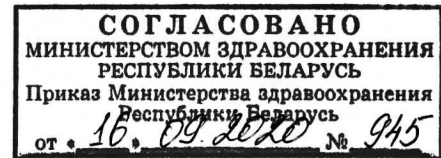


по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ПРИВИДЖЕН / PRIVIGEN**Регистрационный номер:****Торговое наименование препарата:** Привиджен / Privigen**Группировочное наименование:** иммуноглобулин человека нормальный / human normal immunoglobulin.**Лекарственная форма:** раствор для инфузий.**СОСТАВ**

В 1 мл препарата содержится:



Наименование компонентов	Количество
<i>Действующее вещество</i>	
Белки плазмы человека, из которых иммуноглобулин G не менее 98 %	100 мг
<i>Вспомогательные вещества</i>	
L-пролин	28,8 мг
Вода для инъекций	q.s. до 1 мл

Каждый флакон с 25 мл раствора содержит:

2,5 г иммуноглобулина человека нормального.

Каждый флакон с 50 мл раствора содержит:

5 г иммуноглобулина человека нормального.

Каждый флакон с 100 мл раствора содержит: 10 г иммуноглобулина человека нормального.

Привиджен не содержит консервантов.

Привиджен не содержит в качестве стабилизатора углеводы (например, сахарозы, мальтозы).

ОПИСАНИЕ

Бесцветная или светло-желтая прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА

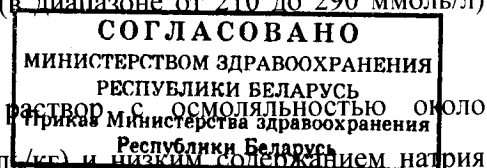
Распределение по подклассам иммуноглобулина G (средние значения) в препарате Привиджен: IgG₁ 69 %, IgG₂ 26 %, IgG₃ 3 %, IgG₄ 2 %.

Максимальное содержание IgA составляет 25 мкг/мл.

Привиджен содержит приблизительно 250 ммоль/л (в диапазоне от 210 до 290 ммоль/л)

L-пролина.

Привиджен представляет собой изотонический раствор с осмоляльностью около 320 мОсмоль/кг (в диапазоне от 240 до 440 мОсмоль/кг) и низким содержанием натрия ≤ 1 ммоль/л, значение pH готового к использованию раствора составляет от 4.6 до 5.0.



Препарат производят из плазмы, полученной не менее чем от 1000 доноров.

Процесс производства препарата Привиджен включает следующие этапы: осаждение этанолом IgG фракции плазмы, дальнейшее фракционирование с октановой кислотой и инкубация при pH 4. Последующие этапы очистки препарата включают глубинную фильтрацию, анионообменную хроматографию, иммуноаффинную хроматографию для специфического снижения антител к группе крови A и B (изоагглютинины A и B) и этап фильтрации вируса, позволяющий удалить частицы размером более 20 нм. Привиджен содержит антитела класса IgG, присутствующие в нормальной популяции.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Иммунная сыворотка и иммуноглобулины: иммуноглобулины человека нормальные, для внутривенного введения.

КОД АТХ: J06BA02.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**Фармакодинамика**

Имуноглобулин человека нормальный в основном состоит из иммуноглобулина G (IgG) с широким спектром антител к инфекционным агентам.

Распределение подклассов IgG примерно соответствует их распределению в нормальной плазме человека. Препарат производят из пулов плазмы человека, состоящих из не менее 1000 донаций. Распределение подклассов иммуноглобулина G в препарате близко к природному распределению в плазме человека. Правильно подобранные дозы препарата могут восстановить ненормально низкие уровни иммуноглобулина G до нормальных значений и, таким образом, помогают бороться против инфекции. Механизм действия при применении согласно показаниям, за исключением заместительной терапии, не полностью объяснен, но включает в себя иммуномодулирующий эффект.

Безопасность и эффективность препарата Привиджен были исследованы в 8979 - 2020
 проспективных, открытых, несравнительных многоцентровых исследованиях, проведенных в Европе (исследования идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), первичного иммунодефицита (ПИД) и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП), в Японии (исследования ПИД и ХВДП) и в США (исследования ПИД и ХВДП). Дополнительные данные о безопасности и эффективности были собраны в проспективном, открытом, несравнительном, многоцентровом расширенном исследовании у пациентов с ПИД, проведенным в США.

Дополнительные данные о безопасности были собраны в пост-маркетинговом исследовании безопасности (PASS), многоцентровом наблюдательном исследовании у пациентов с различными иммунологическими состояниями, проведенном в США.

ПИД

В основном исследовании 80 пациентов, из которых 19 детей (от 3 до 11 лет), 12 подростков (12-16 лет) и 49 взрослых (от 18 до 69 лет) пациентов получали Привиджен в течение 12 месяцев. Было проведено 1038 инфузий, 272 (у 16 пациентов) по 3-недельному графику и 766 (у 64 пациентов) в течение 4-х недельного графика. На протяжении всего периода лечения были достигнуты постоянные уровни IgG, средняя концентрация составляла от 8,84 г/л до 10,27 г/л.

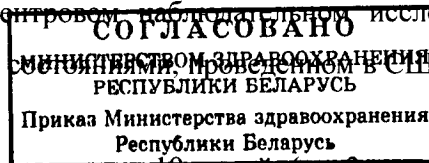
Как и в основном исследовании, дозы препарата Привиджен были введены в расширенном исследовании ПИД в общей сложности 55 пациентам в возрасте от 4 до 81 года, 13 детей, 8 подростков и 34 взрослых получали препарат Привиджен в течение 29 месяцев.

Результаты основного исследования были подтверждены для средних уровней IgG (от 9,31 г/л до 11,15 г/л) и частоты серьезных бактериальных инфекций (0,018 на пациента в год с выше, чем 97,5% доверительным интервалом 0,098).

ИТП

57 пациентов в возрасте от 15 до 69 лет с хронической ИТП приняли участие в исследовании ИТП в объеме 114 инфузий. Количество тромбоцитов в начале исследования было $20 \times 10^9/\text{л}$. После применения препарата Привиджен в дозе 1 г/кг массы тела последовательно в течение двух дней количество тромбоцитов увеличилось, по меньшей мере, до $50 \times 10^9/\text{л}$ в течение 7 дней после первой инфузии у 80,7% пациентов (у 43 % пациентов – после первого дня). В целом, количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ остается в среднем в течение 15,4 дней.

Во втором исследовании ИТП 57 пациентов (в возрасте от 18 до 65 лет) с ИТП (начальное количество тромбоцитов (исходное значение) $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$) получали Привиджен из расчета 1 г/кг массы тела. На третий день пациенты с количеством тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$



8979 - 2020

10⁹/л, получали вторую обязательную дозу препарата Привиджен 1г/кг массы тела. В целом, у 42 пациентов (74 %) число тромбоцитов увеличилось, по крайней мере, один раз до $\geq 50 \times 10^9$ /л в течение 6 дней после первой инфузии.

У пациентов с числом тромбоцитов $< 50 \times 10^9$ /л после введения первой дозы у 30 % было продемонстрировано число тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9$ /л после введения обязательной второй дозы.

У других пациентов вторая доза обеспечила более длительное и более выраженное увеличение числа тромбоцитов по сравнению с первой.

ХВДП

В первом проспективном многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании РАТН 207 пациентов с ХВДП получали препарат Привиджен (одна нагрузочная доза: 2 г/кг массы тела, 4 поддерживающих дозы: 1 г/кг массы тела каждые 3 недели) на этапе предварительной рандомизации. По скорректированной оценке INCAT, частота положительного ответа на лечение по состоянию на 13-ю неделю составила 72,9% (151/207 пациентов), а 149 пациентов дали ответ уже к 10-й неделе. В целом, у 91 % участников (188 пациентов) было отмечено улучшение, минимум по одному из указанных выше критериев, к 13 неделе лечения (уменьшение на ≥ 1 балл оценки по скорректированной шкале INCAT, повышение оценки по шкале R-ODS на ≥ 4 балла, повышение средней силы захвата на ≥ 8 кПА или повышение суммарной оценки Совета медицинских исследований (MRC) на ≥ 3 балла. В общей сложности 43 из 207 пациентов достигли лучшего статуса ХВДП, оцененного по скорректированной оценке INCAT по сравнению с их статусом ХВДП при начале исследования.

Во втором проспективном многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании РАТН 207 пациентов с ХВДП получали препарат Привиджен (одна нагрузочная доза: 2 г/кг массы тела, 4 поддерживающих дозы: 1 г/кг массы тела каждые 3 недели) на этапе предварительной рандомизации.

По скорректированной оценке INCAT, частота положительного ответа на лечение по состоянию на 13-ю неделю составила 72,9% (151/207 пациентов), а 149 пациентов дали ответ уже к 10-й неделе. В целом, у 91 % участников (188 пациентов) было отмечено улучшение, минимум по одному из указанных выше критериев, к 13 неделе лечения (уменьшение на ≥ 1 балл оценки по скорректированной шкале INCAT, повышение оценки по шкале R-ODS на ≥ 4 балла, повышение средней силы захвата на ≥ 8 кПА или повышение суммарной оценки Совета медицинских исследований (MRC) на ≥ 3 балла. В общей сложности 43 из 207 пациентов достигли лучшего статуса ХВДП, оцененного по скорректированной оценке INCAT по сравнению с их статусом ХВДП при начале исследования.

В ходе клинических исследований различий фармакодинамических показателей препарата Привиджен у пациентов детского возраста по сравнению со взрослыми выявлено не было.

ОБЪЯСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
открытым исследованием ХВДП
Республики Беларусь

Фармакокинетика*Всасывание*

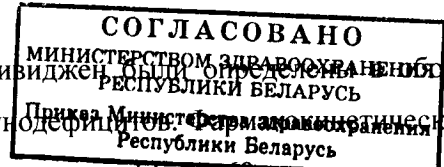
После внутривенного введения препарат Привиджен становится немедленно и полностью биодоступен в кровообращении пациента.

Распределение

Препарат Привиджен распределяется относительно быстро между плазмой и внесосудистой жидкостью. Равновесие между внутрисосудистым и внесосудистым отделами достигается приблизительно через 3–5 дней.

Выведение

Фармакокинетические параметры для препарата Привиджен были определены в некоторых клинических исследованиях терапии первичных иммунодефицитов. Фармакокинетические параметры были определены у 25 пациентов в возрасте от 13 до 69 лет в основном исследовании и у 13 пациентов в возрасте от 9 до 59 лет в расширенном исследовании (см. таблицу ниже).



Фармакокинетические параметры препарата Привиджен у пациентов с первичными иммунодефицитами

Параметр	Основное исследование (n=25) Средняя концентрация (диапазон)	Расширенное исследование (n=13) Средняя концентрация (диапазон)
C_{max} (максимальная концентрация) в г/л	23,4 (10,4–34,6)	26,3 (20,9–32,9)
C_{min} (минимальная концентрация) в г/л	10,2 (5,8–14,7)	12,3 (10,4–18,8) (3-я неделя исследования) 9,4 (7,3–13,2) (4-я неделя исследования)
$t_{1/2}$ (период полувыведения) в днях	36,6 (20,6–96,6)	31,1 (14,6–43,6)

C_{max} , максимальная концентрация в сыворотке;

C_{min} , концентрация сыворотки (минимальный уровень); $t_{1/2}$, период полувыведения.

В основном исследовании медиана периода полувыведения препарата Привиджен у пациентов с первичным иммунодефицитом составила 36,6 дня и 31,1 дня в расширенном исследовании. Период полувыведения может варьироваться от пациента к пациенту. IgG и комплексы IgG разрушаются в клетках ретикуло-эндотелиальной системы.

В наблюдательном когортном пост-маркетинговом исследовании безопасности (PASS), проведенном в условиях стационара, был оценен риск гемолитической анемии после терапии препаратом Привиджен у пациентов с различными иммунологическими

состояниями с 1 января 2008 г. по 30 апреля 2019 г. Риск гемолитической анемии оценивался до (базовый уровень) и после реализации меры по минимизации риска: введения стадии иммуноаффинной хроматографии (ИАХ) в производственный процесс препарата Привиджен. Наблюдалось статистически значимое снижение частоты 89 % гемолитической анемии (на основе коэффициента заболеваемости 0,11; с поправкой на стационарные/амбулаторные условия, возраст, пол, дозу препарата Привиджен и показания для его применения; одностороннее значение $p < 0,01$) после имплементации стадии ИАХ по сравнению с базовым уровнем.

Снижение вероятной заболеваемости гемолитической анемией после имплементации стадии ИАХ по сравнению с базовым уровнем было ^{особенно выражено} у пациентов, получавших препарат Привиджен в дозах $\geq 0,75$ г / кг массы тела. Кроме того, в течение всего периода исследования с 1 января 2008 года по 30 апреля 2019 года было выявлено 28 педиатрических пациентов с ХВДП < 18 лет. Ни у одного пациента, из получивших в общей сложности 486 назначений препарата Привиджен, не наблюдалось гемолитической анемии, асептического менингита, острой почечной недостаточности, тяжелой анафилактической реакции, или случая тромboэмболии. У двух пациентов наблюдалась умеренная анафилактическая реакция, составляющая 0,4% от всех назначений препарата Привиджен.

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
11 января 2019 года
Республики Беларусь

Дети

В ходе исследований не наблюдалось никаких различий в фармакодинамических параметрах и профиле безопасности препарата Привиджен у взрослых пациентов и детей. Данных по фармакокинетике препарата Привиджен у пациентов детского возраста по показанию хронические воспалительные демиелинизирующие полинейропатии отсутствуют.

Доклинические данные

Иммуноглобулины являются нормальной составной частью организма человека. L-пролин является физиологической аминокислотой, не являющейся незаменимой.

Безопасность препарата Привиджен была оценена в нескольких доклинических исследованиях с особым вниманием к вспомогательному веществу L-пролину. По данным доклинических исследований специфический риск для людей на основании исследований фармакологической безопасности и токсичности не выявлен. Исследования генотоксичности L-пролина не выявили каких-либо патологических изменений.

Иммуноглобулины - естественные компоненты человеческого тела. Данные испытаний на животных острой и хронической токсичности и эмбриофетальной токсичности иммуноглобулинов неубедительны из-за взаимодействия между иммуноглобулинами из

гетерогенных видов и индукции антител к гетерологичным белкам. В исследованиях местной переносимости у кроликов, которым вводили Привиджен внутривенно, околовенно, внутриаартериально и подкожно, была показана хорошая переносимость препарата.

НД РБ

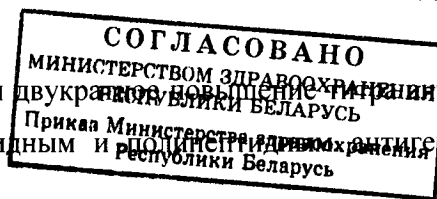
8979 - 2020

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Заместительная терапия у взрослых и детей и подростков (от 0 до 18 лет) при:

- синдромах первичного иммунодефицита (ПИД) с нарушением выработки антител;
- вторичных иммунодефицитах (ВИД) у пациентов с тяжелыми или рецидивирующими инфекциями, при неэффективности антибактериальной терапии также доказанной недостаточности специфических антител (ДНСА)* или уровне сывороточного иммуноглобулина <4 г/л.

* ДНСА = неспособность установить как минимум двукратное повышение титра антител иммуноглобулина к пневмококковым полисахаридным и полисахаридным антигенам вакцинам.



В качестве иммуномодулирующего средства у взрослых и детей и подростков (от 0 до 18 лет) при:

- идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (ИТП) у пациентов при высоком риске кровотечений или перед хирургическими вмешательствами с целью коррекции количества тромбоцитов;
- синдроме Гийена-Барре;
- болезни Кавасаки;
- хронических воспалительных демиелинизирующих полинейропатиях (имеется только ограниченный опыт использования внутривенных иммуноглобулинов у детей с хроническими воспалительными демиелинизирующими полинейропатиями);
- мультифокальной моторной нейропатии (ММН).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата.
- Повышенная чувствительность к гомологичным иммуноглобулинам, особенно у пациентов с антителами к IgA.
- Гиперпролинемия I и II типа.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

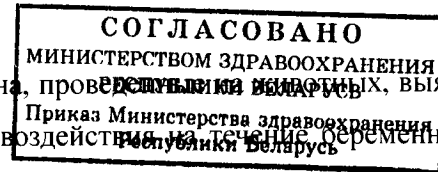
8979 - 2020

Безопасность применения препарата Привиджен в период беременности и период грудного вскармливания в контролируемых клинических исследованиях не установлена.

Иммуноглобулины проникают через плаценту, особенно в третьем триместре беременности. Иммуноглобулины выделяются с грудным молоком, при этом антитела могут оказывать защитное действие у новорожденного. Таким образом, Привиджен в период беременности и период грудного вскармливания следует применять с осторожностью.

Однако большой опыт клинического применения иммуноглобулинов показывает, что возникновение отрицательного воздействия на течение беременности, плод или на новорожденного маловероятно.

Исследования вспомогательного вещества L-пролина, проведенные на животных, выявили отсутствие прямого или косвенного токсического воздействия на течение беременности, развитие эмбриона или плода.



СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Доза и режим дозирования зависят от показания к применению. В случае заместительной терапии доза препарата может быть подобрана индивидуально для каждого пациента в зависимости от клинического ответа. В качестве руководства рекомендуются следующие дозы препарата.

Заместительная терапия

Заместительная терапия должна назначаться и проводиться врачом, имеющим опыт лечения иммунодефицитов.

Заместительная терапия при первичных иммунодефицитах

Рекомендовано выбирать такой режим дозирования, при котором концентрация IgG повышается минимум до 5–6 г/л (определение содержания IgG проводят перед последующей инфузией). Равновесные концентрации достигаются через 3–6 месяцев после начала лечения. Рекомендуемая стартовая доза составляет от 0,4 до 0,8 г/кг массы тела, последующие дозы — не менее 0,2 г/кг массы тела каждые 3–4 недели.

Дозы препарата, необходимые для достижения концентрации IgG 5–6 г/л, составляют от 0,2 до 0,8 г/кг массы тела в месяц. Интервал между дозами, когда достигаются равновесные концентрации, варьируется от 3 до 4 недель. В течение терапии следует

измерять концентрации IgG для регулирования дозы и интервала введения. В зависимости от клинической картины (например, уровень инфекции), может потребоваться корректировка дозы и интервалов введения для повышения достигаемых концентраций IgG.

НДРБ

8979 - 2020

Заместительная терапия при гипогаммаглобулинемии и рецидивирующих бактериальных инфекциях у пациентов с хроническим лимфоидным лейкозом при неэффективности профилактической антибактериальной терапии; гипогаммаглобулинемии и рецидивирующих бактериальных инфекциях у пациентов в фазе плато множественной миеломы при неэффективности вакцинации пневмококковой вакциной; врожденном синдроме приобретенного иммунодефицита человека (СПИД) при наличии рецидивирующих инфекций.

Рекомендован режим дозирования от 0,2 до 0,4 г/кг массы тела каждые 3–4 недели.

Гипогаммаглобулинемия у пациентов с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Дозировка должна быть индивидуально отрегулирована. Дозы препарата, необходимые для поддержания концентрации IgG на уровне более 5 г/л, составляют от 0,2 до 0,4 г/кг массы тела каждые 3–4 недели.

Вторичные иммунодефициты

Рекомендован режим дозирования 0.2-0.4 г/кг массы тела каждые 3–4 недели.

Низкие уровни иммуноглобулина следует измерять и оценивать в сочетании с частотой возникновения инфекции. Доза должна быть скорректирована по мере необходимости для достижения оптимальной защиты от инфекций, увеличение может быть необходимо у пациентов с персистирующей инфекцией; снижение дозы может быть рассмотрено при отсутствии инфекции у пациента.

Иммуномодулирующая терапия Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

Назначают от 0,8 до 1 г/кг массы тела в первый день (возможно повторное введение этой дозы еще один раз в последующие 3 дня) или по 0,4 г/кг массы тела ежедневно в течение 2–5 дней. В случае возникновения рецидива лечение может быть проведено повторно.

Мультифокальная моторная нейропатия (ММН)

Начальная доза - 2 г/кг массы тела ежедневно в течение 2–5 дней.

8979 - 2020

Поддерживающая доза: 1 г/кг массы тела каждые 3–4 недели или 2 г/кг массы тела каждые 4–8 недель.

Результат лечения следует оценивать после каждого цикла. Если через 6 месяцев терапии наблюдается недостаточный эффект, то лечение следует прекратить.

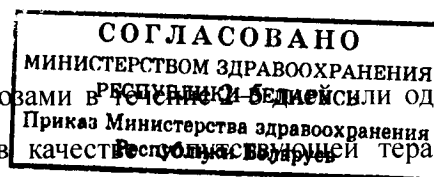
Если лечение является эффективным, то длительное лечение должно осуществляться по усмотрению врача на основании реакции пациента. Дозирование и интервалы могут быть адаптированы в соответствии с индивидуальным течением заболевания.

Синдром Гийена-Барре

0,4 г/кг массы тела в ежедневное течение 5 дней.

Болезнь Кавасаки

От 1,6 до 2 г/кг массы тела отдельными равными дозами в течение 5 дней или одной дозой 2 г/кг массы тела однократно. Пациентам в качестве поддерживающей терапии необходимо назначать ацетилсалициловую кислоту.



Хронические воспалительные демиелинизирующие полинейропатии*

Стартовая доза составляет 2 г/кг массы тела отдельными равными дозами в течение 2-5 дней подряд; последующие дозы в расчете 1 г/кг массы тела каждые 3 недели в течение 1–2 дней подряд.

Рекомендации по режимам дозирования приведены в следующей таблице.

Показания	Дозы	Интервал между инъекциями
<u>Заместительная терапия</u> <i>Первичные иммунодефициты</i>	Стартовая доза: 0,4–0,8 г/кг массы тела Поддерживающая доза: 0,2–0,8 г/кг массы тела	Каждые 3–4 недели до достижения концентрации IgG не менее 5–6 г/л (определяется перед последующей инфузией), равновесные концентрации достигаются через 3–6 месяцев после начала лечения

8979 - 2020

<i>Вторичные иммунодефициты</i>	0,2–0,4 г/кг массы тела	Каждые 3–4 недели до достижения концентрации IgG не менее 5–6 г/л
<i>Дети с врожденным СПИД при наличии рецидивирующих инфекций</i>	0,2–0,4 г/кг массы тела	Каждые 3–4 недели
<i>Гипогаммаглобулинемия у пациентов с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток</i>	0,2–0,4 г/кг массы тела	Каждые 3–4 недели, для поддержания концентрации IgG более 5 г/л
<u>Иммуномодулирующая терапия</u> <i>Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура</i>	0,8–1 г/кг массы тела или 0,4 г/кг массы тела/день	В первый день; возможно повторное однократное введение в последующие 3 дня со дня первого введения Ежедневно в течение 2–5 дней
<i>Синдром Гийена-Барре</i>	0,4 г/кг массы тела/день	Ежедневно в течение 5 дней
<i>Болезнь Kawasaki</i>	1,6–2 г/кг массы тела или 2 г/кг массы тела	Назначают равными дозами в течение 2–5 дней в сочетании с назначением ацетилсалициловой кислоты Однократно в сочетании с назначением ацетилсалициловой кислоты

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

<i>Хронические воспалительные демиелинизирующие полинейропатии*</i>	Стартовая доза: 2 г/кг массы тела; поддерживающая доза: 1 г/кг массы тела	Назначают равными дозами в течение 2–5 дней Каждые 3 недели в течение 1–2 дней подряд
---	---	--

*Режим дозирования основан на соответствующем режиме, использованном в клиническом исследовании препарата Привиджен. Лечение продолжительностью более 25 недель должно рассматриваться врачом и основываться на наблюдаемой реакции на применение препарата и оценке поддерживающего ответа в долгосрочной перспективе. Режим дозирования следует подбирать в соответствии с наблюдаемой клинической картиной протекания заболевания.

Дети

Дозировка у детей и подростков (0-18 лет) не отличается от дозировки для взрослых, поскольку дозировка для каждого показания определяется **СЮЯ ЛАКОВИЧ** массой тела и скорректирована с учетом клинических результатов вышеупомянутой группы.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь**

Способ применения

Привиджен представляет собой раствор, готовый к применению. В случае хранения препарата в холодильнике перед введением температура раствора должна быть доведена до комнатной температуры.

Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим, бесцветным или светло-жёлтым.

В случае помутнения раствора или присутствия в растворе механических включений препарат использованию не подлежит.

Привиджен следует вводить только в виде внутривенных инфузий. Для введения следует использовать инфузионную систему с воздушным клапаном и встроенным фильтром. Пробку флакона всегда следует прокалывать в центре в отмеченной зоне.

Привиджен предназначен для однократного применения.

Препарат не содержит консервантов, поэтому его следует использовать немедленно после вскрытия флакона.

Привиджен нельзя смешивать с 0,9 % раствором натрия хлорида. Однако перед проведением инфузии допускается промывание инфузионных систем 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы.

При необходимости разведения следует использовать 5 % раствор декстрозы. После разведения препарата Привиджен до более низких концентраций рекомендуется сразу

8979 - 2020

использовать приготовленный раствор. Для получения раствора иммуноглобулина 50 мг/мл (5 %) препарат Привиджен раствор для инфузий 100 мг/мл (10 %) следует развести равным объемом 5 % раствора декстрозы. Техника работы в асептических условиях должна строго соблюдаться во время разведения препарата Привиджен.

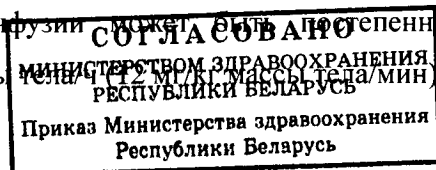
Было показано, что после разведения до концентрации 50 мг/мл (5 %) препарат Привиджен остаётся стабильным в течение 10 дней при 30°C, однако микробиологическая чистота не изучалась.

Привиджен нельзя применять после истечения срока годности, указанного на картонной пачке и этикетке флакона.

Неиспользованный препарат и расходные материалы следует утилизировать подходящим для этого способом.

Скорость введения

Препарат следует вводить первоначально со скоростью 0,3 мл/кг массы тела/ч (0,5 мг/кг массы тела/мин, приблизительно в течение 30 мин). В случае хорошей переносимости препарата скорость инфузии может быть постепенно увеличена (например, осторожно удваивая скорость инфузии с 30-минутными интервалами) до 4,8 мл/кг массы тела/ч (8 мг/кг массы тела/мин). У пациентов, которые хорошо переносили скорость инфузии 4,8 мл/кг массы тела/ч, скорость инфузии может быть постепенно увеличена до максимального значения 7,2 мл/кг массы тела/ч (12 мг/кг массы тела/мин).



Особые группы пациентов

Дети

Несмотря на наличие ограниченного объёма данных по применению иммуноглобулина человека нормального у детей, предполагается наличие тех же особых указаний, мер предосторожности и факторов риска, что и для взрослых. Исходя из данных отчетов пострегистрационного применения, назначение иммуноглобулинов в больших дозах у детей, особенно при болезни Кавасаки, связано с повышенным уровнем гемолитических реакций по сравнению с другими показаниями применения иммуноглобулинов у детей.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В связи с внутривенным способом применения препарата нечасто возникали такие нежелательные реакции, как озноб, головная боль, лихорадка, рвота, аллергические реакции, тошнота, боль в суставах, снижение артериального давления и умеренные боли в спине.

Редко возникали реакции гиперчувствительности с резким снижением артериального давления и, в отдельных случаях, анафилактическим шоком, даже когда у пациента ранее не было выявлено реакций гиперчувствительности при применении препарата.

Случаи обратимого асептического менингита и в редких случаях временные кожные реакции наблюдались у пациентов после использования иммуноглобулина человека. Наблюдались обратимые гемолитические реакции у пациентов с группами крови А (II), В (III) и АВ (IV). Гемолитическая анемия, требующая переливания крови, в редких случаях может проявляться после лечения высокими дозами препаратов иммуноглобулина человека для внутривенного введения (см. раздел «Особые указания»).

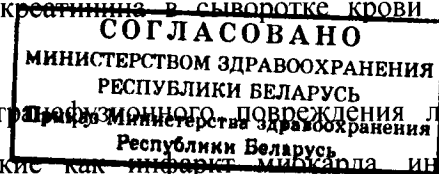
Наблюдались случаи повышения концентрации креатинина в сыворотке крови и/или острой почечной недостаточности.

Очень редко возникали синдром острого посттранспульмонного повреждения легких (СОППЛ), тромбоэмболические осложнения, такие как инфаркт миокарда, инсульт, эмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен.

Семь клинических исследований были проведены с препаратом Привиджен, которые включали пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД), идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) и хроническими воспалительными демиелинизирующими полинейропатиями (ХВДП). В основном клиническом исследовании ПИД принимали участие и получали препарат Привиджен 80 пациентов. Из них 72 пациента получали лечение в течение 12 месяцев. В расширенном клиническом исследовании терапии препаратом Привиджен ПИД участвовали и принимали препарат 55 пациентов. В еще одно клиническое исследование, проведенное в Японии, было включено 11 пациентов с ПИД. Два клинических исследования ИТП были выполнены с участием 57 пациентов в каждом. Два клинических исследования ХВДП были выполнены с участием 28 и 207 пациентов.

Большинство нежелательных реакций, наблюдавшихся при проведении семи клинических исследований, были легкими или среднетяжелыми.

Нежелательные реакции, наблюдаемые в семи клинических исследованиях, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов (классификацией MedDRA) и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$). Частота встречаемости спонтанных постмаркетинговых нежелательных реакций классифицируется как «неизвестно».



В рамках частоты встречаемости в каждой группе нежелательные реакции перечислены в порядке убывания степени серьезности.

8979 - 2020

Классификация нежелательных реакций в соответствии с поражением органов и систем органов (MedDRA)	Клинические проявления	Категория частоты встречаемости
Инфекционные и паразитарные заболевания	Асептический менингит	Часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия, лейкопения, гемолиз (включая гемолитическую анемию)	Часто
	Анизоцитоз (включая микроцитоз), тромбоцитоз	Нечасто
	Снижение количества нейтрофилов	Неизвестно
Расстройства со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	Часто
	Анафилактический шок	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль (включая синусовую головную боль, мигрень, дискомфорт в области головы, головную боль напряжения)	Очень часто
	Головокружение (включая вертиго)	Часто
	Сонливость, тремор	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения, тахикардия	Нечасто
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипертензия, приливы (включая горячие приливы, гиперемии), гипотензия	Часто
	Тромбоэмболические осложнения, васкулиты (включая периферические сосудистые нарушения)	Нечасто
	Синдром острого посттрансфузионного повреждения лёгких	Неизвестно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Затруднение дыхания (включая боль в груди, дискомфорт в области грудной клетки, боль при дыхании)	Часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, рвота, диарея, боль в эпигастрии	Часто

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Министр Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гипербилирубинемия	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожные расстройства (включая сыпь, зуд, крапивницу, макуло-папулёзную сыпь, покраснение, шелушение кожи)	Часто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Миалгия (боль в мышцах, скелетно-мышечные спазмы и боли)	Часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Протеинурия (включая количество креатинина в крови)	Нечасто
	Острая почечная недостаточность	Неизвестно
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Боль (включая боль в спине, боль в конечностях, артралгия, боль в шее, боль в области лица), лихорадка (включая озноб), гриппоподобное заболевание (включая назофарингит, боль и пузырьковые высыпания на слизистой ротоглотки, чувство стеснения в горле)	Очень часто
	Усталость, астения (включая слабость мышц)	Часто
	Боль в месте инъекции (включая дискомфорт в месте инъекции)	Неизвестно
Исследования	Снижение гемоглобина (включая снижение количества эритроцитов, снижение гематокрита), положительная прямая проба Кумбса, увеличение активности аланинаминотрансферазы, увеличение активности аспартатаминотрансферазы, увеличение активности лактатдегидрогеназы в крови	Часто

¹ - частота рассчитывалась на основе исследований, завершённых до внедрения этапа иммуноаффинной хроматографии (ИАХ) в производство препарата Привиджен для снижения уровней изоагглютининов. В пострегистрационном исследовании безопасности (PASS) «Применение препарата Привиджен® и гемолитическая анемия у взрослых и детей и профиль безопасности препарата Привиджен® у детей с ХВДП – наблюдательное когортное исследование, проведенное в условиях стационара в США» оценивались данные 7759 пациентов, получавших препарат Привиджен после внедрения ИАХ в производственный процесс, зарегистрировали 4 случая гемолитической анемии по сравнению с 47 случаями гемолитической анемии у 9439 пациентов, получавших Привиджен до внедрения ИАХ в производственный процесс (исходный уровень). продемонстрировав статистически значимое снижение (на 89 %) общей частоты вероятной гемолитической анемии, с учетом коэффициента заболеваемости 0,11, скорректированного по стационарным/амбулаторным условиям, возрасту, полу, дозе препарата Привиджен и показаниям к применению препарата Привиджен (одностороннее р-значение <0,01).

Дети

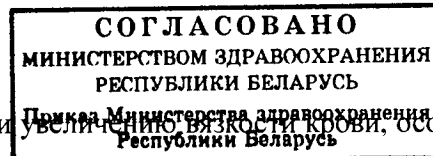
Частота, клинические проявления и тяжесть нежелательных реакций, наблюдавшихся в ходе клинических испытаний у пациентов детского возраста, не отличались от таковых у взрослых пациентов. По данным пост-маркетинговых исследований отношение числа случаев гемолиза к общему числу нежелательных реакций слегка больше для пациентов детского возраста, чем для взрослых. См. также раздел «Особые указания».

Медицинским работникам настоятельно рекомендуется сообщать о любых наблюдаемых нежелательных реакциях, которые могут быть связаны с применением препарата Привиджен (см. раздел *С претензиями, информацией о нежелательном явлении и за дополнительной информацией обращаться* в конце инструкции).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Передозировка может привести к гиперволемии и увеличению вязкости крови, особенно у пациентов, которые относятся к группе риска, включая пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушенной функцией почек.

Лечение: симптоматическое.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ****Живые аттенуированные вирусные вакцины**

После терапии иммуноглобулинами эффективность живых вакцин против кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы может быть снижена как минимум в течение 6 недель и до 3 месяцев. Следует соблюдать интервал в 3 месяца между назначением препарата Привиджен и вакцинацией живыми аттенуированными вакцинами. В случае вакцинации против кори снижение эффективности вакцины может длиться до 1 года. Таким образом, у пациентов, привитых вакциной против кори, необходимо контролировать уровень антител.

Дети

Несмотря на наличие ограниченного объема данных, при терапии иммуноглобулинами у детей предполагается наличие тех же взаимодействий с другими лекарственными средствами, что и у взрослых.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Привиджен содержит вспомогательное вещество L-пролин. Врач должен оценить на индивидуальной основе соотношение польза/риск применения лекарственного препарата Привиджен у пациентов с гиперпролинемией типа I и типа II.

Несовместимость

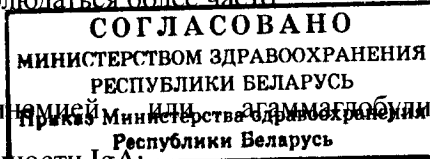
8979 - 2020

Привиджен нельзя смешивать с другими лекарственными средствами или растворителями, а также с 0,9 % раствором натрия хлорида. Тем не менее, разрешается разведение 5 % раствором декстрозы.

Установленные тяжелые нежелательные реакции могут быть связаны со скоростью введения препарата. Следует тщательно соблюдать скорость введения препарата, указанную в разделе «Способ применения и дозы». Необходимо проводить тщательный контроль и наблюдение пациента на предмет возникновения любых симптомов на протяжении периода инфузии.

Некоторые нежелательные реакции могут наблюдаться более часто:

- в случае высокой скорости введения;
- у пациентов с гипогаммаглобулинемией или агаммаглобулинемией с недостаточностью IgA или без недостаточности IgA;
- у пациентов, которые получают терапию иммуноглобулином человека нормальным в первый раз, или в редких случаях, когда препарат иммуноглобулина человека нормального заменяют на Привиджен, или при долгом перерыве после предыдущей инфузии.



Возможных осложнений можно избежать, если убедиться, что:

- у пациента не проявляется гиперчувствительность к иммуноглобулину человека нормальному при медленном введении препарата (0,3 мл/кг массы тела/ч);
- во время и после периода инфузии все симптомы, возникающие у пациентов, тщательно отслеживаются. В частности, пациентам, ранее не получавшим терапию иммуноглобулинами человека нормальными, а также переведенным с лечения другим препаратом иммуноглобулина для внутривенного введения, или при долгом интервале после предыдущей инфузии необходимо проводить мониторинг во время первой инфузии и в течение первого часа после первой инфузии для выявления потенциальных нежелательных явлений. Все другие пациенты должны находиться под наблюдением как минимум в течение 20 минут после применения препарата.

В случае развития нежелательного явления следует уменьшить скорость введения или прекратить введение препарата. Требуемое лечение зависит от характера и степени тяжести нежелательного явления.

В случае развития шока необходимо использовать стандартное лечение шоковых состояний.

Введение иммуноглобулина человека для внутривенного введения для всех пациентов требует:

- соответствующую гидратацию перед началом введения препарата;
- контроль показателей анализа мочи;
- контроль уровня креатинина в сыворотке крови;
- избегание сопутствующего использования петлевых диуретиков.

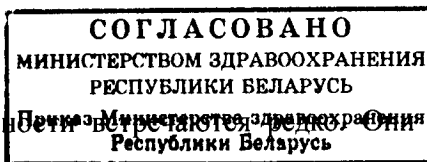
НД РБ

8979 - 2020

Следует учитывать наличие декстрозы в рекомендованном растворе для разведения препарата Привиджен при назначении пациентам с сахарным диабетом.

Гиперчувствительность

Истинные реакции гиперчувствительности к препарату могут возникать у пациентов с антителами к IgA.



Иммуноглобулин для внутривенного введения не назначают пациентам с дефицитом определённого IgA, когда дефицит IgA является единственным наблюдаемым отклонением. Редко иммуноглобулин человека нормальный может быть причиной снижения артериального давления с развитием анафилактической реакции, даже у пациентов, которые ранее хорошо переносили терапию иммуноглобулином человека нормальным.

Гемолитическая анемия

Препараты иммуноглобулина человека для внутривенного введения могут содержать антитела против антигенов групп крови, которые могут действовать как гемолизины и связываться *in vivo* с эритроцитами, что может являться причиной положительного прямого антиглобулинового теста (проба Кумбса) и, редко, гемолиза. Гемолитическая анемия может развиваться после терапии препаратами иммуноглобулина человека для внутривенного введения в результате повышенной секвестрации эритроцитов.

Процесс производства препарата Привиджен включает стадию иммуноаффинной хроматографии, которая специфически снижает содержание антител группы А и В группы крови (изоагглютинины А и В). Клинические данные по препарату Привиджен, произведенному со стадией иммуноаффинной хроматографии, показывают статистически значимое снижение частоты гемолитической анемии.

Зарегистрированы связанные с гемолизом отдельные случаи развития нарушений функции почек и/или почечной недостаточности или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, а также случаи смерти пациента.

Развитие гемолиза связано со следующими факторами риска: высокие дозы, независимо от введения в виде однократной дозы или отдельных доз в течение нескольких дней; а также группы крови А (II), В (III) и АВ (IV) в совокупности с сопутствующим наличием

воспалительного процесса. При лечении пациентов с группами крови А (II), В (III) или АВ (IV) высокими дозами препарата по показаниям, отличным от ПИД, рекомендуется соблюдать повышенную осторожность. Имеются отдельные сообщения о случаях гемолиза у пациентов с ПИД, получающих заместительную терапию. 8979 - 2020
Необходимо проводить мониторинг клинических признаков и симптомов гемолиза у пациентов, получающих терапию препаратами иммуноглобулина человека для внутривенного введения. При возникновении признаков и/или симптомов гемолиза во время или после инфузии иммуноглобулина для внутривенного введения лечащий врач должен рассмотреть вопрос об отмене дальнейшего лечения (см. также раздел «Побочное действие»).

Синдром асептического менингита (САМ)

При лечении препаратами иммуноглобулина для внутривенного введения были зарегистрированы случаи развития синдрома асептического менингита. После отмены иммуноглобулина для внутривенного введения в течение нескольких дней наступала ремиссия САМ без каких-либо последствий. Обычно этот синдром начинается в период от нескольких часов до 2 дней после лечения иммуноглобулином для внутривенного введения. При проведении анализа спинномозговой жидкости часто наблюдается плеоцитоз до нескольких тысяч клеток на мм³, как правило, за счет клеток гранулоцитарного ряда, а также повышенная концентрация белка, до нескольких сотен мг/дл.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

САМ может развиваться чаще на фоне применения иммуноглобулина для внутривенного введения в высоких дозах (2 г/кг).

Тромбоэмболические осложнения

Имеются клинические данные о связи между применением иммуноглобулина человека для внутривенного введения и случаями возникновения тромбоэмболических осложнений, такими как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (включая инсульт), легочная тромбоэмболия и тромбоз глубоких вен, которые, предположительно, связаны с относительным увеличением вязкости крови при введении большого количества иммуноглобулинов пациентам группы риска. Необходимо соблюдать осторожность при назначении и проведении инфузий иммуноглобулинов для внутривенного введения пациентам с ожирением и пациентам с ранее установленными факторами риска развития тромботических осложнений, такими как преклонный возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, тромбоэмболии или сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе,

8979 2020

случаи наследственной или приобретенной тромбофилии, продолжительный период нарушения подвижности, пациентам с тяжелой гиповолемией и пациентам с заболеваниями, при которых наблюдается увеличение вязкости крови.

Основываясь на оценке клинических данных, пациентам с риском развития тромбозомболических осложнений препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения необходимо вводить с минимальной скоростью инфузии и в минимально возможной дозе.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
почечной недостаточности у

Острая почечная недостаточность

Были выявлены случаи развития острой почечной недостаточности у пациентов, получавших терапию иммуноглобулином человека для внутривенного введения. В большинстве случаев были определены факторы риска, такие как предшествующее наличие почечной недостаточности, сахарного диабета, гиповолемии, лишний вес, сопутствующее лечение нефротоксичными препаратами или возраст старше 65 лет.

В случае развития почечной недостаточности следует прервать терапию иммуноглобулином человека для внутривенного введения. Необходимо отметить, что среди сообщений о случаях развития нарушений функции почек или почечной недостаточности, развивающихся на фоне приема зарегистрированных препаратов иммуноглобулинов человека, доля препаратов, содержащих в качестве стабилизатора сахарозу, была непропорционально высока. Таким образом, для пациентов, которые находятся в группе риска, рекомендовано использование препаратов иммуноглобулина для внутривенного введения, которые не содержат сахарозу. Привиджен не содержит в своем составе сахарозу или другие сахара.

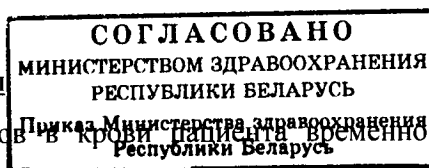
Основываясь на оценке клинических данных, пациентам с риском развития острой почечной недостаточности или тромбозомболических осложнений препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения необходимо вводить с минимальной скоростью инфузии и в минимально возможной дозе.

Синдром острого посттрансфузионного повреждения лёгких

В очень редких случаях после использования иммуноглобулинов для внутривенного введения, может развиваться отёк лёгких некардиогенного происхождения. Данному синдрому свойственны тяжёлые нарушения дыхания, отёк лёгких, понижение содержания кислорода в крови при сохранённой функции левого желудочка, и повышение температуры тела. Симптомы обычно проявляются в течение от 1 до 6 часов после введения препарата.

Следует контролировать состояние пациентов с целью обнаружения нежелательных явлений со стороны дыхательной системы. При синдроме острого посттрансфузионного повреждения лёгких может применяться оксигенотерапия с адекватным режимом вентиляционной поддержки.

НД РБ



8979 - 2020

Влияние на диагностические тесты

После введения иммуноглобулинов в крови пациента временно увеличивается число различных пассивно переданных антител, что может привести к ложноположительному результату в серологических тестах.

Пассивный перенос антител к антигенам эритроцитов, например, А, В и D, может привести к неверному результату в некоторых серологических тестах для определения антител к эритроцитам (например, проба Кумбса), при определении количества ретикулоцитов и в гаптоглобиновом тесте.

Информация по безопасности в отношении инфекционных агентов

Привиджен производят из плазмы человека.

Стандартные меры по предотвращению передачи инфекций, возникающих в результате применения лекарственных препаратов, изготовленных из крови или плазмы человека, включают отбор доноров, проверку индивидуальных донаций и пулов плазмы на наличие специфических маркеров инфекции и включение эффективных этапов производства, направленных на инактивацию и/или удаление вирусов. Несмотря на это, при применении препаратов, изготовленных из крови или плазмы человека, нельзя полностью исключить возможность передачи инфекционных агентов. Это положение также применимо в отношении неизвестных или новых вирусов и других инфекционных агентов.

Меры, предпринимаемые для обеспечения противовирусной безопасности, считаются эффективными для вирусов, имеющих оболочку, таких как ВИЧ, вирусов гепатита В и С, а также для безоболочечных вирусов, таких как вирус гепатита А и парвовирус В19.

Получен обнадеживающий клинический опыт, указывающий на отсутствие передачи вируса гепатита А и парвовируса В19 с препаратами иммуноглобулина человека, и также предполагается, что наличие антител вносит значительный вклад в вирусную безопасность. Рекомендуется при каждом применении препарата Привиджен регистрировать наименование и номер серии препарата, который вводится пациенту, для поддержания связи между пациентом и серией препарата.

Дети

Хотя имеются ограниченные данные, ожидается, что такие же особые указания, меры предосторожности и факторы риска могут быть применены для педиатрической популяции.

ИДРБ
8979 - 2020

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Некоторые нежелательные реакции, связанные с действием препарата Привиджен, могут оказывать воздействие на способность управлять транспортным средством или движущимися механизмами. Для пациентов, у которых наблюдались нежелательные реакции при введении препарата Привиджен, управление транспортным средством или движущимися механизмами возможно только после исчезновения симптомов нежелательных реакций.

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для инфузий, 100 мг/мл.

По 25 мл (2,5 г действующего вещества) во флаконе прозрачного бесцветного стекла (I тип (Евр.Ф. или Ф.США)), 50 мл (5 г действующего вещества) или 100 мл (10 г действующего вещества) во флаконе прозрачного бесцветного стекла (I тип или II тип (Евр.Ф. или Ф.США)), закупоренном резиновой пробкой и обкатанном алюминиевым колпачком с пластиковым диском. По 1 флакону с инструкцией по применению в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«СиЭсЭл Беринг АГ» / CSL Behring AG

3014 Берн, Ванкдорфштрассе 10, Швейцария /
3014 Bern, Wankdorfstrasse 10, Switzerland

НД РБ

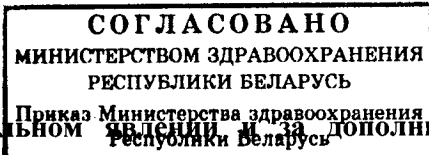
8979 - 2020

**НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО
ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ**

«СиЭсЭл Беринг АГ»/CSL Behring AG

3014 Берн, Ванкдорфштрассе 10, Швейцария /

3014 Bern, Wankdorfstrasse 10, Switzerland



С претензиями, информацией о нежелательном явлении и за дополнительной информацией обращаться:

Филиал Общества с ограниченной ответственностью «Си Эс Эл Беринг Биотерапис ГмбХ»

125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 39, стр. 80

Тел.: 8 (495) 788-52-89

inforussia@csdbehring.com