

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «05» апреля 2021г.
№ N038095
N038098
N038099

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

Торговое наименование

Иммунат

Международное непатентованное название

нет

Лекарственная форма, дозировка

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 250 ME, 500 ME и 1000 ME

Фармакотерапевтическая группа

Кровь и органы кроветворения. Антигеморрагические препараты. Витамин К и другие гемостатики. Факторы свертывания крови. Фактор Виллебранда и фактор свертывания крови VIII в комбинации.

Код АТХ В02BD06

Показания к применению

- лечение и профилактика кровотечений, вызванных врожденной гемофилией А или приобретенной недостаточностью фактора VIII
- лечение кровотечений у пациентов с болезнью Виллебранда с недостаточностью фактора VIII, если лечение болезни Виллебранда специфическими препаратами неэффективно и в случае если монотерапия десмопрессином неэффективна или противопоказана

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к активным субстанциям или другим компонентам препарата

Необходимые меры предосторожности при применении

Гиперчувствительность

Возможно развитие аллергических реакций. В этих случаях следует немедленно прекратить введение препарата и проводить лечение в зависимости от реакции и ее тяжести. При легких реакциях назначаются антигистаминные препараты, в тяжелых случаях проводится противошоковая терапия. Пациентов следует проинформировать о ранних признаках аллергических реакций, включая крапивницу, генерализованную крапивницу, сыпь, гиперемию, зуд, отек (включая лицо и отек век), чувство стеснения в грудной клетке, свистящее дыхание, одышку, боль в груди, тахикардию, артериальную гипотензию и анафилаксию вплоть до аллергического шока.

Пациенты с гемофилией А

Ингибиторы

При лечении больных гемофилией А возможно развитие такого осложнения, как появление нейтрализующих антител (ингибиторов) к фVIII. Эти ингибиторы относятся к классу иммуноглобулинов G, направлены против прокоагулянтной активности фVIII и измеряются в БЕ (Бетезда Единицах)/мл плазмы (модифицированный Бетезда метод). Риск выработки ингибиторов коррелирует со степенью воздействия фVIII и является наибольшим первые 20 дней введения препарата. Редко ингибиторы могут образовываться после первых 100 дней лечения. Отмечены случаи рецидива (низкий титр антител) у ранее леченых пациентов с развитием ингибиторов в анамнезе, после перевода пациента с одного фактора VIII на другой и выработка ингибиторов составляет более чем 100 дней. Рекомендуется тщательно контролировать всех пациентов на развитие ингибиторов при их переводе на другие факторы. Для своевременного выявления ингибиторов следует проводить тщательное клиническое наблюдение и лабораторное обследование больных, находящихся на лечении препаратами человеческого фVIII. Клиническая значимость развития ингибиторов будет зависеть от титра ингибитора, при этом низкие титры ингибиторов, которые временно присутствуют или остаются неизменно низкими, представляют меньший риск развития недостаточного клинического ответа, чем высокие титры ингибиторов.

В целом, все пациенты, получающие продукты фактора коагуляции VIII, должны тщательно отслеживаться на предмет появления ингибиторов с помощью соответствующих клинических наблюдений и лабораторных анализов. Если ожидаемый уровень активности фактора VIII не достигается, или если кровотечение не контролируется с соответствующей дозой, необходимо провести тестирование на присутствие ингибитора фактора VIII. У пациентов с высоким уровнем ингибитора терапия фактором VIII может быть неэффективной, и следует рассмотреть другие терапевтические варианты. Терапия таких пациентов должна проводиться врачами, имеющими опыт лечения гемофилии и антител к фактору VIII.

Пациенты с болезнью Виллебранда

Ингибиторы

Формирование нейтрализующих антител (ингибиторов) к фактору Виллебранда может развиваться у пациентов с болезнью Виллебранда, особенно у пациентов 3 типа. Если ожидаемый уровень активности фактора Виллебранда по отношению к кофактору ристоцетина в плазме крови не достигается, или кровотечение не удается контролировать адекватной дозой, должно быть проведено соответствующее исследование на наличие антител к фактору Виллебранда. Терапия фактором Виллебранда может быть неэффективной у пациентов с высоким уровнем антител, в таком случае должны быть рассмотрены другие варианты лечения.

Случаи тромбозов

Существует риск развития тромботических осложнений, особенно у пациентов с известными клиническими или лабораторными факторами риска. Пациенты должны тщательно контролироваться на ранние признаки тромбоза. Профилактика венозной тромбоэмболии должна проводиться в соответствии с существующими рекомендациями. Поскольку Иммунал содержит относительно высокое количество фактора VIII по отношению к фактору Виллебранда, лечащий врач должен знать, что продолжительное лечение может привести к чрезмерному повышению фактора VIII: С. Необходимо контролировать уровни фактора VIII: С в плазме крови во избежание чрезмерного повышения фактора VIII: С, что может вызвать увеличение риска развития тромбозов у пациентов, получающих Иммунал.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Взаимодействие препаратов фVIII человека с другими лекарственными средствами неизвестно.

Перед введением Иммунала нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, что может снизить эффективность и безопасность препарата. Рекомендуется промывать общую систему для внутривенного введения изотоническим солевым раствором до и после введения Иммунала.

Следует использовать только прилагаемые системы для внутривенного введения, поскольку лечение может быть неэффективным из-за адсорбции фVIII на внутренних поверхностях некоторых инфузионных устройств.

Специальные предупреждения

Содержание натрия в максимальной суточной дозе препарата составляет 200 мг, что следует учитывать у лиц, находящихся на гипо- и бессолевой диете.

Иммунал производится из плазмы человека. При использовании плазмы или продуктов, приготовленных из человеческой плазмы, нельзя полностью исключить риск передачи инфекционных агентов, в том числе пока еще не известных. Риск передачи инфекционных агентов может быть максимально снижен, благодаря следующим мерам:

-отбор доноров и скрининговое тестирование отдельных доз и пулов плазмы на наличие специфических маркеров инфекции;

-включение в процесс производства обработки горячим паром и сольвент-детергентной обработки с целью удаления/инактивации вирусов, эффективность которых доказана на вирусах-моделях.

Предпринимаемые меры проверки эффективны для вирусов с оболочкой, таких как ВИЧ, вирусов гепатита В и С, и безоболочечного вируса гепатита. Используемые в процессе производства методы удаления/инактивации вирусов могут быть частично эффективны в отношении некоторых безоболочечных вирусов, таких как парвовирус В19. Инфекция, вызванная парвовирусом В 19 может привести к серьезному заболеванию у беременных женщин (инфицирование плода) и у пациентов с иммунодефицитом или повышенным распадом эритроцитов (например, при гемолитической анемии).

При лечении плазменными препаратами фVIII рекомендуется соответствующая вакцинация больных (против гепатитов А и В).

Каждый раз при введении Иммуната необходимо фиксировать наименование и номер серии используемого препарата.

Применение в педиатрии

Следует с осторожностью применять у детей до 6 лет, редко получавших лечение препаратами фVIII, поскольку доступны лишь ограниченные данные по этой группе пациентов.

Во время беременности или лактации

Безопасность применения препаратов фактора свертывания VIII человека в период беременности и лактации, не изучена. Поэтому в период беременности и лактации препарат следует назначать только по строгим показаниям.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Не влияет.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Дозы и продолжительность заместительной терапии зависят от степени дефицита фVIII, локализации, интенсивности кровотечения и тяжести клинического состояния больного.

Количество вводимого фактора VIII выражается в Международных Единицах (МЕ), которые соответствуют общепринятому стандарту ВОЗ для препаратов, содержащих фVIII. Активность фVIII в плазме выражается в процентах (относительно нормальной плазмы человека) или в Международных Единицах (соответствует Международному Стандарту для фVIII в плазме).

Одна МЕ активности фVIII эквивалентна такому же количеству фVIII в 1 мл нормальной плазмы человека.

А. Расчет дозы при гемофилии А

Расчет требуемой дозы фVIII основывается на эмпирически установленном факте, что при введении 1 МЕ фVIII на кг массы тела активность фVIII в плазме повышается на 2% от нормальной активности.

Доза препарата рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{Необходимая доза Иммуната (МЕ фVIII)} = \text{масса тела (кг)} \times \text{желаемое повышение фVIII (\%)} \times 0.5$$

В каждом конкретном случае количество вводимого препарата и частота введения должны соотноситься с клинической эффективностью.

Кровотечения и хирургические вмешательства

В случае нижеперечисленных геморрагических эпизодов активность фVIII в плазме не должна быть ниже рекомендуемой.

Следующая таблица может быть использована для руководства по дозированию при кровотечениях и хирургических вмешательствах:

Тяжесть кровотечения/ объем хирургического вмешательства	Необходимый уровень фVIII в плазме (% от нормального) (МЕ/дл)	Кратность введения (часы)/ длительность терапии (дни)
---	--	--

<p>Кровотечение Начальные признаки гемартроза, кровоизлияния в мышцы или кровотечение в полости рта</p> <p>Выраженный гемартроз, кровоизлияние в мышцы или гематома</p> <p>Угрожающие жизни кровотечения</p>	<p>20-40</p> <p>30-60</p> <p>60-100</p>	<p>Повторное внутривенное (в/в) медленное введение каждые 12-24 часа. Не менее 1 дня; до купирования кровотечения (о чем свидетельствует отсутствие болей) или заживления.</p> <p>Повторное медленное в/в введение каждые 12-24 часа в течение 3-4 дней или более до полного купирования болей и восстановления двигательной активности.</p> <p>Повторное медленное в/в введение каждые 8-24 часа до ликвидации угрозы жизни</p>
<p>Хирургические вмешательства Малые, включая экстракцию зубов</p> <p>Большие</p>	<p>30-60</p> <p>80-100 (до и после операции)</p>	<p>Каждые 24 часа, не менее 1 дня до заживления</p> <p>Повторное медленное в/в введение каждые 8-24 часа до адекватного заживления раны, затем терапия в течение не менее 7 дней для поддержания активности фVIII на уровне 30%-60% (МЕ/дл)</p>

Количество и частота введения должны быть подобраны в зависимости от клинического ответа в каждом индивидуальном случае.

В некоторых случаях, например, при наличии низких титров ингибитора, особенно в начале терапии, может потребоваться введение препарата в дозах, выше расчетных.

В течение курса лечения рекомендуется определять активность фVIII в плазме с целью коррекции дозы и частоты введения препарата. Точный мониторинг заместительной терапии на основании данных коагулологических исследований (активность фVIII в плазме), особенно необходим при больших хирургических вмешательствах. Отдельные пациенты могут отличаться по их ответу на фVIII и демонстрировать различный уровень выхода препарата и период

полувыведения.

Следует с осторожностью применять у детей до 6 лет, редко получавших лечение препаратами фVIII, поскольку доступны лишь ограниченные данные по этой группе пациентов.

Длительная профилактика

Для длительной профилактики при тяжелых формах гемофилии А рекомендуются дозы 20-40 МЕ фVIII на кг массы тела каждые 2-3 дня. В некоторых случаях, особенно у пациентов младшего возраста, для профилактики геморрагий может потребоваться уменьшение интервалов между введениями или увеличение доз препарата.

Болезнь Виллебранда с дефицитом фVIII

Заместительная терапия Иммунатом с целью остановки и профилактики кровотечений проводится в соответствии с рекомендациями для больных гемофилией А.

Поскольку Иммунат содержит относительно высокое количество фVIII по отношению к фактору Виллебранда, лечащий врач должен знать, что продолжительное лечение может привести к чрезмерному повышению фVIII: С, что может вызвать увеличение риска развития тромбозов.

Метод и путь введения

Внутривенное введение.

Иммунат следует вводить медленно внутривенно. Максимальная скорость инфузии не должна превышать 2 мл в минуту.

Приготовление раствора препарата

Иммунат подлежит растворению непосредственно перед использованием. Затем раствор должен быть быстро использован (препарат не содержит консервантов). Мутные растворы или растворы с включениями не должны использоваться. Все неиспользованные растворы должны быть уничтожены надлежащим образом.

Соблюдайте правила асептики!

1. Нагрейте закупоренный флакон с растворителем до комнатной температуры (не выше 37°C).
2. Удалите защитные крышки с флаконов с лиофилизатом и растворителем (рис. А) и продезинфицируйте резиновые пробки обоих флаконов.
3. Установите, а затем с нажимом наденьте волнистый край системы для переноса на флакон с растворителем (рис. В).
4. Удалите защитный колпачок с другого конца системы для переноса. Не касайтесь обнаженного конца системы
5. Переверните флакон с растворителем над флаконом с лиофилизатом и

проткните свободным концом иглы центр пробки флакона с лиофилизатом (рис. С). За счет вакуума, растворитель перетечет во флакон с препаратом. Подождите примерно 1 минуту.

6. Разъедините флаконы, вытащив иглу системы для переноса из пробки флакона с препаратом (рис. D). Так как препарат легко растворяется, слегка, плавными движениями покачайте флакон. НЕ ТРЯСИТЕ ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ. НЕ ПЕРЕВОРАЧИВАЙТЕ ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ ДО ИЗВЛЕЧЕНИЯ ЕГО СОДЕРЖИМОГО.

7. Препараты для парентерального введения, такие как Иммунал, следует визуально обследовать на наличие включений и изменение цвета после приготовления раствора и перед введением. Даже в случае тщательного соблюдения инструкций по приготовлению раствора, изредка могут быть видны мелкие частицы. Они удаляются прилагаемым в комплекте фильтром. При этом концентрация фармацевтически активного ингредиента, указанная на этикетке, не снижается.

Введение

Соблюдайте правила асептики!

1. При заборе приготовленного раствора в шприц используйте прилагаемую иглу-фильтр для защиты попадания частиц резиновой пробки (риск микроэмболии). Установите иглу-фильтр на прилагаемый одноразовый шприц и проткните ею резиновую пробку (рис. E).

2. Ненадолго снимите шприц с фильтрующей иглы. Воздух попадет внутрь флакона с раствором и осадит образовавшуюся пену. Затем наберите раствор через иглу-фильтр в шприц (рис. F).

3. Снимите шприц с иглы-фильтра и введите раствор внутривенно медленно (максимальная скорость введения - 2 мл/мин) с помощью прилагаемой системы или прилагаемой одноразовой иглы.

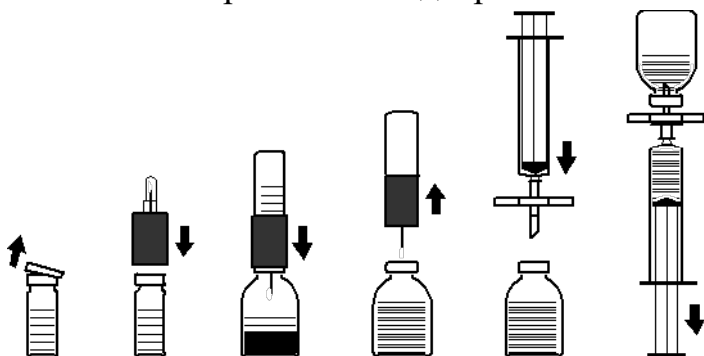


Рис. А Рис. В Рис. С Рис. D Рис. E Рис. F

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

О случаях передозировок не сообщалось. Возможно развитие

тромбоэмболии. У пациентов с группой крови А, В и АВ возможно развитие гемолиза.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

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

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Очень часто ($\geq 1/10$)

- нарушения со стороны крови и лимфатической системы: у ранее нелеченых пациентов с гемофилией А может развиваться ингибирование фактора VIII

Нечасто (\geq от 1/1000 до $< 1/100$)

- нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности

- нарушения со стороны крови и лимфатической системы: у ранее леченых пациентов с гемофилией А может развиваться ингибирование фактора VIII

Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

- нарушения со стороны крови и лимфатической системы: коагулопатия

- нарушения со стороны нервной системы: парестезия, головокружение, головная боль, беспокойства

- нарушения со стороны глаз: конъюнктивит

- нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, пальпитация, гипотония, гиперемия, бледность

- нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: кашель, одышка

- нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота

- нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: крапивница, сыпь (включая эритематозные и папулезные высыпания), зуд, эритема, нейродермит, гипергидроз

- нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани: миалгия

- общие расстройства и нарушения в месте введения: боль в грудной клетке, дискомфорт в грудной клетке, отеки (включая периферические, отек век и лица), лихорадка, озноб, раздражение в месте инъекции, боль в месте инъекции.

Побочные эффекты, которые могут возникнуть при применении препаратов фVIII, полученных из человеческой плазмы

- реакции гиперчувствительности или аллергические реакции (в т.ч. ангионевротический отек, чувство жжения и покалывания в месте

инъекции, гиперемия кожи, крапивница, в т.ч. генерализованная, зуд, сыпь, озноб, головная боль, артериальная гипотензия, сонливость, тошнота, рвота, беспокойство, тахикардия, чувство сдавления в груди, стридорозное дыхание) вплоть до развития анафилактического шока.

- у пациентов с гемофилией А могут развиваться антитела к фVIII (ингибиторы), что клинически проявляется отсутствием гемостатического эффекта в ответ на проводимую терапию. В таких случаях следует проконсультировать пациента в специализированном гематологическом центре.

- формирование нейтрализующих антител (ингибиторов) к фактору Виллебранда может развиваться у пациентов с болезнью Виллебранда, особенно у пациентов 3 типа. Наличие антител проявляется неадекватной клинической реакцией. Все пациенты с зафиксированной анафилактической реакцией должны быть протестированы на наличие антител. Во всех случаях рекомендуется связаться с врачом.

- в ответ на введение высоких доз препарата у больных с группами крови А(II), В(III) или АВ(IV) может отмечаться гемолиз.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Один флакон содержит

активные вещества: фактор свертывания крови человека VIII со специфической активностью (скорректированной по альбумину 70 ± 30 МЕ/мг белка) 250 МЕ, 500 МЕ, 1000 МЕ,

активность фактора Виллебранда: 190 МЕ, 375 МЕ, 750 МЕ,

вспомогательные вещества: альбумин человеческий, глицин, лизина гидрохлорид, натрия хлорид, натрия цитрата дигидрат, кальция хлорида дигидрат.

Растворитель: вода для инъекций.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета без инородных частиц.

Форма выпуска и упаковка

По 250 МЕ, 500 МЕ или 1000 МЕ препарата помещают в стеклянные флаконы класса II. 1 флакон в комплекте с растворителем (вода для инъекций) по 5 мл (для 250 МЕ и 500 МЕ) или 10 мл (для 1000 МЕ) во флаконе и набором для растворения и введения препарата (игла-фильтр для переноса, одноразовый шприц, игла-«бабочка» для трансфузии, стерильная игла для инъекций) вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Срок хранения

2 года

В пределах указанного срока годности допускается хранение препарата при температуре не выше 25°C в течение 6 месяцев. Дату начала хранения при комнатной температуре следует отмечать на упаковке.

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре от 2°C до 8°C, в защищенном от света месте.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Бакстер АГ, Вена, Австрия

Индустриештрассе 67

А-1220, Вена, Австрия

AE.AsiaCaucasus@takeda.com

Держатель регистрационного удостоверения

Бакстер АГ, Вена, Австрия

Индустриештрассе 67

А-1220, Вена, Австрия

AE.AsiaCaucasus@takeda.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной

**ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью
лекарственного средства**

ТОО Такеда Казахстан

г. Алматы, ул. Шашкина 44

Номер телефона (727) 2444004

AE.AsiaCaucasus@takeda.com