

Склад

діюча речовина: Human normal immunoglobulin for intravenous administration;

1 мл препарату містить імуноглобулін людини нормальний 0,1 г (в тому числі імуноглобуліну G (IgG) не менше 98%);

допоміжні речовини: гліцин; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма

Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора або з незначною опалесценцією, безбарвна або злегка жовтуватого кольору рідина.

Фармакотерапевтична група

Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення.

Код АТХ J06B A02.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Препарат є імунологічно активною білковою фракцією (розподіл підкласів імуноглобуліну G у препараті: IgG1: 65,6 %, IgG2: 22,1 %, IgG3: 10,8 %, IgG4: 1,5 %), граничний вміст імуноглобуліну A у препараті становить 50 мкг/мл.

Діючим компонентом препарату є антитіла, що володіють специфічною активністю проти різних збудників захворювань – вірусів і бактерій, у т.ч. гепатиту A і B, цитомегаловірусу, вірусу герпесу людини 1 типу, 2 типу та 6 типу, вірусу Епштейна-Барр, вітряної віспи, грипу, кору, паротиту, поліомієліту, краснухи, коклюшу, стафілококу, кишкової палички, пневмокока, правцевого та дифтерійного токсину. Має також неспецифічну активність, що проявляється у підвищенні резистентності організму.

Препарат володіє низькою спонтанною антикомплементарною активністю.

Препарат є нативним імуноглобуліном G, зберігає всі біологічні властивості: активацію комплементу, ефекторну та опсоно-фагоцитарну функції.

Препарат є імунологічно активною білковою фракцією, що виділена з сироватки або плазми крові людини, перевірених на відсутність антитіл до ВІЛ-1, ВІЛ-2, до вірусу гепатиту С та поверхневого антигену вірусу гепатиту В, очищеною та концентрованою методом фракціонування спиртоводними осадниками, яка пройшла стадію вірусної інактивації сольвент-детергентним методом та методом нанофільтрації.

Клінічні дослідження

У відкритому міжнародному багатоцентровому дослідженні III фази, відповідно до Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) 28 June 2018 EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev.3 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), вивчалися ефективність, безпека та деякі параметри фармакокінетики препарату Біовен у пацієнтів з первинними імунодефіцитами (ПІД). Пацієнти отримували Біовен протягом 1 року 1 раз на 4 тижні у середній дозі 0,5 г/кг маси тіла. У пацієнтів оцінювали рівень імуноглобуліну, кількість випадків інфекцій, показники клінічного та біохімічного аналізу крові. Також оцінювались найважливіші показники роботи серця, дихання, визначалася температура тіла, фіксувались усі випадки можливих побічних реакцій.

Протягом 1 року лікування зафіксовано 1 випадок серйозних інфекційних захворювань (2,3%, або 0,023 випадку на 1 пацієнта на рік). Медіана мінімальної концентрації імуноглобуліну в плазмі крові була значно вища за мінімальний цільовий рівень 5 г/л і після 6 місяців лікування становила 8,6 г/л, а після 1 року – 8,8 г/л.

В групі з 49 пацієнтів, що отримували Біовен, було зафіксовано 20 випадків побічних явищ легкого (2%) та середнього ступеня тяжкості (0,5%), що загалом складало 2,5% епізодів введення. Не зафіксовано випадків клінічно значущого відхилення показників лабораторних досліджень, що були пов'язані з введенням препарату або вимагали припинення лікування. 18 пацієнтам (дорослим та дітям) Біовен вводили зі зростаючою швидкістю інфузії. На першому етапі дослідження швидкість введення зростала до 5,0 мл/кг/год (0,08 мл/кг/хв); на другому етапі – до 7,0 мл/кг/год (0,11 мл/кг/хв). Максимальна швидкість введення на третьому етапі становила 8,5 мл/кг/год (0,14 мл/кг/хв). Частота розвитку побічних явищ була низькою (2 випадки на 35 окремих введень), вони мали легкий характер, не корелювали зі швидкістю інфузії. На основі поширеності побічних явищ та оцінки динаміки основних показників життєдіяльності переносимість препарату Біовен за максимальної швидкості введення 8,5 мл/кг/год (0,14 мл/кг/хв) у 94,0 % пацієнтів була оцінена як хороша, у 6,0 % — як задовільна.

Клінічна ефективність застосування лікарського засобу Біовен у складі комплексної терапії пацієнтів з тяжкою пневмонією, спричиненою коронавірусною інфекцією COVID-19 / SARS-CoV-2, забезпечується його властивістю чинити імуномодуючу дію. В результаті знижується вираженість гострого респіраторного дистрес-синдрому і, як наслідок, знижується ступінь дихальної недостатності.

Наявність клінічної ефективності було підтверджено в рамках клінічного дослідження «Відкрите багатоцентрове рандомізоване дослідження з оцінки ефективності препарату Біовен, виробництва ТОВ «Біофарма Плазма», в комплексній терапії пацієнтів з пневмонією, спричиненою коронавірусною інфекцією COVID-19 / SARS-CoV-2» (код дослідження — 2020-BV-BP).

У дослідженні взяли участь 76 пацієнтів з підтвердженням за всіма критеріями діагнозом. 66 пацієнтів, що пройшли скринінг та не мали критеріїв виключення, були рандомізовані у 2 групи (досліджувана група — Біовен + базова терапія та контрольна група – лише базова терапія).

В пацієнтів визначалися показники роботи дихальної системи, загального стану, тривалість потреби у інтенсивній терапії, потреби у штучній вентиляції легенів (ШВЛ), загальний термін лікування. Також оцінювалась виживаність протягом 28-денного періоду спостереження, лабораторні показники крові (загальний аналіз та біохімічний), а також рівні цитокінів, факторів запалення та інші показники стану імунної системи.

За результатами дослідження було доведено переважаючу ефективність за головною змінною.

Достовірно швидше настає покращення стану: досліджувана група — на 5 день (міжквартильний інтервал — 3,50–7,25 дня), контрольна група — на 9 день (міжквартильний інтервал — 6,00–14,75 дня), $p = 0,0073$. Імовірність досягнення стабілізації стану у пацієнтів досліджуваної групи достовірно вища у 2,27 раза (95 % довірчий інтервал (ДІ) — 1,26–4,11, $p = 0,006$), ніж у пацієнтів контрольної групи.

Переважаюча ефективність підтверджується також за вторинними змінними. При застосуванні Біовену у схемі лікування летальність від COVID-19 є достовірно меншою: у досліджуваній групі – 6,25 % (2 випадки з 32 учасників), у контрольній групі — 23,63 % (8 випадків на 34 учасники), $p=0,039$.

Також достовірно зменшується тривалість лімфопенії. Медіана досягнення рівня лімфоцитів 1000 кл/мм^3 і вище у досліджуваній групі — на 4 день (міжквартильний інтервал — 3,00–5,00 дня), у контрольній групі — на 7 день

(міжквартильний інтервал — 3,00–7,50 дня), $p = 0,0097$.

Фармакокінетика.

Висока ефективність препарату забезпечується швидким і стовідсотковим надходженням антитіл до кровотоку і нормальним періодом напіввиведення з організму.

Після внутрішньовенного введення біодоступність нормального імуноглобуліну людини у кровообігу реципієнта є негайною та повною. Він швидко розподіляється між плазмою та екстраваскулярною рідиною, приблизно через 3–5 днів досягається рівновага між інтра- та екстраваскулярним просторами.

Нормальний імуноглобулін людини має період напіввиведення приблизно 40 днів. Цей період напіввиведення може відрізнятися у кожного окремого пацієнта, особливо при первинному імунодефіциті. IgG та IgG-комплекси розпадаються у клітинах ретикулоендотеліальної системи.

Клінічне дослідження окремих параметрів фармакокінетики препарату Біовен проводилось за участю 22 пацієнтів. $C_{\text{макс}}$ становила $19,94 \pm 4,73$ г/л, $T_{\text{макс}}$ – 0,63 години, $AUC_{(0-t)}$ – $8309,60 \pm 2631,49$ г/год/л. Вміст імуноглобуліну в плазмі крові стабільно утримувався вище мінімального цільового рівня 5 г/л протягом принаймні 28 діб після одноразового введення препарату Біовен.

Показання

Лікарський засіб застосовувати дорослим, дітям та підліткам для замісної імунотерапії у процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань:

- синдромів первинного імунодефіциту: вроджена агаммаглобулінемія або гіпогаммаглобулінемія, тяжкий комбінований імунодефіцит, некласифікований варіабельний імунодефіцит, синдром Віскотта — Олдрича;
- вторинного синдрому дефіциту антитіл: цитопенії різного генезу (гострий та хронічний лейкоз, апластична анемія, стан після терапії цитостатиками), тяжкі форми бактеріально-токсичних та вірусних інфекцій (включаючи хірургічні ускладнення, що супроводжуються бактеріємією і септикопіємічними станами, та ускладнення при підготовці хірургічних хворих до операції);
- аутоімунних захворювань: ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура з високим ризиком кровотечі або перед хірургічним втручанням — для корекції кількості тромбоцитів, синдром Гієна — Барре, хронічна запальна нейропатія (що демієлінізує), запальна міопатія, гранулематоз Вегенера,

дерматоміозит, системні захворювання сполучної тканини (ревматоїдний артрит), синдром Кавасаки;

- трансплантації кісткового мозку.

Замісна терапія у дорослих, дітей та підлітків (0 – 18 років) при:

- синдромах первинного імунodefіциту (ПІД) з порушенням вироблення антитіл;
- вторинних імунodefіцитах (ВІД) у пацієнтів, які страждають від тяжких або рецидивуючих інфекцій, неефективного протимікробного лікування, або у разі, якщо доведена недостатність специфічних антитіл (ДНСА*) або рівень IgG у сироватці <4 г/л.

**ДНСА – неспроможність досягнення принаймні двократного підвищення титру IgG проти пневмококового полісахариду та вакцин проти поліпептидних антигенів.*

Застосовувати у складі комплексної терапії дорослих пацієнтів з тяжкою пневмонією, спричиненою коронавірусною інфекцією COVID-19 / SARS-CoV-2.

Протипоказання

Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. Гіперчутливість до гомологічних імуноглобулінів, особливо у дуже рідкісних випадках дефіциту IgA, коли пацієнт має антитіла до IgA. Введення імуноглобуліну протипоказане особам, які мають в анамнезі тяжкі алергічні реакції на введення білкових препаратів крові людини. Хворим, які страждають на алергічні хвороби або мають схильність до алергічних реакцій, при введенні імуноглобуліну та в наступні 8 діб рекомендуються антигістамінні засоби. Особам, які страждають на імунопатологічні системні захворювання (іmunні хвороби крові, колагеноз, нефрит), препарат слід призначати після консультації з відповідним спеціалістом. У період загострення алергічного процесу введення препарату проводити після висновку алерголога за життєвими показаннями.

Особливі заходи безпеки

Деякі серйозні побічні реакції можуть бути пов'язані зі швидкістю введення препарату. Пацієнти, які отримують імуноглобулін вперше, зазвичай відчують слабку побічну дію з більшою частотою ніж ті, хто знаходяться на регулярній терапії імуноглобуліном. Вказаних нижче параметрів швидкості введення слід дотримуватися, і за пацієнтами необхідно ретельно спостерігати як під час інфузії, так і протягом 1 години після завершення першої інфузії. У разі появи побічних реакцій швидкість інфузії потрібно знизити або припинити

введення препарату до зникнення небажаних симптомів. Якщо після припинення введення симптоми зберігаються, то доцільна симптоматична терапія. У разі шоку слід дотримуватися вказівок щодо протишокової терапії. Для пацієнтів з цукровим діабетом та ризиком ниркової недостатності, а також для хворих на системний червоний вовчак з ураженням нирок протягом 3 днів після введення препарату слід вимірювати рівень креатиніну. При наступних інфузіях за станом пацієнта необхідно ретельно спостерігати протягом 20 хвилин з моменту закінчення введення препарату.

Препарат Біовен застосовувати лише в умовах стаціонару при дотриманні правил асептики. Перед введенням препарат витримувати при температурі (20 ± 2) °C не менше 2 годин.

Розчин має бути прозорим або злегка опалесцентним, безбарвним або злегка жовтуватого кольору. Не використовувати мутні розчини або такі, що мають осад.

Для введення препарату необхідно застосовувати окрему інфузійну систему.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії

Лікування препаратом можна поєднувати з застосуванням будь-яких лікарських засобів.

Живі ослаблені вірусні вакцини

Введення імуноглобулінів може зменшувати протягом періоду від 6 тижнів та до 3 місяців ефективність живих ослаблених (атенуйованих) вірусних вакцин проти кору, краснухи, епідемічного паротиту та вітряної віспи. Після введення даного препарату перед вакцинацією живими ослабленими вірусними вакцинами має пройти 3 місяці. У разі вакцинації проти кору це ослаблення ефективності вакцини може тривати до 1 року. Тому у пацієнтів, яким вводять вакцину проти кору, слід перевіряти статус антитіл.

Після вакцинації проти цих інфекцій препарат варто вводити не раніше, ніж через 2 тижні; у разі потреби застосування Біовену раніше цього терміну вакцинацію проти кору або епідемічного паротиту варто повторити. Щеплення проти інших інфекцій можуть бути проведені у будь-які терміни до або після введення препарату.

Вплив на результати серологічних тестів

Після ін'єкції імуноглобуліну тимчасове підвищення у крові рівня різних антитіл, які передаються пасивно, може призвести до помилкових позитивних результатів

серологічних аналізів.

Пасивна передача антитіл до еритроцитарних антигенів, наприклад А, В або D, може впливати на деякі серологічні тести визначення алоантитіл до еритроцитів (наприклад на тест Кумбса), кількість ретикулоцитів та гаптоглобін.

Особливості щодо застосування

Застереження щодо введення препарату

Деякі тяжкі побічні реакції можуть бути пов'язані зі швидкістю інфузії. Слід суворо дотримуватися рекомендованої швидкості інфузії. Потрібно уважно контролювати стан пацієнта і ретельно стежити за появою будь-яких симптомів протягом усього періоду інфузії.

Деякі побічні реакції можуть виникати частіше:

- у разі високої швидкості інфузії;
- у пацієнтів, які отримують імуноглобулін людини нормальний вперше, та рідко – коли відбувається перехід на імуноглобулін людини нормальний або коли минув тривалий час з моменту попередньої інфузії.

Потенційних ускладнень можна уникнути, якщо переконатися, що:

- пацієнти нечутливі до імуноглобуліну людини нормального при першому повільному введенні препарату шляхом інфузії;
- пацієнти знаходяться під ретельним контролем щодо появи будь-яких симптомів протягом усього періоду інфузії. Зокрема, щоб виявити ознаки потенційного небажаного впливу, під час першої інфузії і в першу годину після першої інфузії потрібно контролювати стан пацієнтів, які не отримували раніше препарати імуноглобуліну, які отримували лікування альтернативним препаратом та тих, у кого була тривала перерва після останнього введення імуноглобуліну. Таким пацієнтам потрібен контроль протягом усього періоду першої інфузії, а також протягом 1 години після завершення введення. Усім іншим пацієнтам слід знаходитися під медичним наглядом протягом перших 20 хвилин після введення.

У разі появи побічної реакції потрібно або зменшити швидкість введення, або зупинити інфузію. Необхідне лікування залежить від характеру і тяжкості побічної реакції. У разі розвитку шоку слід проводити лікувальні заходи відповідно до затверджених рекомендацій з проведення протишокової терапії.

Для всіх пацієнтів при введенні IgG потрібно:

- провести адекватну гідратацію перед початком інфузії IgG;
- контролювати діурез;
- контролювати рівні креатиніну у сироватці крові;
- уникати супутнього використання петльових діуретиків.

Гіперчутливість

Можуть виникнути серйозні алергічні реакції. У зв'язку з цим особи, які одержали препарат, повинні перебувати під медичним наглядом протягом 30 хвилин. У разі виникнення таких реакцій введення препарату Біовен шляхом інфузії слід негайно припинити та застосувати відповідне лікування. У пацієнтів з дефіцитом імуноглобуліну А та наявними антитілами до імуноглобуліну А існує значний ризик розвитку серйозних алергічних та анафілактоїдних реакцій, які можуть виникнути у зв'язку з введенням препарату Біовен.

У рідкісних випадках імуноглобулін людини нормальний може спричиняти зниження артеріального тиску з анафілактичною реакцією, навіть у пацієнтів, які отримували попереднє лікування імуноглобуліном людини нормальним.

Ниркова недостатність

У пацієнтів, які проходили терапію IgG, були випадки гострої ниркової недостатності, що включали гостру ниркову недостатність, гострий тубулярний некроз, проксимальну тубулярну нефропатію і осмотичний нефроз. У більшості випадків були визначені фактори ризику, такі як попередньо існуюча ниркова недостатність, цукровий діабет, гіповолемія, надмірна маса тіла, супутні нефротоксичні лікарські препарати, вік пацієнта від 65 років, сепсис або парапротеїнемія.

Повідомлення про ниркову дисфункцію і гостру ниркову недостатність були пов'язані із використанням багатьох ліцензованих препаратів IgG, що містять різні допоміжні речовини, такі як сахароза, глюкоза та мальтоза. Особливо велика частка від загальної кількості стосується препаратів, що містять сахарозу як стабілізатор. Для пацієнтів з підвищеним ризиком можна розглянути можливість використання препаратів IgG, які не містять вищезазначених допоміжних речовин.

Перед початком введення препарату Біовен шляхом інфузії слід переконатися, що у пацієнта відсутні ознаки дегідратації.

Для пацієнтів з потенційним ризиком розвитку гострої ниркової недостатності слід здійснювати періодичний моніторинг функції нирок та діурезу. Показники функції нирок, включаючи рівень азоту сечовини крові (АСК)/креатиніну сироватки крові, слід оцінювати до першого введення препарату Біовен та після

цього через певні проміжки часу. При погіршенні функціонування нирок слід припинити застосування препарату.

Для пацієнтів з потенційним ризиком розвитку порушення функціонування нирок та/або розвитку тромботичних ускладнень слід обережно зменшувати кількість препарату Біовен, введеного за одиницю часу.

Гіперпротеїнемія

Гіперпротеїнемія, підвищення в'язкості сироватки крові та гіпонатріємія можуть виникнути у пацієнтів, які отримують лікування імуноглобуліном. Гіпонатріємія може виявитися псевдогіпонатріємією, що проявляється зменшеною обчисленою осмоляльністю плазми або збільшенням осмолярного інтервалу. Клінічно важливо відрізнити справжню гіпонатріємію від псевдогіпонатріємії, оскільки при зменшенні вільної води у сироватці крові цільове лікування пацієнтів із псевдогіпонатріємією може призвести до дегідратації, у зв'язку з чим підвищується в'язкість сироватки крові та може виникнути тромбоемболічне ускладнення.

Тромбоемболічні ускладнення

Внаслідок лікування препаратами імуноглобуліну може виникнути тромбоз. Фактори ризику: ожиріння, атеросклероз в анамнезі, порушення серцевого викиду, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет з наявністю в анамнезі захворювання судин і випадків тромбозу, набута або спадкова тромбофілія, тяжка гіповолемія, захворювання, які підвищують в'язкість крові, літній вік, тривала іммобілізація, стани гіперкоагуляції, венозний або артеріальний тромбоз в анамнезі, застосування естрогенів, використання постійних центральних катетерів у судинах, підвищена в'язкість крові та ризик серцево-судинних захворювань. Тромбоз також може виникнути навіть у разі відсутності відомих факторів ризику.

Слід здійснити загальну оцінку в'язкості крові у пацієнтів з ризиком підвищеної в'язкості, включаючи пов'язану з кріоглобулінами, хіломікронемією голодування/ помітно високим рівнем тригліцеролів (тригліцеридів) або моноклональною гамопатією. Для пацієнтів з ризиком виникнення тромбозу практикується введення препаратів імуноглобуліну у мінімальних дозах та з мінімальною швидкістю інфузії. Перед застосуванням препарату слід переконатися у належному рівні гідратації пацієнта. У пацієнтів з ризиком виникнення підвищеної в'язкості слід здійснювати контроль симптомів тромбозу та оцінку в'язкості крові.

Синдром асептичного менінгіту

Як повідомлялося, синдром асептичного менінгіту (САМ) може рідко виникати у зв'язку з лікуванням препаратами імуноглобуліну. Припинення лікування такими препаратами сприяє ремісії САМ без ускладнень протягом кількох днів. Цей синдром зазвичай з'являється протягом періоду від кількох годин до двох днів після лікування препаратами імуноглобуліну та їх швидкого введення. Це характеризується симптомами, що включають сильний головний біль, ригідність м'язів потилиці, сонливість, гарячку, фотофобію, больові відчуття під час руху очей, нудоту та блювання. Результати досліджень цереброспінальної рідини (ЦСР) часто є позитивними на плеоцитоз з кількома тисячами клітин на 1 мм^3 , переважно гранулоцитарного ряду, та підвищення рівнів білків до кількох сотень мг/дл. Пацієнти, у яких наявні такі симптоми, повинні пройти неврологічне обстеження, включаючи дослідження ЦСР, для виключення інших причин менінгіту. Пацієнти, які мають в анамнезі мігрень, є більш схильними до нього. Синдром менінгітного сепсису може траплятися частіше при лікуванні високими дозами IgG.

Гемоліз

Препарати імуноглобуліну можуть містити антитіла груп крові, що можуть діяти як гемолізینی та сприяти *in vivo* покриттю еритроцитів оболонкою з імуноглобуліну, що спричиняє пряму позитивну реакцію імуноглобуліну та зрідка гемоліз. Гемолітична анемія може виникнути у зв'язку з лікуванням імуноглобулінами, внаслідок збільшення секвестрації еритроцитів. Пацієнтів, які отримують лікування імуноглобулінами, слід контролювати на наявність клінічних симптомів гемолізу. При появі таких симптомів після введення імуноглобуліну шляхом інфузії слід здійснити лабораторні аналізи для підтвердження гемолізу.

Синдром гострого посттрансфузійного ушкодження легень

Повідомлялося про некардіогенний набряк легень (синдром гострого посттрансфузійного ушкодження легень (СГПУЛ)) у пацієнтів, яким вводили імуноглобулін. СГПУЛ характеризується тяжким ускладненням дихання, набряком легень, гіпоксемією, нормальною функцією лівого шлуночка та гарячкою, що зазвичай виникає протягом 1–6 годин після трансфузії. Пацієнтам зі СГПУЛ можна застосовувати кисневу терапію з належною додатковою вентиляцією легень.

Пацієнтів, які приймають імуноглобулін, слід контролювати щодо побічних реакцій з боку дихальної системи. Якщо підозрюється наявність СГПУЛ, необхідно провести відповідні аналізи на наявність антинейтрофільних антитіл як у препараті, так і в сироватці крові пацієнта.

Лабораторні дослідження

За появи симптомів гемолізу після введення імуноглобуліну шляхом інфузії слід провести відповідні лабораторні аналізи для їх підтвердження.

Якщо є підозри стосовно СГПУЛ, то слід виконати відповідні аналізи на наявність антинейтрофільних антитіл як у препараті, так і в сироватці крові пацієнта.

У зв'язку з потенційним підвищенням ризику тромбозу слід оцінити в'язкість крові у пацієнтів з ризиком підвищеної в'язкості, включаючи кріоглобуліни, хіломікронемію голодування/ помітно високий рівень тригліцеролів (тригліцеридів) або моноклональну гамопатію.

Загальна інформація

Препарат виробляють з плазми людини. До стандартних заходів для запобігання інфікуванню через використання лікарських препаратів, приготованих з крові людини або плазми, належать відбір донорів, перевірка зразків донорської крові і пулів плазми на наявність специфічних маркерів інфекції, а також включення ефективних виробничих стадій для інактивації/знищення вірусів. Незважаючи на це, при введенні лікарських препаратів, приготованих з крові людини або плазми, неможливо повністю виключити ризик передачі інфекцій. Це ж стосується невідомих і нових вірусів та інших патогенів.

Проведені заходи вважаються ефективними щодо оболонкових вірусів, таких як ВІЛ, вірус гепатиту В і вірус гепатиту С. Відносно безоболонкових вірусів, таких як вірус гепатиту А і парвовірус В19, ці заходи можуть мати обмежену ефективність. Клінічний досвід переконливо свідчить про відсутність випадків передачі вірусу гепатиту А та парвовірусу В19 при застосуванні препаратів імуноглобуліну людини. Крім того, передбачається, що велике значення для підвищення вірусної безпеки має вміст антитіл.

Препарат не містить консервантів та антибіотиків.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів віком від 65 років можливий ризик розвитку деяких побічних реакцій, таких як тромбоемболічні ускладнення та гостра ниркова недостатність.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпечність застосування цього препарату вагітним жінкам не встановлена контрольованими клінічними дослідженнями, тому його слід обережно призначати вагітним жінкам і матерям у період годування груддю. Дослідження введення препарату IgG вагітним показало, що він проникає крізь плаценту,

особливо в III триместрі. Клінічний досвід використання імуноглобулінів свідчить про те, що не слід очікувати шкідливого впливу на перебіг вагітності, на плід або немовля.

Імуноглобуліни проникають у грудне молоко і можуть сприяти перенесенню захисних антитіл до новонародженого.

Клінічний досвід застосування імуноглобулінів показав, що немає впливу на фертильність.

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

Не спостерігалось впливу на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Застереження щодо введення препарату

Деякі тяжкі побічні реакції можуть бути пов'язані зі швидкістю інфузії. Слід суворо дотримуватися рекомендованої швидкості інфузії. Потрібно уважно контролювати стан пацієнта і ретельно стежити за появою будь-яких симптомів протягом усього періоду інфузії.

Деякі побічні реакції можуть виникати частіше:

- у разі високої швидкості інфузії;
- у пацієнтів, які отримують імуноглобулін людини нормальний вперше, та рідко – коли відбувається перехід на імуноглобулін людини нормальний або коли минув тривалий час з моменту попередньої інфузії.

Потенційних ускладнень можна уникнути, якщо переконатися, що:

- пацієнти нечутливі до імуноглобуліну людини нормального при першому повільному введенні препарату шляхом інфузії;
- пацієнти знаходяться під ретельним контролем щодо появи будь-яких симптомів протягом усього періоду інфузії. Зокрема, щоб виявити ознаки потенційного небажаного впливу, під час першої інфузії і в першу годину після першої інфузії потрібно контролювати стан пацієнтів, які не отримували раніше препарати імуноглобуліну, які отримували лікування альтернативним препаратом та тих, у кого була тривала перерва після останнього введення імуноглобуліну. Таким пацієнтам потрібен контроль протягом усього періоду першої інфузії, а також протягом 1 години після

завершення введення. Усім іншим пацієнтам слід знаходитися під медичним наглядом протягом перших 20 хвилин після введення.

У разі появи побічної реакції потрібно або зменшити швидкість введення, або зупинити інфузію. Необхідне лікування залежить від характеру і тяжкості побічної реакції. У разі розвитку шоку слід проводити лікувальні заходи відповідно до затверджених рекомендацій з проведення протишокової терапії.

Для всіх пацієнтів при введенні IgG потрібно:

- провести адекватну гідратацію перед початком інфузії IgG;
- контролювати діурез;
- контролювати рівні креатиніну у сироватці крові;
- уникати супутнього використання петльових діуретиків.

Гіперчутливість

Можуть виникнути серйозні алергічні реакції. У зв'язку з цим особи, які одержали препарат, повинні перебувати під медичним наглядом протягом 30 хвилин. У разі виникнення таких реакцій введення препарату Біовен шляхом інфузії слід негайно припинити та застосувати відповідне лікування. У пацієнтів з дефіцитом імуноглобуліну А та наявними антитілами до імуноглобуліну А існує значний ризик розвитку серйозних алергічних та анафілактоїдних реакцій, які можуть виникнути у зв'язку з введенням препарату Біовен.

У рідкісних випадках імуноглобулін людини нормальний може спричиняти зниження артеріального тиску з анафілактичною реакцією, навіть у пацієнтів, які отримували попереднє лікування імуноглобуліном людини нормальним.

Ниркова недостатність

У пацієнтів, які проходили терапію IgG, були випадки гострої ниркової недостатності, що включали гостру ниркову недостатність, гострий тубулярний некроз, проксимальну тубулярну нефропатію і осмотичний нефроз. У більшості випадків були визначені фактори ризику, такі як попередньо існуюча ниркова недостатність, цукровий діабет, гіповолемія, надмірна маса тіла, супутні нефротоксичні лікарські препарати, вік пацієнта від 65 років, сепсис або парапротейнемія.

Повідомлення про ниркову дисфункцію і гостру ниркову недостатність були пов'язані із використанням багатьох ліцензованих препаратів IgG, що містять різні допоміжні речовини, такі як сахароза, глюкоза та мальтоза. Особливо велика частка від загальної кількості стосується препаратів, що містять сахарозу як стабілізатор. Для пацієнтів з підвищеним ризиком можна розглянути

можливість використання препаратів IgG, які не містять вищезазначених допоміжних речовин.

Перед початком введення препарату Біовен шляхом інфузії слід переконатися, що у пацієнта відсутні ознаки дегідратації.

Для пацієнтів з потенційним ризиком розвитку гострої ниркової недостатності слід здійснювати періодичний моніторинг функції нирок та діурезу. Показники функції нирок, включаючи рівень азоту сечовини крові (АСК)/креатиніну сироватки крові, слід оцінювати до першого введення препарату Біовен та після цього через певні проміжки часу. При погіршенні функціонування нирок слід припинити застосування препарату.

Для пацієнтів з потенційним ризиком розвитку порушення функціонування нирок та/або розвитку тромботичних ускладнень слід обережно зменшувати кількість препарату Біовен, введеного за одиницю часу.

Гіперпротеїнемія

Гіперпротеїнемія, підвищення в'язкості сироватки крові та гіпонатріємія можуть виникнути у пацієнтів, які отримують лікування імуноглобуліном. Гіпонатріємія може виявитися псевдогіпонатріємією, що проявляється зменшеною обчисленою осмоляльністю плазми або збільшенням осмолярного інтервалу. Клінічно важливо відрізнити справжню гіпонатріємію від псевдогіпонатріємії, оскільки при зменшенні вільної води у сироватці крові цільове лікування пацієнтів із псевдогіпонатріємією може призвести до дегідратації, у зв'язку з чим підвищується в'язкість сироватки крові та може виникнути тромбоемболічне ускладнення.

Тромбоемболічні ускладнення

Внаслідок лікування препаратами імуноглобуліну може виникнути тромбоз. Фактори ризику: ожиріння, атеросклероз в анамнезі, порушення серцевого викиду, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет з наявністю в анамнезі захворювання судин і випадків тромбозу, набута або спадкова тромбофілія, тяжка гіповолемія, захворювання, які підвищують в'язкість крові, літній вік, тривала іммобілізація, стани гіперкоагуляції, венозний або артеріальний тромбоз в анамнезі, застосування естрогенів, використання постійних центральних катетерів у судинах, підвищена в'язкість крові та ризик серцево-судинних захворювань. Тромбоз також може виникнути навіть у разі відсутності відомих факторів ризику.

Слід здійснити загальну оцінку в'язкості крові у пацієнтів з ризиком підвищеної в'язкості, включаючи пов'язану з кріоглобулінами, хіломікронемією голодування/

помітно високим рівнем тригліцеролів (тригліцеридів) або моноклональною гамопатією. Для пацієнтів з ризиком виникнення тромбозу практикується введення препаратів імуноглобуліну у мінімальних дозах та з мінімальною швидкістю інфузії. Перед застосуванням препарату слід переконатися у належному рівні гідратації пацієнта. У пацієнтів з ризиком виникнення підвищеної в'язкості слід здійснювати контроль симптомів тромбозу та оцінку в'язкості крові.

Синдром асептичного менінгіту

Як повідомлялося, синдром асептичного менінгіту (САМ) може рідко виникати у зв'язку з лікуванням препаратами імуноглобуліну. Припинення лікування такими препаратами сприяє ремісії САМ без ускладнень протягом кількох днів. Цей синдром зазвичай з'являється протягом періоду від кількох годин до двох днів після лікування препаратами імуноглобуліну та їх швидкого введення. Це характеризується симптомами, що включають сильний головний біль, ригідність м'язів потилиці, сонливість, гарячку, фотофобію, больові відчуття під час руху очей, нудоту та блювання. Результати досліджень цереброспінальної рідини (ЦСР) часто є позитивними на плеоцитоз з кількома тисячами клітин на 1 мм^3 , переважно гранулоцитарного ряду, та підвищення рівнів білків до кількох сотень мг/дл. Пацієнти, у яких наявні такі симптоми, повинні пройти неврологічне обстеження, включаючи дослідження ЦСР, для виключення інших причин менінгіту. Пацієнти, які мають в анамнезі мігрень, є більш схильними до нього. Синдром менінгітного сепсису може траплятися частіше при лікуванні високими дозами IgG.

Гемоліз

Препарати імуноглобуліну можуть містити антитіла груп крові, що можуть діяти як гемолізини та сприяти *in vivo* покриттю еритроцитів оболонкою з імуноглобуліну, що спричиняє пряму позитивну реакцію імуноглобуліну та зрідка гемоліз. Гемолітична анемія може виникнути у зв'язку з лікуванням імуноглобулінами, внаслідок збільшення секвестрації еритроцитів. Пацієнтів, які отримують лікування імуноглобулінами, слід контролювати на наявність клінічних симптомів гемолізу. При появі таких симптомів після введення імуноглобуліну шляхом інфузії слід здійснити лабораторні аналізи для підтвердження гемолізу.

Синдром гострого посттрансфузійного ушкодження легень

Повідомлялося про некардіогенний набряк легень (синдром гострого посттрансфузійного ушкодження легень (СГПУЛ)) у пацієнтів, яким вводили імуноглобулін. СГПУЛ характеризується тяжким ускладненням дихання,

набряком легень, гіпоксемією, нормальною функцією лівого шлуночка та гарячкою, що зазвичай виникає протягом 1–6 годин після трансфузії. Пацієнтам зі СГПУЛ можна застосовувати кисневу терапію з належною додатковою вентиляцією легень.

Пацієнтів, які приймають імуноглобулін, слід контролювати щодо побічних реакцій з боку дихальної системи. Якщо підозрюється наявність СГПУЛ, необхідно провести відповідні аналізи на наявність антинейтрофільних антитіл як у препараті, так і в сироватці крові пацієнта.

Лабораторні дослідження

За появи симптомів гемолізу після введення імуноглобуліну шляхом інфузії слід провести відповідні лабораторні аналізи для їх підтвердження.

Якщо є підозри стосовно СГПУЛ, то слід виконати відповідні аналізи на наявність антинейтрофільних антитіл як у препараті, так і в сироватці крові пацієнта.

У зв'язку з потенційним підвищенням ризику тромбозу слід оцінити в'язкість крові у пацієнтів з ризиком підвищеної в'язкості, включаючи кріоглобуліни, хіломікронемію голодування/ помітно високий рівень тригліцеролів (тригліцеридів) або моноклональну гамопатію.

Загальна інформація

Препарат виробляють з плазми людини. До стандартних заходів для запобігання інфікуванню через використання лікарських препаратів, приготованих з крові людини або плазми, належать відбір донорів, перевірка зразків донорської крові і пулів плазми на наявність специфічних маркерів інфекції, а також включення ефективних виробничих стадій для інактивації/знищення вірусів. Незважаючи на це, при введенні лікарських препаратів, приготованих з крові людини або плазми, неможливо повністю виключити ризик передачі інфекцій. Це ж стосується невідомих і нових вірусів та інших патогенів.

Проведені заходи вважаються ефективними щодо оболонкових вірусів, таких як ВІЛ, вірус гепатиту В і вірус гепатиту С. Відносно безоболонкових вірусів, таких як вірус гепатиту А і парвовірус В19, ці заходи можуть мати обмежену ефективність. Клінічний досвід переконливо свідчить про відсутність випадків передачі вірусу гепатиту А та парвовірусу В19 при застосуванні препаратів імуноглобуліну людини. Крім того, передбачається, що велике значення для підвищення вірусної безпеки має вміст антитіл.

Препарат не містить консервантів та антибіотиків.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів віком від 65 років можливий ризик розвитку деяких побічних реакцій, таких як тромбоемболічні ускладнення та гостра ниркова недостатність.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпечність застосування цього препарату вагітним жінкам не встановлена контрольованими клінічними дослідженнями, тому його слід обережно призначати вагітним жінкам і матерям у період годування груддю. Дослідження введення препарату IgG вагітним показало, що він проникає крізь плаценту, особливо в III триместрі. Клінічний досвід використання імуноглобулінів свідчить про те, що не слід очікувати шкідливого впливу на перебіг вагітності, на плід або немовля.

Імуноглобуліни проникають у грудне молоко і можуть сприяти перенесенню захисних антитіл до новонародженого.

Клінічний досвід застосування імуноглобулінів показав, що немає впливу на фертильність.

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

Не спостерігалось впливу на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами.

Передозування

Передозування може призвести до гіперволемії та підвищення в'язкості крові, особливо у пацієнтів з ризиком, включаючи пацієнтів літнього віку або пацієнтів з порушенням функції нирок.

Побічні ефекти

З боку системи крові та лімфатичної системи: анемія, лімфаденопатія, гемоліз, лейкопенія, гемолітична анемія.

З боку імунної системи: гіперчутливість, анафілактичний шок, анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя.

З боку ендокринної системи: розлади функції щитовидної залози.

З боку нервової системи: головний біль, порушення мозкового кровообігу, асептичний менінгіт, мігрень, запаморочення, парестезія, гіпостезія,

амнезія, відчуття печіння, дизартрія, дисгевзія, порушення рівноваги, транзиторна ішемічна атака, тремор.

Психічні порушення: збудження, тривожність, безсоння.

З боку серця: інфаркт міокарда, тахікардія, серцебиття, ціаноз.

З боку судин: недостатність периферичних судин, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, периферична холодність, флебіт, тромбоз глибоких вен.

З боку системи дихання, торакальні та медіастинальні порушення: дихальна недостатність, легенева емболія, легеневий набряк, бронхоспазм, задишка, кашель, збільшена частота дихання, ринорея, астма, закладеність носа, орофарингеальний набряк, фаринголарингеальний біль.

З боку кишково-шлункового тракту: нудота, блювання, діарея, біль у животі.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: екзема, кропив'янка, висип, еритематозний висип, дерматит, свербіж, алопеція, холодний піт, реакції фоточутливості, нічне потіння.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: біль у спині, біль у кінцівках, артралгія, спазми м'язів, посмикування м'язів, міалгія.

З боку нирок та сечовидільної системи: гостра ниркова недостатність, протеїнурія.

З боку органів зору: кон'юнктивіт, біль в очах, набрякання очей.

З боку органів слуху: вертиго, рідина у внутрішньому вусі.

Загальні порушення та розлади у місці введення: гарячка, грипоподібні симптоми, слабкість, дискомфорт у грудях, біль, відчуття стиснення у грудях, астенія, нездужання, периферичні набряки, відчуття жару, підвищена втомлюваність, озноб, припливи, гіперемія, гіпергідроз; реакції у місці введення, включаючи біль, підвищення чутливості, гіперемію, набряк, флебіт, свербіж.

Лабораторні дослідження: підвищення печінкових ферментів, помилковий позитивний рівень глюкози в крові, підвищення креатиніну крові, підвищений рівень холестерину в крові, підвищений рівень сечовини, знижений рівень гематокриту, знижений рівень еритроцитів, позитивна пряма проба Кумбса, зменшене насичення киснем.

Інфекції та інвазії: бронхіт, назофарингіт, хронічний синусит, мікоз, інфекція, інфікування нирок, синусит, інфікування верхніх дихальних шляхів, інфікування

сечових шляхів, бактеріальне інфікування сечових шляхів.

Травми, отруєння та загальні процедурні ускладнення: забій, гостре ураження легенів, пов'язане з переливанням крові.

Діти. В клінічних дослідженнях препарату Біовен більшість побічних реакцій у дітей були оцінені як легкі, що швидко усувалися самостійно або у відповідь на прості заходи (зниження швидкості внутрішньовенного введення чи його тимчасове припинення).

Термін придатності

3 роки.

Термін придатності за умов зберігання при температурі не вище 25 °С – 6 місяців.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла при температурі від 2 °С до 8 °С. Не заморозувати. За умов зберігання при температурі не вище 25 °С термін придатності – 6 місяців. Після закінчення цього терміну препарат не можна поміщати в холодильник, його необхідно утилізувати.

Упаковка

По 10 мл, 25 мл, 50 мл або 100 мл у флаконі. По 1 флакону в коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА», Україна.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Юридична адреса: Україна, 09100, Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37-В.

Адреса місця провадження діяльності:

Україна, 09100, Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37-В.