

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитета контроля качества
и безопасности товаров и услуг»
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «26» 07 2019 г.

№ N022668

N022669

N022670

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

РЕКОМБИНАТ

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, что позволит быстро выявить новую информацию о безопасности препарата. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Торговое название

Рекомбинат

Международное непатентованное название

Октоког альфа

Лекарственная форма

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

Состав

активное вещество - октоког альфа (антигемофильный фактор рекомбинантный) 250 МЕ, 500 МЕ, 1000 МЕ,

вспомогательные вещества: альбумин (человеческий), натрия хлорид, гистидин, макрогол 3350, кальция хлорид дигидрат, кислота хлористоводородная, натрия гидроксид.

Растворитель - вода для инъекций.

Описание

Порошок или рыхлая твердая масса (лиофилизат) от почти белого до бледно-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Кровь и органы кроветворения. Антигеморрагические препараты. Витамин К и другие гемостатики. Факторы свертывания крови. Факторы свертывания крови VIII.
Код АТХ В02BD02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Фармакокинетические исследования ранее леченых пациентов показал, что средний период полувыведения Рекомбината, составляет 14.6 ± 4.9 часа. Фактический уровень показателя восстановления Рекомбината после инфузии в дозе 50 МЕ/кг составил 123.9 ± 47.7 МЕ/100 мл. Расчетный уровень фактического и ожидаемого показателей восстановления (т.е. увеличение активности Фактора VIII на 2% при введении 1 МЕ антигемофильного фактора/кг веса тела) для Рекомбината $121.2 \pm 48.9\%$. В последующем, когда пациенты получали инфузию для продолжения лечения ранее существовавшего кровотечения, фактический уровень восстановления фактора VIII был скорректирован с учетом уровня фактора VIII в инфузии. Среднее (\pm SD) фактическое восстановление составило $88,6 \pm 38,2$ МЕ/дл. В проведенных исследованиях восстановления, когда пациенты находились в стабильном состоянии, в которых среднее фактическое восстановление составило $71,6 \pm 29,7$ МЕ/дл. Приведенные дозы варьировались от 10,4 до 68,1 МЕ/кг (среднее \pm SD от $38,0 \pm 12,7$ и медиана 36,1МЕ/кг). Среднее отношение (\pm SD) фактического/прогнозируемого коэффициента восстановления составляло $1,0 \pm 0,3$.

Фармакодинамика

Рекомбинат действует подобно эндогенному Фактору VIII, который является важнейшим компонентом в процессе свертывания крови. Являясь кофактором для активированного Фактора IX, он ускоряет активацию Фактора X. Активированный Фактора X переводит протромбин в тромбин, который, переводит фибриноген в фибрин, что приводит к образованию сгустка. Гемофилия А является сцепленным с полом наследственным нарушением свертывания крови вследствие снижения уровня фактора VIII: С. У больных гемофилией А наблюдается повышенная частота спонтанных, а также связанных с травмами или хирургическими вмешательствами кровотечений в суставы, мышцы или внутренние органы. При соответствующей заместительной терапии у больных уровень фактора VIII может быть скорректирован до необходимого уровня, предотвращая эпизоды повышенной кровоточивости.

Показания к применению

- лечение и профилактика кровотечений у больных гемофилией А (врожденная недостаточность Фактора VIII), в том числе при проведении хирургических операций.

Препарат не содержит фактор фон Виллебранда и поэтому не применяется для лечения болезни фон Виллебранда.

Способ применения и дозы

Дозы

Режим дозирования и длительность лечения зависят от степени тяжести нарушения гемостатической функции, локализации и длительности кровотечения, а также клинического состояния больного. Лечение должно проводиться под наблюдением врача-специалиста и с регулярным лабораторным контролем концентрации антигемофильного фактора в плазме больного. Количество единиц фактора применяемого VIII выражено в Международных Единицах (МЕ), которые сопоставимы с текущим стандартом ВОЗ фактора VIII. Активность фактора VIII в плазме также может выражаться в % (относительно нормальной плазмы человека) или в Международных Единицах (относительно Международного Стандарта фактора VIII в плазме). Одна МЕ активности фактора VIII эквивалентна количеству фактора крови VIII в 1 мл нормальной человеческой плазмы. Ожидаемый *in vivo* пик увеличения уровня Рекомбината выражается в МЕ/100 мл плазмы или в процентах от нормальной величины и может быть определен умножением введенной дозы на кг массы тела (МЕ/кг) на два.

Пример метода расчета:

Ожидаемый % увеличения Фактора VIII =

$$\frac{\text{количество введенных единиц} \times 2\%/\text{МЕ}/\text{кг}}{\text{Масса тела (кг)}}$$

Пример расчета для взрослого больного весом 70 кг:

$$\frac{1750 \text{ МЕ} \times 2\%/\text{МЕ}/\text{кг}}{70 \text{ кг}} = \sim 50\%$$

Или

Требуемая доза (МЕ) = $\frac{\text{Масса тела (кг)} \times \text{необходимый \% увеличения Фактора VIII}}{2\%/\text{МЕ}/\text{кг}}$

Пример расчета для ребенка весом 40 кг:

$$\frac{40 \text{ кг} \times 70\%}{2\% \text{ МЕ}/\text{кг}} = 1400 \text{ МЕ}$$

Тщательный контроль проводимой терапии особенно необходим в случае проведения оперативных вмешательств или при возникновении

угрожающих жизни кровотечений. Хотя дозировки могут рассчитываться по приведенным выше формулам, рекомендуется проводить регулярный мониторинг уровня антигемофильного фактора (АГФ) в плазме больных для контроля полученных показателей АГФ. Если не удастся достичь требуемого уровня АГФ в плазме или, кровотечение не контролируется при введении расчетных доз препарата, должно быть заподозрено наличие ингибитора. Наличие ингибитора может быть выявлено соответствующими лабораторными тестами и определяется количеством Международных Единиц (МЕ) Антигемофильного Фактора, нейтрализованных в каждом мл плазмы (единицы Бетезда) или в общем определенном объеме плазмы. Если титр ингибитора менее 10 единиц Бетезда /мл, введение дополнительной дозы Антигемофильного Фактора может нейтрализовать его действие. Введение дополнительной дозы препарата должно улучшить ожидаемый ответ. В данной ситуации необходим тщательный лабораторный контроль уровня антигемофильного фактора в крови. Титр ингибитора более 10 единиц Бетезда /мл может привести к тому, что контроль над гемостазом при введении Антигемофильного Фактора будет невозможным или трудно достижимым, т.к. для нейтрализации ингибитора потребуются очень высокие дозы препарата. Рекомендации по режиму дозирования у детей, включая новорожденных, и взрослых приведены в Таблице 1.

Дозировка и кратность введения препарата должны всегда соотноситься с клинической эффективностью в каждом конкретном случае. Рекомбинат также может применяться в целях профилактики кровотечений (короткий или длительный курс терапии), если лечащий врач считает это необходимым.

Таблица 1. Схемы введения

Степень кровоизлияний	Требуемая постинфузионная активность пика АГФ в крови (% от нормального или МЕ/дл плазмы) *	Частота введения
Тяжесть кровотечения		
Начальные признаки гемартроза или кровоизлияния в мышцы или кровотечения в полости рта	20-40	Начально внутривенные введения каждые 12-24 часа в течение 1 дня и до полного купирования эпизода кровотечения, о чем свидетельствует отсутствие боли, или до полного выздоровления

Гемартрозы, кровоизлияния в мышцы средней степени тяжести или гематомы	30-60	Повторные внутривенные введения каждые 12-24 часа. Не менее 3 дней или более до полного купирования болевого синдрома и восстановления двигательной активности
Угрожающие жизни кровотечения, такие как кровотечения из горла, кровотечения в брюшную полость, внутричерепные кровоизлияния	60-100	Повторные внутривенные введения каждые 8-24 часа до полного прекращения кровотечения
Тип операции (хирургические вмешательства)		
Малые хирургические вмешательства, включая экстракции зубов	30-60	Однократное внутривенное введение препарата в сочетании с пероральной антифибринолитической терапией в течение 1 часа обычно бывает эффективным в 70% случаев. Затем каждые 24 часа, как минимум, 1 день, до полного выздоровления
Большие хирургические вмешательства	80-100 (пред- и послеоперационном периоде)	Повторные внутривенные введения каждые 8-24 часа в зависимости от клинического состояния пациента

*Это представляет пик активности АГФ у пациентов с ожидаемым средним периодом полураспада для фактора VIII. В случае необходимости, пик активности следует измерять в течение получаса после введения. Для пациентов с относительно коротким периодом полужизни фактора VIII может потребоваться увеличение дозы и / или частоты введения.

* Каждый флакон Рекомбината маркирован данными по активности АГФ, выражающиеся содержанием международных единиц (МЕ) во флаконе. Количество АГФ выражается в Международных Единицах (МЕ) активности, установленных относительно международного стандарта ВОЗ для препаратов фактора VIII: С концентрат. Эксперименты показали, что, с целью достижения определения высокой точности уровней активности, анализ на определение активности АГФ должен проводиться с использованием пластиковой лабораторной посуды (пробирки, пипетки), а также субстрата, содержащего нормальные уровни фактора фон Виллебранда.

Для длительной профилактики кровотечений у пациентов с тяжелой гемофилией А, используются обычные дозы от 20 до 40 МЕ фактора VIII на кг массы тела с интервалом от 2 до 3 дней. В некоторых случаях, особенно у молодых пациентов, могут быть необходимы более короткие интервалы между введениями или использование более высоких доз препарата.

Пациенты должны контролироваться на развитие ингибиторов фактора VIII в плазме. Если ожидаемые уровни активности фактора VIII в плазме

не достигаются, или если кровотечение не контролируется соответствующей дозой, должен быть выполнен анализ на наличие ингибитора к фактору VIII. У пациентов с высокими уровнями ингибитора фактора VIII терапия может быть неэффективной и должны быть рассмотрены другие варианты лечения. Лечение таких больных должно проводиться врачами, имеющими опыт в уходе за пациентами с гемофилией.

Дети

Рекомбинат применяется у детей всех возрастов, включая новорожденных (исследования эффективности и безопасности проводились на обеих группах у ранее леченых и ранее нелеченых детей). Для длительной профилактики кровотечений у пациентов с тяжелой гемофилией А, используются обычные дозы от 20 до 40 МЕ фактора VIII на кг массы тела с интервалом от 2 до 3 дней.

Приготовление и введение раствора

Препарат вводится внутривенно после восстановления прилагаемым растворителем (вода для инъекций). Должен использоваться стерильный одноразовый пластиковый шприц, поставляемый с препаратом. Не использовать препарат, если была нарушена стерильность упаковки. При разведении необходимо соблюдение соответствующей асептической техники.

Использование системы Баксжект II	Использование игольной системы
Приготовление раствора	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Довести температуру лиофилизированного порошка Рекомбинат и воды для инъекций (растворитель) до 15 - 25°C. 2. Удалить защитные колпачки с флаконов с порошком и растворителем. 3. Протереть пробки спиртовой салфеткой. Установить флаконы на плоскую горизонтальную поверхность. 4. Вскрыть упаковку системы Баксжект II путем удаления бумажной мембраны, не дотрагиваясь до внутреннего содержимого упаковки 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Довести температуру лиофилизированного порошка и растворителя (вода для инъекций) до комнатной температуры (15 - 25°C). 2. Удалить защитные колпачки с флаконов. 3. Произвести дезинфекцию поверхности пробок с помощью прилагаемых в комплекте спиртовых салфеток, поместить флаконы на плоскую горизонтальную поверхность. 4. Удалить защитный колпачок с одной стороны двусторонней иглы, поставляемой в наборе, и

(Рис. А). Не вынимать устройство из упаковки.

Рис. А



5. Перевернуть упаковку и ввести прозрачный пластиковый заостренный конец в пробку флакона с растворителем. Взявшись за края упаковки, потянуть ее вверх и снять с системы Баксжект II (Рис. Б). Не снимать голубой колпачок с устройства Баксжект II.

Рис. Б



6. Присоединив Баксжект II к флакону с растворителем, перевернуть систему таким образом, чтобы флакон с растворителем находился сверху устройства. Ввести белый пластиковый заостренный конец в пробку флакона с лиофилизированным порошком Рекомбинат. За счет вакуума растворитель перетечет во флакон с препаратом. (Рис. В).

Рис. В



7. Легким помешиванием растворить лиофилизат. Необходимо убедиться в

проткнуть пробку флакона с растворителем.

5. Удалить второй защитный колпачок с двусторонней иглы, перевернуть флакон с растворителем таким образом, чтобы он находился над флаконом с лиофилизатом, затем проткнуть пробку флакона с лиофилизатом свободным концом иглы. Растворитель под действием вакуума перетечет во флакон с порошком.

6. Разъединить флаконы, удалив иглу сначала из флакона с растворителем, затем из флакона с Рекомбинатом. Легким помешиванием растворить лиофилизат. Необходимо убедиться в полном растворении лиофилизата, в противном случае нерастворенные частицы будут задержаны фильтр-иглой.

После приготовления раствора Рекомбината препарат не хранить в холодильнике. Препарат следует использовать в течение трех часов после разведения.

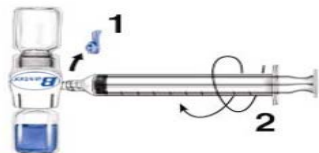
полном растворении лиофилизата, в противном случае действующее вещество не пройдет через фильтр устройства. Препарат растворяется быстро (обычно менее чем за 1 минуту).

Введение раствора

До введения приготовленный раствор следует визуально оценить на предмет нерастворенных частиц или изменения окраски. Раствор должен быть бесцветным или слабо опалесцирующим. Не использовать мутный раствор или раствор, содержащий осадок.

1. Снять голубой колпачок с Баксжект II. НЕ ВТЯГИВАТЬ ВОЗДУХ В ШПРИЦ. Соединить шприц с Баксжект II (Рис. Г).

Рис.Г



2. Перевернуть систему, флакон с препаратом должен находиться сверху. Набрать препарат в шприц, медленно оттянув поршень (Рис. Д).

Рис.Д



3. Отсоединить шприц.

4. Присоединить к шприцу систему для введения. Вводить внутривенно. Скорость введения препарата не должна превышать 10 мл/мин. Следует

До введения приготовленный раствор следует визуально оценить на предмет нерастворенных частиц или изменения окраски. Раствор должен быть бесцветным или слабо опалесцирующим. Не использовать мутный раствор или если образовался осадок.

1. Присоедините иглу-фильтр к одноразовому шприцу и наберите в него воздух.

2. Введите иглу во флакон с приготовленным раствором Рекомбината.

3. Введите воздух из шприца во флакон, затем наберите раствор в шприц.

4. Удалите фильтр-иглу и присоедините систему для введения к шприцу. Вводить внутривенно. Скорость введения не должна превышать 10

контролировать пульс пациента до и во время введения препарата. При возникновении значительной тахикардии, следует снизить скорость введения или временно прекратить введение препарата, что обычно приводит к быстрому купированию симптомов.

мл/минуту. Следует контролировать пульс больного до и во время введения. При возникновении значительной тахикардии, следует снизить скорость введения или временно прекратить введение препарата, что обычно приводит к быстрому купированию симптомов.

5. Иглу-фильтр следует использовать только однократно.

Способ применения

Препарат должен вводиться внутривенно после восстановления растворителем, который прилагается в комплекте с препаратом (вода для инъекций). Рекомендуется использовать препарат не позднее 3 часов с момента приготовления. После приготовления раствор не следует хранить в холодильнике. Введение препарата следует осуществлять со скоростью до 10 мл/мин. До и во время введения Рекомбината необходимо контролировать частоту пульса больного. При возникновении значительной тахикардии следует снизить скорость введения или временно прекратить введение препарата, что обычно приводит к быстрому купированию симптомов. Для разведения и введения следует использовать только прилагаемые в комплекте наборы, так как возможна адсорбция Фактора свертывания VIII на внутренней поверхности других наборов для разведения и введения.

Побочные действия

Частота нежелательных реакций оценивалась, исходя из следующих критериев: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$; $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$) и очень редкие ($< 1/10000$), неизвестно (не могут быть оценены из имеющейся информации).

Нечасто (\geq от 1/1000 до $< 1/100$)

- Инфекции уха
- ингибирование фактора VIII у ранее леченых пациентов с гемофилией А
- головокружение
- тремор
- фаринголарингеальная боль
- тошнота
- гипергидроз, зуд, кожная сыпь, макуло-папулезная сыпь
- боль в конечностях
- усталость

- аномальные тесты акустической стимуляции

Часто ($\geq 1/100$; $< 1/10$)

- Озноб

Очень часто ($\geq 1/10$)

- у ранее нелеченых пациентов с гемофилией А может развиваться ингибирование фактора VIII

Неизвестно (частота не может быть определена)

- анафилактический шок, гиперчувствительность

- обморок, головная боль, парестезия

- цианоз, тахикардия

- носовое кровотечение, приливы, гематома, гипотония, бледность, похолодание конечностей

- одышка, кашель, свистящее дыхание, дискомфорт в грудной клетке, боль в груди

- рвота, боль в животе

- ангионевротический отек, крапивница, эксфолиация кожи, эритема

- реакции в месте введения

- недомогание

Противопоказания

- гиперчувствительность к какому-либо компоненту препарата

- аллергия на белок крупного рогатого скота, мышей или хомячков

Лекарственные взаимодействия

Каких-либо реакций взаимодействия с другими лекарственными средствами не выявлено.

Рекомбинат не следует вводить одновременно с другими медицинскими препаратами.

Особые указания

Отмечено развитие тяжелых аллергических реакций на Рекомбинат. Больной должен быть осведомлен о ранних признаках возможных аллергических реакций, в том числе крапивнице, генерализованной крапивнице, стеснения в грудной клетке, одышке, гипотонии и анафилаксии, и о необходимости немедленно прекратить введение препарата при их возникновении. При возникновении анафилактической реакции следует немедленно прекратить введение препарата и начать проводить общепринятые противошоковые мероприятия.

Ингибиторы

Если уровни антигемофильного фактора в плазме не достигли ожидаемого уровня или, если кровотечение не контролируется после адекватной

дозировки, должны быть выполнены соответствующие лабораторные тесты на наличие ингибиторов.

Выработка нейтрализующих антител, ингибиторов к Фактору VIII, является распространенным осложнением при лечении больных гемофилией А. Эти антитела являются одной из фракций иммуноглобулинов G и их действие направлено на снижение прокоагулянтной активности фактора VIII. Активность нейтрализующих антител определяется в единицах Бетезда /мл плазмы. Риск развития подобного осложнения связан с введением Антигемофильного Фактора VIII и является наиболее высоким в течение первых 20 дней введения препарата, также на развитие осложнения влияют другие генетические и экологические факторы. Редко, ингибиторы могут развиваться после первых 100 дней экспозиции. Случаи рецидива ингибиторов (низкий титр) наблюдались после переключения с одного препарата рекомбинантного фактора VIII на другой у ранее леченых пациентов с более чем 100 дней экспозиции, имеющих историю развития ингибитора.

Клиническое значение развития ингибиторов будет зависеть от титра ингибиторов, 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 соответствующей дозой, необходимо провести тестирование на присутствие ингибитора фактора VIII. У пациентов с высоким уровнем ингибиторов 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.

В интересах пациентов, рекомендуется, по возможности, каждый раз, при введении Рекомбината регистрировать название и номер партии продукта. Рекомбинат содержит 1,5 ммоль натрия на дозу. Это следует принимать во внимание пациентам, находящимся на гипосолевой диете.

Рекомбинат можно применять у детей, включая новорожденных.

Препарат не содержит фактор Виллебранда и не показан для лечения болезни Виллебранда.

Беременность и период лактации

Неизвестно, оказывает ли Рекомбинат какое-либо воздействие на плод. Гемофилия А редко диагностируется у женщин, в связи с чем опыт использования фактора VIII во время беременности и грудного вскармливания не доступен. Препараты фактора VIII следует использовать во время беременности и кормления грудью, только в случае четких предписаний.

Особенности влияния препарата на способность управлять автомобилем или другими потенциально опасными механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем или другими потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Симптомы передозировки препарата не выявлены.

Форма выпуска и упаковка

1 флакон по 250 МЕ, 500 МЕ или 1000 МЕ лиофилизата в комплекте с 1 флаконом растворителя - по 10 мл воды для инъекций и набором для разведения и введения препарата - система Баксжект II (один одноразовый пластиковый шприц, одна мини инфузионная система, два пластыря, две дезинфицирующие салфетки), или альтернативно системе Баксжект II, одна двусторонняя игла и одна фильтр-игла для игольного разведения, один шприц одноразовый пластиковый, одна система инфузионная, два пластыря, две дезинфицирующие салфетки) вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить при температуре от +2°C до +8°C. Не замораживать. В пределах указанного срока годности препарат можно хранить при комнатной температуре (до 25 °C) в течение 6 месяцев. Защищать от попадания света.

Не хранить в холодильнике после разведения.

Беречь от детей.

Срок хранения

3 года.

Препарат должен быть использован в течение 3 часов после разведения.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Баксалта Инк. США, США

Упаковщик

Баксалта Бельгия Мануфактуринг СА, Бельгия

Держатель регистрационного удостоверения

Баксалта Иновейшнз ГмбХ, Австрия

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

ТОО Баксалта Казахстан

050059, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, дом 17/1, «Нурлы-Тау», Блок 5Б,

оф. 16

тел (7 727) 3556330

факс (7 727) 3110646

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Адалан»

050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон 23, оф.202

тел (7 727) 2695459

PV.CentralEurope@shire.com