

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КОВИД-глобулин

Регистрационный номер:

Торговое наименование: КОВИД-глобулин.

Международное непатентованное или группировочное наименование.

Иммуноглобулин человека против COVID-19.

Лекарственная форма: раствор для инфузий.

Состав. В 1 мл препарата содержится:

Действующее вещество:

Белки плазмы человека, из которых иммуноглобулин G не менее 95 % - 100 мг.

Специфическая активность антител к SARS-CoV-2 в ИФА - не менее 160 АКЕ*.

Примечание:

*Антиковидная единица (АКЕ) – единица активности специфического иммуноглобулина против SARS-CoV-2. За 1 единицу АКЕ иммуноглобулина принимается величина, обратная его разведению, обладающему способностью ингибировать появление на монослое культуры клеток Vero цитопатогенного действия (ЦПД) SARS-CoV-2 в 2 из 3 лунок в реакции нейтрализации против 2,0 ($\pm 0,3$) lg ТЦД₅₀ (БОЕ) SARS-CoV-2.

Вспомогательные вещества:

- глицин (кислота аминокислотная) - 25 мг;

- вода для инъекций - до 1 мл.

Препарат не содержит консервантов и антибиотиков.

Описание. Прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или светло-желтый раствор.

Характеристика. Препарат КОВИД-глобулин представляет собой высокоочищенный препарат иммуноглобулина G, обладающий активностью антител к SARS-CoV-2.

Каждая серия иммуноглобулина изготавливается из пула плазмы доноров, содержащих антитела против SARS-CoV-2, 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 SARS-CoV-

2, 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.

Препарат изготавливают по технологии, включающей процедуры инактивации и/или удаления вирусов: метод фракционирования этанолом на холоду, обработка сольвент/детергентной смесью, хроматографическая очистка, противовирусная фильтрация, выдерживание при рН 4,0-4,5 и температуре 37 °С в течение 48 ч. Предусмотренные методы удаления и/или инактивации вирусов, валидированные с использованием модельных вирусов, являются эффективными в отношении возбудителей ВИЧ-инфекции и гепатитов В и С.

Фармакотерапевтическая группа. Иммуноглобулин.

Код АТХ: J06BB.

Фармакологические свойства. Действующим началом препарата являются иммуноглобулины класса G, обладающие активностью антител к SARS-CoV-2. Распределение подклассов иммуноглобулина G (IgG) в препарате близко к таковому в естественной плазме и имеет все свойства, характерные для здорового человека. Молекулы IgG при изготовлении препарата не подвергаются изменению вследствие химического или ферментативного воздействия. Активность антител полностью сохранена. Препарат повышает неспецифическую резистентность организма.

Фармакокинетика.

При внутривенной инфузии препарат сразу же попадает в системный кровоток, биодоступность составляет 100 %. Фармакокинетические параметры являются линейно зависимыми от активности препарата. Приведены параметры фармакокинетики препарата КОВИД-глобулин после проведения инфузии здоровым лицам в максимальной дозе 4 мл/кг и пациентам с заболеванием COVID-19 средней степени тяжести - в оптимальной дозе 1 мл/кг. После внутривенной инфузии здоровым лицам значения времени содержания антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 в максимальной концентрации варьируют от 25 минут до 6 часов. Значения показателей максимальной концентрации антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 у пациентов с заболеванием COVID-19 средней степени тяжести зависят от времени введения препарата после начала заболевания и значений эндогенных антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 на момент начала лечения и могут составлять от 8,77 АКЕ/мл до 7860 АКЕ/мл в течение первых 12 часов после инфузии. Медиана времени достижения максимальной концентрации антител против вируса SARS-CoV-2 в течение первых 12 часов после проведения инфузии составила 1 час. Средние значения максимальной концентрации антител против вируса SARS-CoV-2 у здоровых лиц составляют 21-26 АКЕ/мл. Площади

под кривой «концентрация-время» от нуля до времени t и от нуля до бесконечности (AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$) у здоровых добровольцев составляют 4100-4900 АКЕ*ч/мл и 6000-6800 АКЕ*ч/мл, соответственно. У пациентов со среднетяжелым течением заболевания COVID-19 среднее значение для интервала 0-12 ч AUC_{0-t} составило 3900 АКЕ*ч/мл. Средние значения объема распределения лекарственного средства соответствуют $V_d = 4-6$ л.

Специфические антитела IgG к вирусу SARS-CoV-2 элиминируются из плазмы крови здоровых лиц со средним значением $T_{1/2} = 11$ суток; для пациентов с заболеванием COVID-19 средней степени тяжести соответствующее значение показателя $T_{1/2}$ составило 4 суток.

Происходит перераспределение препарата между плазмой и внесосудистым пространством, после чего иммуноглобулин G и комплексы IgG утилизируются клетками ретикулоэндотелиальной системы.

Показания к применению.

Лечение инфекции средней степени тяжести, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в составе комплексной терапии.

Противопоказания.

- повышенная чувствительность к иммуноглобулину человека, особенно в редко встречающихся случаях дефицита в крови иммуноглобулина класса А (IgA) и наличия антител против IgA;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- наличие в анамнезе аллергических реакций на препараты крови человека;
- детский возраст до 12 лет и лица старше 65 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности);
- период грудного вскармливания;
- аутоиммунные заболевания.

С осторожностью.

Аллергические заболевания (бронхиальная астма, атопический дерматит, рецидивирующая крапивница) в анамнезе; заболевания, в генезе которых ведущими являются иммунопатологические механизмы; ожирение; артериальная гипертензия; сахарный диабет; заболевания сосудистой системы; тяжелая сердечная недостаточность; склонность к развитию тромбозов; длительное нахождение в неподвижном состоянии; гиповолемия; заболевания, сопровождающиеся повышенной вязкостью крови (гипергаммаглобулинемия, гиперфибриногенемия, серповидноклеточная анемия); почечная недостаточность в анамнезе; сопутствующая терапия нефротоксичными лекарственными препаратами.

По жизненным показаниям по решению врачебной комиссии:

- при беременности и в послеродовом периоде;

- у детей в возрасте от 12 до 18 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания.

Применение при беременности не изучено.

Решение о применении иммуноглобулина человека против COVID-19 при беременности и в послеродовой период должно приниматься врачебной комиссией индивидуально только по жизненным показаниям с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска. В период грудного вскармливания применение противопоказано.

Способ применения и дозы.

Препарат вводится внутривенно капельно без разведения однократно в дозе 1 мл/кг массы тела.

Введение препарата должно осуществляться только в условиях стационара при соблюдении всех правил асептики. Перед началом введения температура раствора должна быть доведена до комнатной или температуры тела пациента. Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим. Запрещается использовать мутные и/или содержащие осадок растворы.

Любое количество оставшегося после инфузии препарата должно быть уничтожено.

Начальная скорость введения - от 0,01 до 0,02 мл/кг массы тела в минуту в течение 30 минут. Если препарат хорошо переносится, скорость введения можно постепенно увеличивать максимально до 0,12 мл/кг массы тела в минуту.

Побочное действие.

У здоровых добровольцев в ходе первой фазы собственного клинического исследования были зарегистрированы следующие нежелательные реакции: сыпь, зуд, головная боль, артериальная гипертензия, повышение скорости оседания эритроцитов, лимфоцитоз, снижение количества нейтрофилов, эозинофилия.

У добровольцев в ходе фазы II-III собственного клинического исследования были зарегистрированы следующие нежелательные реакции: тошнота, рвота, диспепсия, повышение уровня АЛТ, АСТ, повышение ЛДГ, повышение тромбоцитов, артериальная гипертензия, анафилактикоидная реакция, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены на основании опыта клинического применения препаратов иммуноглобулина человека для внутривенного введения, в соответствии с поражением органов и систем органов (классификацией MedDRA) и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($> 1/10$), часто ($> 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($> 1/1\ 000$ 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.

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

	макуло-папулёзную сыпь, покраснение, шелушение кожи)	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Боль в мышцах (включая спазмы в мышцах, костномышечную скованность, боль в мышцах и костях)	Часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Протеинурия, повышение уровня креатинина в крови	Нечасто
	Острая почечная недостаточность	Неизвестно
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Боль (включая боль в спине, боль в конечности, артралгия, боль в шее, лицевая боль), лихорадка (включая озноб), гриппоподобное заболевание (включая назофарингит, боль и пузырьковые высыпания на слизистой ротоглотки, чувство стеснения в горле)	Очень часто
	Утомляемость, астения (включая мышечную слабость)	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

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 сердечной недостаточностью или нарушенной функцией почек.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Препарат может применяться в комплексной терапии заболевания в сочетании с другими лекарственными средствами, в частности с антибиотиками. При этом не допускается смешивание препарата с другими лекарственными средствами в одном флаконе.

Введение иммуноглобулина может снижать эффективность активной иммунизации, поэтому живые вакцины (против кори, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы) следует вводить не ранее, чем через 3 месяца после введения иммуноглобулина. После вакцинации против этих инфекций иммуноглобулин следует вводить не ранее, чем через 2 недели; в случае необходимости применения иммуноглобулина ранее этого срока

вакцинацию против кори, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы следует повторить. Прививки против других инфекций могут быть проведены в любые сроки до или после введения иммуноглобулина.

В случае вакцинации против кори снижение эффективности вакцины возможно в течение 1 года после введения иммуноглобулина. В связи с этим, у пациентов, привитых вакциной против кори, рекомендуется контролировать уровень антител.

Особые указания.

Препарат КОВИД-глобулин следует вводить без разведения внутривенно капельно в условиях стационара при соблюдении всех правил асептики.

Не пригоден к применению препарат во флаконах с нарушенной целостностью и/или маркировкой, в случае помутнения раствора, изменения цвета, присутствия в растворе осадка, при истекшем сроке годности, при несоблюдении условий хранения.

Препарат не содержит консервантов, предназначен для однократного применения. Таким образом, после вскрытия содержимое флакона должно быть использовано незамедлительно.

Помещения, где вводят препарат, должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии.

Необходимо проводить тщательный мониторинг пациентов и наблюдение на предмет возникновения любых симптомов на протяжении всего периода инфузии и в течение 60 минут после окончания введения препарата.

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 для внутривенного введения в первый раз.

Возможных осложнений можно избежать, если убедиться, что:

- у пациента не проявляется гиперчувствительность к иммуноглобулину человека при медленном введении препарата;
- во время и после периода инфузии все симптомы, возникающие у пациентов, тщательно отслеживаются.

В случае развития нежелательного явления следует уменьшить скорость введения или прекратить введение препарата.

В случае развития шока необходимо использовать стандартное лечение шоковых состояний.

Гиперчувствительность

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

Редко иммуноглобулин человека для внутривенного введения может быть причиной снижения артериального давления с развитием анафилактической реакции, даже у пациентов, которые ранее хорошо переносили терапию иммуноглобулином человека.

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.

Необходимо проводить мониторинг клинических признаков и симптомов гемолиза у пациентов, получающих терапию препаратами иммуноглобулина человека для внутривенного введения.

Синдром асептического менингита (САМ)

При лечении препаратами иммуноглобулина человека для внутривенного введения были зарегистрированы случаи развития синдрома асептического менингита. После отмены иммуноглобулина человека 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. 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 человека 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 человека для внутривенного введения пациентам с ожирением и пациентам с ранее установленными факторами риска развития тромботических осложнений, такими как пожилой возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, тромбоэмболии или сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе, случаи наследственной или приобретенной тромбофилии, продолжительный период нарушения подвижности, пациентам с 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, избыточного веса, сопутствующее лечение нефротоксичными препаратами или возраст старше 65 лет.

Основываясь на оценке клинических данных, пациентам с риском развития острой почечной недостаточности или тромбоэмболических осложнений препараты иммуноглобулинов человека 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 человека 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 введения препарата. Необходимо мониторировать состояние пациентов при развитии нарушений со стороны легких.

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

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 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 в установленных учетных формах регистрировать наименование препарата, номер серии, дату выпуска, срок годности, наименование предприятия-производителя, дату введения, дозу и побочные реакции на препарат.

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, 100 мг/мл. По 20, 50 или 100 мл во флаконах из прозрачного бесцветного стекла 1-го гидролитического класса. Флаконы укупоривают пробками резиновыми и завальцовывают алюминиево-пластиковыми колпачками. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения. Хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света и недоступном для детей месте. Не замораживать.

Условия транспортирования. Транспортировать при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Срок годности. 9 мес. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска. Отпуск только для лечебно-профилактических учреждений.

Владелец регистрационного удостоверения.

АО «Нацимбио».

Россия, 127473, г. Москва, пер. Волконский 2-й, д. 10.

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.

Адрес производства: Россия, 614089, Пермский край, г. Пермь, ул. Братская, д. 177, тел. (342) 281-94-96.

Организация, принимающая претензии потребителя.

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.