

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

04.10.2018 № 1807

Реєстраційне посвідчення

№ UA/16963/04/01

UA/16964/01/01

UA/16964/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
ІМУНАТ
(IMMUNATE)

Склад:

діючі речовини: Фактор коагуляції крові людини VIII, фактор Віллебранда (vWF:RCo).

1 флакон з порошком містить:

Діючі речовини	Вміст речовини на флакон		
	250/190 МО	500/375 МО	1000/750 МО
Фактор коагуляції крові людини VIII (з поправкою на вміст альбуміну)*	250 МО (50 МО/мл)	500 МО (100 МО/мл)	1 000 МО (100 МО/мл)
специфічна активність**	(70±30) МО/мг білка		
Фактор Віллебранда (vWF:RCo) ***	190 МО (38 МО/мл)	375 МО (75 МО/мл)	750 МО (75 МО/мл)
Розчинник: Вода для ін'єкцій	5 мл	5 мл	10 мл

допоміжні речовини: альбумін людини, гліцин, лізину гідрохлорид, натрію хлорид, тринатрію цитрат дигідрат, кальцію хлорид дигідрат.

* активність Фактора VIII визначалася за Міжнародним стандартом ВООЗ для концентратів Фактора VIII.

** без стабілізатора (альбумін).

Максимальна специфічна активність при співвідношенні Фактора VIII до антигена фактора Віллебранда 1:1 становить 100 МО на мг білка.

*** активність фактора Віллебранда визначалася за Міжнародним стандартом ВООЗ для концентратів Фактора VIII і фактора Віллебранда в плазмі.

Лікарська форма. Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок або крихка речовина білого або блідо-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Гемостатичні препарати. Фактори згортання крові. Фактор коагуляції крові людини VIII і фактор Віллебранда.

Код АТХ: B02BD06.

Імунологічні і біологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Комплекс Фактора VIII і фактор Віллебранда складається з двох молекул (Фактора VIII та Фактора Віллебранда vWF) із різними фізіологічними функціями. При введенні пацієнту з гемофілією Фактор VIII зв'язується з Фактором Віллебранда у кровотоку пацієнта.

Активований Фактор VIII діє як кофактор активованого Фактора IX, прискорюючи перетворення Фактора X у активований Фактор X. Активований Фактор X перетворює протромбін на тромбін, який в свою чергу перетворює фібриноген на фібрин і формує фібринові згустки. Гемофілія А – це вроджений розлад коагуляції крові, X-зчеплене



рецесивне захворювання що спричиняє зниження рівня активності Фактора VIII. Його результатом є кровотечі у суглобах, м'язах і внутрішніх органах, як спонтанні, так і спричинені випадковою травмою чи хірургічним втручанням. Плазмові рівні Фактора VIII збільшуються при замісній терапії, що дає можливість тимчасової корекції недостатності Фактора VIII і тенденції до кровотеч.

Фактор Віллебранда виконує роль захисного білка Фактора VIII, а також виступає посередником адгезії тромбоцитів у місцях ушкодження судин та бере участь в агрегації тромбоцитів.

Фармакокінетика.

Всі фармакокінетичні дослідження Імунату проводились за участі пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А (базовий рівень Фактора VIII ≤ 1 %). Аналіз зразків плазми проводився методом кількісного хромогенного аналізу Фактора VIII. У таблиці нижче наведені фармакокінетичні параметри перехресного дослідження Імунату у 18 пацієнтів віком старше 12 років, які попередньо лікувалися.

Таблиця 1.

Параметр	Середнє значення	Стандартне відхилення	Медіанне значення	90 % довірчий інтервал
	AUC _{0-∞} (МО*год/дл) (площа під кривою)	12,2	3,1	12,4
C _{max} (МО/дл)	1,0	0,3	0,9	0,8-1,0
T _{max} (год)	0,3	0,1	0,3	0,3-0,3
Кінцевий період напіввиведення (год)	12,7	3,2	12,2	10,8-15,3
Кліренс (мл/год)	283	146	232	199-254
Середній час утримання (год)	15,3	3,6	15,3	12,1-17,2
V _{ss} (мл)	4166	2021	3613	2815-4034
Поступове відновлення ([МО/мл]/[МО/кг])	0,020	0,006	0,019	0,016-0,020

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування та профілактика кровотечі у пацієнтів зі спадковим (гемофілія А) або набутим дефіцитом Фактора VIII.

Лікування кровотечі у пацієнтів з хворобою Віллебранда з дефіцитом Фактора VIII, за умов неможливості застосування жодного специфічного ефективного лікарського засобу для лікування хвороби Віллебранда, а також якщо лікування лише десмопресином (DDAVP) є неефективним або протипоказаним.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої допоміжної речовини препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Досліджень взаємодії з препаратом Імунат не проводилось. Не повідомлялося про специфічну взаємодію Фактора згортання крові людини VIII з іншими лікарськими засобами.

Особливості застосування.

При застосуванні Імунату можливі реакції підвищеної чутливості алергічного типу. Якщо спостерігаються симптоми підвищеної чутливості, пацієнтам слід рекомендувати негайно припинити застосування лікарського засобу та проконсультуватися з лікарем. Пацієнтів слід повідомити про такі ранні ознаки підвищеної чутливості як кропив'янка, генералізована кропив'янка, висип, приливи, свербіж, набряк (включаючи набряк обличчя та повік), стискання у грудях, свистяче дихання, задишка, біль у грудях, тахікардія,



гіпотонія, анафілаксія і навіть анафілактичний шок. У випадку анафілактичного шоку слід застосувати чинні стандарти надання медичної допомоги.

Перед призначенням Імунату важливо визначити у пацієнта певний дефект коагуляції: недостатність Фактора VIII або фактора Віллебранда.

Пацієнти з гемофілією А.

Відомим ускладненням при лікуванні пацієнтів з гемофілією А є утворення нейтралізуючих антитіл (інгібіторів) Фактора VIII. Зазвичай ці інгібітори – імуноглобуліни IgG, спрямовані проти прокоагулянтної активності Фактора VIII. Їх активність визначається у Одиницях Бетезда (ОБ) на мл плазми за допомогою модифікованого аналізу Бетезда. Повідомлялося про наявність інгібіторів переважно у раніше нелікованих пацієнтів. Ризик утворення інгібіторів пропорційний ступеню дії Фактора VIII і є максимальним протягом перших 20 днів лікування, а також залежить від інших генетичних факторів і умов навколишнього середовища. У рідкісних випадках інгібітори можуть утворюватись після перших 100 днів лікування. Після переведення пацієнтів, які раніше лікувалися більше 100 днів і мали історію утворення інгібіторів, з одного препарату рекомбінантного Фактора VIII на інший спостерігались випадки повторного утворення інгібіторів (низького титру). Тому, рекомендується проводити ретельний моніторинг усіх пацієнтів на предмет утворення інгібіторів після будь-якого переходу з одного препарату на інший.

Загалом, усі пацієнти, які отримують лікування препаратами Фактора коагуляції VIII, потребують ретельного моніторингу на предмет утворення інгібіторів шляхом клінічного нагляду і лабораторних тестів.

Якщо очікувані рівні активності Фактора VIII у плазмі не досягнуто або якщо кровотеча не контролюється за допомогою відповідної дози, слід провести тест на наявність інгібітору Фактора VIII.

У пацієнтів з високими рівнями інгібітору терапія Фактором VIII може бути неефективною, тому для них слід розглянути інші варіанти лікування. Лікування таких пацієнтів має проводитися під наглядом лікарів, що мають досвід у лікуванні гемофілії та інгібіторів Фактора VIII.

Повідомлення про утворення інгібіторів головним чином надходили від пацієнтів, що раніше не лікувалися.

Пацієнти з хворобою Віллебранда.

Інгібітори.

У пацієнтів з 3-м типом хвороби Віллебранда можливий розвиток нейтралізуючих антитіл (інгібіторів) до фактора Віллебранда. Якщо очікувані рівні активності VWF:RCo в плазмі не досягнуто, або якщо кровотеча не контролюється за допомогою відповідної дози, слід провести відповідний аналіз для встановлення наявності інгібітору Фактора Віллебранда. У пацієнтів з високими рівнями інгібітору терапія Фактором Віллебранда може бути неефективною, тому для них слід розглянути інші варіанти лікування.

Тромботичні події.

Існує ризик настання тромботичних подій, зокрема, у пацієнтів з відомими клінічними або лабораторними факторами ризику. Тому, пацієнтів слід перевіряти на наявність ранніх ознак тромбозу. Слід розпочати профілактичне лікування проти венозної тромбоемболії відповідно до поточних рекомендацій. Оскільки Імунат містить відносно велику кількість Фактора VIII співвідносно до vWF, лікар має враховувати те, що тривала терапія може викликати надмірне підвищення Фактора VIII:С. У пацієнтів, що приймають Імунат, слід контролювати рівні Фактора VIII:С в плазмі для уникнення тривалого підвищення рівнів Фактора VIII:С в плазмі, що може призвести до підвищення ризику тромботичних подій.

При призначенні максимальної добової дози потрібно враховувати, що кількість натрію може перевищити 200 мг і це може зашкодити пацієнтам, які знаходяться на низьконатрієвій дієті.

Діти.



Препарат слід з обережністю застосовувати для лікування дітей віком молодше 6 років, які піддавалися обмеженому впливу препаратів Фактора VIII, оскільки для цієї вікової групи пацієнтів існує обмежена кількість клінічних даних.

Стандартні заходи для попередження інфекцій в результаті застосування лікарських засобів, виготовлених з крові або плазми людини, включають відбір донорів, скринінг окремих донорських матеріалів та пулів плазми на специфічні маркери інфекції та включення ефективних виробничих етапів для інактивації/зниження вірусів. Незважаючи на це, при введенні лікарських препаратів, виготовлених з крові або плазми людини, не можна цілком виключити можливість передачі збудників інфекції, у тому числі невідомих або нових на сьогодні вірусів та інших патогенів.

Заходи, що вживаються, вважаються ефективними для оболонкових вірусів, таких як вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), вірус гепатиту В і вірус гепатиту С, а також для безоболонкових вірусів, таких як вірус гепатиту А. Заходи, що вживаються, можуть мати обмежене значення проти безоболонкових вірусів, таких як парвовірус В19. Інфікування парвовірусом В19 може бути серйозним для вагітних жінок (інфікування плоду) і людей з імунодефіцитом або підвищеним еритропоезом (наприклад, з гемолітичною анемією).

Слід розглянути можливість проведення щеплення (від гепатиту А і В) пацієнтам, які регулярно/повторно отримують препарати Фактора VIII.

Кожного разу при введенні Імунату пацієнту рекомендується записувати назву та номер серії лікарського засобу для встановлення зв'язку між пацієнтом та серією препарату.

Імунат містить ізоаглютиніни груп крові (анти-А та анти-В). У пацієнтів з групою крові А, В або АВ, після багаторазового прийому з короткими проміжками часу або після прийому дуже великих доз може спостерігатися гемоліз.

Застосування у період вагітності та годування груддю.

Вивчення впливу Імунату на репродуктивність лабораторних тварин не проводилось. Виходячи з низької частоти захворювання жінок на гемофілію А, відсутній досвід стосовно використання Фактора VIII під час вагітності і годування груддю. Тому Фактор VIII слід використовувати під час вагітності і годування груддю лише, у разі, коли користь для матері переважає над ризиками від застосування для дитини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Імунат не впливає на здатність керувати автотранспортом і оперувати іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування слід проводити під наглядом лікаря, який має досвід у лікуванні гемостатичних розладів.

Дозування при гемофільї А.

Доза та тривалість замісної терапії залежить від вираженості дефіциту Фактора VIII, локалізації та інтенсивності кровотечі, а також клінічного стану пацієнта.

Кількість введеного Фактора VIII виражають у міжнародних одиницях (МО), що розраховуються відповідно до Міжнародного стандарту ВООЗ для препаратів Фактора VIII. Активність Фактора VIII у плазмі виражається у відсотках (співвідносно до нормальної плазми людини) або в міжнародних одиницях (співвідносно до Міжнародного стандарту для Фактора VIII у плазмі).

Одна міжнародна одиниця (МО) активності Фактора VIII еквівалентна кількості Фактора VIII в 1 мл нормальної плазми людини.

Розрахунок потрібної дози Фактора VIII здійснюється на основі емпіричної формули: 1 МО Фактора VIII на кг маси тіла збільшує активність Фактора VIII в плазмі приблизно на 2 % від нормальної активності.

Дозування розраховується за формулою:



$$\text{Потрібна кількість одиниць (МО)} = \text{маса тіла (кг)} \times \text{бажане збільшення Фактора VIII (\%)} \times 0,5$$

Кількість препарату, що має вводитися, і частоту введення слід визначати індивідуально.

Кровотечі і хірургічне втручання.

У разі появи наступних епізодів кровотечі активність Фактора VIII не повинна опускатися нижче заданого рівня активності в плазмі (у % від нормального рівня або МО/дл) у відповідному періоді.

Наведена нижче таблиця може використовуватися для визначення дози при кровотечах і хірургічних операціях:

Таблиця 2.

Ступінь кровотечі або вид хірургічного втручання	Необхідний рівень Фактора VIII (% від норми) (МО/дл)	Частота введення (години)/ тривалість лікування (дні)
Кровотечі		
Початковий гемартроз, кровотеча у м'язах або ротовій порожнині	20-40	Кожні 12-24 години протягом принаймні 1 доби, поки не припиниться кровотеча (про що буде свідчити послаблення болю) або не буде досягнуто загоювання.
Значний гемартроз, кровотеча у м'язах або гематома	30-60	Кожні 12-24 години протягом 3-4 днів або довше, до зникнення болю і відновлення дієздатності.
Кровотечі, що загрожують життю	60-100	Кожні 8-24 години, поки не мине загроза.
Хірургічне втручання		
<i>Незначна операція</i> , включаючи видалення зубів	30-60	Кожні 24 години протягом принаймні 1 доби до загоєння рани.
<i>Велика операція</i>	80-100 (до та після операції)	Кожні 8-24 години, до достатнього загоєння рани, потім 7 днів терапії для підтримання активності Фактора VIII на рівні 30-60% (МО/дл).

Кількість та частоту введення слід коригувати, відповідно до клінічної відповіді у кожному конкретному випадку. За певних обставин (наприклад, за наявності інгібіторів з низьким титром) можуть знадобитися більші, ніж визначені за формулою, дози.

У ході лікування необхідно проводити визначення рівня Фактора VIII у крові для розрахунку дозувань і частоти проведення ін'єкцій. У випадку великих хірургічних втручань особливо важливим є точний моніторинг замісної терапії за допомогою коагуляційних тестів (визначення кількісної проби активності Фактора VIII). Окремі пацієнти можуть відрізнитися за їх реакцією на застосування Фактора VIII, демонструючи різний період напіввиведення та ступінь відновлення активності.

Тривале профілактичне лікування.

Для тривалого профілактичного лікування тяжкої форми гемофілії А рекомендуються дози 20-40 МО Фактора VIII на кг маси тіла кожні 2-3 дні. У деяких випадках, особливо для пацієнтів молодшого віку, може знадобитися більш часте введення препарату.

Дозування при хворобі Віллебранда.



Замісна терапія Імунатом для контролю кровотеч проводиться із дотриманням протоколів лікування гемофілії А.

Оскільки Імунат містить відносно велику кількість Фактора VIII співвідносно до vWF, лікар має враховувати те, що тривала терапія може викликати надмірне підвищення Фактора VIII, що може призвести до підвищення ризику тромбозу.

Спосіб застосування.

Для внутрішньовенного застосування. Імунат слід вводити повільно внутрішньовенно.

Приготування розчину.

Для приготування розчину використовуйте лише систему для введення, що надається в упаковці. Імунат слід розводити безпосередньо перед застосуванням, оскільки він не містить консервантів.

Перед застосуванням розведений лікарський засіб слід візуально обстежити на наявність включень та зміну кольору. Розчин має бути прозорим або трохи опалесцентним. Мутні розчини або розчини з осадом не слід застосовувати.

Перед та після інфузії Імунату рекомендується продезінфікувати пристрої, що вводяться в вену, ізотонічним сольовим розчином.

Розведення порошку для приготування розчину для ін'єкцій:

Слід дотримуватися правил асептики!

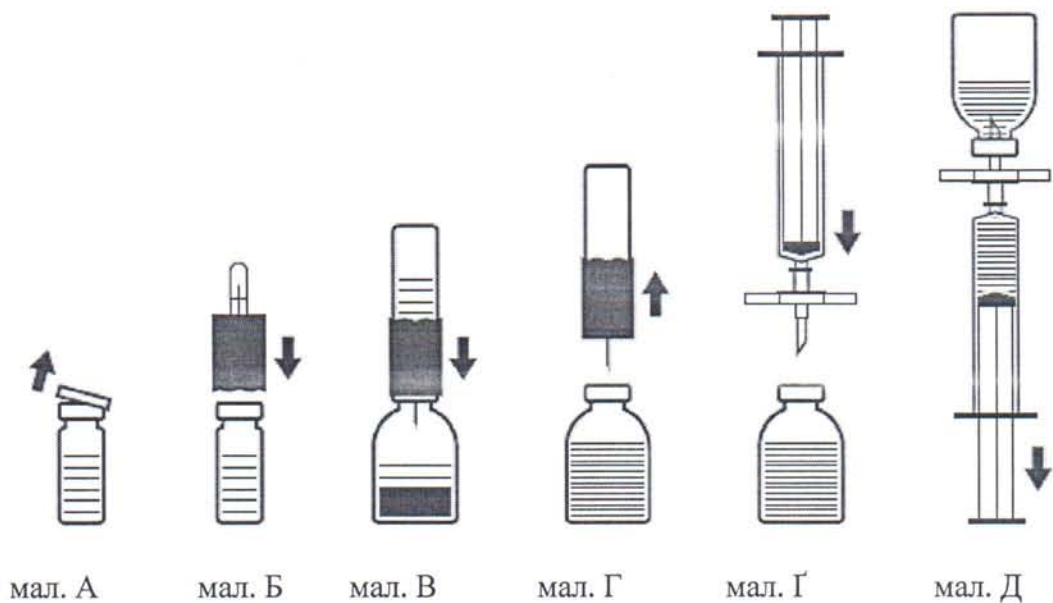
1. Нагріти закупорений флакон з розчинником до кімнатної температури водою для ін'єкцій (не більше 37 °С).
2. Видалити захисні ковпачки із флаконів з порошком і розчинником (мал. А) і продезінфікувати гумові пробки обох флаконів.
3. Помістити хвилястий край пристрою для перенесення на флакон з розчинником і притиснути (мал. Б).
4. Видалити захисне покриття з іншого кінця пристрою для перенесення, не торкаючись оголеного кінця.
5. Помістити флакон з розчинником над флаконом з порошком і вільний кінець голки ввести у гумову пробку флакона з порошком (мал. В). Розчинник буде перетікати у флакон з порошком за рахунок дії вакууму.
6. Приблизно через хвилину роз'єднати два флакони, видаливши пристрій для перенесення і флакон розчинника з флакона з порошком (мал. Г). Оскільки препарат легко розчиняється, за необхідності злегка похитати флакон. НЕ СТРУШУВАТИ ФЛАКОН З ПРЕПАРАТОМ. НЕ ПЕРЕВЕРТАТИ ФЛАКОН З ПРЕПАРАТОМ ДО ВИЛУЧЕННЯ ЙОГО ВМІСТУ.
7. Після приготування розчину і перед введенням готовий розчин слід візуально обстежити на наявність включень і зміну кольору. Однак, навіть при ретельному дотриманні інструкцій щодо приготування розчину зрідка можуть виявлятися дрібні частки. Вони видаляються за допомогою фільтра, що входить до комплексу. При цьому концентрація активного фармацевтичного інгредієнта, зазначена на етикетці, не знижується.

Введення розчину

Слід дотримуватися правил асептики!

1. Для попередження введення гумових часток з пробки разом з лікарським засобом (ризик мікроемболії), слід використовувати фільтруючу голку, що входить до комплексу. Вставити фільтруючу голку в одноразовий шприц, що додається, і ввести її через гумову пробку (мал. Г).
2. Ненадовго зняти шприц з фільтруючої голки. При надходженні повітря, піна у флаконі з концентратом зникне. Потім відібрати розчин у шприц через фільтруючу голку (мал. Д).
3. Зняти шприц з фільтруючої голки і повільно ввести розчин внутрішньовенно (максимальна швидкість введення – 2 мл/хв) за допомогою системи для інфузій або голки, що додаються.





Хімічна і фізична стабільність розчиненого, готового до використання препарату, становить 3 години при температурі від 20 до 25 °С.

Діти.

Препарат слід з обережністю застосовувати для лікування дітей віком молодше 6 років, які піддавалися обмеженому впливу препаратів Фактора VIII, оскільки для цієї вікової групи пацієнтів існує обмежена кількість клінічних даних.

Передозування.

Даних щодо симптомів передозування Фактора коагуляції крові людини VIII немає. Існує ризик виникнення тромбоемболії. Ризик виникнення гемолітичної реакції є високим у пацієнтів з групою крові А, В або АВ.

Побічні реакції.

Підвищена чутливість або алергічні реакції, до яких можуть відноситися ангіоневротичний набряк, печія і гострий біль у місці введення, озноб, припливи, загальна кропив'янка, головний біль, висип, гіпотонія, летаргія, нудота, неспокій, тахікардія, відчуття стиснення у грудях, дзвін у вухах, блювота і свистяче дихання. У деяких випадках вони можуть прогресувати до тяжкої анафілаксії (у тому числі шоку). Пацієнтам потрібно повідомити про необхідність звернення до лікаря у разі появи цих симптомів.

У пацієнтів з гемофілією А можуть з'явитися антитіла (інгібітори) до Фактора VIII, що клінічно проявляється відсутністю гемостатичного ефекту у відповідь на проведену терапію. У таких випадках рекомендується звертатися до спеціалізованих центрів по гемофілії.

У пацієнтів з хворобою Віллебранда, особливо 3 типу, можуть дуже рідко виникнути нейтралізуючі антитіла (інгібітори) до Фактора Віллебранда. Якщо такі інгібітори виникають, це може проявлятися недостатньою клінічною відповіддю. Такі антитіла можуть виникати у зв'язку з анафілактичними реакціями. Тому, пацієнтів, які мали анафілактичну реакцію, слід перевірити на наявність інгібіторів. В усіх таких випадках рекомендується звернутися до центру, що спеціалізується на гемофілії.

Після введення великих доз пацієнтам з групою крові А, В або АВ може виникнути гемоліз. Частота випадків побічних реакцій, які були зареєстровані в результаті клінічних досліджень та протягом постреєстраційного застосування наведена нижче у таблицях.

Критерії оцінки частоти розвитку побічної реакції препарату: дуже часті ($\geq 1/10$); часті ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідкі ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідкі ($< 1/10000$); невідомі (частота не може бути встановлена з наявних даних).



Клас системи органів	Побічні реакції	Частота випадків
З боку імунної системи	Підвищена чутливість	Нечасто
З боку кровоносної і лімфатичної системи	Коагулопатія, пригнічення фактора VIII	Частота невідома
Психічні розлади	Занепокоєння	Частота невідома
З боку нервової системи	Парастезії, запаморочення, головний біль	Частота невідома
З боку органів зору	Набряки повік, кон'юнктивіт	Частота невідома
З боку серцево-судинної системи	Тахікардія, відчуття серцебиття	Частота невідома
	Гіпотонія, гіперемія, блідість	Частота невідома
З боку органів дихання, грудних клітки та середостіння	Кашель, задишка	Частота невідома
З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота, блювання	Частота невідома
З боку шкіри та підшкірних тканин	Еритема, висип, нейродерматит, свербіж, еритематозний висип, папульозний висип, кропив'янка	Частота невідома
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Міалгія	Частота невідома
Загальні розлади та порушення в місці введення	Біль у грудях, дискомфорт у грудях, набряки (у тому числі периферичний набряк, набряк повік та обличчя), озноб, реакції в місці введення (в тому числі запалення), біль	Частота невідома

Термін придатності.

Лікарський засіб – 2 роки.

Розчинник (вода для ін'єкцій) – 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8°C. Не заморожувати! Зберігати в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці. У межах зазначеного терміну придатності можливе зберігання лікарського засобу при кімнатній температурі (не вище 25°C) протягом 6 місяців.

Після розведення можливе зберігання лікарського засобу при кімнатній температурі (не вище 25 °C) протягом 6 годин.

Несумісність

Імунат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами перед введенням.

Слід використовувати лише набір для інфузії, що входить до комплекту, інакше лікування може бути невдалим через адсорбцію Фактора коагуляції крові людини VIII на внутрішніх поверхнях інфузійного обладнання.

Упаковка.

По 1 флакону з порошком (по 250/190 МО, 500/375 МО або 1000/750 МО) у комплекті з 1 флаконом з розчинником (вода для ін'єкцій по 5 мл або 10 мл) та набором для розчинення і введення (1 пристрій для перенесення/фільтрації, 1 одноразовий шприц (5 мл або 10 мл), 1 одноразова голка, 1 система для інфузій) у коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.



Виробник:

Бакстер АГ, Австрія.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Індустріштрассе 67, 1221 Відень, Австрія.

Дата останнього перегляду.

