

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**Имбиоглобулин**

Регистрационный номер:

Торговое наименование. Имбиоглобулин.

Международное непатентованное или группировочное наименование.

Иммуноглобулин человека нормальный.

Лекарственная форма: раствор для инфузий.

Состав (в 1 мл):

Действующее вещество:

- белки плазмы человека, из которых иммуноглобулин G не менее 95 % - 50 мг.

Вспомогательные вещества:

- мальтозы моногидрат - 90 мг;

- вода для инъекций - до 1 мл.

Препарат не содержит консервантов и антибиотиков.

Описание. Прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный раствор.

Характеристика препарата. Имбиоглобулин представляет собой высокоочищенный препарат иммуноглобулина G, выделенный из плазмы крови здоровых доноров. Иммуноглобулин G получен по технологии, включающей процедуры инактивации и/или удаления вирусов: метод фракционирования этанолом на холоду, удаление вирусов гидроокисью алюминия с последующей фильтрацией через глубинные фильтры, обработка иммуноглобулина сольвент/детергентной смесью, выдерживание при pH 4,0-4,5 при температуре 37 °C в течение 48 ч.

Каждая серия иммуноглобулина изготавливается из пула плазмы не менее, чем от 1000 здоровых доноров, индивидуально проверенных на отсутствие поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), антител к вирусу гепатита С, антител к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2 и антигена р24 ВИЧ-1, антител к возбудителю сифилиса (*Treponema pallidum*). Плазма доноров, объединенная в минипулы и производственный пул, дополнительно проверяется на отсутствие РНК вируса гепатита С, РНК вируса иммунодефицита человека и ДНК вируса гепатита В методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В производстве используется плазма только с отрицательными результатами тестирования.

Большая часть иммуноглобулина G представлена мономерной формой.

Внутривенная переносимость препарата достигается посредством удаления из препарата специфически агрегированных белков, обладающих спонтанной антикомплементарной активностью.

Фармакотерапевтическая группа. Иммунные сыворотки и иммуноглобулины; иммуноглобулины; иммуноглобулины нормальные человеческие.

Код АТХ. J06BA02.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика

Действующим началом препарата являются иммуноглобулины, преимущественно класса G (IgG), обладающие активностью антител различной специфичности. Распределение подклассов IgG примерно соответствует их распределению в нативной плазме крови человека. Оптимальные дозы препарата могут восстановить низкую концентрацию IgG до нормальных значений.

Механизм действия при применении согласно показаниям, за исключением заместительной терапии, не полностью объяснен, но включает в себя иммуномодулирующий эффект. Препарат повышает неспецифическую резистентность организма.

Фармакокинетика

После внутривенного введения препарат распределяется относительно быстро между плазмой и внесосудистой жидкостью. Равновесие между внутрисосудистым и внесосудистым отделами достигается через 3-5 дней.

Период полувыведения препарата из организма у пациентов с первичным иммунодефицитом может варьировать и составляет обычно 3-5 недель. Комплексы IgG разрушаются в клетках ретикуло-эндотелиальной системы.

Показания к применению:

1) Заместительная терапия у взрослых, детей и подростков от 0 до 18 лет при первичных иммунодефицитах (ПИД) с нарушенной продукцией антител:

- врожденная агаммаглобулинемия и гипогаммаглобулинемия;
- общая переменная иммунная недостаточность;
- тяжелая комбинированная иммунная недостаточность;
- синдром Вискотта-Олдрича.

2) Заместительная терапия у взрослых, детей и подростков от 0 до 18 лет при вторичных иммунодефицитах:

- множественная миелома с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями при неэффективности вакцинации пневмококковой вакциной;

- хронический лимфоидный лейкоз с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями при неэффективности профилактической антибактериальной терапии;
- врожденный синдром приобретенного иммунодефицита человека (СПИД) у детей при наличии рецидивирующих инфекций;
- гипогаммаглобулинемия у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Противопоказания. Противопоказаниями для применения препарата являются:

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата;
- повышенная чувствительность к гомологичным иммуноглобулинам, особенно в очень редких случаях дефицита иммуноглобулина А (IgA), когда у пациента присутствуют антитела к IgA.

С осторожностью.

Беременность, период грудного вскармливания, почечная недостаточность в анамнезе, сахарный диабет, гиповолемия, ожирение, сопутствующая терапия нефротоксичными лекарственными средствами, пожилой возраст (старше 65 лет); повышение вязкости плазмы (гипергаммаглобулинемия, гиперфибриногенемия, серповидноклеточная анемия).
Препарат содержит 90 мг мальтозы, что может приводить к интерференции при гипогликемическом контроле (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания.

Безопасность использования препаратов иммуноглобулина человека нормального при беременности и в период грудного вскармливания не изучалась в контролируемых клинических исследованиях, поэтому их назначение беременным женщинам и женщинам в период грудного вскармливания должно производиться с осторожностью. Опыт клинического использования иммуноглобулина позволяет сделать вывод об отсутствии отрицательного воздействия на течение беременности, на плод или на ребенка при грудном вскармливании.

Способ применения и дозы.

Препарат следует вводить только в виде внутривенных инфузий, первоначально со скоростью 0,5 мг/кг массы тела/мин приблизительно в течение 30 минут. В случае хорошей переносимости скорость инфузии может быть постепенно увеличена до 8 мг/кг массы тела/мин. У пациентов с первичными иммунодефицитами, которые хорошо переносили заместительную терапию препаратом, скорость инфузии может быть постепенно увеличена до максимального значения 12 мг/кг массы тела/мин.

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

Заместительная терапия при первичных иммунодефицитах

Рекомендуется 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. Следует измерять концентрации IgG для регулирования дозы и интервала введения.

Заместительная терапия при множественной миеломе с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями при неэффективности вакцинации пневмококковой вакциной; при хроническом лимфоидном лейкозе с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями при неэффективности профилактической антибактериальной терапии; при врожденном СПИД у детей при наличии рецидивирующих инфекций

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

Заместительная терапия при гипогаммаглобулинемии у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Дозы препарата, необходимые для поддержания концентраций IgG на уровне более 5 г/л, составляют от 0,2 до 0,4 г/кг массы тела каждые 3-4 недели.

Особые группы пациентов

По данным клинических исследований у пациентов с ПИД не требовалось коррекции режима дозирования для детей.

Побочное действие.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов (классификацией MedDRA) и частотой встречаемости. Частота развития нежелательных реакций представлена в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и включает следующие

категории: очень часто ($>1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$, включая отдельные случаи):

Классификация нежелательных реакций в соответствии с поражением органов и систем органов (MedDRA)	Клинические проявления	Категория частоты встречаемости
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей (отит, назофарингит)	нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения, обратимая гемолитическая анемия, гемолиз, анизоцитоз (включая микроцитоз)	очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	часто
	Анафилактический шок	редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, мигрень	очень часто
	Головокружение, сонливость, тремор, синусовая головная боль	нечасто
	Асептический менингит, парестезия	очень редко
Нарушения со стороны сердца	Учащенное сердцебиение, тахикардия	нечасто
	Инфаркт миокарда	очень редко
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипертензия, покраснение	часто
	Артериальная гипотензия, приливы, периферические сосудистые нарушения	нечасто
	Коллапс	редко
	Тромбоэмболические осложнения (инсульт, эмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, синдром острого посттрансфузионного повреждения легких (СОППЛ))	очень редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Затруднение дыхания, боль при дыхании, чувство стеснения в горле, боль в груди	нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Рвота, тошнота	часто
	Диарея, боль в эпигастрии	нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гипербилирубинемия	нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Крапивница, высыпания	часто
	Поражения кожи (включая высыпания, крапивницу, сыпь, зуд, покраснение, шелушение кожи)	нечасто
Нарушения со стороны скелетно- мышечной и	Боль в спине	часто
	Артралгия, миалгия (включая	нечасто

соединительной ткани	спазмы в мышцах, ригидность мышц, мышечная слабость)	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Протеинурия, повышение уровня креатинина в крови	редко
	Острая почечная недостаточность	очень редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	Озноб, лихорадка, усталость, реакции в месте инъекции	часто
	Боль в груди, общее недомогание, приливы крови к лицу, гипертермия, пузырьковые высыпания на слизистой оболочке рта и глотки, чувство стеснения в горле.	редко
Лабораторные и инструментальные данные	Снижение гемоглобина, увеличение концентрации связанного и несвязанного билирубина в крови, положительная прямая проба Кумбса, положительная непрямая проба Кумбса, увеличение активности лактатдегидрогеназы в крови, снижение гематокрита, увеличение активности аланинаминотрансферазы, увеличение активности аспартатаминотрансферазы, увеличение концентрации креатинина крови.	нечасто

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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Применение иммуноглобулина может нарушить формирование иммунитета при вакцинации ослабленными живыми вирусными вакцинами от кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы. В связи с этим после введения иммуноглобулина прививки против указанных инфекций проводят не ранее, чем через 3 месяца. После вакцинации против этих инфекций препараты иммуноглобулина следует вводить не ранее, чем через 2 недели; в случае необходимости применения иммуноглобулина ранее этого срока вакцинацию следует повторить. В случае кори снижение эффективности вакцины может длиться на протяжении 1 года. Следовательно, у пациентов, привитых против кори, необходимо контролировать уровень антител.

Прививки против других инфекций могут быть проведены в любые сроки до или после введения иммуноглобулина.

Не допускается смешивание препарата с другими лекарственными средствами. Препарат не следует разводить перед использованием какими-либо растворами.

Особые указания.

Препарат нельзя применять после истечения срока годности.

Препарат предназначен для однократного применения. После вскрытия флакона потребитель несет ответственность за продолжительность хранения и условия хранения.

Раствор не содержит консервантов. После вскрытия содержимое флакона необходимо использовать в течение 24 часов.

Перед введением флаконы выдерживают при комнатной температуре не менее 2 часов.

Не пригодны к применению мутные, содержащие осадок и изменившие цвет препараты.

Необходимо проводить тщательный мониторинг пациентов и наблюдение на предмет возникновения любых симптомов на протяжении периода инфузии.

Лица, которым введен препарат, должны в течение 30 минут после его введения находиться под медицинским наблюдением.

Места проведения инфузий должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии.

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

Во время инфузии препарата следует внимательно контролировать состояние пациента.

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, при переходе на другой препарат иммуноглобулина, 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 (0,5 мг/кг массы тела/мин);
- 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 30 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.

Всем пациентам перед началом введения иммуноглобулина человека для внутривенного введения требуется соответствующая гидратация.

Гиперчувствительность

Истинные реакции гиперчувствительности встречаются редко. Они могут возникать в очень редких случаях при дефиците IgA с антителами к IgA.

Редко иммуноглобулин человека нормальный может быть причиной снижения артериального давления с развитием анафилактоидной 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. Зарегистрированы отдельные случаи развития нарушений функции почек и/или почечной недостаточности или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, связанные с гемолизом.

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. 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 инфузий иммуноглобулина для внутривенного введения лечащий врач должен рассмотреть вопрос об отмене дальнейшего лечения.

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.

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

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, лишнего веса,

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, содержавших 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.

Пациентам с риском развития острой почечной недостаточности или тромбоэмболических осложнений препараты иммуноглобулина для внутривенного введения необходимо вводить с минимальной скоростью инфузии и в минимально возможной дозе.

Синдром острого посттрансфузионного повреждения легких (СОППЛ)

В редких случаях может возникнуть некардиогенный отек легких вследствие лечения препаратами иммуноглобулина для внутривенного введения. СОППЛ характеризуется тяжелой острой дыхательной недостаточностью, отеком легких, гипоксемией, нормальной функцией левого желудочка и лихорадкой. Симптомы, как правило, появляются в интервале от 1 до 6 часов после лечения.

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.

Из-за наличия в составе препарата мальтозы возможно повышение концентрации глюкозы в крови пациента, что влияет на результат ее определения. Повышенные значения концентрации глюкозы в крови определяются в период введения препарата и в течение 15 часов после введения препарата. Этот факт необходимо учитывать при назначении терапии пациентам с сахарным диабетом.

Введение препарата следует регистрировать в установленных учетных формах с указанием наименования препарата, номера серии, даты выпуска, срока годности, предприятия-производителя, даты введения и побочных реакций на препарат.

Информация по безопасности в отношении инфекционных агентов

Препарат 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 инфекций 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 регистрировать наименование и номер серии препарата, который вводится пациенту, для поддержания связи между пациентом и серией препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

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

Форма выпуска. Раствор для инфузий, 50 мг/мл. По 50 мл во флаконах (бутылках) из прозрачного бесцветного стекла 1-го гидролитического класса. Флаконы (бутылки) укупоривают пробками резиновыми и завальцовывают алюминиево-пластиковыми колпачками. По 1 флакону (бутылке) с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения. Хранить в соответствии с СанПиН 3.3686-21 при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света и недоступном для детей месте. Не замораживать.

Условия транспортирования. Транспортировать в соответствии с СанПиН 3.3686-21 при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Срок годности. 2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска. Отпускают по рецепту.

Производитель. АО «НПО «Микроген».

Россия, 115088, г. Москва, ул. 1-я Дубровская, д. 15, стр. 2, тел. (495) 710-37-87, факс (495) 783-88-04, e-mail: info@microgen.ru.

Адреса производства:

Россия, 603006, Нижегородская область, г. Нижний Новгород, ул. Грузинская, д. 44 (производство готовой лекарственной формы, первичная и вторичная/потребительская упаковка);

Россия, 603093, Нижегородская область, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 192 (выпускающий контроль качества);

Россия, 614089, Пермский край, г. Пермь, ул. Братская, д. 177 (производство готовой лекарственной формы, первичная и вторичная/потребительская упаковка, выпускающий контроль качества).

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей. АО «НПО «Микроген».

Россия, 115088, г. Москва, ул. 1-я Дубровская, д. 15, стр. 2, тел. (495) 710-37-87, факс (495) 783-88-04, e-mail: info@microgen.ru.