

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «5» октября 2022 г.
№N056880,N056881,N056886,
N05689,N056890,N056892

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Адвейт

Международное непатентованное название

Октоког альфа

Лекарственная форма, дозировка

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 250 МЕ, 500 МЕ, 1000 МЕ, 1500 МЕ, 2000 МЕ и 3000 МЕ в комплекте с растворителем – вода для инъекций

Фармакотерапевтическая группа

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

Код АТХ B02BD02

Показания к применению

- лечение и профилактика кровотечений у взрослых и детей с гемофилией А (наследственный дефицит фактора VIII)

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, или к белкам мыши или хомяка.

Необходимые меры предосторожности при применении

Гиперчувствительность

При применении препарата Адвейт сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности аллергического типа, включая анафилаксию.

Препарат содержит следовые количества протеинов мышей и китайских хомячков. Если появляются симптомы гиперчувствительности, пациентам следует рекомендовать немедленно прекратить использование продукта и обратиться к врачу.

Пациентов следует информировать о ранних признаках реакций гиперчувствительности, включая крапивницу, генерализованную крапивницу, стеснение в груди, одышку, гипотензию и анафилаксию.

При анафилактическом шоке необходимо провести общепринятые противошоковые мероприятия.

Ингибиторы

Образование нейтрализующих антител (ингибиторов) к фактору VIII является известным осложнением при лечении лиц, страдающих гемофилией А. Эти ингибиторы представлены иммуноглобулинами класса IgG, снижающие прокоагулянтную активность фактора VIII и измеряются в Бетезда Единицах (БЕ) на мл плазмы, с помощью модифицированного метода Бетезда. Риск развития ингибиторов находится коррелирует с длительностью применения фактора VIII, причем риск наиболее высок в течение первых 20 дней экспозиции, а также при наличии генетических и ряда других факторов. Реже, ингибиторы могут развиваться после 100 дней экспозиции.

Случаи повторного выявления ингибиторов (в низких титрах) наблюдались после перевода пациентов с одного фактора VIII на другой у ранее леченых пациентов с более чем 100 дней экспозиции и с развитием ингибиторов в анамнезе. Рекомендуется, тщательно мониторировать всех пациентов на возникновение ингибиторов после перевода с одного препарата на другой.

Клиническая значимость развития ингибиторов зависит от титра ингибитора, при этом низкий титр ингибиторов, которые временно присутствуют или их уровень остается постоянно низким, представляют меньший риск в развитии недостаточного клинического ответа, чем высокий титр ингибиторов.

В общем, все пациенты, получавшие лечение фактором VIII должны быть тщательно проверены на развитие ингибиторов посредством соответствующих клинических наблюдений и лабораторных исследований. Если предполагаемый уровень активности фактора VIII в плазме крови не достигнут, или, если кровотечение не контролируется соответствующей дозировкой, необходимо провести испытание на наличие ингибитора к фактору VIII. У пациентов с высокими уровнями ингибитора, заместительная поддерживающая терапия фактором VIII может быть не эффективной и необходимо рассмотреть другие варианты лечения. Контроль лечения заболевания таких пациентов должен проводиться врачом имеющим опыт и квалификацию по лечению пациентов с гемофилией и ингибиторов к фактору VIII.

Осложнения при лечении, связанные с катетером

Если необходимо устройство центрального венозного доступа (УЦВД), то нужно рассмотреть и предотвратить риск осложнений, связанных с УЦВД, включая местные инфекции, бактериемию, побочные действия, связанные с тромбозом и катетеризированием.

Отслеживаемость

В интересах пациентов рекомендуется регистрировать название и номер серии препарата всякий раз, когда Адвейт вводится пациенту.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Исследований взаимодействия препарата Адвейт с другими лекарственными средствами не проводилось.

Специальные предупреждения

Меры предосторожности, связанные с вспомогательными веществами

После разбавления, данный лекарственный препарат содержит более 1 ммоль (23 мг) натрия в разовой дозе; осторожно при назначении лицам, соблюдающим бессолевую диету.

Применение в педиатрии

Указанные предупреждения и меры предосторожности применяются как для взрослых, так и для детей.

Во время беременности или лактации

Безопасность препарата Адвейт для применения у беременных женщин и у женщин в период лактации не установлена. Перед назначением препарата Адвейт врач должен тщательно взвесить потенциальные риски и ожидаемую пользу для каждого конкретного пациента, назначается в случае несомненных показаний к применению у беременных.

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

Адвейт не влияет на способность управления транспортными и другими механическими средствами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Лечение должно быть начато под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении гемофилии и при наличии возможности немедленного проведения реанимационных мероприятий в случае возникновения анафилаксии.

Дозы и продолжительность лечения зависят от степени дефицита фактора VIII, локализации и интенсивности кровотечения, а также от клинического состояния пациента.

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 международная единица (МЕ) активности фактора VIII эквивалентна такому же количеству фактора VIII в 1 мл нормальной плазмы человека.

Лечение по запросу

Расчет необходимой дозы фактора VIII основывается на эмпирическом результате, по которому 1 МЕ фактора VIII на кг массы тела увеличивает активность фактора VIII в плазме на 2 ЕД/дл. Требуемая доза определяется с использованием следующей формулы:

Требуемая доза (ЕД) = масса тела (кг) x необходимое увеличение фактора VIII (%) x 0.5

В случае следующих кровотечений, активность фактора VIII не должна опускаться ниже уровня активности плазмы (в % обычного или в ЕД/дл) в соответствующий период. Следующая таблица 1 может применяться для выбора расчета дозы и частоты введения при кровотечениях и хирургических вмешательствах.

Таблица 1. Руководство по дозированию в случаях кровотечения и хирургических вмешательствах		
Степень кровотечения/тип хирургического вмешательства	Требуемый уровень фактора VIII (% или ЕД/дл)	Частота введения (с интервалом между введениями в часах)/ продолжительность лечения (дни)
Кровотечение Начальный гемартроз, мышечное кровотечение (кровоизлияние) или кровотечение из полости рта	20 – 40	Вводить каждые 12 - 24 часов (каждые 8 -24 часов для пациентов младше 6 летнего возраста) как минимум в течение одного дня, пока кровотечение, выражающееся болевыми ощущениями, не остановится, или пока не наступит выздоровление.
Более обширный гемартроз, мышечное кровотечение (кровоизлияние) или гематома.	30-60	Вводить каждые 12 - 24 часов (каждые 8 - 24 часов для пациентов младше 6 лет) в течение 3 – 4 дней или более до тех пор пока боль или острое нарушение функции не исчезнет.
Кровотечения с угрозой для жизни	60 – 100	Вводить каждые 8 - 24 часов (каждые 6 - 12 часов для пациентов младше 6 летнего возраста) до устранения угрозы

<p>Хирургическое вмешательство</p> <p><i>Малые хирургические вмешательства, включая удаление зуба</i></p>	<p>30 – 60</p>	<p>Вводить каждые 24 часа (каждые 12 - 24 часов для пациентов младше 6 летнего возраста) как минимум 1 день, до наступления выздоровления.</p>
<p><i>Большие хирургические вмешательства</i></p>	<p>80 – 100 (до и после операции)</p>	<p>Вводить каждые 8 - 24 часов (каждые 6 - 24 часов для пациентов младше 6 летнего возраста) до достижения адекватного заживления раны, затем продолжить лечение как минимум в течение 7 дней для установления активности фактора VIII в пределах от 30% до 60% (МЕ/дл)</p>

Дозировку и частоту введения следует адаптировать индивидуально с учетом клинического ответа пациента. При определенных обстоятельствах (при наличии ингибитора низкого титра) могут потребоваться более высокие дозы препарата, чем рассчитанные с использованием формулы.

В ходе лечения рекомендуется определять уровни фактора VIII в плазме, чтобы определить дозу и частоту повторных инъекций. В случае крупных хирургических вмешательств, в частности, необходим точный мониторинг заместительной терапии с помощью анализа активности фактора VIII в плазме. Индивидуальные пациенты могут различаться по реакции на фактор VIII, достигая разных уровней восстановления *in vivo* и демонстрируя разные периоды полураспада.

Профилактика

Для долгосрочной профилактики кровотечений у пациентов с тяжелой гемофилией А обычные дозы составляют от 20 до 40 МЕ фактора VIII на кг массы тела с интервалом от 2 до 3 дней.

Педиатрическая популяция

Для лечения по требованию дозировка в педиатрических больных (от 0 до 18 лет) не отличается от взрослых пациентов. У пациентов в возрасте до 6 лет для профилактической терапии рекомендуются дозы от 20 до 50 МЕ фактора VIII на кг массы тела от 3 до 4 раз в неделю.

Метод и путь введения

Адвейт следует вводить внутривенно. В случае назначения не медицинским работником, необходимо соответствующее обучение.

Скорость введения должна определяться для обеспечения комфорта пациента максимум до 10 мл / мин.

После восстановления раствор является прозрачным, бесцветным, без посторонних частиц и имеет рН от 6.7 до 7.3.

Адвейт следует вводить внутривенно после восстановления продукта.

Восстановленный раствор должен проверяться визуально на наличие посторонних твердых частиц и / или обесцвечивания.

После восстановления раствор должен быть прозрачным, бесцветным и не содержать посторонних частиц.

Не использовать раствор в случае изменения цвета или наличия осадка.

- для введения препарата необходимо использовать шприц типа Люэр (шприц с фиксатором иглы)
- используйте не позднее трех часов после восстановления
- не храните восстановленный препарат в холодильнике
- любой неиспользованный препарат или остаток необходимо утилизировать в соответствии с установленными требованиями

Разведение препарата с помощью устройства БАКСЖЕКТ II

- для разведения препарата используйте только стерильную воду для инъекций и устройство для разведения, содержащиеся в упаковке
- не используйте препарат, если устройство БАКСЖЕКТ II, его стерильная барьерная система или упаковка повреждены
- Соблюдайте правила асептики

1. Если лиофилизат и растворитель хранились в холодильнике, доведите температуру препарата АДВЕЙТ (лиофилизата) и стерильной воды для инъекций (растворитель) до 15-25 °С.
2. Тщательно вымойте руки, используя мыло и теплую воду
3. Удалите крышки с флаконов с лиофилизатом и растворителем.
4. Протрите пробки спиртовым тампоном. Установите флаконы на плоскую, чистую поверхность.
5. Вскройте упаковку устройства БАКСЖЕКТ II путем удаления бумажной мембраны, не дотрагиваясь до внутреннего содержимого упаковки (см. рис. А). Не вынимайте устройство из упаковки. Не используйте, если устройство БАКСЖЕКТ II, его стерильная барьерная система или упаковка повреждена, или имеют признаки повреждения.
6. Переверните упаковку и введите прозрачное пластиковое острие в пробку флакона с растворителем. Взявшись за края упаковки, потяните ее вверх и снимите с устройства БАКСЖЕКТ II (см.рис.Б). Не снимайте голубой колпачок с устройства БАКСЖЕКТ II.

7. Для разведения препарата используйте только стерильную воду для инъекций, содержащуюся в упаковке. Присоединив БАКСЖЕКТ II к флакону с растворителем, переверните систему таким образом, чтобы флакон с растворителем находился сверху устройства. Введите белое пластиковое острие в пробку флакона с препаратом АДВЕЙТ. За счет вакуума растворитель перетечет во флакон с препаратом АДВЕЙТ (см. рис. В).
8. Осторожно вращайте флакон до полного растворения препарата. Убедитесь, что АДВЕЙТ растворился полностью, в противном случае не весь восстановленный раствор пройдет через фильтр устройства. Препарат растворяется быстро (обычно менее чем за 1 мин). После восстановления раствор препарата должен быть прозрачным, бесцветным и не иметь механических включений.

Рис. А

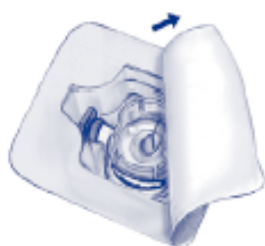


Рис. Б



Рис. В

Применение

Соблюдайте правила асептики!

Перед применением парентеральные препараты необходимо проверить на отсутствие механических включений. Следует использовать только прозрачный и бесцветный раствор.

1. Удалите голубой колпачок с устройства БАКСЖЕКТ II /БАКСЖЕКТ III. **Не втягивайте воздух в шприц.** Введите шприц в БАКСЖЕКТ II/БАКСЖЕКТ III.
2. Переверните систему (флакон с препаратом должен находиться сверху). Наберите препарат в шприц, медленно оттянув поршень.
3. Отсоедините шприц.
4. Подсоедините к шприцу систему для введения. Вводить внутривенно. Скорость введения препарата не должна превышать 10 мл в минуту.

Рис.Г

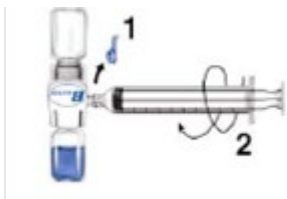
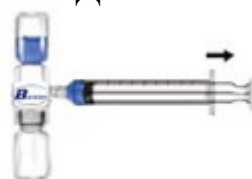


Рис Д



До введения и во время введения препарата АДВЕЙТ необходимо контролировать частоту пульса пациента. При значительном учащении пульса, снижение скорости введения препарата или временное прекращение введения в большинстве случаев помогает быстро купировать указанные симптомы.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

При пропуске введения дозы препарата не вводите двойную дозу, чтобы восполнить пропущенную. Вводите следующую дозу согласно схеме, прописанной вашим врачом.

Указание на наличие риска симптомов отмены

Не прекращайте использование Адвейт, не посоветовавшись с врачом.

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

Лечение препаратом Адвейт должно проводиться врачом, имеющим опыт лечения пациентов с гемофилией А. Ваш доктор рассчитает дозу Адвейта (в Международных Единицах или МЕ) в соответствии с вашим состоянием и массой тела и в зависимости от того, применяется ли препарат для профилактики или для лечения кровотечения. Частота применения будет зависеть от воздействия препарата на ваш организм. Обычно заместительная терапия Адвейтом проводится на протяжении всей жизни. Данный препарат должен использоваться строго в соответствии с рекомендациями врача. Проконсультируйтесь с врачом, если вы не уверены.

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

Возможные побочные эффекты

Как и любой лекарственный препарат, этот препарат может вызывать нежелательные реакции, хотя они возникают не у всех.

При возникновении тяжелых внезапных аллергических реакций (анафилактических) введение препарата необходимо немедленно прекратить. Необходимо немедленно связаться со своим врачом, если у вас возникли ранние симптомы аллергических реакций:

- сыпь, крапивница, волдыри, генерализованный зуд
- отек губ и языка
- затрудненное дыхание, хрипы, стеснение в груди
- общее недомогание
- головокружение и потеря сознания.

Тяжелые симптомы, включая затрудненное дыхание и (почти) обморок, требуют немедленной неотложной медицинской помощи.

У детей, ранее не получавших препараты фактора VIII, очень часто могут образовываться антитела-ингибиторы (более чем у 1 из 10 человек);

однако пациенты, уже получавшие ранее лечение Фактором VIII (более 150 дней лечения) риск невысокий (менее 1 на 100 человек). Если это произошло с Вами или Вашим ребенком, то в этом случае, лекарственный препарат, может перестать действовать должным образом, будет наблюдаться стойкое кровотечение. В этом случае нужно немедленно обратиться к врачу.

Очень часто

- появление ингибиторов фактора VIII у детей, ранее не леченных препаратами фактора VIII (РНИ)

Часто

- головная боль
- лихорадка

Нечасто

- появление ингибиторов фактора VIII у ранее леченых пациентов (РЛП)
- головокружение
- грипп
- обморок
- нарушение сердечного ритма
- красные зудящие папулы на коже
- дискомфорт в грудной клетке
- синяк в месте инъекции
- реакция в месте инъекции
- зуд
- повышенное потоотделение
- необычный вкус в во рту
- приливы
- мигрень
- нарушение памяти
- озноб
- диарея
- тошнота
- рвота
- одышка
- боль в горле
- воспаление лимфатических сосудов
- бледность
- воспаление глаз
- сыпь
- чрезмерное потоотделение
- отеки стоп и ног
- снижение процента эритроцитов
- увеличение моноцитов
- боль в верхней части живота или нижней части груди
- тремор
- недомогание

- пост-процедурное осложнение
- пост-процедурное кровотечение

Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

- утомляемость

Дополнительные побочные эффекты у детей

Помимо развития ингибиторов у педиатрических пациентов, ранее не получавших лечения (ПНП), и катетерных осложнений, возрастных различий в побочных эффектах в клинических исследованиях не отмечено.

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» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Один флакон содержит

активное вещество - октоког альфа, 250 МЕ, или 500 МЕ, или 1000 МЕ, или 1500 МЕ, или 2000 МЕ или 3000 МЕ,

вспомогательные вещества: α,α -трегалоза, L-гистидин, трис (гидроксиметил) аминометан, натрия хлорид, кальция хлорид, глутатион (восстановленный), полисорбат-80 (растительного происхождения), маннитол.

Растворитель

Вода для инъекций стерильная.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Аморфный порошок (лиофилизат) от белого до почти белого цвета.

Восстановленный раствор – прозрачный, бесцветный раствор, свободный от механических включений.

Форма выпуска и упаковка

По 250 МЕ, 500 МЕ, 1000 МЕ, 1500 МЕ, 2000 МЕ или 3000 МЕ лиофилизата помещают во флаконы из бесцветного прозрачного стекла класса I, герметично закупоренные бромбутиловыми резиновыми пробками и обжатые алюминиевыми колпачками с пластиковыми крышечками типа flip off.

Растворитель – по 2 мл или 5 мл воды для инъекций помещают во флаконы

из бесцветного прозрачного стекла класса I, герметично укупоренные бромбутиловыми резиновыми пробками и обжатые алюминиевыми колпачками с пластиковыми крышечками типа flip off.

1 флакон с лиофилизатом в комплекте с 1 флаконом растворителя и набором для разведения и введения препарата (система Баксжект II со встроенным фильтром, 15 мкм) вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную коробку.

В дополнительную картонную коробку помещают иглу-бабочку, одноразовый шприц (10 мл), две спиртовые салфетки, два пластыря. Обе картонные коробки объединяют бандерольной лентой из прозрачного пластика.

Срок хранения

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре 2° – 8 °С. Не замораживать.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Баксалта Мануфактуринг Сарл, Швейцария

Рут ду Перье-а-Бот 111, 2000 Невшатель, Швейцария

Телефон: +41(0)327297297

Держатель регистрационного удостоверения

Такеда Мануфактуринг Австрия АГ

Индустриештрассе 67, 1220 Вена, Австрия

Телефон: +43 1 201002472819

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 за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Такеда Казахстан»

г. Алматы, ул. Шашкина, 44

Телефон: (727) 2444004
AE.AsiaCaucasus@takeda.com