

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

НеоЦитотект

Регистрационный номер:

Торговое наименование: НеоЦитотект

Международное непатентованное или группировочное наименование:

Иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный

Лекарственная форма: раствор для инфузий

Состав

В 1 мл раствора содержится:

Действующее вещество:

белки плазмы человека 50 мг

из них иммуноглобулин G (IgG) не менее 96 %

иммуноглобулин A (IgA) не более 2 мг

содержание антител против цитомегаловируса не менее 100 Е*

* Единицы эталонного препарата Института Пауля Эрлиха, Германия

Вспомогательные вещества:

Глицин 300 мкмоль, вода для инъекций до 1 мл

Распределение подклассов иммуноглобулина G (IgG)

IgG1 около 65%

IgG2 около 30%

IgG3 около 3%

IgG4 около 2%

Описание

Бесцветная или светло-желтая, прозрачная слабо опалесцирующая жидкость

Фармакотерапевтическая группа

Иммуноглобулин

Код АТХ: J06BB09

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

НеоЦитотект является препаратом иммуноглобулина, который изготовлен из плазмы доноров с высоким титром антител против цитомегаловируса (ЦМВ). НеоЦитотект имеет установленный и высокий титр антител против ЦМВ с высокой авидностью. НеоЦитотект также содержит IgG антитела против других патогенов, представленных у большого количества здоровых людей, являвшихся донорами для формирования пулов плазмы, из которых был получен лекарственный препарат. Распределение подклассов иммуноглобулина G (IgG) в препарате НеоЦитотект соответствует распределению в плазме здоровых доноров.

Механизм действия

НеоЦитотект представляет собой ЦМВ-специфический препарат поликлонального иммуноглобулина, который связывается с поверхностными антигенами ЦМВ, тем самым препятствуя проникновению ЦМВ в клетки-хозяева и презентирова частицы ЦМВ для осуществления фагоцитоза. Антитела препарата НеоЦитотект также модулируют иммунные клетки (дендритные клетки, моноциты, В- и Т-клетки) и взаимодействуют с ними, создавая положительный иммунологический баланс в дополнение к виростатическому ингибированию репликации ЦМВ.

Фармакодинамические эффекты

Основным механизмом действия препарата НеоЦитотект является связывание циркулирующего вируса. Эти ЦМВ-специфические антитела блокируют инфицирование различными типами клеток, включая все генотипы ЦМВ, и штаммами вирусов, которые устойчивы к виростатикам. Кроме того, НеоЦитотект может активировать ЦМВ-реактивные иммунные клетки для формирования длительных ЦМВ-специфических иммунных ответов. Он также обладает дополнительными иммуномодулирующими свойствами, не зависящими от ЦМВ, которые связаны со снижением степени отторжения органа.

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническая эффективность иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного была изучена в различных условиях, в том числе у пациентов, которым были трансплантированы солидные органы и стволовые клетки. При трансплантации почки иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный снижал частоту ЦМВ инфекции с 41,7% (контрольная группа) до 21,1% (группа НеоЦитотекта). Другие примеры включают трансплантацию легких, где частота ЦМВ болезни была снижена с 43,3% (контрольная группа) до 13,2% (группа НеоЦитотекта), и трансплантацию костного мозга, где частота интерстициального пневмонита была снижена с 26,1% до 3,8%.

Трансплантация почки

В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании изучалась эффективность гипериммуноглобулиновой профилактики ЦМВ инфекции у пациентов после трансплантации почки. В исследование были включены 74 пациента, которым впервые была трансплантирована трупная почка. Средний период наблюдения составил 45 месяцев. Пациенты получали иммуносупрессивную терапию по схеме, состоящей из метилпреднизолона и циклоспорина А. В группе лечения 38 пациентов получали дозу препарата НеоЦитотект 2 мл/кг внутривенно непосредственно перед трансплантацией, а затем на 1, 2, 4, 18, 32, 46, 60, 74 и 88 дни после трансплантации. Контрольная группа состояла из 36 пациентов, которые не получали НеоЦитотект. В группе лечения всего 8/38 пациентов (21,1%) имели ЦМВ инфекцию, и 5/38 пациентов (13,2%) имели ЦМВ болезнь, тогда как в контрольной группе всего 15/36 пациентов (41,7%) имели ЦМВ инфекцию и 6/36 пациенты (16,7%) имели ЦМВ болезнь.

Дети

В ретроспективном исследовании изучалась эффективность и безопасность профилактики комбинацией ацикловира и НеоЦитотекта и ранней терапии ганцикловиром у пациентов детского возраста с высоким риском ЦМВ инфекции при трансплантации почки (79 пациентов со средним возрастом $14,1 \pm 4,9$ лет, диапазон 2,5–20). Минимальный период наблюдения составил 12 месяцев. Иммуносупрессивная терапия включала циклоспорин А и стероиды с добавлением азатиоприна у 4 пациентов, которым была трансплантирована почка от живого донора. При эпизодах острого отторжения применяли внутривенную пульс-терапию метилпреднизолоном. 39 R- пациентов получали 150 мг/кг НеоЦитотекта в первый день после операции, 100 мг/кг на 15 и 30 дни и 50 мг/кг на 45, 60 и 120 дни после трансплантации и ацикловир перорально. 40 R+ пациентов получали только ацикловир перорально в той же дозе, что и R- пациенты. При наличии ЦМВ инфекции внутривенно вводили ганцикловир в дозе 10 мг/кг массы тела в течение, по меньшей мере, 2 недель или до получения отрицательных результатов по антигенемии. В R- группе, получавшей лечение препаратом НеоЦитотект, из 33 ЦМВ-серонегативных реципиентов (R-), которые получили трансплантат от ЦМВ-серопозитивного донора (D+), 18 (54,5 %) перенесли ЦМВ инфекцию, и у 6 ЦМВ-серонегативных реципиентов (R-), которые получили трансплантат от ЦМВ-негативного донора, инфекция не наблюдалась. В R+ группе, получавшей только ацикловир, из 28 ЦМВ R+ реципиентов, которые получили трансплантат от ЦМВ D+ донора, 11 (39,3 %) перенесли ЦМВ инфекцию, и из 12 R+ реципиентов, которые получили трансплантат от ЦМВ D- донора, 1 реципиент перенес ЦМВ инфекцию (8,3%).

Трансплантация сердца

В открытом сравнительном ретроспективном исследовании изучалась профилактика

комбинацией НеоЦитотекта и ганцикловира в сравнении с НеоЦитотектом в монорежиме у 207 взрослых реципиентов трансплантата сердца высокого риска (средний возраст 52,2 года), которым был пересажен аллотрансплантат от серопозитивных доноров (D+/R-). Все пациенты получали поликлональный кроличий антиtimoцитарный иммуноглобулин в качестве индукционной терапии. Циклоспорин А, азатиоприн и преднизон использовались в качестве поддерживающей иммуносупрессивной терапии. При эпизодах острого отторжения аллотрансплантата применяли ежедневное болюсное введение преднизона в течение 3 дней подряд. В группе А 96 пациентов получали НеоЦитотект в монорежиме, а в группе В 111 пациентов получали НеоЦитотект с ганцикловиром. 100 мг/кг НеоЦитотекта вводили внутривенно перед трансплантацией и на 1, 7, 14, 21 и 28 дни после операции. Пациенты с ЦМВ болезнью получали ганцикловир в течение 21 дня в сочетании с сокращением иммуносупрессивной терапии. Дополнительно вводили НеоЦитотект с недельными интервалами. В группе А 53,1% имели ЦМВ инфекцию, и 32,3% (31/96 пациентов) имели ЦМВ болезнь. В группе В 65,8% имели ЦМВ инфекцию, и 11,7% (13/111 пациентов) имели ЦМВ болезнь. Четыре случая смерти, связанные с ЦМВ, были зафиксированы в группе А; 3 пациента умерли от тяжелого ЦМВ сепсиса, и 1 пациент умер от ЦМВ энцефалита. Случаев смерти, связанных с ЦМВ, в группе В зафиксировано не было, что отражает статистически значимое преимущество профилактики комбинацией НеоЦитотекта и ганцикловира по сравнению с НеоЦитотектом в монорежиме ($p = 0,0326$). В открытом одноцентровом исследовании изучалась пассивная иммунизация против ЦМВ у взрослых реципиентов аллотрансплантата (146 пациентов, перенесших трансплантацию сердца в период с 1984 по 1991 год с медианным возрастом 47 лет). Период наблюдения составил от 13 до 73 месяцев (медиана 43 месяца). Поддерживающая иммуносупрессия состояла из циклоспорина А и преднизона. У 11 пациентов к этой схеме был добавлен азатиоприн вследствие периодически повторяющегося отторжения в течение первого года. В группе лечения 65 ЦМВ (R-) пациентов получали 150 мг/кг НеоЦитотекта во время операции и 100 мг/кг НеоЦитотекта на 2, 7, 14, 28, 42, 56 и 72 дни после трансплантации, тогда как контрольная группа состояла из 81 ЦМВ (R+) пациента, которые не получали профилактики ЦМВ. В группе лечения 21/65 (R-) пациентов (32,3%) имели ЦМВ инфекцию, и 11/65 (R-) пациентов (16,9%) имели ЦМВ болезнь. В контрольной группе 40/81 (R+) пациентов (49,4%) имели ЦМВ инфекцию, и 10/81 (R+) пациентов (12,3%) имели ЦМВ болезнь.

Трансплантация легких

В ретроспективном одноцентровом исследовании изучалось применение иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного для профилактики и лечения ЦМВ инфекции (было

проанализировано 156 взрослых пациентов, перенесших трансплантацию легких между 2007 и 2011 годами со средним возрастом 52 года (диапазон 17-67 лет)). Медианная продолжительность наблюдения составила 19,2 месяца. Все пациенты получали индукцию базиликсимабом и тройную иммуносупрессию (такролимус, микофенолат мофетил, метилпреднизолон, затем преднизолон). Внутривенное применение ганцикловира было начато у всех пациентов группы риска (D+/R- или R+) в течение первой недели после трансплантации. В группе лечения 23 D+/R- пациента получали 2 мл/кг НеоЦитотекта на 1, 4, 8, 15 и 30 дни после трансплантации, затем ежемесячно в течение следующего года и валганцикловир в течение 6 месяцев. В контрольной группе 133 R+ пациента получали валганцикловир в течение 3 месяцев. В группе лечения 14/23 (D+/R-) пациентов (61%) имели ЦМВ инфекцию, и 4/23 (D+/R-) пациентов (17,4%) имели ЦМВ болезнь, тогда как в контрольной группе 46/133 (R+) пациентов (35%) имели ЦМВ инфекцию и 6/133 (R+) пациентов (4%) имели ЦМВ болезнь. Смертность составила 4/23 (D+/R-) пациентов (17,4%) в группе лечения и 40/133 (R+) пациентов (30%) в контрольной группе.

В сравнительном ретроспективном исследовании изучалась комбинированная профилактика ЦМВ после трансплантации легких у 68 взрослых пациентов с пересаженными легкими (средний возраст 55,8 года в группе лечения и 49,2 года в контрольной группе) с аллотрансплантатом ЦМВ-серопозитивного донора. Медианный период наблюдения составил 16,5 месяцев в контрольной группе (от 5,3 до 69,5 месяцев) и 23,8 месяца в основной группе (от 11,9 до 35 месяцев). В контрольной группе 30 пациентов (перенесших трансплантацию с 1994 по 2000 год) получали только ганцикловир в течение первых 3 месяцев после операции, в группе лечения 38 пациентов (перенесших трансплантацию с 2000 по 2004 год) получали дополнительное лечение - 1 мл/кг препарата НеоЦитотекта в количестве 7 доз в течение первого месяца после трансплантации.

Таблица 1: результаты исследования

	Группа лечения (ганцикловир + НеоЦитотект) (N = 38)	Контрольная группа (только ганцикловир) (N = 30)
Выживаемость в течение 1 года	81,6%	63,3%
Выживаемость в течение 3 лет	71,5%	40%
Отсутствие реактивации ЦМВ или первичной	71,5%	51,1%

инфекции в течение 1 года		
Отсутствие реактивации ЦМВ или первичной инфекции в течение 3 лет	66,4%	30%
Развитие ЦМВ болезни в течение периода наблюдения	13,2%	43,3%
Развитие ЦМВ пневмонита	13,2%	33,3%
Возникновение ЦМВ-ассоциированного синдрома	0%	10%
Отсутствие синдрома облитерирующего бронхолита в течение 1 года	91,0%	69,7%
Отсутствие синдрома облитерирующего бронхолита в течение 3 лет	82%	54,3%
Смерть, связанная с ЦМВ	0%	16,7%

Трансплантация костного мозга (ТКМ)

В рандомизированном сравнительном исследовании было изучено применение внутривенного гипериммуноглобулина для профилактики ЦМВ инфекции у 49 взрослых пациентов с лейкемией, которым была проведена аллогенная ТКМ от HLA-совместимых сибсов (средний возраст 22 года (группа НеоЦитотекта) и 22,5 года (контрольная группа)). Продолжительность наблюдения составила 110 дней. Все пациенты были подвергнуты кондиционированию циклофосфамидом и тотальному облучению тела. В группе лечения 26 пациентов получали 1 мл/кг НеоЦитотекта, в контрольной группе 23 пациента получали 2 мл/кг нормального иммуноглобулина на 7-й день и на 13, 33, 73 и 93-й дни после ТКМ. В течение первых 110 дней после ТКМ у 1/26 пациентов (4%) развился интерстициальный пневмонит, связанный с ЦМВ, в группе лечения и в контрольной группе у 6/23 пациентов (26%). У двух пациентов в группе, получавшей НеоЦитотект, развился интерстициальный пневмонит, связанный с ЦМВ, после прекращения лечения (дни 143 и 153).

Открытое, несравнительное исследование выявило снижение частоты ЦМВ инфекции путем профилактики с применением гипериммуноглобулина против ЦМВ и перорального

ацикловира у 93 взрослых реципиентов, перенесших ТКМ (медианный возраст 22 года, диапазон от 1 до 49 лет). Острая реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) отмечалась у 43 (48,3%) (степень <II), 18 (20,2%) (степень II) и 28 (34,3%) (степень III-IV) пациентов. Тотальное облучение тела применяли в режиме фракционирования в дни от - 3 до -1. 100 мг/кг НеоЦитотекта применяли дважды до ТКМ и затем каждую третью неделю до 100 дня после ТКМ. У 11/93 пациентов (11,8%) были обнаружены признаки ЦМВ инфекции, из них у 6 пациентов развилась ЦМВ инфекция в то время, когда они получали профилактику гипериммуноглобулином против ЦМВ, и у 5 пациентов отмечена реактивация вируса после прекращения применения НеоЦитотекта. Среди пациентов с тяжелой РТПХ у 10/38 пациентов (26,2%) развилась ЦМВ инфекция, в сравнении с только 1/55 пациентов (1,8%), у которых была легкая РТПХ.

Результаты мета-анализов

Мета-анализы литературных данных клинической эффективности были проведены, чтобы проанализировать все опубликованные данные по применению препарата НеоЦитотект по одобренному показанию для профилактики, независимо от дизайна исследования. В качестве основного критерия оценки была определена частота ЦМВ инфекции. Один мета-анализ охватывает все исследования независимо от типа трансплантации, а другой - только трансплантации солидных органов (трансплантация костного мозга/лейкоз не включены), результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2: результаты мета-анализов

	НеоЦитотект n/N % 95% ДИ по методу Клоппера-Пирсона	Контрольная группа n/N % 95% ДИ по методу Клоппера-Пирсона
Мета-анализ (все показания)	422/1137 37,1% 34,3% - 40,0%	286/637 44,9% 41,0% - 48,9%
	Двусторонний критерий хи-квадрат: р-значение = 0,001	
	НеоЦитотект n/N % 95% ДИ по методу Клоппера-Пирсона	Контрольная группа n/N % 95% ДИ по методу Клоппера-Пирсона

Мета-анализ	390/969	283/603
(трансплантация почек,	40,2%	46,9%
сердца и легких)	37,1% - 43,4%	42,9% - 51,0%
	Двусторонний критерий хи-квадрат: р-значение = 0,009	

В обоих анализах значительное снижение частоты ЦМВ инфекции наблюдалось у пациентов, получавших НеоЦитотект. При включение всех показаний, частота ЦМВ инфекции была снижена с 44,9% пациентов в контрольной группе до 37,1% пациентов в группе НеоЦитотекта ($p = 0,001$). Если рассматривать только трансплантацию почек, сердца и легких, произошло снижение с 46,9% до 40,2% от всех пациентов ($p = 0,009$).

Фармакокинетика

НеоЦитотект является препаратом немедленно и полностью биодоступным в кровотоке реципиента после внутривенного введения. Распределение между плазмой и внесосудистой жидкостью происходит достаточно быстро; через 3-5 дней достигается равновесие между внутрисосудистым и внесосудистым пространством. Период полувыведения НеоЦитотекта составляет 25 дней. Это значение периода полувыведения может варьироваться от пациента к пациенту и зависит также от клинического состояния.

IgG и комплексы IgG утилизируются клетками ретикулоэндотелиальной системы.

Данные доклинической безопасности

Иммуноглобулины являются нормальными составляющими человеческого организма.

Испытания токсичности при многократном введении и исследования эмбриофетальной токсичности не целесообразны из-за индукции и интерференции антител.

Поскольку опыт клинического применения не дает никаких указаний на канцерогенное и мутагенное действие иммуноглобулинов, экспериментальные исследования, в частности на гетерологичных видах, не считаются необходимыми.

Показания к применению

Профилактика цитомегаловирусной инфекции у пациентов с подавленной медикаментами иммунной системой, в частности после трансплантации органов. Предотвращение манифестации заболевания после инфицирования ЦМВ.

Терапия цитомегаловирусной инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом, например, недоношенных детей, новорожденных, а также у пациентов с подавленным медикаментами иммунитетом или иммунодефицитом, вызванным другими причинами (например, СПИДом).

Возрастные ограничения отсутствуют.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу (иммуноглобулин человека

антицитомегаловирусный) или к любому из вспомогательных веществ.

Пациенты с селективным дефицитом IgA, вырабатывающие антитела к IgA, так как введение препарата, содержащего IgA, может привести к анафилаксии.

С осторожностью

Зачастую возможных осложнений можно избежать, удостоверившись, что пациенты:

- не проявляют чувствительность к иммуноглобулину человека при предварительном медленном введении препарата (0,08 мл/кг массы тела/час);
- во время всего периода инфузии тщательно мониторируются на предмет возникновения любых симптомов. В частности, следует наблюдать в стационарном лечебном учреждении в течение первой инфузии и 1 час после ее окончания пациентов, никогда ранее не получавших терапию препаратами иммуноглобулина человека, переведенных с лечения другим препаратом иммуноглобулина человека для внутривенного введения, или при длительном интервале с момента предыдущей инфузии, с целью выявления возможного появления симптомов побочного действия. Все остальные пациенты должны находиться под наблюдением, по крайней мере, в течение 20 минут после окончания введения препарата.

Для всех пациентов внутривенное введение иммуноглобулина человека требует:

- достаточного потребления жидкости до начала инфузии иммуноглобулина человека для внутривенного введения;
- контроля объема выделяемой мочи;
- контроля содержания креатинина в сыворотке крови;
- исключения одновременного приема петлевых диуретиков (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В случае появления нежелательной реакции необходимо либо уменьшить скорость введения, либо прекратить введение препарата. Требуемое лечение зависит от характера и степени тяжести нежелательной реакции.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Отсутствие риска применения данного препарата во время беременности не исследовалось в контролируемых клинических исследованиях, поэтому в период беременности и грудного вскармливания его следует использовать с осторожностью.

Беременность

Была показана способность препаратов иммуноглобулина человека для внутривенного введения проникать через плаценту, возрастающая в течение третьего триместра беременности. Опыт медицинского применения иммуноглобулинов не позволяет ожидать никакого вредного влияния на течение беременности, а также на плод и новорожденного.

Период грудного вскармливания

Иммуноглобулины выделяются в материнское молоко. Никаких отрицательных эффектов на новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не предполагается.

Фертильность

Опыт клинического применения иммуноглобулинов показывает, что никаких неблагоприятных эффектов на фертильность не должно ожидать.

Способ применения и дозы

При применении препарата НеоЦитотект рекомендуются следующие дозы:

- Профилактика цитомегаловирусной инфекции у пациентов с подавленным иммунитетом.

Препарат вводят в разовой дозе 1 мл на кг массы тела. У ЦМВ-сероотрицательных пациентов при трансплантации органов введение следует начинать в день трансплантации, а при пересадке костного мозга — в день, предшествующий трансплантации. У ЦМВ-сероположительных пациентов профилактику надо начинать за 10 дней до трансплантации. Во всех перечисленных группах, пациенты должны получить не менее 6 одноразовых доз с интервалом в 2-3 недели.

- Терапия цитомегаловирусной инфекции.

Разовая доза 1 мл на кг массы тела каждые 48 часов до исчезновения клинических симптомов.

Нарушение функции печени

Отсутствуют данные, указывающие на необходимость корректировки дозы.

Нарушение функции почек

Коррекция дозы не требуется, кроме случаев, когда это клинически обосновано (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется, кроме случаев, когда это клинически обосновано (см. раздел «Особые указания»).

Способ введения:

Перед введением НеоЦитотект нужно визуально проверить. Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцировать. Непрозрачный или содержащий осадок раствор применять запрещается.

Перед введением препарат надо довести до комнатной температуры или температуры тела. НеоЦитотект предназначен для внутривенной инфузии.

НеоЦитотект следует вводить инфузионно внутривенно с начальной скоростью 0,08 мл/кг

массы тела/час в течение 10 минут. В случае возникновения нежелательных реакций должна быть снижена скорость введения препарата или инфузия должна быть прекращена (см. раздел «Особые указания»). При хорошей переносимости препарата скорость введения можно постепенно увеличить максимум до 0,8 мл/кг массы тела/час и сохранять ее до конца введения.

Препарат не подлежит предварительному разведению.

НеоЦиотект нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

Открытый флакон следует сразу же использовать. Неиспользованный или лишний препарат необходимо утилизировать из-за риска бактериального загрязнения.

Введение иммуноглобулина регистрируют в установленных учетных формах с указанием номера серии, даты выпуска, срока годности, предприятия-изготовителя, даты введения, дозы, реакции на введение.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, вызываемые иммуноглобулином человека нормальным (по убыванию частоты) включают (см. также раздел «Особые указания»):

- озноб, головную боль, головокружение, лихорадку, рвоту, аллергические реакции, тошноту, артралгию, пониженное артериальное давление, и умеренную боль в нижней части спины
- обратимые гемолитические реакции; особенно у пациентов с группами крови А, В и АВ и (редко) гемолитическую анемию, требующую переливания крови
- (редко) внезапное падение артериального давления и, в единичных случаях, анафилактический шок, даже если у пациента при предыдущем введении отсутствовали проявления гиперчувствительности
- (редко) транзиторные кожные реакции (включая кожную красную волчанку - частота неизвестна)
- (очень редко) тромбоэмболические реакции, такие как инфаркт миокарда, инсульт, эмболия легких и тромбозы глубоких вен
- случаи обратимого асептического менингита
- случаи повышения содержания креатинина в сыворотке крови и/или возникновения острой почечной недостаточности
- случаи связанного с трансфузией острого повреждения легких (TRALI-синдром)

Информацию о безопасности в отношении передающихся инфекционных агентов см. в разделе «Особые указания».

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлена таблица в соответствии с системно-органной классификацией и уровнем структурной иерархии предпочтительного термина MedDRA.

Частота встречаемости оценивалась в соответствии со следующими условными обозначениями: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$); редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); не известна (не может быть оценена на основании доступных данных). В группе каждой частоты нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Нежелательные реакции на основании клинических исследований:

В программе клинических испытаний (3 клинических испытания, однократное введение препарата), проводимых с препаратами иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного компании «Биотест», с участием в общей сложности 33 пациентов, не было выявлено нежелательных лекарственных реакций, связанных с применением препаратов иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного компании «Биотест».

Нежелательные реакции на основании пострегистрационного опыта применения (частота не известна – не может быть оценена на основании доступных данных):

Системно-органный класс по медицинскому словарю для нормативно-правовой деятельности (MedDRA)	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Гемолитическая анемия
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактический шок, анафилактическая реакция, анафилактоидная реакция, гиперчувствительность
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь, эритема, медикаментозный дерматит, зуд
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгия

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Острая почечная недостаточность
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Озноб, пирексия, общая слабость
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение содержания креатинина в крови

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата. Это позволяет обеспечить непрерывный мониторинг соотношения "польза - риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения.

Передозировка

Передозировка может приводить к гиперволемии и повышению вязкости крови, в особенности у пациентов группы риска, в частности, у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с сердечной недостаточностью или нарушением функции почек (см. раздел «Особые указания»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Живые аттенуированные вирусные вакцины

Введение иммуноглобулинов может отрицательно влиять в период не менее 6 недель и до 3 месяцев на эффективность живых аттенуированных вакцин против вирусных заболеваний, таких как корь, краснуха, эпидемический паротит и ветряная оспа.

Вакцинацию такими лекарственными препаратами следует проводить не ранее, чем по прошествии 3 месяцев после введения НеоЦитотекта. В случае вакцинации против кори этот интервал может быть увеличен до 1 года. В связи с этим пациентов, получающих лечение НеоЦитотектом, которым нужно провести вакцинацию против кори, необходимо вначале обследовать на наличие специфических антител к вирусу кори.

Петлевые диуретики

Исключение одновременного применения петлевых диуретиков.

Дети

Предполагается, что то же взаимодействие, что отмечено для взрослых, может также наблюдаться у пациентов детского возраста.

Особые указания

Прослеживаемость

Чтобы улучшить прослеживаемость биологических лекарственных препаратов, следует четко фиксировать наименование и номер серии вводимого препарата.

Инфузионные реакции

Определенные нежелательные реакции (например, головная боль, приливы, озноб, миалгия, свистящее дыхание, тахикардия, боль в нижней части спины, тошнота и гипотензия) могут зависеть от скорости инфузии. Необходимо строго соблюдать рекомендуемую в разделе «Способ применения и дозы» скорость введения. Необходимо проводить тщательный мониторинг и внимательное наблюдение пациентов на предмет возникновения любых симптомов на протяжении периода инфузии.

Нежелательные реакции могут возникать более часто:

- у пациентов, получающих иммуноглобулин человека впервые, или, в редких случаях, при переходе на другой препарат иммуноглобулина человека, или при длительном интервале с момента предыдущей инфузии;
- у пациентов с нелеченной инфекцией или сопутствующим хроническим воспалением.

Гиперчувствительность

Реакции гиперчувствительности встречаются редко.

Анафилаксия может развиваться у пациентов:

- у которых не определяется IgA с антителами к IgA;
- перенесших лечение иммуноглобулином человека ранее.

В случае развития шока следует проводить стандартное лечение шока.

Тромбоэмболические осложнения

Существуют клинические данные о возможной взаимосвязи между введением иммуноглобулина человека для внутривенного введения и явлениями тромбоэмболии, такими как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (включая инсульт), эмболия лёгких и тромбозы глубоких вен, которые, как предполагается, связаны с относительным увеличением вязкости крови вследствие поступления высокой дозы иммуноглобулина у пациентов группы риска.

Следует соблюдать осторожность при назначении и проведении инфузии иммуноглобулина человека для внутривенного введения пациентам с ожирением и пациентам с ранее установленными факторами риска развития тромбоэмболических осложнений (такими как, пожилой возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет и болезни сосудов или явления тромбозов в анамнезе, приобретенные или наследственные тромбофильные нарушения у пациентов, долгое нахождение пациентов в неподвижном состоянии, тяжелая гиповолемия у пациентов, заболевания, при которых повышается вязкость крови, у пациентов).

У пациентов с риском развития тромбоэмболических нежелательных реакций препараты иммуноглобулина человека для внутривенного введения следует вводить с минимальной скоростью инфузии и использовать в минимально возможной дозе.

Острая почечная недостаточность

Сообщались случаи развития острой почечной недостаточности у пациентов, получавших терапию иммуноглобулином человека для внутривенного введения. В большинстве случаев были установлены факторы риска, такие как ранее установленная почечная недостаточность, сахарный диабет, гиповолемия, избыточная масса тела, сопутствующее лечение лекарственными препаратами, оказывающими нефротоксическое действие, или возраст старше 65 лет.

Перед инфузией иммуноглобулина человека для внутривенного введения следует провести оценку функции почек, особенно у пациентов с потенциальным повышенным риском развития острой почечной недостаточности, а также повторно с определенными интервалами. У пациентов с риском развития острой почечной недостаточности препараты иммуноглобулина человека для внутривенного введения следует вводить с минимальной скоростью инфузии и использовать в минимально возможной дозе.

В случае нарушения функции почек следует рассмотреть необходимость отмены терапии иммуноглобулином человека для внутривенного введения.

Среди сообщений о случаях развития нарушения функции почек и острой почечной недостаточности, развивающихся на фоне приема многих зарегистрированных препаратов иммуноглобулина человека для внутривенного введения, содержащих в своем составе различные вспомогательные вещества, такие как, сахароза, глюкоза и мальтоза, доля препаратов, содержащих в качестве стабилизатора сахарозу, была непропорционально высока. У пациентов, находящихся в группе риска, может быть рассмотрено применение препаратов иммуноглобулина человека для внутривенного введения, которые не содержат сахарозу. НеоЦитотект не содержит в своем составе сахарозу, глюкозу и мальтозу.

Синдром асептического менингита (САМ)

При лечении иммуноглобулином человека для внутривенного введения были зарегистрированы случаи развития САМ. Синдром обычно развивается в течение периода от нескольких часов до двух дней после терапии иммуноглобулином человека для внутривенного введения. При проведении исследования спинномозговой жидкости (СМЖ) часто наблюдается плеоцитоз до нескольких тысяч клеток на мм³, преимущественно, 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).

Пациенты с такими признаками и симптомами должны пройти полное неврологическое обследование, включая исследования СМЖ, чтобы исключить другие причины менингита. Прекращение терапии иммуноглобулином человека нормальным для внутривенного введения приводило к ремиссии САМ в течение нескольких дней без каких-либо последствий.

Гемолитическая анемия

Препараты иммуноглобулина человека для внутривенного введения могут содержать антитела против антигенов групп крови, которые могут действовать как гемолизины и вызывать склеивание эритроцитов под действием иммуноглобулина *in vivo*, что может являться причиной положительного прямого антиглобулинового теста (проба Кумбса) и, редко, гемолиза. Гемолитическая анемия может развиваться после терапии иммуноглобулином человека для внутривенного введения в связи с повышенной секвестрацией эритроцитов. Необходимо проводить мониторинг клинических признаков и симптомов гемолиза у пациентов, получающих терапию иммуноглобулином человека для внутривенного введения (см. раздел «Побочное действие»).

Нейтропения/лейкопения

Сообщалось о транзиторном снижении числа нейтрофилов и/или эпизодах нейтропении, иногда тяжелой, после лечения иммуноглобулином человека для внутривенного введения. Данное явление обычно развивается в течение нескольких часов или дней после введения иммуноглобулина человека для внутривенного введения и исчезает самопроизвольно в течение 7-14 дней.

Связанное с трансфузией острое повреждение легких (TRALI-синдром)

Зарегистрировано некоторое количество сообщений о случаях острого некардиогенного отека легких (связанное с трансфузией острое повреждение легких (TRALI-синдром)) у пациентов, получавших лечение иммуноглобулином человека для внутривенного введения. TRALI-синдром характеризуется тяжелой гипоксией, одышкой, тахипноэ, цианозом, лихорадкой и гипотензией. Симптомы TRALI-синдрома обычно развиваются во время или в течение 6 часов после трансфузии, часто в течение 1-2 часов. Поэтому пациенты, получающие терапию иммуноглобулином человека для внутривенного введения, должны контролироваться на предмет легочных нежелательных реакций и инфузия иммуноглобулина человека для внутривенного введения должна быть немедленно остановлена в случае появления таких реакций. TRALI-синдром — это

потенциально угрожающее жизни состояние, требующее немедленной госпитализации в отделение интенсивной терапии.

Влияние на результаты серологических исследований

После введения иммуноглобулина временное повышение титра различных пассивно введенных антител может привести к получению ложноположительных результатов анализа при серологическом исследовании.

Пассивный перенос антител к антигенам эритроцитов, например, А, В, D, может искажать результаты некоторых серологических тестов на антитела к эритроцитам (ПАГТ (прямая проба Кумбса)).

Передающиеся инфекционные агенты

Стандартные меры по предотвращению передачи инфекций вследствие применения лекарственных препаратов, изготовленных из крови или плазмы человека, включают отбор доноров, тестирование индивидуальных единиц крови или плазмы и пулов плазмы на наличие характерных маркеров инфекций и введение эффективных стадий производства для инактивации/удаления вирусов. Несмотря на это, при применении лекарственных препаратов, изготовленных из крови или плазмы человека, нельзя полностью исключить вероятность передачи инфекционных агентов. Это положение применимо в том числе в отношении неизвестных или недавно открытых вирусов и других патогенов. Чтобы снизить риск передачи возбудителей болезней, по строгим критериям проводится отбор доноров, тестируется и отбирается донорская плазма и контролируется пул плазмы.

В производственный процесс включены стадии для удаления и/или инактивации возбудителей.

Предпринимаемые меры считаются эффективными для вирусов с оболочкой, таких как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гепатита В (HBV) и вирус гепатита С (HCV), и для безоболочечного вируса гепатита А (HAV). Предпринимаемые меры могут быть малоэффективны для вирусов без оболочки, таких как парвовирус В19.

Существует обнадеживающий клинический опыт относительно отсутствия передачи вируса гепатита А или парвовируса В19 с иммуноглобулинами, и также предполагается, что содержание антител вносит важный вклад в вирусную безопасность.

Дети

Те же особые указания и меры предосторожности при применении, что отмечены для взрослых, следует учитывать у пациентов детского возраста.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

НеоЦитотект может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Для пациентов, у которых наблюдаются

нежелательные реакции во время лечения, управление транспортными средствами или механизмами возможно только после исчезновения симптомов нежелательных реакций.

Форма выпуска

Раствор для инфузий, 100 Е/мл.

По 10 мл препарата во флаконах из бесцветного натрий-калиевого силикатного стекла, укупоренных пробками из бромбутиловой резины с алюминиевыми колпачками, снабженными крышками из полипропилена («флип-офф») для предохранения центральной части.

По 50 мл препарата во флаконах из бесцветного натрий-калиевого силикатного стекла, укупоренных пробками из бромбутиловой резины с алюминиевыми колпачками.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Картонная пачка заклеена сверху и снизу самоклеящейся пленкой (контроль первого вскрытия).

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте, не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

Транспортирование

При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать!

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Биотест Фарма ГмбХ

Ландштайнерштрассе 5,

Д-63303 Драйайх

Германия

Biotest Pharma GmbH

Landsteinerstrasse 5,

D-63303 Dreieich

Germany

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителя

Владелец регистрационного удостоверения:

Биотест Фарма ГмбХ, Германия

Организация, принимающая претензии потребителя:

Представительство Биотест Фарма ГмбХ в России

119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 5,

тел.: (495) 723-72-52,

факс: (495) 723-72-52

Представитель компании



Румер Л.Н.

