

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КОВИД-глобулин, 100 мг/мл, раствор для инфузий.

Иммуноглобулин человека против COVID-19.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ 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 $2,0 (\pm 0,3) \lg \text{ТЦД}_{50}$ (БОЕ) SARS-CoV-2.

Препарат не содержит консервантов и антибиотиков.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Особые группы пациентов

Дети

Рекомендации по дозированию лекарственного препарата лицам в возрасте от 12 до 18 лет не отличаются от рекомендаций по дозированию для взрослых, поскольку доза препарата определяется исходя из массы тела.

Почечная и печеночная недостаточность

Принимая во внимание фармакокинетику и метаболизм препарата, корректировка дозы у пациентов с печеночной и /или почечной недостаточностью не требуется.

Способ применения

Препарат КОВИД-глобулин не содержит консервантов, предназначен для однократного применения. После вскрытия содержимое флакона должно быть использовано незамедлительно!

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.

Особые указания при применении лекарственного препарата см. в разделе 4.4.

Необходимо соблюдать меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата: см. раздел 6.6

4.3. 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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат КОВИД-глобулин применяется с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе: аллергические заболевания (бронхиальная астма, атопический дерматит, рецидивирующая крапивница); 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.

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.

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 лейкоцитоз 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Фертильность

Данные по фертильности у человека, а также результаты исследований фертильности у животных отсутствуют.

Беременность

Клинических исследований препарата КОВИД-глобулин у беременных женщин не проводилось.

Доклинических исследований репродуктивной токсичности на животных не проводилось. Применение препарата КОВИД-глобулин в период беременности и в послеродовой период возможно с осторожностью и только по жизненным показаниям. Решение о применении иммуноглобулина человека против COVID-19 при беременности и в послеродовой период должно приниматься врачебной комиссией индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска.

Лактация

Применение препарата КОВИД-глобулин противопоказано в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3). Доклинические исследования применения препарата КОВИД-глобулин в период лактации у животных не проводились. Клинические исследования применения препарата во время лактации у женщин не проводились.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Некоторые нежелательные реакции, связанные с действием препарата КОВИД-глобулин, 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.

4.8. Нежелательные реакции

а. Резюме профиля безопасности

В клиническом исследовании фазы I была проведена инфузия препарата КОВИД-глобулин в дозе 4 мл/кг 24 здоровым добровольцам. У здоровых добровольцев в ходе исследования были зарегистрированы следующие нежелательные реакции: сыпь, зуд, головная боль, артериальная гипертензия, повышение скорости оседания эритроцитов, лимфоцитоз, снижение количества нейтрофилов, эозинофилия.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы II-III препарат КОВИД-глобулин в одной из трех исследуемых доз 1, 2 и 4 мл/кг, а также плацебо получили 148, 39, 38 и 148 пациентов, соответственно. У пациентов, получивших инфузию исследуемого препарата, в ходе исследования были зарегистрированы следующие нежелательные реакции: тошнота, рвота, диспепсия, повышение уровня АЛТ, АСТ, повышение ЛДГ, повышение тромбоцитов, артериальная гипертензия, анафилактоидная реакция, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).

б. Табличное резюме нежелательных реакций

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	Нечасто

	микроцитоз), тромбоцитоз	
	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
	Сонливость, тремор	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения, тахикардия	Нечасто
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипертензия покраснение (включая приливы, гиперемия), гипотензия	Часто
	Тромбоэмболические осложнения, васкулиты (включая периферические сосудистые нарушения)	Нечасто
	Синдром острого посттрансфузионного повреждения легких (СОППЛ)	Неизвестно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Затруднение дыхания (включая боль в груди, дискомфорт в области грудной клетки, боль при дыхании)	Часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, рвота, диарея, боль в эпигастрии	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гипербилирубинемия	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Крапивница, высыпания	Часто
	Поражения кожи (включая высыпания, зуд, крапивницу, макуло-папулезную сыпь, покраснение, шелушение кожи)	Часто
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

с. Описание отдельных нежелательных реакций

В связи с внутривенным способом применения препарата, нечасто возникали такие нежелательные реакции, как, головная боль, тошнота, сыпь, зуд, артериальная гипертензия, лихорадка, рвота, аллергические реакции.

Редко иммуноглобулины человека могут вызвать реакции гиперчувствительности в виде анафилактоидных реакций, в отдельных случаях, анафилактического шока, даже когда у пациента ранее не было выявлено реакций гиперчувствительности при применении препарата. Очень редко возникали тромбоэмболические осложнения, такие как инфаркт миокарда, инсульт, эмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен. Частота указанных нежелательных реакций указана на основании опыта клинического применения препаратов иммуноглобулина человека для внутривенного введения.

d. Прочие особые популяции

Дети

Собственные клинические исследования оценки безопасности применения препарата КОВИД-глобулин с участием пациентов педиатрической популяции не проводились.

Беременные женщины

Клинические исследования оценки безопасности применения препарата КОВИД-глобулин у беременных женщин не проводились.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения "польза - риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Уполномоченная организация: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
(Росздравнадзор)

Телефоны: (495) 698-45-38, (499) 578-02-30

Факс: (495) 698-15-73

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в Интернете: www.roszdravnadzor.gov.ru/peopl

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Иммуноглобулин.

Код АТХ: J06BB.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты.

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.

Клиническая эффективность и безопасность.

Проведено исследование I фазы, целью которого являлось изучение безопасности, переносимости и фармакокинетики препарата КОВИД-глобулин после однократной инфузии в дозировке 4 мл/кг, проведенной 24 здоровым добровольцам.

По результатам проведенного исследования определены фармакокинетические параметры препарата (см. раздел 5.2) и проведена оценка профиля безопасности и переносимости препарата у здоровых добровольцев. В исследовании были зарегистрированы 11 нежелательных явлений (НЯ), нежелательные явления были выявлены у 7 (29,17%) добровольцев. В исследовании не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления (СНЯ). 6 НЯ (54,55%) являлись нежелательными реакциями (НР), НР были

выявлены у 5 (20,83%) добровольцев, связь с введением препарата была установлена как «вероятная» или «возможная»: артериальная гипертензия, сыпь, зуд, головная боль, 2 случая снижения количества нейтрофилов. Не являлись НР 5 нежелательных явлений (45,45%), из них три НЯ имели связь с применением продуктов исследования, охарактеризованную как «вероятная»: повышение скорости оседания эритроцитов, лимфоцитоз и эозинофилия. Большинство нежелательных явлений (90,91%) характеризовались слабой степенью интенсивности, у 1 НЯ (9,09%) какие-либо симптомы отсутствовали. В ходе проведенного анализа данных профиль безопасности и переносимости препарата КОВИД-глобулин в дозе 4 мл/кг был оценен как благоприятный. Проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы II-III препарата КОВИД-глобулин в дополнение к стандартной терапии для лечения пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. Препарат КОВИД-глобулин в одной из трех исследуемых доз 1, 2 и 4 мл/кг, а также плацебо в дополнение к стандартной терапии получили 148, 39, 38 и 148 пациентов, соответственно. В ходе исследования Этапа 1 была проведена оценка эффективности, безопасности и фармакокинетики для трех доз препарата в сравнении с плацебо контролем, на основе чего был осуществлен выбор оптимальной дозы (1 мл/кг). В рамках Этапа 2 исследования проведена оценка эффективности и безопасности дозы 1 мл/кг в сравнении с плацебо.

Данные фармакокинетики исследования для дозы 1 мл/кг приведены в разделе 5.2.

В ходе оценки эффективности на основе данных как Этапа 2, так и объединенных данных Этапа 1 и Этапа 2 с использованием первичного критерия эффективности было установлено, что исследуемый препарат КОВИД-глобулин в дозе 1 мл/кг в дополнение к стандартной терапии у среднетяжелых пациентов статистически значимо (на 20 %) снижает риск развития осложнений заболевания COVID-19 (таких как развитие острого почечного повреждения, миокардиальной дисфункции или острой коронарной патологии, тромбоэмболических осложнений, цитокинового шторма, острого респираторного дистресс-синдрома, увеличение степени поражения легких, отрицательная динамика С-реактивного белка, увеличение показателя D-димера, ухудшение клинических симптомов, определенное по шкале Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ)) по сравнению с применением плацебо в дополнение к стандартной терапии. При анализе вторичных критериев эффективности было установлено, что исследуемый препарат КОВИД-глобулин в дозе 1 мл/кг в дополнение к стандартной терапии у среднетяжелых пациентов статистически значимо снижает время до наступления клинического улучшения, оцененного по порядковой категориальной шкале ВОЗ. В рамках Этапа 2 исследования

были отмечены статистически значимые различия по частоте элиминации вируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей для популяции ИТТ.

У пациентов, получивших инфузию исследуемого препарата в одной из трех исследуемых доз, в ходе исследования Этапов 1 и 2 были зарегистрированы следующие нежелательные реакции: тошнота, рвота, диспепсия, повышение уровня АЛТ, АСТ, повышение ЛДГ, повышение тромбоцитов, артериальная гипертензия, анафилактоидная реакция, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). За время проведения всего исследования было зарегистрировано 3 серьезных нежелательных реакции (СНР): 2 случая лёгочной эмболии (группа КОВИД-глобулин 1 мл/кг и группа Плацебо) на Этапе 2, а также анафилактоидная реакция (группа КОВИД-глобулин 1 мл/кг) на Этапе 1. В последнем случае связь СНР с препаратом была расценена как «вероятная», в первых двух случаях – как «возможная». В исследовании не было зарегистрировано серьезных непредвиденных нежелательных реакций (СННР).

За время проведения исследования двух этапов в группе КОВИД-глобулин 1 мл/кг было зарегистрировано 30 НЯ, из них 6 СНЯ; в группе плацебо было зарегистрировано 18 НЯ, из них 4 СНЯ (в том числе 1 НЯ, перешедшее в СНЯ). Между сравниваемыми группами КОВИД-глобулин 1 мл/кг и плацебо не обнаружены статистически значимые различия по степени тяжести НЯ, наличию НР, связи с исследуемым препаратом, предпринятым действиям и исходу НЯ. На основе данных как Этапа 2, так и объединенного анализа данных двух этапов установлены схожие профили безопасности КОВИД-глобулин в дозе 1 мл/кг и плацебо.

Дети

Контролируемые исследования оценки безопасности и эффективности применения препарата КОВИД-глобулин с участием пациентов педиатрической популяции не проводились. Принимая во внимание опыт клинического использования иммуноглобулинов, допускается применение препарата КОВИД-глобулин с осторожностью и только по жизненным показаниям у детей в возрасте от 12 до 18 лет. Решение о применении иммуноглобулина человека против COVID-19 у детей в возрасте от 12 до 18 лет должно приниматься врачебной комиссией индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска (см. раздел 4.2 по применению у детей).

5.2 Фармакокинетические свойства

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.

5.3 Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам исследований острой и субхронической токсичности на животных, особый вред для человека не выявлен. Исследования репродуктивной токсичности, генотоксичности не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Глицин (кислота аминокислотная)

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием данных по совместимости лекарственный препарат КОВИД-глобулин не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 4.5.

6.3. Срок годности (срок хранения)

9 месяцев.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2 - 8 °C).

Хранить в защищенном от света месте. Не замораживать.

Условия транспортирования

Транспортировать при температуре (2 - 8 °C). Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Остатки препарата и вспомогательные материалы должны быть утилизированы в соответствии с действующими правилами.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

АО «Нацимбио».

Россия, 127473, г. Москва, пер. Волконский 2-й, д. 10, тел. (495) 649-96-30,
e-mail: info@nacimbio.ru.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

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.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ (ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации).

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата **КОВИД-глобулин**, *раствор для инфузий* доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancomission.org>.