

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «25» 12 2018 года  
№ N018874  
N018877  
N018878  
N018879  
N018881

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства**

**Киовиг**

**▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, что позволит быстро выявить новую информацию о безопасности препарата. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.**

**Торговое название**

Киовиг

**Международное непатентованное название**

Нет

**Лекарственная форма**

Раствор для инфузий 100 мг/мл

**Состав**

Один флакон содержит

активное вещество - иммуноглобулина человека нормального в пересчете на \*белок человека, IgG не менее 98 % - 1.00 г, 2.50 г, 5.00 г, 10.00 г, 20.00 г

Распределение подклассов IgG:

$IgG1 \geq 56.9 \%$ ;  $IgG2 \geq 26.6 \%$ ;  $IgG3 \geq 3.4 \%$ ;  $IgG4 \geq 1.7 \%$

Максимальное содержание иммуноглобулина А (IgA): 0.14 миллиграмм на мл,

*вспомогательные вещества*: глицин, вода для инъекций

## **Описание**

Прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или светло-желтого цвета раствор

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противоинфекционные препараты для системного применения. Иммунные сыворотки и иммуноглобулины. Иммуноглобулины. Иммуноглобулины человеческого нормальный. Иммуноглобулины, человеческого нормальный для внутрисосудистого введения.

Код АТХ J06BA02

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакокинетика**

Иммуноглобулин человека нормальный немедленно и полностью поступает в кровоток пациента после внутривенного введения. Иммуноглобулин человека нормальный относительно быстро распределяется между плазмой и экстраваскулярной жидкостью; примерно через 3-5 дней терапии достигается равновесие между внутри- и внесосудистыми компартментами.

Фармакокинетические параметры препарата Киевиг были определены в двух клинических исследованиях при первичном иммунодефиците, проведенных в Европе и США. В этих исследованиях, в общей сложности, 83 пациента в возрасте не менее 2 лет получали лечение препаратом в дозах 300-600 мг/кг массы тела каждые 21-28 дней в течение 6-12 месяцев. Медиана периода полувыведения IgG после введения препарата Киевиг составляла 32.5 дня.

Данное значение может варьировать у различных пациентов, в особенности у пациентов страдающих первичным иммунодефицитом. Все параметры были проанализированы отдельно для каждой из трёх групп, дети (младше 12 лет, n=5), подростки (от 13 до 17 лет, n=10) и взрослые (старше 18 лет, n=64).

Значения, полученные в данных исследованиях, сравнимы с отмечавшимися параметрами при использовании других препаратов иммуноглобулина человека.

<b>Сводная информация о фармакокинетических параметрах препарата Киовиг</b>						
<b>Показатель</b>	<b>Дети (≤ 12 лет)</b>		<b>Подростки (13 – 17 лет)</b>		<b>Взрослые (≥ 18 лет)</b>	
	Медиана	95% ДИ*	Медиана	95% ДИ	Медиана	95% ДИ
Конечный период полу-выведения (дней)	41.3	20.2 – 86.8	45.1	27.3 – 89.3	31.9	29.6 – 36.1
$C_{мин}$ (мг/дл)/(мг/кг) (стабильный уровень)	2.28	1.72 – 2.74	2.25	1.98 – 2.64	2.24	1.92 – 2.43
$C_{макс}$ (мг/дл)/(мг/кг) (пиковый уровень)	4.44	3.30 – 4.90	4.43	3.78 – 5.16	4.50	3.99 – 4.78
Восстановление <i>in vivo</i> (%)	121	87 - 137	99	75 - 121	104	96 - 114
Удельное восстановление (мг/дл) / (мг/кг)	2.26	1.70 – 2.60	2.09	1.78 – 2.65	2.17	1.99 – 2.44
$AUC_{0-21d}$ (г · ч/дл) (площадь под кривой)	1.49	1.34 – 1.81	1.67	1.45 – 2.19	1.62	1.50 – 1.78

\*ДИ – доверительный интервал

IgG и IgG-комплексы разрушаются в клетках ретикулоэндотелиальной системы.

### **Фармакодинамика**

Имуноглобулин человеческий нормальный содержит преимущественно иммуноглобулин G (IgG) с широким спектром антител к инфекционным агентам. Иммуноглобулин человеческий нормальный содержит IgG, имеющийся в здоровой популяции. Препарат производится на основе объединенных образцов плазмы крови, полученной не менее, чем от 1000 доноров. Распределение подклассов иммуноглобулина G в препарате

близко пропорционально их распределению в нативной плазме человека. Адекватные дозы нормального иммуноглобулина человека могут восстанавливать патологически сниженные значения концентрации иммуноглобулина G до нормального значения. Механизм действия по показаниям отличным от заместительной терапии, достоверно не известен, но предусматривает развитие иммуномодулирующих эффектов. Различие эффекта иммуноглобулинов у детей по сравнению со взрослыми, согласно теоретическим представлениям и клиническим наблюдениям, отсутствует.

### **Показания к применению**

#### *Заместительная терапия у взрослых, детей и подростков (0-18 лет) при:*

- синдроме первичного иммунодефицита с нарушенной выработкой антител, в том числе с наследственной гипогаммаглобулинемией
- гипогаммаглобулинемии и рецидивирующих бактериальных инфекциях у пациентов с хроническим лимфолейкозом, у которых не достигнут эффект при применении профилактической антибиотикотерапии
- гипогаммаглобулинемии и рецидивирующих бактериальных инфекциях у пациентов с множественной миеломой в фазе «плато», которые не имели терапевтического ответа на пневмококковую иммунизацию
- гипогаммаглобулинемии у пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гематопоэтической стволовой клетки (HSCT)
- врожденной ВИЧ инфекции и рецидивирующих бактериальных инфекциях.

#### *Имуномодулирующая терапия у взрослых, детей и подростков (0-18 лет) при:*

- идиопатической тромбоцитопенической пурпуре у пациентов с высоким риском кровотечения или перед операцией для коррекции уровня тромбоцитов
- синдроме Гийена-Барре
- болезни Кавасаки
- мультифокальной моторной нейропатии

### **Способ применения и дозы**

Заместительную терапию следует начинать и контролировать под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении иммунодефицита.

Дозы и режим дозирования зависят от показания.

При заместительной терапии может потребоваться индивидуальный подбор дозы препарата для каждого пациента в зависимости от

фармакокинетических показателей и клинического ответа на терапию. Ниже приведены общие рекомендации по режиму дозирования.

#### Заместительная терапия при синдромах первичного иммунодефицита

Режим дозирования должен обеспечивать достижение стабильного уровня IgG (измеряемого перед следующей инфузией) не менее 5-6 г/л. Для достижения равновесия необходимо продолжать лечение в течение шести месяцев с момента начала лечения. Рекомендуемая начальная доза составляет 0.4-0.8 г/кг массы тела однократно в зависимости от клинической ситуации с последующим введением как минимум 0.2 г/кг каждые три-четыре недели. Доза, необходимая для достижения равновесной концентрации иммуноглобулина перед следующим введением 5-6 г/л, составляет 0.2-0.8 г/кг в месяц. Интервал между введениями препарата после достижения стабильного уровня варьирует от 3 до 4 недель.

Оценка минимальной концентрации антител производится вместе с учетом частоты инфекций. С целью снижения частоты инфекций может потребоваться повышение дозы, что обеспечит повышение минимальной концентрации антител перед введением следующей дозы.

*Гипогаммаглобулинемия и рецидивирующие бактериальные инфекции у пациентов с хроническим лимфолейкозом, у которых не достигнут эффект при применении профилактической антибиотикотерапии; гипогаммаглобулинемия и рецидивирующие бактериальные инфекции у пациентов с множественной миеломой в фазе «плато», которые не имели терапевтического ответа на пневмококковую иммунизацию; врожденная ВИЧ инфекция и рецидивирующие бактериальные инфекции.*

Рекомендуемая доза составляет 0.2-0.4 г/кг массы тела каждые 3-4 недели.

#### Гипогаммаглобулинемия у пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гематопозитической стволовой клетки (HSCT)

Рекомендуемая доза составляет 0.2-0.4 г/кг массы тела каждые 3-4 недели.

Стабильный уровень должен составлять не менее 5 г/л.

#### Первичная идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

Существует два режима альтернативного лечения:

- 0.8-1.0 г/кг в первый день, с возможным повторным однократным введением препарата в данной дозе в последующие три дня;
- 0.4 г/кг в день в течение 2-5 дней.

При развитии рецидива лечение можно повторить.

#### Синдром Гийена – Барре

0.4 г/кг в сутки, в течение 5 дней.

#### Болезнь Кавасаки

Доза 1.6-2.0 г/кг, разделенная на несколько введений, в течение 2-5 дней; или 2.0 г/кг однократно. Пациентам следует одновременно принимать ацетилсалициловую кислоту.

Мультифокальная моторная нейропатия

Начальная доза: 2.0 г/кг в течение 2-5 дней.

Поддерживающая доза: 1.0 г/кг каждые 2-4 недели или 2.0 г/кг каждые 4-8 недель.

Рекомендации по дозированию обобщены в таблице:

<b>Показание</b>	<b>Доза</b>	<b>Частота инфузий</b>
Заместительная терапия при первичном иммунодефиците	- начальная доза: 0.4-0.8 г/кг массы тела  - впоследствии: 0.2-0.8 г/кг массы тела	каждые 3-4 недели для достижения стабильного уровня IgG не менее 5-6 г/л
Заместительная терапия при вторичном иммунодефиците	0.2-0.4 г/кг массы тела	каждые 3-4 недели для достижения стабильного уровня IgG не менее 5-6 г/л
с врожденной ВИЧ инфекцией и рецидивирующими бактериальными инфекциями	0.2-0.4 г/кг массы тела	каждые 3-4 недели
Гипогаммаглобулинемия (<4 г/л) у пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гематopoэтической стволовой клетки	0.2-0.4 г/кг массы тела	каждые 3-4 недели для достижения стабильного уровня IgG не менее 5 г/л
<u>Иммуномодуляция</u> Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	0.8-1.0 г/кг массы тела или 0.4 г/кг массы тела в день	1 раз в сутки, можно повторить один раз в 3 дня  в течение 2 – 5 дней
Синдром Гийена – Баре	0.4 г/кг массы тела	в течение 5 дней

Болезнь Кавасаки	в день 1.6-2.0 г/кг массы тела	разделенными на дозы в течение 2-5 дней совместно с ацетилсали- циловой кислотой
	или 2 г/кг массы тела	одной дозой совместно с ацетилсалициловой кислотой
Мультифокальная моторная нейропатия	начальная доза: 2.0 г/кг массы тела поддерживающая доза: 1.0 г/кг массы тела или 2.0 г/кг массы тела	в течение 2-5 дней  каждые 2-4 недели  каждые 4-8 недель

Режим дозирования у детей и подростков (0-18 лет) не отличается от дозировки для взрослых, так как доза для каждого показания назначается в зависимости от массы тела и корректируется в соответствии с клиническим результатом и приведенными выше условиями.

### Способ введения

Препарат используется только для внутривенного введения.

Перед введением препарат должен быть осмотрен на предмет наличия механических включений и изменения цвета. Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим, бесцветным или бледно-желтым. Растворы, содержащие взвесь или осадок, не должны использоваться. Следует подогреть раствор препарата до комнатной температуры или температуры тела.

Киовиг вводится внутривенно капельно с начальной скоростью 0.5 мл/кг массы тела/час в течение 30 мин. При хорошей переносимости скорость инфузии может быть постепенно увеличена максимально до 6 мл/кг массы тела/час. Взрослые пациенты страдающие первичным иммунодефицитом могут переносить инфузии препарата со скоростью достигающей до 8 мл/кг массы тела/час. Дополнительные меры предосторожности при использовании описаны в разделе «Особые указания».

Если для инфузии требуется 5% раствор препарата с концентрацией 50мг/мл, например больным сахарным диабетом, то перед инфузией препарат Киовиг 10 % (100 мг/мл) должен быть разведен равным объемом

5-ым % раствором глюкозы до конечной концентрации 5 % (50 мг/мл). При необходимости разведения препарата до меньшей концентрации полученный раствор следует использовать непосредственно после приготовления. Стабильность препарата Киевиг была продемонстрирована после разведения 5 % раствором глюкозы до конечной концентрации 50 мг/мл (5 %) в течение 21 дня при хранении при температуре от 2 до 8 °С и от 28 до 30 °С; однако, в этих исследованиях не оценивались риск микробной контаминации и безопасность. В процессе разведения необходимо минимизировать риск микробной контаминации.

При развитии нежелательных явлений, имеющих отношение к инфузии, необходимо снизить скорость инфузии или прекратить ее.

### **Побочные действия**

Частота проявлений оценивалась с использованием следующих критериев: очень часто ( $> 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $> 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ) и частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

При внутривенном введении нормального иммуноглобулина человека могут наблюдаться такие неблагоприятные побочные реакции как озноб, головная боль, жар, рвота, аллергические реакции, тошнота, боль в суставах, низкое артериальное давление и умеренно-слабые боли в спине.

В редких случаях иммуноглобулин человека нормальный может вызвать резкое падение артериального давления и, в отдельных случаях, анафилактический шок, даже в тех случаях, когда реакции гиперчувствительности не отмечались в предшествующей терапии.

При применении нормального иммуноглобулина человека были отмечены случаи обратимого асептического менингита и, редко, случаи преходящих кожных реакций. Случаи обратимых гемолитических реакций наблюдались у пациентов, особенно с группами крови А, В и АВ. В редких случаях, гемолитическая анемия, требующая переливания, может развиваться после лечения высокими дозами внутривенного иммуноглобулина человека (ВВИГ).

Отмечались случаи увеличения уровня креатинина в плазме и/или острой почечной недостаточности.

Очень редко: тромбоэмболические реакции, такие как инфаркт миокарда, инсульт, эмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен.

При применении нормального иммуноглобулина человека были отмечены случаи транзиторного увеличения трансаминаз печени.



**Таблица 1**  
**Частота побочных реакций – клинические исследования**

<b>Класс системы органов (КСО)</b>	<b>Побочная реакция</b>	<b>Частота побочных реакций</b>
Инфекционные и паразитарные заболевания	Бронхит, назофарингит	Часто
	Хронический синусит, грибковые инфекции, инфекции мочевых путей и почек, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, бактериальные инфекции мочевыводящих путей, асептический менингит	Нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия, увеличение лимфатических узлов	Часто
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность, анафилактическая реакция	Нечасто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Снижение аппетита	Часто
Нарушения со стороны эндокринной системы	Нарушения со стороны щитовидной железы	Нечасто
Психические расстройства	Беспокойство, бессонница	Часто
	Раздражимость	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Очень часто
	Головокружение, мигрень, парестезия, гипестезия	Часто
	Амнезия, ощущение жжения, дизартрия, нарушение вкусовых ощущений, нарушение	Нечасто

	равновесия, тремор	
Нарушения со стороны органа зрения	Конъюнктивит	Часто
	Боль в глазах, отек конъюнктивы	Нечасто
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Головокружение Наличие экссудата в среднем ухе	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Тахикардия	Часто
Нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы	Артериальная гипертензия	Очень часто
	Гиперемия	Часто
	Похолодание периферических отделов конечностей, флебит, приливы	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель Ринорея, бронхиальная астма, заложенность носа, боли в ротоглотке	Часто
	Отек слизистой ротоглотки, одышка	Нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, рвота	Очень часто
	Диарея, боль в животе	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд, кожные высыпания, крапивница, эритематозные кожные высыпания, зудящие кожные высыпания	Часто
	Ангioneвротический отек, острая крапивница, холодный пот, дерматит, реакция фоточувствительности, гипергидроз, ночные поты, потливость	Нечасто

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Боль в конечностях Боли в спине, миалгия, мышечные спазмы, мышечная слабость	Часто
	Мышечные судороги	Нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Протеинурия	Нечасто
Общие нарушения и нарушения в месте введения	Лихорадка, усталость, боль в месте инфузии, отёк в месте инфузии, реакция в месте инфузии, зуд в месте введения	Очень часто
	Гриппоподобный синдром, дискомфорт в грудной клетке, боль в грудной клетке, астения, недомогание, периферические отеки, озноб	Часто
	чувство стеснения грудной клетки, ощущение жара, флебит в месте введения, припухлость	Нечасто
	Повышение уровня холестерина, креатинина и мочевины крови, снижение количества лейкоцитов, повышение уровня аланин аминотрансферазы крови, снижение количества эритроцитов, снижение гематокрита, учащение	Нечасто

	частоты дыхания	
--	-----------------	--

<b>Таблица 2</b> <b>Постмаркетинговые побочные реакции</b>		
<b>Системно-органный класс</b>	<b>Предпочтительный термин</b>	<b>Частота</b>
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Гемолиз	Не известно
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактический шок	Не известно
Нарушения со стороны ЦНС	Транзиторная ишемическая атака, инсульт	Не известно
Нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы	Гипотензия, инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен,	Не известно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Эмболия легочной артерии, отек легких	Не известно
Лабораторные и инструментальные данные	Положительная проба Кумбса, сниженная насыщенность крови кислородом	Не известно
Травмы, отравления и осложнения процедур	Трансфузионное острое поражение легких	Не известно

Мышечные подергивания и слабость отмечались только у больных мультифокальной моторной нейропатией.

#### Педиатрическая популяция

Частота, вид и степень тяжести побочных реакций у детей такие же, как и у взрослых.

#### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к активному веществу и к любому из вспомогательных веществ
- гиперчувствительность к иммуноглобулинам человека, особенно, у пациентов с антителами к иммуноглобулинам А (IgA).

### **Лекарственные взаимодействия**

#### *Живая аттенуированная противовирусная вакцина*

Введение иммуноглобулина может оказывать негативное влияние на эффективность живых ослабленных вирусных вакцин, в частности для профилактики кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы, в течение минимум 6 недель (максимум – 3-х месяцев). Поэтому в течение 3 месяцев после введения данного препарата необходимо воздерживаться от иммунизаций живыми ослабленными вирусными вакцинами. Применительно к противокоревой вакцине данное негативное влияние может сохраняться в течение до 1 года. Поэтому у пациентов, иммунизированных вакциной для профилактики кори, необходима оценка концентрации антител.

#### *Глюкоза*

Разведение препарата Киевиг с 5% раствором глюкозы может привести к повышению уровня глюкозы в крови.

#### *Фармацевтическая несовместимость*

Данный лекарственный препарат не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами, за исключением тех, которые указаны в разделе «Особые указания».

#### *Педиатрическая популяция*

Вышеуказанные лекарственные взаимодействия применимы как к детям, так и к взрослым.

### **Особые указания**

Некоторые тяжелые нежелательные реакции могут быть связаны со скоростью инфузии. Следует строго соблюдать рекомендуемую скорость инфузии, указанную в разделе «Способ применения». Необходимо осуществлять тщательное наблюдение за пациентами на предмет развития любых симптомов в течение инфузии.

Некоторые побочные реакции могут случаться более часто:

- при высокой скорости введения
- у пациентов, впервые получающих иммуноглобулин человеческого нормальный, или, в редких случаях, при переводе с другого препарата

иммуноглобулина человеческого нормального, либо после длительного интервала с момента выполнения предыдущей инфузии.

Потенциальных осложнений зачастую можно избежать, убедившись в том, что:

- пациенты не являются гиперчувствительными к иммуноглобулину человеческого нормального, путем сначала медленного введения препарата (со скоростью 0.5 мл/кг массы тела/ч);

- проводится тщательный мониторинг всех симптомов в течение инфузии. В частности, пациенты, не получавшие ранее препараты человеческого иммуноглобулина нормального, переведенные с альтернативных препаратов иммуноглобулина, а также перенесшие предыдущую инфузию достаточно давно, должны наблюдаться при первой инфузии в течение 1 часа после ее завершения на предмет потенциальных нежелательных симптомов. Все другие пациенты должны наблюдаться в течение минимум 20 минут после введения препарата.

При развитии нежелательных реакций необходимо снизить скорость введения препарата либо прекратить инфузию. Необходимость в лечении определяется видом и тяжестью нежелательной реакции. При развитии шока необходимо начать стандартную терапию данного состояния.

У всех пациентов, получающих инфузии иммуноглобулина человеческого нормального, необходимо:

- обеспечить адекватную гидратацию перед началом инфузии иммуноглобулина человеческого нормального;
- проводить мониторинг выделения мочи;
- проводить мониторинг концентрации креатинина в сыворотке крови;
- проводить мониторинг симптомов тромбоза;
- избегать одновременного использования петлевых диуретиков.

При необходимости разведения препарата Киевиг до меньшей концентрации у больных сахарным диабетом, вопрос об использовании 5 % раствора глюкозы может быть пересмотрен.

### *Гиперчувствительность*

Истинные реакции гиперчувствительности встречаются редко. Они могут развиваться у пациентов, имеющих антитела к IgA. Использование Киевиг не показано пациентам с селективным дефицитом IgA, у которых данное патологическое изменение является изолированным.

Редко человеческий иммуноглобулин нормальный может вызвать снижение артериального давления с развитием анафилактической реакции, даже у пациентов, хорошо переносивших предыдущую терапию данным препаратом.

### *Тромбоэмболия*

Клинически доказана связь между введением иммуноглобулина человеческого нормального и тромбоэмболиями (инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения, включая инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен), которые предположительно связаны с относительным повышением вязкости крови в процессе массивного поступления иммуноглобулина в кровоток у пациентов группы риска. Следует соблюдать осторожность при назначении и введении иммуноглобулина человеческого нормального пациентам, имеющим факторы риска тромбозов (в частности атеросклероз в анамнезе, множественные факторы сердечно-сосудистой патологии, пожилой возраст, сниженный сердечный выброс, повышенное артериальное давление, сахарный диабет, патология клапана или тромбозов в анамнезе, врожденные или приобретенные тромбофилии, нарушения, сопровождающиеся гиперкоагуляцией, длительная иммобилизация, тяжелая гиповолемия, заболевания, повышающие вязкость крови).

Гиперпротеинемия, увеличение вязкости сыворотки крови и последующая относительная псевдогипонатриемия могут возникнуть у пациентов, получающих лечение иммуноглобулинами. Это следует иметь в виду, поскольку начало терапии по поводу гипонатриемии (т.е. снижения содержания свободной воды в сыворотке крови) у таких пациентов может приводить к дополнительному повышению вязкости сыворотки крови и повышению риска тромбоэмболии.

У пациентов, находящихся в группе риска развития побочных реакций тромбоэмболического характера, препараты внутривенного иммуноглобулина должны вводиться с минимальной скоростью и в минимальных эффективных дозах.

### *Острая почечная недостаточность*

У пациентов, получавших лечение внутривенными иммуноглобулинами, отмечались случаи острой почечной недостаточности, острого некроза канальцев, нефропатии проксимальных канальцев и осмотического нефроза. В большинстве случаев были определены факторы риска, в частности почечная недостаточность, сахарный диабет, гиповолемия, избыточный вес, сопутствующее применение нефротоксических лекарственных препаратов, возраст старше 65 лет, сепсис или парапротеинемия.

При нарушении функции почек следует рассмотреть вопрос об отмене иммуноглобулина человеческого нормального. Сообщения о нарушении функции почек и острой почечной недостаточности, связанные с

использованием многих лицензированных препаратов иммуноглобулина человеческого нормального, содержавших различные вспомогательные вещества, в частности сахарозу, глюкозу и мальтозу, при использовании препаратов, содержащих в качестве стабилизатора сахарозу, частота данных реакций не была пропорциональной. У пациентов группы риска развития острой почечной недостаточности может быть рассмотрено применение препаратов внутривенного иммуноглобулина, не содержащих вышеперечисленные вспомогательные вещества. Киевиг не содержит сахарозу, мальтозу и глюкозу.

У пациентов из группы риска развития острой почечной недостаточности препараты внутривенного иммуноглобулина должны вводиться с минимальной скоростью и в минимально эффективных дозах.

#### *Синдром острого посттрансфузионного повреждения легких (СОППЛ)*

Были зарегистрированы случаи развития некардиогенного отека легких (СОППЛ) у пациентов, получавших внутривенные иммуноглобулины (включая Киевиг).

#### *Синдром асептического менингита (САМ)*

Сообщалось о случаях развития САМ у пациентов, получавших лечение внутривенными иммуноглобулинами. Прекращение лечения внутривенными иммуноглобулинами приводило к ремиссии САМ в течение нескольких дней без последствий. Синдром обычно отмечается в течение от нескольких часов до 2 дней после введения иммуноглобулина. При исследовании спинномозговой жидкости часто отмечается плеоцитоз, достигающий несколько тысяч клеток на мм<sup>3</sup>, преимущественно гранулоцитов, а также повышение уровня белка, достигающее нескольких сотен мг/дл. Частота развития САМ возможна при использовании высоких доз (2 г/кг) иммуноглобулина.

#### *Гемолитическая анемия*

Препараты внутривенных иммуноглобулинов могут содержать антитела к группам крови, которые могут действовать в качестве гемолизинов и индуцировать связывание иммуноглобулинов с эритроцитами *in vivo*, вызывая прямую антиглобулиновую реакцию (положительный результат пробы Кумбса) и, в редких случаях - гемолиз. Гемолитическая анемия может развиваться на фоне терапии внутривенными иммуноглобулинами в результате усиления секвестрации эритроцитов. Необходимо наблюдение пациентов, получающих внутривенные иммуноглобулины на наличие клинических проявлений гемолиза.

#### *Влияние на результаты серологических проб*



После инфузии иммуноглобулина отмечалось транзиторное повышение содержания различных введенных пациенту антител в крови, что может приводить к ложноположительным результатам серологических исследований.

Пассивный перенос антител к антигенам эритроцитов, например, А, В, D, может оказывать влияние на результаты некоторых серологических тестов на наличие антитела к эритроцитам, в том числе на результаты антиглобулинового теста (прямой пробы Кумбса).

#### *Инфекционные агенты*

Киовиг изготавливается из плазмы крови человека. Стандартные меры по предотвращению инфекций, связанных с использованием лекарственных препаратов, производимых из крови или плазмы крови человека, включают отбор доноров, скрининг отдельных доноров и объединенных образцов крови на предмет выявления специфических маркеров инфекций, а также включения в технологический процесс эффективных мероприятий направленных на инактивацию и удаление вирусов. Несмотря на это, при применении лекарственных препаратов, изготовленных на основе крови или плазмы крови человека, риск передачи инфекционных агентов не может быть полностью исключен. Это также применимо к неизвестным или новым вирусам и другим патогенным микроорганизмам.

Принимаемые меры считаются эффективными в отношении оболочечных вирусов, таких как ВИЧ, вирусам гепатита В и С, а также к необолочечным вирусам (вирус гепатита А и парвовирус В19). В клиническом опыте не было выявлено случаев передачи вируса гепатита А и парвовируса В19 при введении препаратов иммуноглобулина. Предполагается, что содержание антител вносит важный вклад в обеспечение противовирусной безопасности.

Настоятельно рекомендуется при каждом использовании препарата Киовиг регистрировать название и номер серии препарата, вводимого каждому конкретному пациенту для установления связи между пациентом и серией препарата.

#### *Педиатрическая популяция*

Специфические риски, касающиеся любого из перечисленных выше нежелательных явлений, при использовании препарата у детей отсутствуют. Дети могут быть более восприимчивы к перегрузке жидкостью (см. раздел «Передозировка»).

*Специальные меры предосторожности по уничтожению неиспользованного лекарственного препарата*

Любое количество неиспользованного препарата или отходы его использования должны утилизироваться в соответствии с местными предписаниями.

#### *Беременность и период лактации*

Безопасность использования данного лекарственного средства в период беременности в рамках контролируемых клинических исследований не оценивалась, поэтому в период беременности и грудного кормления данный препарат должен использоваться с осторожностью. Известно, что препараты иммуноглобулина человеческого нормального проникают через плаценту (особенно, в течение третьего триместра). Клинический опыт применения иммуноглобулинов свидетельствует об отсутствии нежелательного влияния на течение беременности, развитие плода и новорожденного.

Имуноглобулины выделяются с молоком и могут способствовать защите новорожденного от патогенов, проникающих через слизистые. Клинически доказано, что иммуноглобулин не влияет на репродуктивную функцию человека.

#### *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.*

Некоторые побочные реакции могут влиять на реакцию, поэтому следует дождаться их устранения перед управлением автотранспортом и механизмами. Поэтому пациенты, у которых отмечается развитие нежелательных реакций на фоне терапии, перед тем, как начать управление автомобилем или работу с механизмами, должны подождать до их разрешения.

### **Передозировка**

Передозировка может привести к перегрузке объема и повышенной вязкости крови, в особенности у пациентов группы риска, в частности пожилого возраста, а также пациентов с патологией сердца и нарушением функции почек.

Дети в возрасте до 5 лет, могут быть особенно восприимчивы к перегрузке жидкостью. Поэтому, для детей необходим тщательный расчет дозы. Пациенты с болезнью Кавасаки составляют группу особо высокого риска, вследствие нарушения функции сердца, и скорость введения препарата должна строго контролироваться.

*Лечение* - симптоматическое. Любые побочные действия, связанные с введением препарата, следует устранять путём снижения скорости инфузии или прекращением инфузии.

**Форма выпуска и упаковка**

Раствор для инфузий 100 мг/мл по 10, 25, 50, 100 или 200 мл во флаконе. Флаконы по 25, 50, 100 или 200 мл снабжены приспособлением для подвешивания. По одному флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

**Срок хранения**

2 года

Не использовать после истечения срока годности.

**Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Не замораживать. Хранить флакон в картонной коробке для защиты от действия света.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель**

Баксалта Бельгия Мануфактуринг С.А., Лесины, Бельгия

**Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения**

Бакстер АГ, Австрия

Индустриештрассе 67, А-1221, Вена, Австрия

***Наименование, контактные данные и адрес организации на территории Республики Казахстан принимающей претензии (предложения) от потребителей по качеству лекарственных средств***

ТОО Баксалта Казахстан

050059, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, дом 17/1, «Нурлы-Тау», Блок 5Б,

оф. 16

тел (7 727) 3556330

факс (7 727) 3110646

***Наименование, контактные данные и адрес организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства***

ТОО «Адалан»

050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон 23, оф.202

тел (7 727) 2695459

[PV.CentralEurope@shire.com](mailto:PV.CentralEurope@shire.com)

