МИНЗДРАВ РОССИИ
П N015587/01- 190821
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гемоктин

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Гемоктин

Международное непатентованное или группировочное наименование: Фактор свертывания крови VIII

Лекарственная форма:

лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав

В 1 флаконе с лиофилизатом содержится:

	Гемоктин 250 МЕ	**Гемоктин 500 МЕ**	**Гемоктин 1000 МЕ**
Действующее вещество: Фактор свертывания крови VIII человека	250 МЕ	500 МЕ	1000 МЕ
Вспомогательные вещества: Натрия цитрат, кальция хлорид, натрия хлорид, глицин			

В 1 флаконе с растворителем содержится:

Вода для инъекций	5 мл	10 мл	10 мл

В 1 мл восстановленного раствора содержится:

	Гемоктин 250 МЕ	**Гемоктин 500 МЕ**	**Гемоктин 1000 МЕ**
Действующее вещество: Фактор свертывания крови VIII человека	50 МЕ	50 МЕ	100 МЕ
Вспомогательные вещества: Натрия цитрат, кальция хлорид, натрия хлорид, глицин, вода для инъекций			

Описание

Лиофилизат - порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Растворитель (вода для инъекций) - прозрачная бесцветная жидкость.

Растворенный препарат - бесцветный или светло-желтый, прозрачный или слабо опалесцирующий раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Гемостатическое средство

Код АТХ: B02BD02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Комплекс фактор VIII/фактор фон Виллебранда состоит из двух молекул (фактора VIII и фактора фон Виллебранда), выполняющих разные физиологические функции. После введения пациентам с гемофилией фактор VIII связывается с фактором фон Виллебранда в сосудистом русле.

Активированный фактор VIII действует как ко-фактор для активированного фактора IX, ускоряя превращение фактора X в активированный фактор X (фактор Xa).

Активированный фактор X способствует превращению протромбина в тромбин. Тромбин, в свою очередь, преобразует фибриноген в фибрин и способствует образованию тромба.

Гемофилия А – это сцепленное с полом наследственное нарушение в системе свертывания крови вследствие снижения уровня фактора VIII:C и проявляющееся в виде профузных кровотечений в суставы, мышцы или внутренние органы, спонтанно или в результате случайной травмы или хирургического вмешательства. При заместительной терапии содержание фактора VIII в плазме повышается, что позволяет временно нормализовать дефицит фактора и уменьшить склонность к кровотечениям.

Кроме функции защиты фактора VIII, фактор фон Виллебранда вызывает адгезию тромбоцитов в месте повреждения сосуда и играет важную роль в агрегации тромбоцитов.

Препарат получен из плазмы крови доноров и содержит фактор фон Виллебранда в количестве, не оказывающем фармакологического действия, и, следовательно, не может быть рекомендован для лечения болезни Виллебранда.

Следует отметить, что годичная интенсивность кровотечений (ГИК) несопоставима между разными концентратами факторов свертывания и в рамках разных клинических исследований.

Фармакокинетика

Активность фактора свертывания VIII после внутривенного введения падает по экспоненте в двух фазах. Во время начальной фазы происходит распределение между внутри- и внесосудистым руслом с периодом полувыведения в плазме 1-8 часов. В последующей фазе время полувыведения составляет 5 – 18 часов, в среднем около 12 часов, что соответствует физиологическому времени полувыведения.

Показатель восстановления для Гемоктина 250, 500 или 1000 МЕ составляет около 0,020±0,003 МЕ/мл/МЕ/кг массы тела. Уровень активности фактора свертывания VIII после внутривенного введения 1 МЕ/кг массы тела увеличивается примерно на 2 %.
Площадь под кривой в координатах «концентрация-время» - около 17 МЕ·ч/мл
Среднее время удержания - около 15 часов.
Общий клиренс препарата - около 155 мл/ч.
Педиатрическая популяция:
Сведения о фармакокинетике препарата Гемоктин у детей в возрасте до 18 лет ограничены.
Данные доклинической безопасности
Фактор свертывания крови VIII человека является нормальным компонентом плазмы человека и действует как эндогенный фактор VIII. Испытание токсичности при однократном введении неактуально, поскольку более высокие дозы приводят к избытку. Испытание токсичности при многократном введении нецелесообразно из-за интерференции вырабатывающихся антител к гетерологичному белку.
Даже дозы, в несколько раз превышающие рекомендуемую дозу для человека на килограмм массы тела, не проявляют токсическое действие на лабораторных животных. Поскольку опыт клинического применения не дает никаких указаний на канцерогенное и мутагенное действие фактора свертывания крови VIII человека, экспериментальные исследования, в частности на гетерологичных видах, не считаются необходимыми.

Показания к применению

Профилактика и лечение кровотечений при врожденном (гемофилия А) и приобретенном дефиците фактора свертывания крови VIII. Лечение ингибиторной формы гемофилии А.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость компонентов препарата.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

В связи с тем, что гемофилия А редко встречается у женщин, опыт применения фактора свертывания крови VIII во время беременности и лактации отсутствует.
Поэтому фактор свертывания крови VIII следует применять в период беременности и лактации только при наличии строгих показаний.

Способ применения и дозы

Раствор, полученный после добавления растворителя к лиофилизату, предназначен только для внутривенного введения. Приготовленный раствор рекомендуется вводить со скоростью не более 2-3 мл в минуту.

Терапия должна проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения гемофилии.

Доза препарата и продолжительность заместительной терапии зависит от тяжести дефицита фактора свертывания крови VIII, локализации и тяжести кровотечения, клинического состояния пациента.

Активность препарата выражают в Международных Единицах (МЕ), которые соответствуют действующему стандарту ВОЗ для препаратов фактора VIII.

Активность фактора свертывания VIII в плазме выражают или как процент (относительно нормальной человеческой плазмы) или в Международных Единицах (относительно Международного Стандарта для фактора VIII в плазме).

Одна Международная Единица (МЕ) активности фактора свертывания VIII эквивалентна количеству фактора VIII в 1 мл нормальной человеческой плазмы.

Терапия «по требованию»:

Расчет требуемой дозы основывается на эмпирических расчетных данных (1 МЕ фактора свертывания крови VIII на кг массы тела повышает активность этого фактора в плазме крови на 1 - 2 % нормальной активности) и проводится по формуле:

Необходимая доза (МЕ) = масса тела (кг) × желаемый уровень повышения фактора VIII (%) × 0,5.

При выборе дозы и частоты введения препарата следует всегда ориентироваться на клиническую эффективность в каждом индивидуальном случае.

При возникновении кровотечений активность фактора свертывания VIII не должна опускаться ниже определенного уровня активности в плазме (в % от нормального содержания) в соответствующий период. Представленная таблица может быть использована для расчета дозы препарата при различных кровотечениях и хирургических вмешательствах:

Тяжесть кровотечения/ Тип хирургического вмешательства	Необходимый уровень фактора свертывания VIII	Частота введения и длительность терапии
Кровотечения		
Ранние гемартрозы, внутримышечные кровотечения, кровотечения в ротовой полости	20 - 40 %	Повторяют каждые 12-24 ч. Не менее 1 сут, до купирования боли или заживления

Более обширные гемартрозы, внутримышечные кровотечения или гематомы	30 - 60 %	Повторяют введения каждые 12-24 ч в течение 3-4 дней или более до купирования боли и восстановления трудоспособности
Кровоизлияния, представляющие угрозу для жизни	60 – 100 %	Повторяют введения каждые 8-24 ч до устранения угрозы жизни
Хирургические вмешательства		
Малые, включая удаление зубов	30 - 60 %	Каждые 24 ч, не менее 1 сут, до заживления
Обширные	80-100 % (до- и после операционный)	Повторяют введения каждые 8-24 ч, до адекватного заживления раны, затем не менее 7 дней для поддержания активности фактора свертывания VIII на уровне 30 - 60%

Профилактика:

При проведении длительной профилактики кровотечений у пациентов с тяжелой формой гемофилии А препарат обычно назначают в дозе 20-40 МЕ/кг массы тела с интервалами 2-3 дня. В отдельных случаях, особенно у молодых пациентов, может потребоваться сокращение интервалов между введениями или введение более высоких доз.

Применение препарата у пациентов с ингибиторными формами гемофилии А:

Если ожидаемый уровень активности фактора VIII в плазме не достигнут, или если кровотечение не удается контролировать при применении адекватной дозы препарата, следует провести исследование на наличие ингибитора фактора VIII. У пациентов с высокими уровнями ингибитора лечение фактором VIII может быть неэффективным, и следует рассмотреть вопрос о применении других методов лечения.

Лечение таких пациентов должно проводиться под наблюдением врачей с опытом лечения гемофилии при наличии ингибиторов к фактору VIII.

Показания к проведению терапии и стратегия лечения ингибиторных форм должны определяться в соответствии с действующими руководствами.

Показания к проведению терапии индукции иммунной толерантности (ИИТ) в соответствии с протоколом проведения терапии первой линии индукции иммунной толерантности у детей с тяжелой формой гемофилии А Организации врачей центра гемофилии Великобритании (UKHCDO)

Дети с тяжелой формой гемофилии А и наличием ингибитора фактора VIII, что неоднократно было продемонстрировано с помощью метода Бетезда в модификации

Нимегена и препятствует профилактике или лечению кровотечений при применении стандартных доз фактора VIII.

Терапия ИИТ

Пик титра ингибитора в анамнезе	Режим дозирования
< 5 БЕ	• Начинают ИИТ в дозе 50 МЕ/кг через день. • Увеличивают частоту, затем, при необходимости, дозу для контроля гемартрозов и клинически значимых кровотечений, сначала используя ежедневное применение, а потом увеличивая дозу фактора VIII с шагом 50 МЕ/кг/день до 200 МЕ/кг/день. • Если при указанном режиме дозирования титр ингибитора превышает 40 БЕ, немедленно увеличивают дозу до 100 МЕ/кг/день. Если титр ингибитора превышает 200 БЕ, немедленно увеличивают дозу до 200 МЕ/кг/день.
> 5 и < 200 БЕ	• Начинают ИИТ в дозе 100 МЕ/кг/день. • При необходимости, для контроля гемартрозов и клинически значимых кровотечений, увеличивают дозу фактора VIII с шагом 50 МЕ/кг/день до 200 МЕ/кг/день. • Если титр ингибитора повышается до > 200 БЕ, немедленно увеличивают дозу до 200 МЕ/кг/день.
> 200 БЕ	• Начинают ИИТ в дозе 200 МЕ/кг/день.

Эти пациенты должны пройти ИИТ, чтобы элиминировать ингибитор и восстановить нормальный клинический ответ на лечение фактором VIII.

Педиатрическая популяция:

Режим дозирования препарата Гемоктин у детей не отличается от такового у взрослых, так как режим дозирования определяется массой тела и корректируется в соответствии с клиническим исходом.

В отдельных случаях, особенно у молодых пациентов, может потребоваться сокращение интервалов между введениями или введение более высоких доз.

Контроль проведения лечения

При проведении курса лечения необходимо контролировать уровень фактора VIII для коррекции применяемой дозы и частоты повторного введения препарата. Пациенты могут индивидуально реагировать на введение фактора VIII, при этом может наблюдаться различный период полувыведения и восстановления. Доза, рассчитанная с учетом массы тела, может потребовать корректировки у пациентов с недостаточной или избыточной

массой тела. Проведение точного контроля заместительной терапии при помощи анализа на свертываемость крови (активность фактора VIII в плазме) является обязательным, особенно при обширных хирургических вмешательствах.

При использовании одноэтапного *in-vitro* анализа для определения активности фактора VIII в образцах крови пациентов клоттинговым методом на основе активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) полученные результаты активности фактора VIII в значительной степени зависят как от типа АЧТВ-реагента, так и от стандарта, используемого в проведении анализа. Также возможно значительное расхождение между результатами, полученными с использованием одноэтапного анализа клоттинговым методом на основе АЧТВ и полученными с использованием анализа хромогенным методом. Это важно учитывать, особенно при смене лаборатории и/или реагентов, используемых в анализе.

Инструкция по приготовлению и введению раствора

Абсолютная стерильность должна обеспечиваться на всех этапах процедуры!

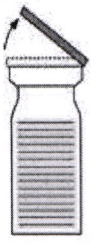


Рис. 1

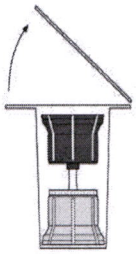


Рис. 2

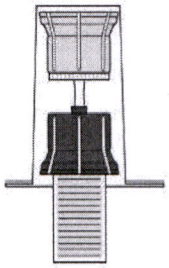


Рис. 3

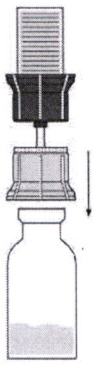


Рис. 4

Растворение лиофилизата:

- Растворитель (вода для инъекций) и препарат в закрытых флаконах доводят до комнатной температуры. Если для нагревания используется водяная баня, необходимо внимательно следить за тем, чтобы вода не попала на крышки или пробки флаконов. В противном случае может произойти загрязнение лекарственного препарата.
- Удаляют крышки с обоих флаконов для обеспечения доступа к центральной части резиновых пробок (1). Необходимо убедиться, что резиновые пробки флаконов с препаратом и растворителем обработаны дезинфицирующим средством.
- Снимают крышку с упаковки устройства для добавления растворителя с встроенным фильтром (2). Синюю часть устройства для добавления растворителя помещают на вертикально установленный флакон с растворителем (3).
- Удаляют оставшуюся часть упаковки устройства для добавления растворителя. Прозрачная часть устройства для добавления растворителя становится видимой.
- Флакон с препаратом помещают на ровную поверхность.
- Флакон с растворителем и установленным на него устройством для добавления растворителя переворачивают вверх дном. Стержнем



Рис. 5

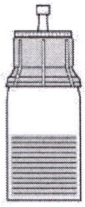


Рис. 6

прозрачной части устройства для добавления растворителя протыкают пробку флакона с препаратом (4). Под действием вакуума во флаконе с препаратом растворитель попадает во флакон с препаратом (5). Сразу же откручивают синюю часть устройства для добавления растворителя вместе с флаконом растворителя. Флакон растворителя с синей частью устройства для добавления растворителя выбрасывают (6). Аккуратное вращение флакона с препаратом способствует растворению лиофилизата. Запрещается сильно трясти флакон, необходимо избегать любого пенообразования! Приготовленный раствор должен быть прозрачным или слабо опалесцирующим.

Готовый к применению раствор должен быть использован сразу же после приготовления. Мутный или содержащий видимые частицы раствор применять запрещается. Приготовленный или неиспользованный раствор хранению не подлежит.



Рис. 7

Введение:

- После растворения лиофилизата как описано выше прикручивают прилагаемый шприц с наконечником Люэра к флакону с препаратом с прозрачной частью устройства для добавления растворителя (7). Это позволяет легко набрать растворенный препарат в шприц. Отдельный фильтр не требуется, потому что устройство для добавления растворителя имеет встроенный фильтр.
- Осторожно отсоединяют от шприца флакон с прозрачной частью устройства для добавления растворителя. Препарат вводят немедленно, используя иглу-бабочку, путем медленного внутривенного введения. Скорость введения не должна превышать 2-3 мл в минуту.
- После использования иглы-бабочки ее можно обезопасить, закрыв защитным колпачком.

Побочное действие

Редко наблюдаются гиперчувствительность или аллергические реакции (которые могут проявляться в виде ангионевротического отека, ощущения жжения и острой боли в области введения, озноба, "приливов", генерализованной крапивницы, головной боли, кожной сыпи, артериальной гипотензии, вялости, тошноты, беспокойства, тахикардии, ощущения стеснения в грудной клетке, ощущения легкого покалывания в мышцах, рвоты,

одышки), в некоторых случаях эти симптомы могут прогрессировать вплоть до развития тяжелой анафилаксии (включая шок).

У пациентов с гемофилией А, получающих лечение препаратами фактора свертывания крови VIII, включая Гемоктин, возможно образование нейтрализующих антител (ингибиторов), что приводит к недостаточному клиническому ответу. В этом случае рекомендуется связаться со специализированным Центром гемофилии.

Табличный список нежелательных реакций

Ниже представлена таблица в соответствии с системно-органной классификацией MedDRA (системно-органный класс и предпочтительный термин).

Частота встречаемости оценивалась в соответствии со следующими условными обозначениями: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 и <1/10); нечасто (≥1/1000 и <1/100); редко (≥1/10000 и <1/1000); очень редко (<1/10000), неизвестно (не может быть оценена на основании доступных данных).

На основании клинических исследований, неинтервенционных исследований, спонтанных сообщений и регулярного обзора публикаций были отмечены следующие нежелательные реакции на препарат Гемоктин:

Системно-органный класс по MedDRA	Нежелательные реакции	Частота встречаемости
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Ингибирование фактора VIII	нечасто (РЛП)* очень часто (РНПЛП)*
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактический шок, гиперчувствительность	неизвестно
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Эритема, кожный зуд, крапивница	неизвестно

*Частота встречаемости рассчитана на основании исследований всех препаратов фактора свертывания крови VIII, в которые были включены пациенты с тяжелой формой гемофилии А. РЛП = ранее леченые пациенты, РНПЛП = ранее не получавшие лечения пациенты

Применение у детей

Предполагается, что нежелательные реакции у детей будут такими же, как у взрослых, за исключением ингибирования фактора VIII (см. таблицу выше).

Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

До сих пор взаимодействие с другими лекарственными средствами не установлено. Не допускается смешивать Гемоктин с другими лекарственными средствами. Рекомендуется использовать только прилагаемый набор для введения препарата, так как на внутренних поверхностях других наборов может произойти адсорбция фактора свертывания крови VIII.

Особые указания

Прослеживаемость

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

Реакции гиперчувствительности

Возможно развитие аллергических реакций гиперчувствительности на Гемоктин. Препарат содержит следы белков человека, отличных от фактора VIII. При появлении симптомов реакций гиперчувствительности пациентам рекомендуется немедленно прекратить применение препарата и обратиться к врачу. Пациенты должны быть проинформированы о ранних симптомах реакций гиперчувствительности, включая сыпь, генерализованную крапивницу, чувство стеснения в грудной клетке, одышку, артериальную гипотензию и анафилаксию.

В случае развития шока следует проводить стандартное лечения шока.

Ингибиторы

Выработка нейтрализующих антител (ингибиторов) к фактору VIII является известным осложнением при лечении пациентов с гемофилией А. Эти ингибиторы обычно представляют собой иммуноглобулины класса G (IgG), направленные против прокоагулянтной активности фактора VIII, содержание которых определяется в единицах Бетезда (BU) на мл плазмы с использованием модифицированного метода определения. Риск выработки ингибиторов коррелирует со степенью тяжести заболевания, а также с воздействием фактора VIII, этот риск является наибольшим в течение первых 50 дней применения, но сохраняется в течение всей жизни, хотя встречается нечасто. Клиническая значимость выработки ингибитора будет зависеть от титра ингибитора, при этом низкий титр определяет меньший риск недостаточного клинического ответа, чем высокий титр ингибиторов.

В целом все пациенты, получающие лечение препаратами фактора свертывания крови VIII, должны тщательно контролироваться на предмет появления ингибиторов с помощью соответствующих клинических наблюдений и лабораторных испытаний.

Если ожидаемый уровень активности фактора VIII в плазме не достигнут, или если кровотечение не удается контролировать при применении адекватной дозы препарата,

следует провести исследование на наличие ингибитора фактора VIII. У пациентов с высокими уровнями ингибитора лечение фактором VIII может быть неэффективным, и следует рассмотреть вопрос о применении других методов лечения.
Лечение таких пациентов должно проводиться под наблюдением врачей с опытом лечения гемофилии при наличии ингибиторов к фактору VIII.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы

У пациентов с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний заместительная терапия фактором VIII может увеличивать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Осложнения, связанные с применением катетера

Если требуется применение устройства для центрального венозного доступа, следует учитывать риск развития осложнений, связанных с его применением, в том числе местных инфекций, бактериемии и тромбоза в месте введения катетера.

Содержание натрия

Гемоктин содержит до 32,2 мг натрия (1,4 ммоль) на флакон, что эквивалентно 1,61% рекомендованного ВОЗ максимального суточного потребления натрия, составляющего 2 г натрия для взрослого.

Трансмиссионные 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 введении лекарственных препаратов, изготовленных из крови или плазмы человека, невозможно полностью исключить риск передачи инфекционных агентов. Это положение применимо в том числе в отношении неизвестных или недавно открытых вирусов и других патогенов. 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.
Инфекция, вызванная парвовирусом В19, может иметь серьезные последствия для беременных женщин (инфицирование плода) и для лиц с иммунодефицитом или усиленным эритропоэзом (например, при гемолитической анемии).

Для пациентов, которые регулярно или повторно принимают препараты фактора VIII, полученные из плазмы человека, следует рассмотреть проведение соответствующей вакцинации (против гепатита А и В).

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

Гемоктин не оказывает влияния или имеет несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 250, 500, 1000 МЕ.

Лиофилизат - по 250, 500 или 1000 МЕ во флаконах из бесцветного стекла (тип I, ЕФ).

Растворитель (вода для инъекций) - по 5 мл (для 250 МЕ) или 10 мл (для 500 и 1000 МЕ) во флаконах из бесцветного стекла (тип I, ЕФ).

1 флакон с лиофилизатом, 1 флакон с растворителем в комплекте с набором для растворения и введения препарата, состоящим из 1 шприца одноразового, 1 устройства для добавления растворителя с встроенным фильтром и 1 устройства для венепункции (иглы-бабочки), и инструкция по применению в картонной пачке. Шприц одноразовый, устройство для добавления растворителя с встроенным фильтром и устройство для венепункции дополнительно упакованы в индивидуальную упаковку.

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

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

BIOTEST Pharma GmbH
Landsteinerstrasse 5,
D-63303 Dreieich,
Germany

Биотест Фарма ГмбХ
Ландштайнерштрассе 5,
D-63303 Драйайх
Германия

Организация, уполномоченная владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата на принятие претензий от 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.