МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Рефакто АФ

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Рефакто АФ

Международное непатентованное название: мороктоког альфа

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав

1 флакон лиофилизата содержит:

Активное вещество:

мороктоког альфа 250 МЕ/флакон (дозировка 250 МЕ)

мороктоког альфа 500 МЕ/флакон (дозировка 500 МЕ)

мороктоког альфа 1000 МЕ/флакон (дозировка 1000 МЕ)

мороктоког альфа 2000 МЕ/флакон (дозировка 2000 МЕ)

Вспомогательные вещества:

Гистидин 6,0 мг, натрия хлорид 36,0 мг, сахароза 12,0 мг, полисорбат-80 0,4 мг, кальция хлорида дигидрат 1,0 мг.

1 шприц с растворителем (натрия хлорида раствор 0,9 %) содержит:

Натрия хлорид 36,0 мг, вода для инъекций 4,0 мл.

Описание

Лиофилизат

Лиофилизат белого цвета в виде таблетки

Растворитель

Прозрачный бесцветный раствор

97969

Восстановленный раствор

Прозрачный или слабо опалесцирующий, бесцветный или светло-желтый раствор

Фармакотерапевтическая группа

гемостатическое средство

Код АТХ B02BD02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Рефакто АФ содержит рекомбинантный фактор свертывания крови VIII с удаленным В-доменом (мороктоког альфа), который представляет собой гликопротеин, имеющий приблизительную молекулярную массу 170000 дальтон и состоящий из 1438 аминокислотных остатков. Функциональные характеристики мороктокога альфа сходны с таковыми эндогенного фактора свертывания крови VIII, активность которого значительно снижена у пациентов с гемофилией А, что требует проведения им заместительной терапии.

После введения пациентам с гемофилией, фактор свертывания крови VIII связывается с фактором Виллебранда, имеющимся в крови пациентов. Заместительная терапия повышает активность фактора свертывания крови VIII в плазме крови, обеспечивая временную коррекцию его дефицита и геморрагического состояния.

Рекомбинантный фактор свертывания крови VIII получают методом генной инженерии из клеток яичника китайского хомячка.

Результаты исследований индукции иммунотолерантности были получены у пациентов с гемофилией А, в крови которых появлялись ингибиторы фактора свертывания крови VIII. В ходе исследования препарата у ранее нелеченых пациентов, были проанализированы данные индукции иммунотолерантности у 25 пациентов. У 20 пациентов было отмечено снижение титров ингибиторов до < 0,6 единиц Бетезда (BU), у 11 из 15 пациентов изначально были высокие титры ингибиторов (≥ 5 единиц Бетезда), и у 9 из 10 – низкие титры. Из 6 пациентов, у которых появились ингибиторы в низких титрах, но индукция иммунотолерантности не проводилась, у 5 было зафиксировано аналогичное уменьшение титров. Отдаленные результаты данного исследования не оценивались.

Фармакокинетика

В проведенных исследованиях было доказано, что с фармакокинетической точки зрения, мороктоког альфа, рекомбинантный фактор свертывания крови VIII с В-удаленным

доменом, эквивалентен плазменному фактору свертывания крови VIII и полноцепочечному рекомбинантному фактору свертывания крови VIII.

В таблице ниже представлены фармакокинетические параметры мороктокога альфа, полученные в результате перекрестного исследования рекомбинантного фактора VIII с В-удаленным доменом и плазматического фактора свертываемости крови VIII при использовании метода хромогенного анализа у 18 пациентов, получавших лечение ранее.

Таблица №1

Фармакокинетические параметры, рассчитанные для мороктокога альфа у пациентов, ранее получавших терапию по поводу гемофилии А			
Параметр	Среднее значение	Стандартное отклонение	Медиана
AUC_t (МЕ·ч/мл)	19,9	4,9	19,9
Период полувыведения (ч)	14,8	5,6	12,7
Клиренс (мл/ч·кг)	2,4	0,75	2,3
Среднее время удерживания (ч)	20,2	7,4	18,0
K-value (МЕ/дл/МЕ/кг)	2,4	0,38	2,5

AUC_t – площадь под кривой «концентрация-время» от 0 до последней концентрации, доступной для измерения.

K-value (восстановление фактора VIII) – повышение прокоагулянтной активности фактора свертывания крови VIII (FVIII:C) (МЕ/дл) после введения расчетной дозы Рефакто АФ (МЕ/кг), рассчитывается по формуле: пиковая концентрация фактора свертывания крови VIII (МЕ/дл) – исходная концентрация фактора свертывания крови VIII (МЕ/дл) / общая доза препарата Рефакто АФ, введенного с инфузией (МЕ) / вес тела (кг).

У пациентов, ранее не получавших лечение, фармакокинетические параметры мороктокога альфа также оценивались с помощью хромогенного анализа. У данных пациентов (n=59, средний возраст 10 лет ± 8,3 мес) среднее значение повышения активности фактора свертывания крови VIII на первой неделе лечения было 1,5 ± 0,6 МЕ/дл на МЕ/кг (0,2 – 2,8 МЕ/дл на МЕ/кг), что было ниже по сравнению с результатами пациентов, ранее получавших лечение. Среднее значение повышения активности фактора свертывания крови VIII в данной группе пациентов составило 2,4 ± 0,4 МЕ/дл на МЕ/кг (1,1 – 3,8 МЕ/дл на МЕ/кг). У пациентов, ранее не получавших лечение, среднее постепенное восстановление активности было стабильным в течение всего времени проведения исследования (5 визитов в течение двух лет) и варьировало от 1,5 до 1,8 МЕ/дл на МЕ/кг введенного препарата. Популяционное фармакокинетическое моделирование с использованием результатов исследований, полученных у 44 пациентов,

97969

не получавших лечение ранее, позволило сделать вывод, что среднее время полувыведения препарата составило 8,0 ± 2,2 часа.

Показания к применению

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденной недостаточностью фактора свертывания крови VIII).

Препарат Рефакто АФ предназначен для применения как у взрослых, так и у детей любого возраста, в том числе новорожденных.

Примечание: Рефакто АФ не содержит фактор Виллебранда и, соответственно, не показан для применения при болезни Виллебранда.

Противопоказания

Непереносимость любого из компонентов препарата, а также аллергическая реакция на белки хомячков в анамнезе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Данные о применении препарата Рефакто АФ у беременных или в период грудного вскармливания отсутствуют. В связи с этим препарат следует назначать только при наличии строгих показаний.

Способ применения и дозы

Рефакто АФ вводится внутривенно струйно, в течение нескольких минут после восстановления лиофилизированного порошка 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций (поставляется вместе с препаратом). Скорость введения определяется переносимостью пациента.

Рекомендуется проведение соответствующего обучения лиц, не являющихся медицинскими работниками, принципам введения препарата.

Лечение необходимо начинать под контролем врача, обладающего опытом лечения гемофилии.

Заявленная активность препарата Рефакто АФ основана на результатах теста с использованием хромогенного субстрата, соответствующего требованиям Европейской Фармакопеи, в рамках которого была выполнена калибровка стандарта активности, предназначенного для использования в процессе производства, согласно Международному стандарту ВОЗ. Для мониторинга активности фактора свертывания крови VIII у пациентов на фоне терапии препаратом Рефакто АФ, настоятельно

рекомендуется применять метод хромогенного анализа, соответствующего требованиям Европейской Фармакопеи. Результаты, полученные данным методом, обычно выше (на 20 – 50 %), нежели наблюдаемые в процессе одноэтапного исследования свертывающей системы крови. С целью коррекции данных несоответствий, возможно использование лабораторного стандарта Рефакто АФ.

Дозы и длительность заместительной терапии зависят от тяжести дефицита фактора свертывания крови VIII, локализации и выраженности кровотечения, а также общего состояния пациента. Дозы препарата должны титроваться исходя из клинической эффективности терапии. При наличии ингибиторов (см. раздел «Побочное действие» и «Особые указания») может потребоваться повышение дозы препарата или проведение соответствующей специфической терапии.

Доза фактора свертывания крови VIII выражается в Международных единицах (МЕ), соответствующих используемому в настоящее время стандарту ВОЗ для препаратов фактора свертывания крови VIII. Активность фактора свертывания крови VIII в плазме крови выражается в процентах (относительно нормальных значений плазмы крови человека) или в международных единицах (относительно активности Международного стандарта фактора свертывания крови VIII в плазме крови). Одна международная единица (МЕ) активности фактора свертывания крови VIII эквивалентна количеству фактора свертывания крови VIII, содержащегося в 1 мл плазмы крови здорового человека. Расчет необходимой дозы фактора свертывания крови VIII основывается на эмпирических данных о том, что 1 международная единица (МЕ)/кг массы тела фактора свертывания крови VIII обеспечивает повышение активности фактора свертывания крови VIII в плазме крови на 2 МЕ/дл. В результате доза определяется по следующей формуле:

Необходимая доза = масса тела (кг) х необходимое повышение активности фактора свертывания крови VIII (% или МЕ/дл) х 0,5 (МЕ/кг на МЕ/дл);

где: величине 0,5 МЕ/кг на МЕ/дл соответствует обратной величине степени повышения активности фактора свертывания VIII в плазме крови, обычно наблюдаемый после инфузии фактора свертывания крови VIII.

При развитии приведенных ниже геморрагических проявлений, активность фактора свертывания крови VIII в плазме крови не должна опускаться ниже указанных значений (в % от нормы или в МЕ/дл) в течение соответствующего периода времени.

97969

Таблица №2

Выраженность кровотечения или вид оперативного вмешательства	**Необходимая активность фактора свертывания крови VIII (% или МЕ/дл)**	**Периодичность введения (часы)/длительность терапии (дни)**
Ранняя фаза гемартроза, кровоизлияние в мышцу или кровоизлияние в слизистую оболочку полости рта	20 – 40	Повторять каждые 12-24 часа. По меньшей мере, в течение 1 дня, до тех пор, пока не разрешится эпизод кровотечения или не уменьшится болевой синдром.
Более обильное кровотечение в суставы, кровоизлияние в мышцу или гематома	30 – 60	Повторять инфузию каждые 12 – 24 часа в течение 3 – 4 дней или более, до исчезновения резкого ограничения движений в суставе и разрешения болевого синдрома.
Жизнеугрожающие кровотечения	60 – 100	Повторять инфузию каждые 8 – 24 часа до устранения угрозы жизни.
Небольшие оперативные вмешательства, в том числе удаление зуба	30 60	Повторять каждые 24 часа, в течение минимум 1 дня до заживления раневого дефекта.
Обширные оперативные вмешательства	80 - 100 (до и после операции)	Повторять инфузию каждые 8 – 24 часа до полноценного заживления ран; затем проводить терапию в течение последующих как минимум 7 дней для поддержания активности фактора свертывания крови VIII в плазме крови в диапазоне от 30 % до 60 % (МЕ/дл).

В течение курса терапии необходимо адекватное определение активности фактора свертывания крови VIII, что позволяет корректировать дозу и кратность инфузий препарата.

При выполнении обширных оперативных вмешательств, необходим тщательный мониторинг заместительной терапии посредством выполнения исследований свертывания крови (в частности, активности фактора свертывания крови VIII в плазме крови). Ответ отдельных пациентов на терапию фактором свертывания крови VIII может варьировать в зависимости от степени восстановления активности препарата и периода его полувыведения.

При применении в качестве долгосрочной профилактической терапии кровотечений у пациентов с тяжелой гемофилией А, обычная доза фактора свертывания крови VIII составляет от 20 МЕ/кг до 40 МЕ/кг и вводится каждые 2 – 3 дня. В некоторых случаях, особенно у пациентов более молодого возраста, может потребоваться сокращение интервалов между введениями или повышение дозы препарата.

Применение у пациентов с нарушением функции почек или печени

Необходимость коррекции дозы у данных категорий пациентов не изучалась.

Применение у детей

Существует вероятность повышенной потребности в препарате Рефакто АФ у детей младше 6 лет, так же как у взрослых и у детей старшего возраста. В исследовании по использованию мороктокога альфа у детей младше 6 лет значения периода полувыведения и степени восстановления активности препарата были меньше, по сравнению с данными показателями у детей старшего возраста и взрослых. В ходе клинических исследований по профилактике кровотечений у детей младше 6 лет были получены следующие данные при назначении мороктокога альфа в средней дозе 50 МЕ/кг, количество эпизодов кровотечений в год в среднем было 6,1. У детей старшего возраста и взрослых, получавших препарат с аналогичной целью, на фоне приема препарата в средней дозе 27 МЕ/кг, количество эпизодов кровотечений в год было в среднем 10. Для профилактики эпизодов кровотечений средняя доза препарата Рефакто АФ на инфузию у детей младше 6 лет была выше, по сравнению с дозой препарата, применявшейся у детей старшего возраста и взрослых (51,3 МЕ/кг и 29,3 МЕ/кг, соответственно).

Приготовление раствора и введение

Лиофилизированный порошок для приготовления раствора восстанавливается во флаконе прилагаемым растворителем (0,9 % раствором натрия хлорида), находящимся в предварительно наполненном шприце, с использованием стерильного адаптера для флакона.

97969

Восстановленный раствор Рефакто АФ необходимо использовать сразу после приготовления или в течение 3 часов. Перед введением приготовленный раствор можно хранить при температуре 25°С не более 3 часов, предварительно закрыв шприц колпачком (см. подраздел «Приготовление раствора»).

В связи с отсутствием данных о совместимости Рефакто АФ с другими лекарственными препаратами, он не должен смешиваться с инфузионными растворами или другими лекарственными средствами.

Полученный в результате восстановления раствор содержит полисорбат-80, который, как известно, повышает скорость экстракции диэтилгексилфталата (DEHP) из поливинилхлорида (ПВХ). Это необходимо учитывать при подготовке и введении препарата, в том числе при хранении его после восстановления в контейнерах, изготовленных из ПВХ, в течение более длительного времени, нежели указано выше.

Раствор должен быть бесцветным, прозрачным или слегка опалесцирующим. При изменении цвета раствора или появлении в нем взвешенных частиц, он должен быть утилизирован.

Неиспользованный остаток препарата должен утилизироваться в соответствии с местными требованиями.

Приготовление раствора:

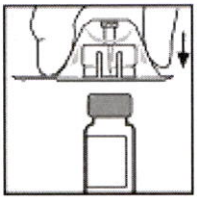
1. Дайте флакону с лиофилизированным порошком Рефакто АФ и наполненному растворителем шприцу нагреться до комнатной температуры.
2. Снимите пластиковую крышку с защелкой с флакона с Рефакто АФ, чтобы обнажить центральную часть резиновой пробки.



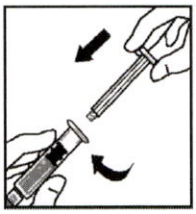
3. Протрите верхнюю поверхность крышки флакона прилагаемым тампоном, смоченным спиртом, или воспользуйтесь другим антисептическим раствором и дайте высохнуть. После очистки не дотрагивайтесь до резиновой пробки руками и не дотрагивайтесь ею до какой-либо поверхности.

4. Отогните крышку с прозрачной упаковки адаптера для пластикового флакона. Не вынимайте адаптер из упаковки.

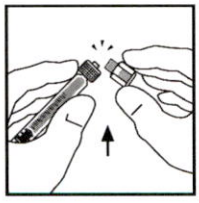
5. Поставьте флакон на плоскую поверхность. Держась за упаковку адаптера, установите адаптер на флакон. Сильно нажмите на упаковку, пока адаптер не защелкнется в верхней части флакона с иглой адаптера, вошедшей в пробку флакона. Не снимайте упаковку с адаптера.



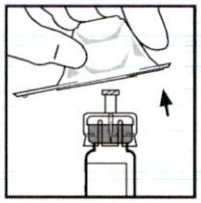
6. Присоедините стержень поршня к шприцу с растворителем, плотно прижав и повернув его.



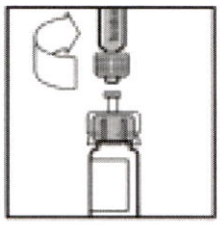
7. Отломите защитный колпачок пластикового наконечника шприца с растворителем по месту перфорации. Делайте это, поочередно отгибая колпачок вверх и вниз до тех пор, пока колпачок не отломится по месту перфорации. Не касайтесь внутренней стороны колпачка и наконечника шприца. Поскольку может возникнуть необходимость вернуть колпачок на место (если сразу полученный раствор не будет введен), отложите его, повернув вверх ногами.



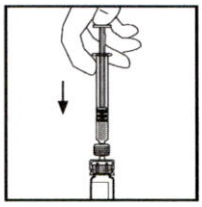
8. Удалите упаковку с адаптера и выбросьте ее.



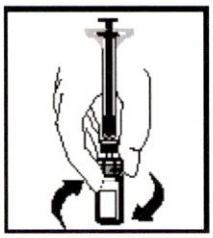
9. Поставьте флакон на плоскую поверхность. Подсоедините шприц с раствором к адаптеру флакона, вставив наконечник шприца в отверстие в переходнике, одновременно нажимая и с усилием поворачивая шприц по часовой стрелке, пока он прочно не закрепится.



10. Медленно нажимайте на шток, чтобы ввести весь раствор во флакон с Рефакто АФ.



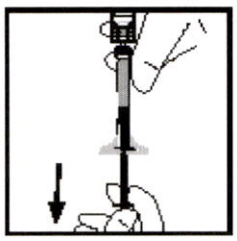
11. Оставив шприц присоединенным к переходнику, **осторожно** вращайте флакон до тех пор, пока порошок не растворится.



Полученный раствор надо проверить перед введением на наличие посторонних частиц. Раствор не должен содержать никаких видимых частиц. При изменении цвета раствора или появлении в нем взвешенных частиц, он должен быть утилизирован.

Примечание: если используете больше одного флакона Рефакто АФ для одной инъекции, то в каждом из них следует приготовить раствор по описанной выше инструкции. Шприц с раствором следует снять, оставив на месте адаптер флакона. Можно также использовать один большой люэровский шприц, для извлечения приготовленного раствора из каждого отдельного флакона.

12. Проверьте, чтобы шток поршня шприца оставался полностью нажатым, и переверните флакон. Медленно наберите весь раствор в шприц через переходник флакона.



13. Отсоедините шприц от переходника флакона, осторожно вытягивая и поворачивая *шприц* против часовой стрелки. Выбросьте флакон вместе с присоединенным переходником.

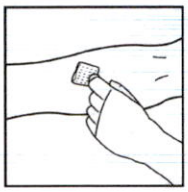
Примечание: если раствор сразу не используют, нужно аккуратно установить на своё место колпачок шприца. Не касайтесь наконечника шприца и внутренней стороны колпачка.

Введение (внутривенная инъекция):

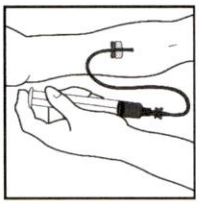
Рефакто АФ следует вводить с помощью приложенного набора для микроинфузий и заполненного шприца с растворителем или одного стерильного одноразового пластикового шприца с люэровским наконечником.

1. Присоедините шприц к люэровскому наконечнику трубки комплекта для микроинфузии.

2. Наложите жгут и подготовьте место введения, хорошо протерев кожу спиртовой салфеткой, приложенной к комплекту.



3. Введите иглу трубки набора для микроинфузий в вену и снимите жгут. Удалите весь воздух из трубки комплекта для вливания, втянув обратно в шприц. Растворенный продукт необходимо вводить в вену в течение нескольких минут. Врач может изменить рекомендации по скорости введения, чтобы введение стало более удобным.



Выбросьте весь не использованный раствор, пустые флаконы и использованные иглы и шприцы в емкость для утилизации медицинских отходов.

Побочное действие

Частота развития побочных реакций была рассчитана 2 способами: 1) путем использования в качестве знаменателя количества пациентов, или 2) путем использования в качестве знаменателя количества инфузий. Эти два расчета выполнялись следующим образом: расчет «по пациентам» (т. е. количество пациентов, у которых возникла данная побочная реакция/общее количество пациентов), или расчет «по инфузиям» (т. е. общее количество случаев данной побочной реакции/общее количество инфузий).

Частота развития побочных реакций «по пациентам» во всех исследованиях рассчитывалась на основании общего количества 655 пациентов, а частота развития побочных реакций «по инфузиям» во всех исследованиях рассчитывалась на основании общего числа 132 015 инфузий. Частоту случаев побочных реакций «ингибирование фактора VIII» рассчитывали отдельно для ранее получавших лечение пациентов и ранее не получавших лечение пациентов с использованием в качестве знаменателя количества пациентов.

FEL 97969

Таблица №3. Частота развития побочных реакций из расчета на количество пациентов

Органы и системы	**Очень частые ≥ 10 %**	**Частые ≥ 1 %**	**Нечастые ≥ 0,1 % и < 1 %**
Нарушения со стороны иммунной системы			анафилактическая реакция
Нарушения со стороны сердца			стенокардия, тахикардия, ощущение сердцебиения
Лабораторные и инструментальные данные		увеличение антител к белкам из яичников китайских хомячков, увеличение антител к фактору свертывания крови VIII, повышение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы	повышение активности креатинфосфокиназы, повышение концентрации билирубина
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	головокружение	периферическая нейропатия, изменение вкусового восприятия, сонливость
Нарушения питания и обмена веществ		снижение аппетита	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	артралгия	миалгия	

Нарушения со стороны сосудов		кровотечение или гематома	тромбофлебит, снижение артериального давления, «приливы»
Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения	кашель		одышка
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		диарея, рвота, боль в животе, тошнота	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		кожные высыпания, кожный зуд, крапивница	гипергидроз
Общие расстройства и нарушения в месте введения	лихорадка	озноб, осложнение со стороны сосудистого доступа	астения, реакция в месте инъекции, боль в месте инъекции, воспаление в месте инъекции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	продукция ингибиторов фактора свертывания крови VIII у пациентов, ранее не получавших факторы свертывания крови	продукция ингибиторов фактора свертывания крови VIII у пациентов, ранее получавших факторы свертывания крови	

Таблица №4. Частота побочных реакций из расчета на количество инфузий

Органы и системы	**Очень частые ≥ 10 %**	**Частые ≥ 1 %**	**Редкие ≥ 0,01 % и < 0,1 %**	**Очень редкие < 0,01 %**

121 97969

Нарушения со стороны иммунной системы				анафилактическая реакция
Нарушения со стороны сердца				стенокардия, тахикардия, ощущение сердцебиения
Лабораторные и инструменталь-ные данные			увеличение антител к белкам из яичников китайских хомячков, увеличение антител к фактору свертывания крови VIII	повышение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, повышение активности креатинфосфокиназы, повышение концентрации билирубина
Нарушения со стороны нервной системы			головная боль, головокружение	периферическая нейропатия, изменение вкусового восприятия, сонливость
Нарушения питания и обмена веществ				снижение аппетита
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			артралгия	миалгия

97969

Нарушения со стороны сосудов			кровотечение или гематома	тромбофлебит, снижение артериального давления, «приливы»
Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения			кашель	одышка
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			диарея, рвота, боль в животе, тошнота	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			кожные высыпания	гипергидроз кожный зуд, крапивница
Общие расстройства и нарушения в месте введения			лихорадка, озноб, осложнение со стороны сосудистого доступа	астения, реакция в месте инъекции, боль в месте инъекции, воспаление в месте инъекции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	продукция ингибиторов фактора свертывания крови VIII у пациентов, ранее не получавших факторы свертывания крови	продукция ингибиторов фактора свертывания крови VIII у пациентов, ранее получавших факторы свертывания крови		

97969

Были зарегистрированы следующие нежелательные явления при применении у детей: 1 эпизод – развитие кисты у ребенка 11 лет и 1 эпизод спутанности сознания у ребенка 13 лет, которые возможно были связаны с лечением препаратом Рефакто АФ. Безопасность препарата Рефакто АФ оценивалась у детей, ранее получавших лечение и у подростков (n=18, возраст 12-16 лет и n=49, возраст 7-16 лет). Хотя число участников исследования было ограничено, была отмечена тенденция к более высокой частоте развития нежелательных явлений у детей в возрасте от 7 до 16 лет по сравнению со взрослыми. Клинические исследования применения препарата у детей младше 6 лет в настоящее время только проводятся. Гиперчувствительность или аллергические реакции (проявлениями которых могут являться ангионевротический отек, ощущения жжения и стягивания в месте инъекции, озноб, гиперемия, генерализованная крапивница, головная боль, крапивница, снижение артериального давления, заторможенность, тошнота, беспокойство, тахикардия, ощущение сдавления в грудной клетке, ощущение покалывания, рвота, свистящее дыхание) отмечались на фоне терапии мороктокогом альфа нечасто. В некоторых случаях они могут прогрессировать до развития тяжелой анафилаксии, в том числе шока. Клинические данные о безопасности применения Рефакто АФ у детей, ранее не получавших лечение, отсутствуют.

Были получены сообщения также о следующих нежелательных явлениях, развившихся на фоне терапии мороктокогом альфа: парестезии, утомляемость, снижение четкости зрения, акне, гастрит, гастроэнтерит и боли.

Существует вероятность появления нейтрализующих антител (ингибиторов) к фактору свертывания крови VIII при лечении пациентов с гемофилией А. Как и при использовании любых препаратов фактора свертывания крови VIII, следует проводить мониторинг появления ингибиторов, которые титруются в единицах Бетезда (BU), и исследуются с помощью анализа Бетезда в модификации Nijmegen.

Если у пациента отмечается появление ингибиторов, то это состояние само по себе клинически может проявляться как недостаточный клинический ответ на введение препарата. В таких случаях рекомендуется связаться со специализированным центром по лечению гемофилии.

В клиническом исследовании у 94 пациентов, ранее получавших лечение, были выявлены два бессимптомных, транзиторных случая появления ингибиторов в низких титрах, медиана экспозиции составила 76 дней (диапазон дней экспозиции (ДЭ) 1-92 дня), что соответствует 2,2 % случаев у 89 пациентов со сроком экспозиции не менее 50 ДЭ. В другом исследовании с общим количеством пациентов 110 были зафиксированы один

случай появления ингибиторов de novo и два случая повторного появления ингибиторов (все случаи были с низкими титрами). Медиана экспозиции составила 58 дней (ДЭ 5-140) и у 98 пациентов время экспозиции составило как минимум 50 дней. 98 пациентов из 110 продолжали получать лечение во втором исследовании с последующим увеличением медианы времени экспозиции Рефакто АФ до 169 лней (ДЭ 9-425), в ходе которого наблюдался еще один случай появления ингибиторов в низком титре de novo.

У 30 пациентов с гемофилией А (FVIII: С ≤2%), получавших лечение ранее, при выполнении больших хирургических операций, был отмечен один случай появления ингибиторов.

Также имели место сообщения о случаях появления ингибиторов в высоких титрах у пациентов, получавших лечение ранее в постмаркетинговом исследовании.

У 32 пациентов из 101 (32%), ранее не получавших лечения (FVIII:C <2%) появились ингибиторы. Из 62 пациентов с FVIII:C<1% у 19 появились ингибиторы (31%). Из 32 случаев появления ингибиторов в полной когорте пациентов (n=101) у 16 (16%) пациентов имели место высокие титры ингибиторов (≥5 единиц Бетезда), а 16 пациентов (16%) имели низкие титры ингибиторов (<5 единиц Бетезда). Медиана дней экспозиции до развития ингибиторов у этих 32 пациентов составила 12 (диапазон от 3 до 49). Из 16 пациентов с высокими титрами ингибиторов 15 получали индукцию иммунотолерантности. Из 16 пациентов с низкими титрами ингибиторов индукция иммунотолерантности была начата у 10 пациентов.

Передозировка

Случаи передозировки не описаны.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования лекарственного взаимодействия не проводили.

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

Как и при внутривенном введении любых белковых препаратов, при применении препарата Рефакто АФ возможно развитие реакций гиперчувствительности. В препарате Рефакто АФ могут присутствовать следовые количества белков хомячков. В очень редких случаях отмечалось образование антител к данным белкам, что, однако, не сопровождалось клиническими проявлениями. Пациенты должны быть проинформированы о ранних клинических признаках реакций гиперчувствительности (в

97969

том числе появлении генерализованной крапивницы, ощущения сдавления в грудной клетке, свистящего дыхания, снижении артериального давления) и анафилаксии. При развитии любых аллергических или анафилактических реакций необходимо немедленно прекратить или приостановить введение препарата Рефакто АФ (определяется состоянием пациента) и начать соответствующее лечение. При развитии анафилактического шока необходимо начать соответствующую действующим медицинским стандартам терапию. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости прекратить применение препарата и немедленно обратиться к лечащему врачу или в службу неотложной медицинской помощи при появлении указанных симптомов, в зависимости от вида и степени тяжести реакции.

Образование нейтрализующих антител

Образование нейтрализующих антител (ингибиторов) к фактору свертывания крови VIII является известным осложнением терапии гемофилии А. Клинически это может проявляться в виде недостаточного ответа на терапию. В случае если ожидаемый уровень активности фактора свертывания крови VIII не удается достичь или кровотечение не поддается контролю при применении обычных доз препарата, необходимо провести обследование на наличие ингибиторов. Эти ингибиторы обычно представляют собой IgG к фактору свертывания крови VIII, титр которых выражается в единицах Бетезда (BU) на мл плазмы крови и определяется с использованием теста Бетезда в модификации Nijmegen. Как и при применении других факторов свертывания крови VIII, пациентов необходимо обследовать на наличие ингибиторов с помощью указанного теста. Риск выработки ингибиторов коррелирует со степенью экспозиции фактору свертывания крови VIII и максимален в течение первых 20 дней экспозиции. В редких случаях выработка ингибиторов может происходить после первых 100 дней экспозиции. Установлено, что у пациентов, у которых концентрация ингибиторов превышает 10 BU, терапия фактором свертывания крови VIII может быть неэффективной. В этом случае следует рассмотреть вопрос об использовании других методов терапии. Лечение таких пациентов должно производиться врачами, имеющими опыт ведения больных гемофилией.

Образование ингибиторов отмечалось на фоне терапии фактором свертывания крови VIII, в том числе Рефакто АФ, у пациентов, ранее получавших препараты факторов свертывания крови. После перевода пациентов с одного препарата рекомбинантного фактора свертывания крови VIII на другой, отмечались случаи рецидивов продукции ингибиторов (в низком титре) у пациентов, суммарная длительность экспозиции которых составляла более 100 дней, имевших в анамнезе случаи образования ингибиторов. Поэтому необходим тщательный мониторинг продукции ингибиторов у пациентов,

97969

получающих препараты рекомбинантного фактора свертывания крови VIII, предусматривающий проведение соответствующих клинических и лабораторных исследований. В таких случаях рекомендуется направить пациента в специализированный центр по лечению гемофилии.

В постмаркетинговых исследованиях мороктокога альфа отмечались случаи отсутствия эффекта, преимущественно у пациентов, получавших его с профилактической целью, что проявлялось в виде гемартрозов (как во впервые пораженные суставы, так и в суставы, в которых кровоизлияния отмечались ранее) или появления у пациента субъективных ощущений нового кровотечения. Для достижения адекватного ответа на терапию препаратом Рефакто АФ у всех пациентов важно проводить индивидуальное титрование дозы и мониторинг активности фактора свертывания крови VIII.

Рекомендуется всегда по возможности при каждом введении препарата фиксировать имя пациента и номер серии.

Катетер-ассоциированные инфекционные и тромботические осложнения

Возможны катетер-ассоциированные инфекционные и тромботические осложнения, в том числе местные воспалительные реакции и бактериемия у пациентов с установленным центральным венозным катетером.

Содержание натрия

Раствор, полученный после восстановления, содержит 1,23 ммоль (29 мг) натрия на флакон, что необходимо учитывать у пациентов, контролирующих поступление натрия с пищей.

Пациенты пожилого возраста

Исследований применения Рефакто АФ у пациентов пожилого возраста не проводилось. Дозу препарата у данной категории пациентов следует подбирать индивидуально.

Гемофилия А

Пациентам с гемофилией А целесообразно иметь достаточный запас препарата фактора свертывания крови VIII, соответствующий получаемому ими режиму терапии во время поездок. Кроме того, перед поездкой пациентам рекомендуется проконсультироваться с врачом.

Влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться техникой

Исследования влияния препарата на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания, не проводились. Однако, учитывая возможность развития во время терапии препаратом Рефакто АФ головокружения, следует соблюдать осторожность при выполнении перечисленных действий.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 250 МЕ, 500 МЕ, 1000 МЕ, 2000 МЕ.

Лиофилизат во флакон бесцветного стекла (тип I), укупоренный хлорбутиловой резиновой пробкой и закатанный алюминиевым колпачком типа flip-off.

По 4 мл растворителя в одноразовый шприц из боросиликатного стекла (тип I) с бромбутиловым резиновым уплотнителем и запорным устройством типа V-OVS.

1 флакон с лиофилизатом, 1 шприц с растворителем, 1 поршень, 1 адаптер с фильтром, 1 набор для микроинфузии, 1 пластырь, 1 марлевую салфетку, 2 спиртовые салфетки, инструкцию по применению в пластиковую упаковку с крышкой.

1 пластиковую упаковку с крышкой в картонную пачку.

Условия хранения

От 2°С до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать. Допускается хранение при температуре не выше 25 °С не более трех месяцев.

Восстановленный раствор хранить в течение 3 ч после растворения при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Лиофилизат: 3 года

Растворитель: 5 лет

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска: По рецепту

Производитель

Держатель регистрационного удостоверения:

Пфайзер Инк., США

Адрес: 235 Ист 42-ая Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10017 США

Произведено:

Лиофилизат: Вайет Фарма С.А., Испания

Адрес: Аутовиа дел Норте А1, км 23, десвио Альгете, км 1, 28700 Сан Себастьян де лос Рейес, Мадрид, Испания

Растворитель: Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ и Ко. КГ, Германия

Адрес: Щюценштрассе, 87 и 99-101, 88212 Равенсбург, Германия

Претензии потребителей предъявлять по адресу ООО «Пфайзер»:

123112 Москва, Пресненская наб., д. 10

БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Телефон: (495) 287-5000

Факс: (495) 287-5300

Руководитель отдела регистрации С.А. Осипова

Общество с ограниченной ответственностью «Пфайзер» ОТДЕЛ РЕГИСТРАЦИИ для документов МОСКВА

МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 5 ФГБУ НЦЭСМП

97969