

по применению лекарственного препарата по медицинскому применению

БЕРИАТЕ® / BERIATE®**Регистрационный номер:****Торговое название препарата:** Берiate®.**Международное непатентованное название:** фактор свертывания крови VIII.**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения в комплекте с растворителем (вода для инъекций)**Описание:***Лиофилизат:* цельная или раскрошенная масса от белого до почти белого цвета.

Восстановленный раствор: от бесцветного до светло-желтого цвета прозрачный или слабо опалесцирующий раствор. При получении восстановленного раствора в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, в растворе может наблюдаться несколько небольших характерных хлопьеподобных частиц. После фильтрации через фильтр, поставляемый в комплекте с препаратом, происходит удаление этих частиц, и полученный раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим.

СОСТАВ

1 флакон с лиофилизатом содержит:

Действующее вещество:

Фактор свертывания крови VIII	250 ME	500 ME	1000 ME
-------------------------------	--------	--------	---------

Вспомогательные вещества:

Глицин	62,5-87,5 мг	125-175 мг	250-350 мг
Натрия хлорид	11,25-17,5 мг	22,5-35 мг	45-70 мг
D(+) сахароза	15-22,5 мг	30-45 мг	60-90 мг
Кальция хлорид	0,25-1,25 мг	0,5-2,5 мг	1,0-5,0 мг
Натрия гидроксид	q.s. для доведения pH		

1 флакон с растворителем содержит:

Вода для инъекций	2,5 мл	5 мл	10 мл
-------------------	--------	------	-------



Среднее значение специфической активности фактора свертывания VIII составляет 400 МЕ/мг белка.

Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство, факторы свёртывания крови.

Код АТХ: B02BD02.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Комплекс фактор свертывания крови VIII / фактор Виллебранда состоит из двух молекул (молекулы фактора свертывания крови VIII и молекулы фактора Виллебранда), выполняющих различные физиологические функции.

При введении пациенту с гемофилией фактор свертывания крови VIII связывается с фактором Виллебранда в сосудистом русле пациента.

Активированный фактор свертывания крови VIII действует как ко-фактор для активированного фактора свертывания крови IX, ускоряя превращение фактора свертывания крови X в активированный фактор свертывания крови X.

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

Гемофилия А – это наследственное, сцепленное с полом нарушение в системе свертывания крови вследствие снижения уровня фактора свертывания крови VIII.

Заболевание проявляется в виде профузных кровоизлияний в суставы, мышцы и внутренние органы спонтанно или в результате случайной или хирургической травмы. Заместительная терапия дефицита фактора свертывания крови VIII позволяет увеличить содержание этого фактора в плазме крови и, тем самым, временно нормализовать содержание фактора VIII и склонность к кровотечениям.

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

Особые группы пациентов

Имеются данные о лечении 16 детей в возрасте младше 6 лет: клиническая эффективность и безопасность применения препарата сходны с таковыми у пациентов старшего возраста.

Фармакокинетика

После внутривенного введения активность фактора VIII моно- или биэкспоненциально снижается. Период полувыведения составляет от 5 до 22 часов, в среднем 12 часов. Увеличение активности фактора VIII после введения фактора VIII в дозе 1 МЕ/кг (постепенное восстановление) в среднем составило примерно 2% (1,5 - 3% в зависимости от индивидуальных особенностей). Среднее время удержания (СВУ) составило 17 часов (стандартное отклонение 5,5 часа), площадь под кривой «концентрация-время», оцененная на основе экстраполяции (ОПК на основе экстраполяции), равна 0,4 ч × кг/мл (стандартное отклонение 0,2 ч × кг/мл), средний клиренс – 3 мл/ч/кг (стандартное отклонение 1,5 мл/ч/кг).

Особые группы пациентов

Имеются ограниченные данные по фармакокинетике при применении препарата Берiate у детей.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденный дефицит фактора свертывания крови VIII);
- Может использоваться для лечения и профилактики кровотечений у пациентов с приобретенным дефицитом фактора свертывания крови VIII.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к фактору свертывания крови VIII или любому другому компоненту препарата.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

В связи с тем, что гемофилия А редко встречается у женщин, опыт применения препарата во время беременности и лактации отсутствует.

Таким образом, препарат следует применять в период беременности и лактации только при наличии несомненных показаний.

Данные о влиянии фактора свертывания крови VIII на репродуктивную функцию отсутствуют.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение должно проводиться врачом, имеющим опыт лечения гемофилии.

Дозы и длительность заместительной терапии зависят от степени тяжести дефицита фактора свертывания крови VIII, локализации и тяжести кровотечения, а также клинического состояния пациента. Количество единиц вводимого фактора VIII

измеряется в международных единицах (МЕ), что соответствует действующему стандарту Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) для препаратов, содержащих фактор свертывания крови VIII. Активность фактора VIII в плазме выражается в процентах (относительно нормальной плазмы человека) или в МЕ (относительно международного стандарта содержания фактора VIII в плазме).

Одна МЕ активности фактора VIII эквивалентна количеству фактора VIII в одном миллилитре нормальной плазмы крови человека.

Расчет необходимой дозы фактора VIII основывается на эмпирически выявленной закономерности, согласно которой 1 МЕ фактора VIII на килограмм массы тела повышает активность плазматического фактора VIII приблизительно на 2 % (или 2 МЕ/дл) от исходной активности.

Необходимая доза рассчитывается по следующей формуле:

Необходимое количество единиц = масса тела [кг] × требуемое повышение фактора VIII [% или МЕ/дл] × 0,5.

Доза и частота введений всегда должны рассчитываться с учетом клинической эффективности в каждом индивидуальном случае.

В случаях кровотечений, приведенных в таблице ниже, активность фактора VIII за соответствующий период не должна быть ниже указанного в таблице уровня активности плазмы (в % от нормального уровня или в МЕ/дл).

Таблица расчета доз препарата при кровотечениях и в хирургической практике

Тяжесть кровотечения /тип хирургической процедуры	Необходимый уровень фактора VIII (% или МЕ/дл)	Частота введения доз (часы) / продолжительность терапии (дни)
Кровотечение:		
Ранний гемартроз, мышечное или ротовое кровотечение	20–40	Повторные инфузии препарата каждые 12–24 часа. Как минимум 1 день, до тех пор, пока не остановится кровотечение (по болевым ощущениям) или не наступит заживление.
Более массивное кровотечение, мышечное кровотечение или гематома	30–60	Повторные инфузии препарата каждые 12–24 часа в течение 3–4 дней или более, до тех пор, пока болевой синдром или выраженная недееспособность не исчезнут.
Жизнеугрожающее кровотечение	60–100	Повторные инфузии каждые 8–24 часа до устранения угрозы для жизни.
Хирургия:		

Малая, включая удаление зуба	30–60	Каждые 24 часа, как минимум 1 день, пока не наступит заживление.
Большая	80–100 (до и после операции)	Повторные инфузии каждые 8–24 часа до адекватного заживления раны, затем терапия на протяжении не менее 7 дней для поддержания активности фактора VIII на уровне 30–60 % (МЕ/дл).

Во время курса лечения для расчета вводимой дозы и частоты инфузий рекомендуется определять уровень фактора VIII. При обширном хирургическом вмешательстве проведение мониторинга заместительной терапии при помощи коагуляционного анализа (активность плазматического фактора VIII) является обязательным. Существует значительная индивидуальная вариабельность ответа на лечение фактором VIII, *in vivo* демонстрируя разные показатели восстановления и периоды полувыведения.

При долгосрочной профилактике кровотечений у пациентов с тяжелой формой гемофилии А обычно применяется фактор VIII в дозе 20–40 МЕ/кг массы тела с интервалом введения 2–3 дня. В некоторых случаях, особенно у молодых пациентов, могут потребоваться более короткие интервалы и / или более высокие дозы.

Расчет доз препарата производится исходя из массы тела, поэтому при определении доз у детей применяются те же формулы расчета, что и у взрослых. При определении частоты введения препарата должна учитываться клиническая эффективность в каждом отдельном случае. Существует некоторый опыт лечения детей младше 6 лет.

Необходимо проводить мониторинг вырабатывания ингибиторов фактора свертывания крови VIII (используя лабораторные и клинические методы) у пациентов, проходящих лечение препаратами фактора VIII. Если при применении препарата не удастся достигнуть ожидаемого уровня активности фактора VIII или остановить кровотечение при введении рассчитанной дозы, необходимо провести анализ на наличие ингибиторов фактора VIII. У пациентов с высоким содержанием ингибиторов терапия фактором VIII может оказаться неэффективной, и в таких случаях должно рассматриваться альтернативное лечение. Ведение таких пациентов должно осуществляться врачами, имеющими опыт лечения больных гемофилией и с ингибиторами к фактору VIII.

Инструкция по приготовлению раствора



Общие инструкции

1. Восстановленный раствор варьируется от прозрачного до слегка опалесцирующего. Иногда во флаконе может наблюдаться небольшое количество хлопьев или частиц. Удаление этих частиц происходит в процессе фильтрации через фильтр, встроенный в устройство для добавления растворителя «Mix-2Vial™ 20/20». Данная фильтрация не влияет на расчет дозы. После фильтрации и набора (см. далее по тексту) препарата в шприц, и перед введением восстановленный раствор в шприце необходимо визуально проконтролировать на наличие частиц и изменения окраски. Не следует применять раствор препарата в шприце, если он мутный или содержит осадок и / или включения.
2. После того, как препарат набран в шприц, его следует использовать немедленно. Не храните препарат в шприце.
3. Приготовление восстановленного раствора препарата и набор в шприц должны производиться в асептических условиях.
4. Неиспользованный препарат или раствор препарата, а также его упаковку после использования следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Приготовление восстановленного раствора

Довести растворитель до комнатной температуры. Убедиться, что крышки с флаконов с растворителем и препаратом удалены, пробки обработаны антисептическим раствором и высушены до открытия устройства для добавления растворителя со встроенным фильтром Mix2Vial*.

 1	1. Откройте блистерную упаковку устройства для добавления растворителя со встроенным фильтром Mix2Vial путем удаления верхней части упаковки. Не вынимайте устройство Mix2Vial из блистерной упаковки!
 2	2. Поместите флакон с растворителем на ровную чистую поверхность и крепко держите флакон. Возьмите устройство Mix2Vial вместе с блистерной упаковкой и острым стержнем синей части устройства проткните пробку флакона с растворителем, надавливая вертикально вниз.
 3	3. Аккуратно снимите блистерную упаковку с устройства Mix2Vial, удерживая ее за края и потянув вертикально вверх. Убедитесь, что вы удалили только блистерную упаковку, а не само устройство Mix2Vial.

 4	4. Поместите флакон с препаратом на твердую ровную поверхность. Переверните над ним флакон с растворителем вместе с прикрепленным к нему устройством Mix2Vial, затем острым стержнем прозрачной части устройства для добавления растворителя проткните пробку флакона с препаратом, надавливая вертикально вниз. Растворитель автоматически переместится во флакон с препаратом.
 5	5. Крепко удерживая одной рукой устройство Mix2Vial со стороны флакона с препаратом, а другой рукой — со стороны флакона с растворителем, аккуратно развинтите устройство на две части. Флакон из под растворителя с синей частью присоединенного устройства Mix2Vial следует выбросить.
 6	6. Аккуратно покрутите флакон с препаратом с присоединенной прозрачной частью устройства до полного растворения лиофилизата. Не встряхивайте флакон.
 7	7. Наберите воздух в пустой стерильный шприц и, удерживая флакон с препаратом в вертикальном положении, присоедините шприц к наконечнику Люэра на устройстве Mix2Vial. Введите воздух во флакон с раствором препарата.

Набор и утилизация препарата

 8	8. Нажимая на поршень шприца, переверните флакон вместе со шприцем, и затем, плавно оттягивая поршень шприца, наберите в него восстановленный раствор препарата.
 9	9. После того, как восстановленный раствор препарата набран в шприц, обхватите цилиндр шприца (удерживая шприц вниз поршнем) и отсоедините прозрачную часть устройства Mix2Vial от шприца.

*Устройство для добавления растворителя со встроенным фильтром («Mix-2Vial™ 20/20») предназначено для одноразового использования; не использовать устройство в случае повреждения упаковки и после истечения срока годности, который указан на бумажной части блистерной упаковки следующим образом: «EXP. год-месяц».

Для введения препарата Беринате® рекомендуется использовать одноразовые пластиковые шприцы, поскольку раствор может оставаться на стеклянных стенках цельностеклянных шприцев. Раствор препарата следует довести до комнатной температуры или температуры тела перед введением. Препарат следует вводить медленно внутривенно со скоростью, не причиняющей дискомфорт пациенту, предварительно убедившись в том, что кровь не попадает в шприц с препаратом. Скорость введения препарата не должна превышать 2 мл в минуту.

Следует внимательно наблюдать за пациентом на предмет развития у него аллергической реакции немедленного типа. Если у пациента наблюдается реакция, которая может быть вызвана введением препарата Беринате®, необходимо уменьшить скорость введения препарата или прекратить введение в зависимости от клинического состояния пациента. Восстановленный раствор остается химически и физически стабильным в течение 8 часов при температуре 25 °C. Однако, с точки зрения микробиологической стабильности, восстановленный раствор должен вводиться немедленно. Хранение восстановленного раствора во флаконе не должно превышать 8 часов при комнатной температуре. Препарат следует использовать немедленно после набора в шприц (см. подраздел «Инструкция по приготовлению раствора. Общие инструкции»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Очень редко наблюдались повышенная чувствительность или аллергические реакции (включая ангионевротический отек, жжение и покалывание в месте инфузии, озноб, покраснение, генерализованную крапивницу, головную боль, сыпь, гипотонию, сонливость, тошноту, беспокойство, тахикардию, чувство сжатия грудной клетки, покалывание, рвоту, свистящее дыхание), которые в некоторых случаях приводили к тяжелым анафилактическим реакциям (включая шок).

Очень редко у пациентов с гемофилией А могут вырабатываться нейтрализующие антитела (ингибиторы) против фактора VIII. Возникновение антител приводит к клинической неэффективности лечения препаратом. В этих случаях рекомендована специализированная помощь в центре гематологии.

Данные о перечисленных ниже нежелательных реакциях основаны на опыте постмаркетингового применения препарата и также на литературных данных.

Нежелательные реакции перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации и частоты встречаемости, которая определялась следующим образом: очень часто $\geq 1/10$; часто $\geq 1/100$ и $< 1/10$; иногда $\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$; редко $\geq 1/10\ 000$ и

<1/1 000; очень редко < 1/10 000; неизвестно (частота не может быть определена на основе имеющихся данных).

Классификация нежелательных реакций в соответствии с поражением органов и систем органов (MedDRA)	Нежелательные реакции	Частота
Со стороны лимфатической системы	Выработка ингибиторов	Очень редко
Общие реакции в месте введения препарата	Лихорадка	Очень редко
Со стороны иммунной системы	Повышенная чувствительность (аллергические реакции)	Очень редко

Особые группы пациентов

Частота, тип и тяжесть нежелательных реакций у детей ожидаются сходными с таковыми у пациентов старшего возраста.

Медицинским работникам настоятельно рекомендуется сообщать о любых наблюдаемых нежелательных реакциях, которые могут быть связаны с применением препарата Берияте® (см. раздел *С претензиями, информацией о нежелательном явлении и за дополнительной информацией обращаться в конце инструкции*).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомов передозировки фактора свертывания крови VIII человека не наблюдалось.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Нет известных лекарственных взаимодействий фактора свертывания крови VIII с другими препаратами.

Фармацевтическая несовместимость

Не смешивать препарат с другими лекарственными препаратами и растворителями в одном флаконе.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Как и в случае с любым препаратом, содержащим белок и вводимым внутривенно, возможно развитие реакций гиперчувствительности аллергического типа. Пациентов необходимо информировать о ранних симптомах реакций гиперчувствительности, таких как сыпь, генерализованная крапивница, чувство сдавления в грудной клетке, свистящее дыхание, гипотензия и анафилаксия. При появлении этих симптомов пациентам

рекомендуется немедленно прекратить использование препарата и обратиться к врачу. Необходимо следовать стандартным методам лечения шока в случае развития шокового состояния.

Бериате® содержит до 2,75 мг (0,12 ммоль) натрия на 1 мл восстановленного раствора, что следует учитывать при рекомендованной бессолевой диете.

Вирусная безопасность

Стандартные меры по предотвращению передачи инфекции вследствие применения лекарственных препаратов, изготовленных из крови или плазмы человека, включают отбор доноров, проверку индивидуальных донаций и пулов плазмы на специфические маркеры инфекции, а также эффективные производственные стадии инактивации и/или удаления вирусов. Несмотря на это, при применении медицинских препаратов, изготовленных из крови или плазмы человека, возможность передачи инфекционных агентов не может быть полностью исключена. Это также относится к неизвестным или новым вирусам и другим инфекционным агентам.

Предпринимаемые меры считаются эффективными как для вирусов, имеющих оболочку, таких как ВИЧ, вирусы гепатита В и С, так и для безоболочечных вирусов, таких как вирус гепатита А и парвовирус В19.

Пациентам, которые регулярно или повторно принимают препараты фактора VIII, полученные из плазмы крови человека, рекомендуется соответствующая вакцинация против гепатитов А и В.

Выработка ингибиторов

Выработка нейтрализующих антител (ингибиторов) против фактора VIII является известным осложнением лечения пациентов с гемофилией А. Ингибиторами свертывающего действия фактора VIII обычно являются иммуноглобулины класса G (IgG), измеряемые в Бетезда единицах (БЕ) на миллилитр плазмы. Риск выработки ингибиторов связан со степенью воздействия антигемофильного фактора VIII; этот риск является наибольшим в течение первых 20 дней применения.

В редких случаях ингибиторы могут вырабатываться в течение первых 100 дней применения фактора VIII.

У пациентов, у которых наблюдалась выработка ингибиторов, при переходе с одного препарата фактора VIII на другой известны случаи повторной выработки ингибиторов в течение более 100 дней.

В связи с этим все пациенты, получающие фактор свертывания крови VIII человека, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением на предмет выявления

выработки антител к фактору VIII после перехода с одного препарата фактора VIII на другой.

Осложнения при применении катетера

В случае использования катетера необходимо учитывать риск развития таких осложнений как локальные инфекции, бактериемия или тромбоз в месте введения.

Сердечно-сосудистые заболевания

Заместительная терапия фактором VIII человека может увеличивать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с соответствующими факторами риска.

Настоятельно рекомендуется при каждом применении препарата Берриате® регистрировать имя пациента и номер серии препарата, который ему вводится, для поддержания связи между пациентом и серией препарата.

Приведенные особые указания относятся как к взрослым пациентам, так и к детям.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ/ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

Влияния на способность управлять транспортным средством или движущимися механизмами не отмечено.

ФОРМА ВЫПУСКА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 250, 500 и 1000 ME в комплекте с растворителем (вода для инъекций).

По 250 ME и 500 ME во флаконе прозрачного бесцветного стекла (I тип, Евр. Ф.), или по 1000 ME во флаконе прозрачного бесцветного стекла (II тип, Евр. Ф.), укупоренном пробкой из бромбутилового каучука и обкатанном алюминиевым колпачком с пластиковым диском в комплекте с растворителем (водой для инъекций) по 2,5 мл (для 250 ME), 5 мл (для 500 ME) и по 10 мл (для 1000 ME) во флаконе прозрачного бесцветного стекла (I тип, Евр.Ф.), укупоренном пробкой из хлорбутилового или бромбутилового каучука и обкатанном алюминиевым колпачком с пластиковым диском.

Устройство для добавления растворителя со встроенным фильтром 15 мкм («Mix-2Vial™ 20/20») упаковано в блистер полиэтилентерефталат/бумага, ламинированная полиэтиленом.

Комплект для внутривенного введения препарата (одноразовый шприц, игла-бабочка, 2 дезинфицирующих салфетки в индивидуальных герметичных упаковках и нестерильный лейкопластырь) в отдельную картонную пачку.

8085 - 2016

По 1 флакону с лиофилизатом, 1 флакону с растворителем, 1 устройству для добавления растворителя со встроенным фильтром и 1 комплекту для внутривенного введения с инструкцией по применению в картонную пачку.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года (лиофилизат).

5 лет (растворитель «Вода для инъекций»).

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

При температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте. Не замораживать.

Допускается периодическое хранение препарата при комнатной температуре (не выше 25 °C). Общий период хранения при комнатной температуре не должен превышать 1 месяца в течение срока годности. Отдельные периоды хранения при комнатной температуре следует документировать.

Флаконы нельзя подвергать прямому нагреву и нагревать выше 37°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту врача.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

СиЭсЭл Беринг ГмбХ / CSL Behring GmbH

Эмиль-фон-Беринг-Штрассе 76, 35041 Марбург, Германия / Emil-von-Behring-Strasse 76, 35041 Marburg, Germany

**НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО
ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ**

СиЭсЭл Беринг ГмбХ / CSL Behring GmbH

Эмиль-фон-Беринг-Штрассе 76, 35041 Марбург, Германия / Emil-von-Behring-Strasse 76, 35041 Marburg, Germany

С претензиями, информацией о нежелательном явлении и за дополнительной информацией обращаться:

Филиал Общества с ограниченной ответственностью «Си Эс Эл Беринг Биотерапис
ГмбХ»

125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 39, стр. 80

Тел.: 8 (495) 788-52-89

inforussia@cslbehring.com

НД РБ

8085 - 2016

