ризик мікробного забруднення.

Перед застосуванням препарат слід візуально обстежити щодо наявності твердих включень і забарвлення. Розчин повинен бути прозорим або трохи опалесциючим, безбарвним або блідо-жовтого кольору. Розчини, що є мутними або містять осад, використовувати не можна. КІОВІГ слід застосовувати лише шляхом внутрішньовенного введення. Інші способи застосування цього лікарського засобу не вивчалися.

Будь-який невикористаний препарат або відходи потрібно утилізувати згідно з місцевими вимогами.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Реакція, пов'язана з інфузією

Деякі тяжкі побічні реакції (наприклад головний біль, почервоніння обличчя, озноб, міалгія, хрипи, тахікардія, біль у попереку, нудота та артеріальна гіпотензія) можуть бути пов'язані зі швидкістю інфузії. Необхідно суворо дотримуватися рекомендованої швидкості інфузії, наведеної в розділі «Спосіб застосування та дози». За станом пацієнтів слід організувати ретельний нагляд щодо появи у них будь-яких симптомів протягом усього періоду введення препарату.

Деякі побічні реакції можуть виникати частіше:

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

Запобіжні заходи при використанні

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

- не є чутливими до нормального імуноглобуліну людини, вводячи засіб спочатку повільно (0,5 мл/кг маси тіла на годину);
- перебувають під ретельним контролем щодо виникнення будь-яких симптомів протягом усього періоду інфузії. Зокрема, для того, щоб виявити ознаки потенційної побічної реакції, протягом першої інфузії та першої години після неї необхідно уважно спостерігати за станом пацієнтів, якщо нормальний імуноглобулін людини вводиться вперше або у разі заміни іншими альтернативними імуноглобулінами для внутрішньовенного введення (ІГВВ), або у разі тривалої перерви після попередньої інфузії. За іншими пацієнтами потрібно спостерігати протягом щонайменше 20 хвилин після введення цього лікарського засобу.

Для всіх пацієнтів при введенні ІГВВ потрібно:

- здійснити адекватну гідратацію перед початком інфузії ІГВВ;
- контролювати діурез;
- контролювати рівні креатиніну в сироватці;
- спостерігати за їхнім станом, щоб виявити ознаки та симптоми тромбозу;
- оцінювати в'язкість крові у пацієнтів з ризиком гіперв'язкості;
- уникати одночасного застосування петльових діуретиків (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі виникнення побічної реакції потрібно або знизити швидкість інфузії, або її припинити.

Лікування при цьому залежить від характеру та ступеня тяжкості побічної реакції.

Якщо КЮВІГ необхідно розвести до менших концентрацій при лікуванні пацієнтів з цукровим діабетом, то рекомендацію щодо використання 5 % розчину глюкози для такого розбавлення слід переглянути.

Підвищена чутливість

Реакції підвищеної чутливості спостерігаються рідко.

Може розвинутися анафілаксія у пацієнтів:

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

У разі виникнення шоку слід застосовувати стандартне медичне лікування шоку.

Тромбоемболія

Існують клінічні свідчення щодо наявності зв'язку між введенням ІГВВ і розвитком тромбоемболічних ускладнень, таких як інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу (включаючи інсульт), легенева емболія і тромбоз глибоких вен, що, як вважається, пов'язано з відносним підвищенням в'язкості крові внаслідок надходження значної кількості імуноглобуліну в організм пацієнтів з підвищеним ризиком. Необхідно виявляти обережність при призначенні та проведенні інфузії ІГВВ пацієнтам з підвищеною масою тіла і пацієнтам з ризиком виникнення тромбозних явищ (до таких ризиків належать атеросклероз в анамнезі; численні чинники серцево-судинних захворювань).

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



порушення серцевого викиду; артеріальна гіпертензія; застосування естрогенів; цукровий діабет і судинні захворювання або тромбозні явища в анамнезі; набуті або успадковані тромбофілічні розлади; гіперкоагуляційні порушення; тривалий період іммобілізації; тяжкий гіповолемічний шок; захворювання, що підвищують в'язкість крові; наявність постійного катетера, проведення інфузії у великих дозах і з високою швидкістю).

У пацієнтів, які проходять терапію ІГВВ, може виникати гіперпротеїнемія, підвищення в'язкості сироватки крові та подальша відносна псевдогіпонатріємія. Це потрібно враховувати лікарям, оскільки початок лікування справжньої гіпонатріємії (тобто обмеження вживання води, вільної від натрію) у таких пацієнтів може призвести до подальшого зростання в'язкості сироватки крові та можливої схильності до тромбоемболічних ускладнень.

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

Гостра ниркова недостатність

У пацієнтів, які отримували лікування із застосуванням ІГВВ, повідомлялося про випадки гострої ниркової недостатності, що включають гостру ниркову недостатність, гострий тубулярний некроз, проксимальну тубулярну нефропатію та осмотичний нефроз. У більшості випадків були визначені чинники ризику, такі як існуюча ниркова недостатність, цукровий діабет, гіповолемія, надлишкова маса тіла, одночасне застосування лікарських засобів нефротоксичної дії, вік понад 65 років, сепсис, гіперв'язкість або парапротеїнемія.

Ниркові показники слід оцінювати до введення ІГВВ, особливо у пацієнтів, які мають потенційно підвищений ризик розвитку гострої ниркової недостатності, і повторювати через відповідні інтервали.

Пацієнтам з ризиком гострої ниркової недостатності препарати ІГВВ слід вводити з мінімальною швидкістю інфузії та у мінімальній можливій дозі. У разі порушення функції нирок слід розглянути питання про припинення застосування ІГВВ.

Хоча випадки порушення функції нирок і гострої ниркової недостатності пов'язувалися з прийомом багатьох ліцензованих препаратів ІГВВ, що містили різні допоміжні речовини, такі як цукроза, глюкоза і мальтоза, частка лікарських засобів, що містять цукрозу як стабілізатор, була досить значною. Для лікування пацієнтів з підвищеним ризиком можна розглянути можливість застосування препаратів ІГВВ, що не містять зазначених допоміжних речовин. КІОВІГ не містить цукрози, мальтози та глюкози.

Синдром гострого посттрансфузійного ушкодження легень (СГПУЛ)

Повідомлялося про гострий некардіогенний набряк легень (синдром гострого посттрансфузійного ушкодження легень (СГПУЛ)) у пацієнтів, які отримували ІГВВ (включаючи КІОВІГ). СГПУЛ характеризується вираженою гіпоксією, задишкою, тахіпноє, ціанозом, лихоманкою та артеріальною гіпотензією. Симптоми СГПУЛ зазвичай розвиваються впродовж трансфузії або протягом 6 годин після неї, але найчастіше протягом 1–2 годин. Тому стан реципієнтів ІГВВ потрібно контролювати, а інфузію ІГВВ необхідно негайно припинити у разі виникнення легеневих побічних реакцій. СГПУЛ – це реакція, що потенційно загрожує життю і вимагає негайного лікування в умовах відділення інтенсивної терапії.

Синдром асептичного менінгіту (САМ)

Повідомлялося про випадки розвитку синдрому асептичного менінгіту, пов'язані із застосуванням ІГВВ. Зазвичай синдром розвивається протягом періоду від декількох годин до двох днів після застосування ІГВВ. Результати досліджень спинномозкової рідини часто є позитивними з показником плеоцитозу до кількох тисяч клітин на 1 мм³, переважно гранулоцитарного ряду, і з підвищенням рівнів білків до кількох сотень мг/дл. САМ може виникати частіше у зв'язку з лікуванням високими дозами (2 г/кг) ІГВВ.

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

Припинення лікування ІГВВ призвело до ремісії САМ протягом декількох днів.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



Дані щодо застосування препарату КІОВІГ протягом післяреєстраційного періоду свідчать про відсутність чіткої кореляції між САМ та високими дозами цього лікарського засобу. Поширеність САМ у жінок була більшою.

Гемолітична анемія

Препарати ІГВВ можуть містити антитіла груп крові, що здатні діяти як гемолізини та індукувати покриття еритроцитів імуноглобуліном *in vivo*, спричиняючи розвиток позитивної прямої антиглобулінової реакції (тест Кумбса) та зрідка гемоліз. Гемолітична анемія може розвиватися після лікування ІГВВ внаслідок посиленої секвестрації еритроцитів. За станом пацієнтів, які отримують ІГВВ, необхідно спостерігати для виявлення у них клінічних ознак і симптомів гемолізу (див. розділ «Побічні реакції»).

Нейтропенія/лейкопенія

Після лікування ІГВВ повідомлялось про тимчасове зниження кількості нейтрофілів та/або епізоди нейтропенії, іноді тяжкі. Зазвичай це відбувається протягом годин або днів після введення ІГВВ і спонтанно зникає протягом 7–14 днів.

Проведення серологічного дослідження

Після інфузії імуноглобуліну тимчасове підвищення в крові пацієнта рівня антитіл, що передаються пасивним шляхом, може призводити до отримання хибних позитивних результатів серологічного дослідження.

Пасивна передача антитіл до еритроцитарних антигенів, таких як А, В, D, може впливати на результати деяких серологічних досліджень на антитіла до червоних кров'яних тілець, наприклад прямого антиглобулінового тесту (прямий тест Кумбса).

Введення КІОВІГ може призводити до отримання хибних позитивних результатів тестів на основі виявлення бета-D-глюканів для діагностики грибкових інфекцій. Такий ефект може тривати протягом тижнів після інфузії препарату.

Збудники інфекцій

КІОВІГ виготовляють з плазми крові людини. Стандартні заходи для запобігання передачі інфекцій при застосуванні лікарських засобів, виготовлених з крові або плазми людини, включають відбір донорів, скринінг індивідуальних порцій донорського матеріалу і пулів плазми на специфічні маркери інфекцій, а також вжиття в ході виробництва ефективних заходів, спрямованих на інактивацію/видалення вірусів. Незважаючи на це, не можна повністю виключити можливість передачі збудників інфекцій при введенні лікарських засобів, виготовлених з крові або плазми людини. Це також стосується й невідомих або нових вірусів та інших збудників.

Заходи, що застосовуються, вважаються ефективними стосовно оболонкових вірусів, таких як ВІЛ, гепатит В та гепатит С, а також для безоболонкових вірусів – вірусу гепатиту А та парвовірусу В19.

Існує клінічне підтвердження відсутності передачі гепатиту А або парвовірусу В19 із імуноглобулінами. Крім того, вважається, що важливу роль у забезпеченні вірусної безпеки препаратів відіграють присутні в них антитіла.

Відстеження

Для покращення простежуваності біологічних лікарських засобів слід чітко вказувати назву та номер серії застосованого препарату в щоденнику лікування пацієнта.

Діти

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

Застосування у період вагітності та годування груддю.

Вагітність

Безпека застосування цього лікарського засобу вагітним не була встановлена у контрольованих клінічних дослідженнях, тому вагітним і жінкам, які годують груддю, його можна призначати лише з обережністю. Було виявлено, що препарати ІГВВ можуть передаватися через плаценту, причому особливо активно – протягом третього триместру вагітності.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



клінічного застосування імуноглобулінів свідчить про відсутність їхньої шкідливої дії на перебіг вагітності, плід або новонародженого.

Годування груддю

Імуноглобуліни виділяються з грудним молоком і здатні сприяти захисту новонародженого від хвороботворних мікроорганізмів, що проникають в організм дитини через слизову оболонку ротової порожнини. Відсутні негативні наслідки для новонароджених/немовлят.

Фертильність

Досвід клінічного застосування імуноглобулінів свідчить про відсутність їхнього шкідливого впливу на фертильність.

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

Здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами може погіршуватися внаслідок деяких побічних реакцій, спричинених застосуванням препарату КЮВІГ. Пацієнти, у яких виникають побічні реакції протягом лікування, повинні зачекати до їх зникнення, перш ніж керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Замісну терапію необхідно проводити під наглядом лікаря, який має досвід лікування імунодефіциту.

Дози

Доза і схема лікування залежать від показань.

При замісній терапії може виникнути необхідність визначення дози на індивідуальній основі для кожного окремого пацієнта залежно від фармакокінетики і клінічного ефекту. Розрахована доза на основі маси тіла може потребувати коригування для пацієнтів із низькою або надмірною масою тіла. Нижчезазначені схеми лікування наведено як загальне керівництво.

Замісна терапія при синдромі первинного імунодефіциту

Схема лікування повинна забезпечити досягнення мінімального рівня IgG (що вимірюється перед наступною інфузією) принаймні 5–6 г/л. Лікування необхідно проводити протягом трьох-шести місяців для досягнення рівноваги (стійкого рівня IgG). Рекомендована початкова доза становить 0,4–0,8 г/кг одноразово з наступним введенням щонайменше 0,2 г/кг кожні три-чотири тижні.

Доза, що необхідна для досягнення мінімального рівня 5–6 г/л, становить приблизно 0,2–0,8 г/кг на місяць. Інтервал між прийомами препарату після досягнення стабільного стану коливається від 3-х до 4-х тижнів.

Мінімальну залишкову концентрацію препарату слід вимірювати й оцінювати залежно від частоти виникнення інфекції. Для зменшення частоти виникнення інфекції, можливо, потрібно буде збільшити дозу і домагатися досягти більш високої мінімальної залишкової концентрації препарату.

Вторинні імунодефіцити (як зазначено у розділі «Показання»)

Рекомендована доза становить 0,2–0,4 г/кг кожні три-чотири тижні.

Мінімальну залишкову концентрацію препарату слід вимірювати й оцінювати залежно від частоти виникнення інфекції. У разі необхідності дозу потрібно скоригувати для досягнення оптимального захисту від інфекцій: збільшення може бути необхідним для пацієнтів з персистуючою інфекцією. Зниження дози можна розглядати, коли у пацієнта інфекція відсутня.

Первинна імунна тромбоцитопенія

Існує дві альтернативні схеми лікування:

- 0,8–1 г/кг в перший день, цю дозу можна повторно ввести ще один раз протягом 3-х днів;
- 0,4 г/кг щоденно протягом 2–5 днів.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



У разі рецидиву курс лікування можна повторити.

Синдром Гійєна – Барре

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

Хвороба Кавасакі

Слід вводити 2 г/кг як разову дозу.

Одночасно пацієнти повинні приймати ацетилсаліцилову кислоту.

Хронічна запальна демієлінізуюча поліневропатія (ХЗДП)

Початкова доза – 2 г/кг, розподілені на 2–5 днів.

Підтримуючі дози – 1 г/кг протягом 1–2 днів кожні 3 тижні.

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

При досягненні позитивного терапевтичного ефекту подальша тривалість лікування визначається лікарем з урахуванням реакції пацієнта на введення препарату.

Дозування та інтервали, можливо, доведеться адаптувати з огляду на індивідуальний перебіг захворювання.

Багатофокальна моторна нейропатія (БМН)

Початкова доза – 2 г/кг протягом 2–5 днів.

Підтримуюча доза – 1 г/кг кожні 2–4 тижні або 2 г/кг кожні 4–8 тижнів протягом 2–5 днів.

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

При досягненні позитивного терапевтичного ефекту подальша тривалість лікування визначається лікарем з урахуванням реакції пацієнта на лікування та підтримуючі дози.

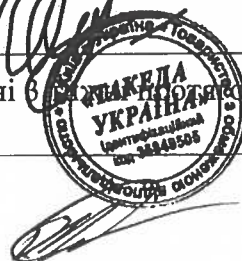
Дозування та інтервали, можливо, доведеться адаптувати з огляду на індивідуальний перебіг захворювання.

Рекомендації щодо схеми лікування подано у таблиці 2.

Таблиця 2

Показання	Доза	Частота введення
Замісна терапія при синдромі первинного імунodefіциту	початкова доза – 0,4–0,8 г/кг	
	підтримуюча доза – 0,2–0,8 г/кг	кожні 3–4 тижні до досягнення мінімального рівня IgG принаймні 5–6 г/л
Замісна терапія при вторинному імунodefіциті	0,2–0,4 г/кг	кожні 3–4 тижні до досягнення мінімального показника IgG принаймні 5–6 г/л
Імуномодуляція:		
Первинна імунна тромбоцитопенія	0,8–1 г/кг	в перший день, можливо, з одноразовим повтором протягом 3-х днів
	або 0,4 г/кг/день	протягом 2–5 днів
Синдром Гійєна – Барре	0,4 г/кг/день	протягом 5 днів
Хвороба Кавасакі	2 г/кг	одноразово одночасно з ацетилсаліциловою кислотою
Хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія (ХЗДП)	початкова доза – 2 г/кг	в розподілі доз на 2–5 днів
	підтримуюча доза – 1 г/кг	кожні 3–4 тижні протягом 1–2 днів

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



Багатофокальна моторна нейропатія (БМН)	початкова доза – 2 г/кг	протягом 2–5 днів
	підтримуюча доза – 1 г/кг	кожні 2–4 тижні
	або 2 г/кг	або кожні 4–8 тижнів протягом 2–5 днів

Порушення функції печінки

Немає даних про необхідність корекції дози.

Порушення функції нирок

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

Пацієнти літнього віку

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

Спосіб застосування

Для внутрішньовенного застосування.

Імуноглобулін людини нормальний слід вводити внутрішньовенно з початковою швидкістю інфузії 0,5 мл/кг маси тіла на годину протягом 30 хвилин. Якщо така інфузія переноситься добре (див. розділ «Особливості застосування»), швидкість введення можна поступово підвищувати максимум до 6 мл/кг маси тіла на годину. Клінічні дані, отримані на обмеженій кількості пацієнтів, свідчать, що дорослі пацієнти з первинним імунodefіцитом можуть також переносити інфузію зі швидкістю до 8 мл/кг маси тіла на годину. Інформацію про додаткові заходи безпеки див. у розділі «Особливості застосування».

У разі необхідності КІОВІГ можна розвести 5 % розчином глюкози для отримання кінцевої концентрації 50 мг/мл (5 % імуноглобуліну). Рекомендації щодо розведення лікарського засобу перед його введенням див. у розділі «Особливості застосування».

У разі виникнення будь-яких пов'язаних з інфузією небажаних явищ необхідно знизити швидкість інфузії або її припинити.

Діти

Дозування для дітей (віком 0–18 років) не відрізняється від дозування для дорослих, оскільки дозування за кожним показанням призначається згідно з масою тіла та коригується відповідно до клінічного результату зазначених вище станів.

Передозування.

Передозування може призводити до перенасиченості рідиною та гіперв'язкості, особливо у пацієнтів з підвищеним ризиком, включаючи пацієнтів літнього віку або пацієнтів з порушенням функції серця або нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Діти віком до 5 років можуть бути особливо чутливі до перевантаження об'ємом. Тому для зазначеної популяції необхідно ретельно розраховувати дозування. Крім того, діти з хворобою Кавасакі мають особливо високий ризик через ураження серцево-судинної системи, тому дозу та швидкість введення необхідно ретельно контролювати.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Час від часу можуть виникати такі побічні реакції, як озноб, головний біль, запаморочення, гарячка, блювання, алергічні реакції, нудота, артралгія, низький артеріальний тиск і помірний біль у попереку.

Зрідка нормальні імуноглобуліни людини можуть спричиняти зниження артеріального тиску і в окремих випадках – анафілактичний шок. Якщо при попередньому введенні у пацієнта не спостерігалася реакції підвищеної чутливості.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



При застосуванні нормального імуноглобуліну людини спостерігалися випадки асептичного менінгіту оборотного характеру і рідкісні випадки тимчасових шкірних реакцій (включно з випадками шкірного червоного вовчака, частота виникнення яких невідома). У пацієнтів, особливо з групою крові А, В та АВ, спостерігалися оборотні гемолітичні реакції. Зрідка після лікування високими дозами ІГВВ може розвинути гемолітична анемія, що вимагає переливання крові (див. також розділ «Особливості застосування»).

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

Дуже рідко: тромбоемболічні реакції, такі як інфаркт міокарда, інсульт, легенева емболія і тромбоз глибоких вен.

Випадки синдрому гострого посттрансфузійного ушкодження легень (СГПУЛ).

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

Таблиці 3 та 4 містять інформацію згідно з класами систем органів за класифікацією MedDRA (із застосуванням термінів переважного використання). У таблиці 3 наведено побічні реакції, що були зареєстровані у клінічних випробуваннях, а у таблиці 4 – протягом післяреєстраційного періоду.

Частота випадків побічних реакцій класифікувалася за таким принципом: дуже часто ($> 1/10$), часто (від $> 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $> 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $> 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (на основі наявних даних частоту оцінити неможливо).

В межах кожної категорії частоти побічні реакції представлено у порядку зниження їхньої тяжкості.

Таблиця 3

Частота побічних реакцій (ПР) у клінічних випробуваннях препарату КІОВІГ		
Клас систем органів за класифікацією MedDRA	Побічна реакція	Частота
Інфекції та інвазії	Бронхіт, назофарингіт	Часто
	Хронічний синусит, мікоз, інфекція, інфекція нирок, синусит, інфекція верхніх дихальних шляхів, інфекція сечовидільних шляхів, бактеріальна інфекція сечовидільних шляхів, асептичний менінгіт	Нечасто
Розлади з боку крові та лімфатичної системи	Анемія, лімфаденопатія	Часто
Розлади з боку імунної системи	Реакції підвищеної чутливості, анафілактична реакція	Нечасто
Розлади з боку ендокринної системи	Розлади щитоподібної залози	Нечасто
Порушення метаболізму і травлення	Знижений апетит	Часто
Розлади з боку психіки	Безсоння, тривога	Часто
	Дратівливість	Нечасто
Розлади з боку нервової системи	Головний біль	Дуже часто
	Запаморочення, мігрень, парестезія, гіпестезія	Часто
	Амнезія, дизартрія, порушення смакових відчуттів, порушення рівноваги, тремор	Нечасто
Розлади з боку	Кон'юнктивіт	Часто

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



органів зору		
	Біль в очах, набряк очей	Нечасто
Розлади з боку органів слуху та лабіринту	Вертиго, рідина у середньому вусі	Нечасто
Серцеві розлади	Тахікардія	Часто
Судинні розлади	Артеріальна гіпертензія	Дуже часто
	Припливи	Часто
	Холодність кінцівок, флебіт	Нечасто
Розлади з боку респіраторної системи, органів грудної клітки і середостіння	Кашель, ринорея, астма, закладеність носа, орофарингеальний біль, задишка	Часто
	Орофарингеальний набряк	Нечасто
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота	Дуже часто
	Діарея, блювання, біль у животі, диспепсія	Часто
	Здуття живота	Нечасто
Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини	Висипання	Дуже часто
	Травма шкіри, свербіж, кропив'янка, дерматит, еритема	Часто
	Ангіоневротичний набряк, гостра кропив'янка, холодний піт, реакція світлочутливості, нічна пітливість, гіпергідроз	Нечасто
Порушення з боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини	Біль у спині, артралгія, біль у кінцівках, міалгія, м'язові спазми, м'язова слабкість	Часто
	М'язове посмикування	Нечасто
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів	Протеїнурія	Нечасто
Загальні розлади та ураження в місці введення	Реакції у місці введення (наприклад біль/ набряк/реакція/свербіж у місці інфузії), пірексія, втома	Дуже часто
	Озноб, набряк, грипоподібні стани, дискомфорт у грудях, біль у грудях, астения, нездужання, м'язова ригідність	Часто
	Здавленість в грудях, відчуття жару, відчуття печіння, припухлість	Нечасто
Лабораторні дослідження	Підвищений рівень холестерину в крові, підвищений рівень креатиніну в крові, підвищений рівень сечовини в крові, знижений рівень лейкоцитів у крові, підвищений рівень аланінамінотрансферази, знижене гематокритне число, знижений рівень еритроцитів у крові, підвищена частота дихання	Нечасто

Таблиця 4

Побічні реакції (ПР), зареєстровані протягом післяреєстраційного періоду		
Клас систем органів за	Побічна реакція	Частота

Побічна реакція
Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



класифікацією MedDRA		
Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи	Гемоліз	Невідомо
Розлади з боку імунної системи	Анафілактичний шок	Невідомо
Розлади з боку нервової системи	Транзиторний ішемічний напад, гостре порушення мозкового кровообігу	Невідомо
Серцеві розлади	Інфаркт міокарда	Невідомо
Судинні розлади	Гіпотензія, тромбоз глибоких вен	Невідомо
Розлади з боку респіраторної системи, органів грудної клітки і середостіння	Легенева емболія, набряк легень	Невідомо
Лабораторні дослідження	Позитивний результат прямого тесту Кумбса, знижене насичення киснем	Невідомо
Травми, отруєння та ускладнення внаслідок проведення процедури введення	Синдром гострого посттрансфузійного ушкодження легень	Невідомо

Опис окремих побічних реакцій

М'язове посмикування і слабкість спостерігалися лише у пацієнтів з БМН.

Діти

Очікується, що частота, тип і тяжкість побічних реакцій у дітей будуть такими ж, що й у дорослих.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

Для забезпечення безпеки щодо трансмісивних агентів див. розділ «Особливості застосування».

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність

За відсутності досліджень на сумісність цей лікарський засіб не слід застосовувати одночасно з іншими лікарськими засобами, з будь-якими іншими препаратами ІГВВ.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного dossier



Упаковка.

По 1 флакону з розчином для інфузій по 1 г/10 мл, 2,5 г/25 мл, 5 г/50 мл, 10 г/100 мл, 20 г/200 мл або 30 г/300 мл в коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробники.

Баксалта Белджиум Мануфактурінг СА.

Місцезнаходження виробників та їх адреса місця провадження діяльності.

Бульвар Рене Бранкуа 80, Лессін, 7860, Бельгія.

Дата останнього перегляду.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє