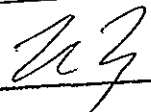


МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	22-12-09 15313-5
Пр. № 20 / 20.12.09 СКОРЕБАП-В	

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Име на лекарствения продукт

**ХЕМОФИЛ М, Антихемофилен Фактор (Човешки), Моноклонално пречистен**

**HEMOFIL M, Antihemophilic Factor (Human), Monoclonal purified**

### 2. Качествен и количествен състав

#### Лекарствено вещество:

Нemofil M 250 IU е приготвен като прах и разтворител за инжекционен разтвор, съдържащ 250 IU човешки коагулационен фактор VIII в един флакон.

След разтваряне с 10 ml разтворител (Sterile Water for injection) продуктът съдържа приблизително 25 IU/ml човешки коагулационен фактор VIII.

Активността (IU) се определя чрез хромогенния метод на Европейската фармакопея, като се използва международен стандарт на Световната здравна организация (СЗО). Специфичната активност на Нemofil M 250 IU е приблизително 2,0 до 4,0 IU/mg протеин.

Нemofil M 500 IU е приготвен като прах и разтворител за инжекционен разтвор, съдържащ 500 IU човешки коагулационен фактор VIII в един флакон.

След разтваряне с 10 ml разтворител (Sterile Water for injection) продуктът съдържа приблизително 50 IU/ml човешки коагулационен фактор VIII.

Активността (IU) се определя чрез хромогенния метод на Европейската фармакопея, като се използва международен стандарт на Световната здравна организация (СЗО). Специфичната активност на Нemofil M 500 IU е приблизително 4.1 до 8.0 IU/mg протеин.

Нemofil M 1000 IU е приготвен като прах и разтворител за инжекционен разтвор, съдържащ 1000 IU човешки коагулационен фактор VIII в един флакон.

След разтваряне с 10 ml разтворител (Sterile Water for injection) продуктът съдържа приблизително 100 IU/ml човешки коагулационен фактор VIII.

Активността (IU) се определя чрез хромогенния метод на Европейската фармакопея, като се използва международен стандарт на Световната здравна организация (СЗО). Специфичната активност на Нemofil M 1000 IU е приблизително 8.1 до 15.0 IU/mg протеин.

За помощните вещества вижте т. 6.1.

### 3. Лекарствена форма

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Човешкият коагулационен фактор VIII е безцветен до бледо жълт лиофилизиран прах за инжекционен разтвор. След разтваряне с разтворител Sterile Water for injection, Ph.E. концентратът се прилага интравенозно.

### 4. Клинични данни

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII).



Този лекарствен продукт не съдържа фактор на фон Вилебранд във фармакологично ефективни количества и следователно не е подходящ за лечение на болестта на фон Вилебранд.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### 4.2.1 Дозировка

Лечението трябва да бъде започнато под наблюдението на лекар - специалист в лечението на хемофилия.

Дозировката и продължителността на заместващото лечение зависят от тежестта на дефицита на фактор VIII, локализацията и степента на кръвоизлива, както и от клиничното състояние на пациента.

Броят на приложените единици фактор VIII е изразен в Международни Единици (IU), които са определени спрямо съвременен стандарт на СЗО за продукти на фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазма се представя или като процент (по отношение на нормална човешка плазма) или в международни единици (спрямо Международен Стандарт за фактор VIII в плазма).

Една Международна Единица (IU) активност на фактор VIII е еквивалентна на количеството на фактор VIII в един милилитър нормална човешка плазма. Изчисляването на необходимата доза на фактор VIII се основава на емпиричната находка, че 1 международна единица IU фактор VIII на килограм телесно тегло повишава активността на фактор VIII в плазмата с 2% (2 IU/dl). Необходимата доза се определя, като се прилага следната формула:

$$\text{Необходим брой единици (FVIII IU)} = \text{телесно тегло (kg)} \times \text{желаното повишаване на фактор VIII (\%)} \times 0.5 \text{ IU/kg}$$

Количеството, което трябва да се приложи и честотата на приложение трябва винаги да бъдат съобразени с клиничната ефективност в отделния случай. Активността на фактор VIII не трябва да бъде по-ниска от представената активност в плазмата (представена по-долу) за съответния период при следните случаи на кръвоизливи. Следващата таблица може да се използва като препоръчителна за определяне на дозата при кръвоизливи и при хирургически интервенции.

Вид и степен на кръвоизлива / Вид хирургическа интервенция	Необходимо ниво на фактор VIII (%)/(IU/dl)	Честота на приложение на дозата (часове) / Продължителност на лечението (дни)
<b>Кръвоизлив</b>		
Ранна хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвоизлив в устната кухина	20 – 40	Повтаряйте инфузията на всеки 12 до 24 часа. С продължителност най-малко 1 ден, докато отзвучи болката като индикатор за овладяване на кръвоизлива или се постигне оздравяване
По-голяма хемартроза, мускулен кръвоизлив или хематом	30-60	Повтаряйте инфузията на всеки 12 до 24 часа в продължение на 3 - 4 дни или повече, докато отзвучат болката и овлакванията



Животозастрашаващи кръвоизливи като интракраниален кръвоизлив, кръвоизлив в гръдния кош, тежък коремен кръвоизлив	60 - 100	Повтаряйте инфузията на всеки 8 до 24 часа докато заплахата отзвучи
<b>ХИРУРГИЯ</b>		
<b>Вид на хирургическата интервенция</b>		
<i>Малки хирургически интервенции, включително зъбна екстракция</i>	30-60	На всеки 24 часа, в продължение на най-малко един ден, докато се постигне оздравяване
<i>Големи хирургически интервенции</i>	80-100 (пред- и следоперативно)	Повтаряйте инфузията на всеки 8-24 часа до адекватно заздравяване на раната, след което лечението да продължи за поне още 7 дни, с цел да се поддържа активност на фактор VIII от 30% до 60% (IU/dl)

При определени обстоятелства може да са необходими по-високи дози от изчислените, особено при определяне на началната доза.

По време на лечението се препоръчва съответно определяне на нивата на фактор VIII, за да се контролира дозата за приложение и честотата, с която трябва да се повтарят инфузиите. Особено при случаите на големи оперативни интервенции е задължително прецизно мониториране на заместващото лечение чрез коагулационен анализ (активност на фактор VIII в плазмата). Индивидуалният отговор към фактор VIII при отделните пациенти може да варира като се постигат различни нива на *in vivo* възстановяване и различни времена на полуживот.

За продължителна профилактика на кръвоизливи при пациенти с тежка форма на хемофилия А трябва да се прилагат дози от 20 IU до 60 IU/kg телесно тегло на интервали от 2 до 3 дни. В някои случаи, специално при по-млади пациенти може да са необходими по-кратки интервали или по-високи дози.

Пациентите трябва да бъдат мониториран за образуване на инхибитори към фактор VIII. Ако очакваните нива на активност на фактор VIII не са постигнати, или ако кръвоизливът не се овладява със съответната доза, трябва да се извърши изследване за да се установи наличието на инхибитор към фактор VIII. При установяване на инхибитор с титър по-нисък от 10 Bethesda Units (BU)/ml, приложението на допълнително количество фактор VIII може да неутрализира инхибитора. При пациенти с висок титър на инхибитора над 10 BU или с добър анамнестичен отговор трябва да се има предвид (активиран) протромбин комплекс концентрат (PCC) или препарати на рекомбинантен активиран фактор VII (rFVIIa). Това лечение трябва да бъде назначено от лекари с опит при лечение на пациенти с хемофилия.

#### Употреба на Немофил М в педиатрията:

Немофил М е проучван при 43 предварително нелекувани пациенти (PUPs) (възраст: 2 дни до 8 години) и 10 деца, които са лекувани с минимално количество други кръвни



продукти. Установено е, че Немофил М осигурява ефективна хемостаза при прилагане на съвременните препоръчителни схеми за дозиране на Фактор VIII. Вижте също т. 4.4.

#### **4.2.2 Начин на приложение**

Препаратът трябва да се прилага венозно след разтваряне с включения разтворител вода за инжекции (виж също т. “Разтваряне” и “Инжектиране”). Трябва да се използва включената в набора еднократна пластмасова спринцовка.

Препоръчва се приложението да започне до един час след разтварянето. Разтвореният материал не трябва да се съхранява в хладилник. Препаратът може да се прилага със скорост 1-4 ml/минута.

Пулсът трябва да се измерва преди и по време на приложението на Немофил М. Ако се появи значително ускоряване на пулса, намаляването скоростта на вливане или временното прекъсване на инжектирането обикновено позволяват симптомите да отзвучат бързо.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или някоя от съставките на продукта може да бъде противопоказание. Особено, известна свръхчувствителност към миши протеин е противопоказание за употребата на човешки коагулационен фактор VIII. Вижте по-долу Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.**

Както при други венозни протеинови разтвори са възможни алергичен тип реакции на свръхчувствителност. Немофил М съдържа следи от миши, човешки и говежди протеини.

Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните белези на реакциите на свръхчувствителност, включващи копривна треска, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, затруднения в дишането, понижено кръвно налягане и анафилаксия. Ако тези симптоми се появят, пациентите трябва да бъдат посъветвани да прекъснат употребата на продукта и да се консултират с техните лекари.

В случай на шок трябва да се приложат съвременните препоръки за лечение на шок.

Немофил М е произведен от човешка плазма. Когато се прилагат лекарствени продукти от човешка кръв или плазма, не могат изцяло да се изключат инфекциозни болести, дължащи се на предаване на инфекциозни причинители. Това се отнася също за патогени с неизвестна за сега природа. Рискът от предаване на инфекциозни причинители се намалява чрез:

- подбор на дарителите чрез медицински преглед и интервю, и скрининг на дарените единици кръв и плазма за трите основни патогенни вируси HIV, HCV, HBV.
- изследване на сборните плазми за HCV геномни последователности.
- включване на процедури за отстраняване/инактивиране на вируси в производствения процес, които са валидирани като са използвани моделни вируси и тези процедури се считат за ефективни за HIV, HCV, HBV.
- процедурите за отстраняване/инактивиране на вируси могат да имат ограничено значение срещу необвитите вируси като HAV и parvovirus B19.

Препоръчва се подходящо имунизирание (хепатит А и В) за пациентите, които получават плазмени фактор VIII концентрати.

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) към фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Установено е, че тези инхибитори са IgG имуноглобулини, директно насочени срещу фактор VIII прекоагулантната активност,



които се определят количествено в модифицирани Bethesda units (BU) за милилитър плазма. Рискът от образуване на инхибитори е свързан с продължителността на лечение с човешкия коагулационен фактор VIII, този риск е най-висок в първите 20 дни на приложение. Рядко инхибиторите могат да се образуват след първите 100 дни на приложение. Пациентите, лекувани с човешки коагулационен фактор VIII трябва да бъдат внимателно мониторираны за образуване на инхибитори със съответно клинично контролиране и лабораторни изследвания. Вижте също т. 4.8 за нежелани реакции.

Продуктът трябва да се използва внимателно при деца под 6-годишна възраст, които са с ограничено използване на продукти фактор VIII.

**4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**  
Не са известни взаимодействия на човешки коагулационен фактор VIII с други лекарствени продукти.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Не са провеждани проучвания върху репродукцията и кърменето при животни с Hemofil M. Не е установена безопасността на Hemofil M по време на бременност при хора. Следователно Hemofil M трябва да се прилага при бременни и кърмещи жени само ако е строго показан и ако ползата превишава евентуалния риск.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са наблюдавани ефекти върху способността да се шофира и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани реакции**

Реакции на свръхчувствителност или алергични реакции са наблюдавани рядко (които могат да включват зачервяване и болка на инфузионното място, студени тръпки, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, копривна треска, хипотензия, летаргия, гадене, повръщане, безпокойство, тахикардия, стягане на гърдите, сърбеж, повръщане, затруднено дишане). Необходимото лечение зависи от естеството и тежестта на реакцията.

Рядко е отбелязан вкус на бадеми или метален вкус.

В редки случаи е наблюдавано повишение на температурата.

Пациентите с хемофилия А могат да образуват инхибиторни антитела (инхибитори) към фактор VIII. Ако се образуват такива инхибитори, състоянието ще се прояви с недостатъчен клиничен отговор. В тези случаи се препоръчва да се консултирате в специализирана клиника за лечение на хемофилия.

Може да се наблюдава образуване на антитела към мишия протеин със съответните реакции на свръхчувствителност.

Появата на неутрализиращи антитела (инхибитори) е добре известно при лечението на пациенти с хемофилия А. 2 от 43 (4,7%) предварително нелекувани пациенти (PUPs) образуват инхибитори: 1 от 43 (2,3%) с титър над 10 BU и 1 от 43 (2,3%) с титър под 10 BU.

#### **4.9 Предозиране**

Не са съобщени симптоми на предозиране с човешки коагулационен фактор VIII.

### **5. Фармакологични данни**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Antihemorrhagics: blood coagulation factor VIII



АТС: B02BD02.

Продуктът е човешки коагулационен фактор, получен от човешка плазма, използва се за заместващо лечение при пациенти с хемофилия А. Неговият начин на действие се приема като идентичен на ендогенния антихемофилен фактор

Когато се инфузира в пациент с хемофилия, фактор VIII се свързва с vWF в кръвообращението на пациента. Активираният фактор VIII действа като кофактор за активирания фактор IX, като ускорява превръщането на фактор X в активиран фактор X. Активираният фактор X превръща протромбина в тромбин. Тромбинът превръща фибриногена във фибрин и може да се образува съсирек. Хемофилия А е свързано с пола, вродено нарушение на кръвосъсирването, дължащо се на понижени нива на фактор VIII:C и води до профузни кръвоизливи в стави, мускули и вътрешни органи, или спонтанни или в резултат на случайна или хирургическа травма. Чрез заместващо лечение плазмените нива на фактор VIII се повишават и по този начин временно се коригира дефицитът на коагулационния фактор и се коригират нарушенията на кръвосъсирването.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

Въз основа на фармакокинетично проучване, извършено с пет пациенти с хемофилия А, на които е инфузиран Hemofil M, са били изчислени следните фармакокинетични параметри:

Изчислени фармакокинетични параметри за Hemofil M				
Параметър	Стойност	Стандартно отклонение	Минимална стойност	Максимална стойност
Полуживот (часове)	14,8	3,0	11,2	18,6
Възстановяване (15 min) (% от нормата)	76,8	6,7	69	86
AUC 24 h (h, IU/dl)	1980	572	1325	2780
Екстраполирана AUC (h, IU/dl)	915	167	739	1167
Средно време на престой (h)	44,8	13,2	28,8	61
Клирънс (dl/h)	162	58	107	226

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Доказано е, че човешкият коагулационен фактор VIII е ефикасен при кучешкия модел на човешката хемофилия А и че продуктът може да нормализира *in vivo* теста за хемостазен капацитет (кожен тест за време на кървене) при този модел.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1 Списък на помощните вещества

**Линофилизат:**

Human Albumin

Sodium Chloride

Calcium Chloride . 2H<sub>2</sub>O EP

Macrogol 3350

Histidine USP

**Разтворител:**

Water for injection



## 6.2 Физико-химични несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. Само предоставените набори за инжектиране/вливане могат да се използват, тъй като може да има неуспешно лечение като следствие от адсорбцията на човешкия коагулационен фактор VIII към вътрешната повърхност на някои инфузионни системи.

## 6.3 Срок на годност

2 години.

След разтваряне се препоръчва незабавно приложение. Установена е стабилност на разтвора за 1 час при 25 °С.

## 6.4 Специални предпазни мерки за съхранение

Да се съхранява в хладилник от 2 °С до 8 °С. Да се съхранява на тъмно в оригиналната опаковка.

По време на срока на годност продуктът може да се съхранява при температура не по-висока от 30 °С за 6 месеца, без да се съхранява отново в хладилник и да се унищожи по подходящ начин, ако не е използван до края на този период.

## 6.5 Вид на опаковката

250 IU, 500IU или 1000 IU лиофилизиран прах за разтвор за инжекции в стъклен флакон (I-ви хидролитичен клас) със запушалка (бромобутил) и 10 ml разтворител (I-ви хидролитичен клас) със запушалка (бромобутил).

Всяка опаковка съдържа също: стерилна игла с два края, стерилна филтърна игла, стерилна 10 ml пластмасова спринцовка и стерилна мини инфузионна система.

## 6.6 Указания за употреба

Да не се използва след изтичане срока на годност, означен върху етикета.

Неизползваният продукт или остатъци от него трябва да се унищожават в съответствие с националните нормативни документи за унищожаване на инфекциозни отпадъци.

Обикновено разтворът е бистър или леко опалесцентен. Да не се използват разтвори, които са мътни или имат утайка.

### Разтваряне: Да се използва асептична техника

1. Човешкият коагулационен фактор (лиофилизиран концентрат) и стерилната вода за инжекции EP (разтворител) се поставят на стайна температура (20°C - 30°C). Тази температура трябва да се поддържа до пълното разтваряне на продукта.

Внимание: Когато се използва водна баня, запушалката и капачката не трябва да са в контакт с водата.

2. Отстраняват се покривните капачки от концентрата и разтворителя, така че да се открие централната част на гумените запушалки.

3. Запушалките се почистват с дезинфекционен разтвор.

4. Отстранява се предпазителят, покриващ единия край на иглата с два края, като не се докосва открития край. Въвежда се откритият край във флакона с разтворител през запушалката.

Внимание: За да се изтегли напълно разтворителя, върхът на иглата трябва само да пробие гумената запушалка.

5. Като се използва асептичната техника както по-горе се отстранява предпазителят от другия край на иглата с два края. Флаконът с разредител се обръща над флакона с концентрат, след което бързо се въвежда свободния край на иглата през запушалката на



концентрата в неговата централна част. Вакуумът от флакона с концентрат ще изтегли разтворителя.

6. Двата флакона се разделят чрез отстраняване на иглата от запушалката на концентрата. С въртеливо движение внимателно разклатете флакона до пълното разтваряне на концентрата. Трябва да сте сигурни в пълното разтваряне на концентрата в противен случай лекарственото вещество ще се отстрани от филтъра.

Забележка: Да не се поставя в хладилник след разтваряне. Виж Приложение.

**Приложение: Да се използва асептична техника**

Да се прилага на стайна температура.

Немоfil M трябва да се приложи не по-късно от един час след разтварянето.

1. След разтваряне на концентрата според описаната по-горе процедура, филтърната игла се прикрепва към еднократната спринцовка и се изтегля буталото за да влезе въздух в спринцовката.

2. Въвежда се филтърната игла през запушалката.

3. Въздухът се инжектира във флакона и се изтегля разтвореният материал в спринцовката.

4. Спринцовката се отстранява и се инжектира венозно със системата за инжектиране.

Вижте **Скорост на приложение**.

5. Ако пациентът трябва да получи повече от един флакон Немоfil M, може да се използва същата спринцовка. Необходимо е обаче да се използва нова филтърна игла за всеки флакон на Немоfil M.

**Скорост на приложение**

Препаратите на човешкия коагулационен фактор VIII могат да се прилагат със скорост до 10 ml/min без значими реакции.

Пулсът трябва да се определи преди и по време на приложението на човешкия коагулационен фактор VIII. Ако се появи значително ускоряване на пулса, обикновено намаляването на скоростта на приложение или временното спиране на инжектирането позволява симптомите бързо да отзвучат.

**7. Притежател на разрешението за употреба:**

**Baxter d.o.o.**

Zelezna cesta 14

1000 Ljubljana, Slovenia

**8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ**  
9900229, 9900230 и 9900231 от 27.07.1999г.

**9. Дата на първо разрешение за употреба на лекарствения продукт**  
27 юли 1999г.

**10. Дата на последна актуализация на текста на КХП**  
април 2000 г.

