МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения

П N014383/01-151012

Дата регистрации «10» сентября 2008 г.

Бакстер Хелскэа Корпорейшн, США

Гемофил М

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 220-1700 МЕ

(220-450 МЕ, 451-849 МЕ, 850-1240 МЕ, 1241-1700 МЕ)

Регистрационное удостоверение № П N014383/01

Изменение № 2

Дата внесения Изменения с "__"_____ 06 05 14 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**
На флаконе с препаратом ГЕМОФИЛ М указана специфическая активность фактора VIII, выраженная в Международных Единицах на флакон. Активность измеряется в соответствии с Международным Стандартом ВОЗ.	На флаконе с препаратом ГЕМОФИЛ М указана специфическая активность фактора VIII, выраженная в Международных Единицах на флакон. Активность измеряется в соответствии с Международным Стандартом ВОЗ.
Максимальный ожидаемый уровень фактора VIII in vivo, выраженный в МЕ/100 мл плазмы или в процентах (%), можно рассчитать путем умножения разовой дозы препарата (в МЕ/кг массы тела) на 2. Расчет базируется на эмпирически полученных данных о том, что при введении препарата из расчета 1 МЕ фактора VIII на кг массы тела, уровень фактора VIII в плазме	Дозы и продолжительность лечения зависят от степени дефицита фактора VIII, локализации и интенсивности кровотечения, а также от клинического состояния пациента. Максимальный ожидаемый уровень фактора VIII in vivo, выраженный в МЕ/100 мл плазмы или в процентах (%), можно рассчитать путем умножения разовой дозы препарата (в МЕ/кг массы тела) на 2. Расчет

поднимается на 2 МЕ/100 мл.

Пример:

Доза 1750 МЕ, введенная пациенту с массой тела 70 кг, т. е. 25 МЕ/кг (1750/70), должна вызвать повышение уровня фактора VIII до 25 • 2 = 50 МЕ/100 мл, или до 50% от нормы.

У ребенка массой тела 40 кг уровень активности фактора VIII, равный 70%, может быть достигнут введением дозы 70/2 • 40 = 1400 МЕ.

Таблица рекомендуемых дозировок

Контроль за дозировкой должен осуществлять врач. Приводимая таблица может служить в качестве вспомогательного руководства.

Кровотечения		
Выраженность геморрагического синдрома	**Активность фактора VIII в плазме, необходимая для достижения гемостаза (в % или в МЕ/100 мл плазмы)**	**Частота введения**
Начинающиеся гемартрозы, мышечные кровоизлияния или кровотечения в полости рта	20 – 40	Каждые 12 - 24 часа в течение 1 - 3 дней до полного купирования кровоточивости, что оценивается по болевому синдрому, или до заживления раны
Обширные гемартрозы, мышечные кровоизлияния	30 – 60	Каждые 12 – 24 часа в течение 3 дней или более до исчезновения

базируется на эмпирически полученных данных о том, что при введении препарата из расчета 1 МЕ фактора VIII на кг массы тела, уровень фактора VIII в плазме поднимается на 2 МЕ/100 мл.

Пример:

Доза 1750 МЕ, введенная пациенту с массой тела 70 кг, т. е. 25 МЕ/кг (1750/70), должна вызвать повышение уровня фактора VIII до 25 • 2 = 50 МЕ/100 мл, или до 50% от нормы.

У ребенка массой тела 40 кг уровень активности фактора VIII, равный 70%, может быть достигнут введением дозы 70/2 • 40 = 1400 МЕ.

Таблица рекомендуемых дозировок

Контроль за дозировкой должен осуществлять врач. Приводимая таблица может служить в качестве вспомогательного руководства.

Кровотечения		
Выраженность геморрагического синдрома	**Активность фактора VIII в плазме, необходимая для достижения гемостаза (в % или в МЕ/100 мл плазмы)**	**Частота введения**
Начинающиеся гемартрозы, мышечные кровоизлияния или кровотечения в полости рта	20 – 40	Каждые 12 - 24 часа в течение 1 - 3 дней до полного купирования кровоточивости, что оценивается по болевому синдрому,

или гематомы		болей и восстановления движений
Угрожающие жизни кровотечения и кровоизлияния: внутричерепные, внутриполостные, кровотечения из гортани и др.	60 – 100	Каждые 8 - 24 часа до остановки кровотечения

Хирургические вмешательства		
Тип операции		
Малые хирургические вмешательства, в т.ч. удаление зуба	60 – 80	Приблизительно в 70% случаев достаточно однократного введения препарата в комбинации с приемом антифибринолитиков внутрь
Обширные хирургические вмешательства	80 – 100 (до и после операции)	Повторные введения каждые 8 - 24 часа до заживления раны

Предложены также другие режимы дозирования, например непрерывная поддерживающая терапия.

Хотя доза может быть определена на основе приведенных выше расчетов, настоятельно рекомендуется, когда это возможно, проводить регулярные лабораторные исследования плазмы пациента через определенные интервалы времени с целью контроля уровня фактора VIII у больного. Таким образом

		или до заживления раны
Обширные гемартрозы, мышечные кровоизлияния или гематомы	30 – 60	Каждые 12 – 24 часа в течение 3 дней или более до исчезновения болей и восстановления движений
Угрожающие жизни кровотечения и кровоизлияния: внутричерепные, внутриполостные, кровотечения из гортани и др.	60 – 100	Каждые 8 - 24 часа до остановки кровотечения

Хирургические вмешательства		
Тип операции		
Малые хирургические вмешательства, в т.ч. удаление зуба	60 – 80	Приблизительно в 70% случаев достаточно однократного введения препарата в комбинации с приемом антифибринолитиков внутрь
Обширные хирургические вмешательства	80 – 100 (до и после операции)	Повторные введения каждые 8 - 24 часа до заживления раны

Предложены также другие режимы дозирования, например непрерывная поддерживающая терапия.

При определенных обстоятельствах (например, наличие ингибитора в низком титре) могут потребоваться дозы, превышающие расчетные.

контролируют, достигнут ли желаемый уровень фактора VIII, и поддерживается ли он на заданном уровне. Особенно важен тщательный контроль за проводимой заместительной терапией в случаях обширных хирургических вмешательств или угрожающих жизни кровотечений. Приготовление раствора препарата **Соблюдайте правила асептики!** 1. Нагрейте флаконы с препаратом и растворителем (стерильной водой для инъекций) до комнатной температуры. 2. Удалите защитные крышки с флаконов с препаратом и растворителем и обнажите резиновые пробки. 3. Обработайте пробки бактерицидным раствором. 4. Удалите защитный колпачок с одного конца двусторонней иглы и проткните этим концом иглы пробку флакона с растворителем. 5. Удалите защитный колпачок с другого конца двусторонней иглы. Переверните флакон с растворителем и быстро проткните свободным концом иглы центр пробки флакона с препаратом. За счет вакуума растворитель перетечет во флакон с препаратом. 6. Рассоедините флаконы, удалив иглу из пробки флакона с растворителем, а затем удалите иглу из флакона с	У пациентов с высоким титром ингибитора к фактору VIII терапия препаратом ГЕМОФИЛ М может быть неэффективной, в таком случае должны быть выбраны другие варианты терапии. Хотя доза может быть определена на основе приведенных выше расчетов, настоятельно рекомендуется, когда это возможно, проводить регулярные лабораторные исследования плазмы пациента через определенные интервалы времени с целью контроля уровня фактора VIII у больного. Таким образом контролируют, достигнут ли желаемый уровень фактора VIII, и поддерживается ли он на заданном уровне. Особенно важен тщательный контроль за проводимой заместительной терапией в случаях обширных хирургических вмешательств или угрожающих жизни кровотечений. Приготовление раствора препарата **Соблюдайте правила асептики!** 1. Нагрейте флаконы с препаратом и растворителем (стерильной водой для инъекций) до комнатной температуры. 2. Удалите защитные крышки с флаконов с препаратом и растворителем и обнажите резиновые пробки. 3. Обработайте пробки бактерицидным раствором. 4. Удалите защитный колпачок с одного конца двусторонней иглы и проткните

препаратом. Осторожно покачивайте флакон до полного растворения препарата. Убедитесь, что весь препарат полностью растворился, иначе он останется на игле-фильтре при заборе раствора в шприц. **ПРИМЕЧАНИЕ:** Приготовленный раствор нельзя охлаждать. Введение препарата **Соблюдайте правила асептики!** Вводить внутривенно при комнатной температуре не позже, чем через 3 часа после приготовления раствора. Внутривенное введение шприцем Перед введением осмотрите на предмет изменения цвета или наличия в растворе механических включений. Рекомендуется использовать пластиковые шприцы, так как при использовании препаратов данного типа внутренняя поверхность стеклянных шприцев обычно становится клейкой. 1. Присоедините иглу-фильтр к одноразовому шприцу и потяните поршень на себя для забора воздуха в шприц. 2. Введите иглу во флакон с приготовленным раствором ГЕМОФИЛА М. 3. Введите во флакон воздух, а затем наберите раствор в шприц. 4. Снимите иглу-фильтр со шприца, насадите на него соответствующую иглу	этим концом иглы пробку флакона с растворителем. 5. Удалите защитный колпачок с другого конца двусторонней иглы. Переверните флакон с растворителем и быстро проткните свободным концом иглы центр пробки флакона с препаратом. За счет вакуума растворитель перетечет во флакон с препаратом. 6. Рассоедините флаконы, удалив иглу из пробки флакона с растворителем, а затем удалите иглу из флакона с препаратом. Осторожно покачивайте флакон до полного растворения препарата. Убедитесь, что весь препарат полностью растворился, иначе он останется на игле-фильтре при заборе раствора в шприц. **ПРИМЕЧАНИЕ:** Приготовленный раствор нельзя охлаждать. Введение препарата **Соблюдайте правила асептики!** Вводить внутривенно при комнатной температуре не позже, чем через 3 часа после приготовления раствора. Внутривенное введение шприцем Перед введением осмотрите на предмет изменения цвета или наличия в растворе механических включений. Не применять раствор в случае обнаружения механических включений или изменения его цвета. Рекомендуется использовать пластиковые шприцы, так как при использовании

и введите препарат внутривенно со скоростью, рекомендованной далее. 5. Если пациенту необходимо ввести более одного флакона ГЕМОФИЛА М, можно использовать для этого один шприц, - при этом уменьшаются потери препарата. Однако, набирать содержимое каждого флакона следует через отдельную неиспользованную иглу-фильтр (пожалуйста, обратите внимание, что игла-фильтр предназначена для набора содержимого только одного флакона!). <u>Скорость введения</u> ГЕМОФИЛ М может вводиться со скоростью до 10 мл/мин. без выраженных побочных реакций. До и после введения препарата следует определять частоту пульса. Если частота пульса значительно увеличилась, уменьшение скорости или приостановка введения препарата обычно позволяют быстро ликвидировать данные симптомы.	препаратов данного типа внутренняя поверхность стеклянных шприцев обычно становится клейкой. 1. Присоедините иглу-фильтр к одноразовому шприцу и потяните поршень на себя для забора воздуха в шприц. 2. Введите иглу во флакон с приготовленным раствором ГЕМОФИЛА М. 3. Введите во флакон воздух, а затем наберите раствор в шприц. 4. Снимите иглу-фильтр со шприца, насадите на него соответствующую иглу и введите препарат внутривенно со скоростью, рекомендованной далее. 5. Если пациенту необходимо ввести более одного флакона ГЕМОФИЛА М, можно использовать для этого один шприц, - при этом уменьшаются потери препарата. Однако, набирать содержимое каждого флакона следует через отдельную неиспользованную иглу-фильтр (пожалуйста, обратите внимание, что игла-фильтр предназначена для набора содержимого только одного флакона!). <u>Скорость введения</u> ГЕМОФИЛ М может вводиться со скоростью до 10 мл/мин. без выраженных побочных реакций. Настоятельно рекомендуется каждый раз

	при введении препарата регистрировать его название и номер серии с тем, чтобы можно было проследить связь состояния пациента с введением препарата конкретной серии. До и после введения препарата следует определять частоту пульса. Если частота пульса значительно увеличилась, уменьшение скорости или приостановка введения препарата обычно позволяют быстро ликвидировать данные симптомы.
МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ Все препараты, приготовленные из плазмы человека, могут содержать инфекционные агенты, например, вирусы, что может привести к развитию заболевания. Риск передачи инфекционных агентов с такими препаратами максимально снижен путем тщательного отбора доноров (контроль на отсутствие ВИЧ, вируса гепатита В, вируса гепатита С), контроля каждого пула используемой для производства препарата плазмы на отсутствие генома вирусного гепатита С, а также технологических процессов инактивации и/или удаления вирусов. Исследования показали, что сольвент-детергентная обработка ГЕМОФИЛА М в процессе производства приводит к инактивации вирусов с липидной оболочкой (вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита В, вирус гепатита С) при этом обработка	**МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ** При применении препарата ГЕМОФИЛ М сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности аллергического типа, включая анафилаксию, которые проявлялись в виде бронхоспазма, одышки, снижения артериального давления, боли в груди, отеке лица, крапивницы, сыпи, приливов крови, зуда и тошноты. Развитие нейтрализующих антител (ингибиторов) к фактору VIII является известным осложнением при лечении больных гемофилией А. Риск развития ингибиторов коррелирует с длительностью применения фактора VIII (риск наиболее высок в течение первых 20 дней введения), а также с генетическими факторами и внешними факторами. Развитие ингибиторов наблюдалось преимущественно у ранее не леченных пациентов.

практически не влияет на антигемофильную активность препарата. А эффективность «Метода М» в вирусной инактивации была продемонстрирована in vitro как в отношении оболочечных, так и безоболочечных вирусов. Однако, процедуры удаления/инактивирования могут иметь ограниченную эффективность для безоболочечных вирусов, таких как: вирус гепатита А или парвовирус В19. Поэтому, риск передачи инфекционных агентов не может быть абсолютно исключен. Обо всех заболеваниях, обнаруженных врачом и, возможно, вызванных назначением данного препарата, следует сообщать производителю. Больным, получающим лечение фактором VIII, полученным из плазмы, рекомендована вакцинация против гепатита А и В. При назначении препарата следует обсудить с пациентом все возможные риски и преимущества применения данного препарата. Если активность фактора VIII в плазме больного не достигает желаемого уровня, или кровотечение не контролируется, несмотря на достаточную дозу препарата, следует заподозрить наличие ингибиторов. Специальными лабораторными методами можно обнаружить наличие ингибиторов и	Все препараты, приготовленные из плазмы человека, могут содержать возбудители инфекционных заболеваний, например, вирусы, что может привести к развитию заболевания. Риск передачи инфекционных агентов с такими препаратами максимально снижен путем тщательного отбора доноров (контроль на отсутствие ВИЧ, вируса гепатита В, вируса гепатита С), контроля каждого пула используемой для производства препарата плазмы на отсутствие генома вируса гепатита С, а также посредством технологических процессов инактивации и/или удаления вирусов. Исследования показали, что сольвент-детергентная обработка ГЕМОФИЛА М в процессе производства приводит к инактивации вирусов с липидной оболочкой (вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита В, вирус гепатита С) при этом обработка практически не влияет на антигемофильную активность препарата. А эффективность «Метода М» в вирусной инактивации была продемонстрирована in vitro как в отношении оболочечных, так и безоболочечных вирусов. Несмотря на это, при введении лекарственных препаратов, полученных из крови или плазмы человека, возможность передачи инфекционных агентов не может быть полностью исключена. Это в равной мере относится к

количественно определить их. Если титр ингибиторов низкий (<10 Бетезда Единиц/мл), то после введения фактора VIII в количестве, достаточном для нейтрализации ингибиторов, дополнительное количество фактора VIII окажет прогнозируемый эффект.	неизвестным вирусам и другим патогенам. Предпринимаемые меры считаются эффективными в отношении таких оболочечных вирусов, как ВИЧ, вирус гепатита В, вирус гепатита С, а также таких безоболочечных вирусов, как вирус гепатита А и парвовирус В19. Настоятельно рекомендуется каждый раз при введении препарата регистрировать его название и номер серии с тем, чтобы можно было проследить связь состояния пациента с введением препарата конкретной серии. Обо всех заболеваниях, обнаруженных врачом и, возможно, вызванных назначением данного препарата, следует сообщать производителю. Больным, получающим лечение фактором VIII, полученным из плазмы, рекомендована вакцинация против гепатита А и В. При назначении препарата следует обсудить с пациентом все возможные риски и преимущества применения данного препарата. Если активность фактора VIII в плазме больного не достигает желаемого уровня, или кровотечение не контролируется, несмотря на достаточную дозу препарата, следует заподозрить наличие ингибиторов. Специальными лабораторными методами можно обнаружить наличие ингибиторов и количественно определить их. Если титр ингибиторов низкий (<10 Бетезда

	Единиц/мл), то после введения фактора VIII в количестве, достаточном для нейтрализации ингибиторов, дополнительное количество фактора VIII окажет прогнозируемый эффект. Препарат содержит натуральный каучуковый латекс, что может быть причиной аллергических реакций.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Могут наблюдаться (с частотой 0.1 – 1 %) аллергические реакции: озноб, «приливы» крови, головная боль, тахикардия, беспокойство, дрожь, апатия, тошнота, рвота, повышение температуры, ощущение жжения в месте введения. Пациенты должны быть проинформированы о ранних проявлениях реакций гиперчувствительности, таких как: крапивница, генерализованная сыпь, стеснение в грудной клетке, стридорозное дыхание, снижение давления и анафилаксия. В этих случаях следует немедленно прекратить введение препарата и проконсультироваться с лечащим врачом. В случае развития шока необходимо применить общепринятые средства противошоковой терапии.	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в ходе клинических исследований и постмаркетингового опыта применения препарата ГЕМОФИЛ М, представлены ниже.** Их частота оценивалась, исходя из следующих критериев: очень частые (>1/10), частые (>1/100; <1/10), нечастые (>1/1000; <1/100), редкие (>1/10000; <1/1000), очень редкие (<1/10000). **1. Клинические исследования** Следующие нежелательные реакции наблюдались в ходе проведения клинических исследований препарата ГЕМОФИЛ М с участием пациентов, ранее леченных препаратами факторов свертывания крови VIII (74 пациента), и ранее не леченных (50 пациентов). *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* ингибирование фактора VIII (часто). *Нарушения со стороны нервной системы:* головокружение, головная боль, дисгевзия.

	(нечасто). *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* часто: ощущение жжения в месте введения. **2. Постмаркетинговый опыт** Для следующих нежелательных реакций частота встречаемости неизвестна. *Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактические* реакции, реакции гиперчувствительности. *Нарушения со стороны органа зрения:* нарушение зрения, гиперемия глазного яблока. *Нарушения со стороны сердца:* цианоз, брадикардия, тахикардия. *Нарушения со стороны сосудов:* снижение артериального давления, приливы крови. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* бронхоспазм, одышка, кашель, гипервентиляция. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* диарея, рвота, тошнота, боль в животе. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* крапивница, сыпь, зуд, гипергидроз *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* костно-мышечная боль. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* отек лица, отек, озноб, слабость, боль в груди, возбудимость.

	ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ Информация о влиянии на способность управлять транспортными средствами и механизмами отсутствует.

Директор по регистрации продукции
и фармаконадзору в России и СНГ Астахова А.В.

МЗ РФ
ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 4