Инструкция

по медицинскому применению препарата

Когенэйт ФС (Kogenate FS)

Регистрационный номер

П № 015661/01

Торговое название

Когенэйт ФС

Международное непатентованное название

Октоког альфа

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 250 МЕ, 500 МЕ, 1000 МЕ (флаконы) / в комплекте с растворителем

Состав:

Активное вещество: 250, 500 или 1000 МЕ октоког альфа (антигемофильный (рекомбинантный) фактор свертывания крови VIII). По установленному Всемирной Организацией Здравоохранения стандарту для фактора свертывания крови VIII, одна МЕ приблизительно равна уровню антигемофильного фактора (АГФ), обнаруживаемому в 1,0 мл пула свежей человеческой плазмы.
Вспомогательные вещества: сахароза, гистидин, глицин, натрия хлорид, кальция хлорид, полисорбат 80.

Описание:

Лиофилизат: белый с желтоватым оттенком порошок.
Описание раствора: прозрачная жидкость от бесцветного до слегка желтоватого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Гемостатическое средство.

Код АТХ

B02BD02

антител к фактору VIII. Среднее восстановление активности фактора VIII, измеренное через 10 минут после введения дозы rFVIII-FS 37 пациентам (через 24 недель лечения rFVIII-FS), составило 2,1%/МЕ/кг, что не отличалось от показателя восстановления активности фактора VIII, который определялся на исходном уровне, а также через 4 и 12 недель лечения.

Показания к применению

Профилактика и лечение эпизодов кровотечений при гемофилии А.

Противопоказания

Известная повышенная чувствительность или аллергические реакции на компоненты препарата.
Известная повышенная чувствительность к белкам мышей или хомячков.

С осторожностью

В литературе описаны случаи артериальной гипотензии, крапивницы и стеснения в грудной клетке в связи с реакциями повышенной чувствительности у пациентов, получавших лечение концентратами антигемофильного фактора. При развитии серьезных анафилактических реакций требуется немедленное экстренное лечение с применением реанимационных мероприятий, таких как введение эпинефрина и кислорода.

Беременность и период лактации

Исследований влияния Когенэйта ФС на репродуктивную функцию у животных не проводилось. Также неизвестно, способен ли Когенэйт ФС причинять вред плоду в случае введения этого препарата беременной женщине или негативно влиять на способность к воспроизводству. Во время беременности и в период лактации Когенэйт ФС следует применять только при наличии абсолютных показаний.

Способ применения и дозы

В каждом флаконе Когенэйта ФС содержится обозначенный на этикетке уровень активности рекомбинантного фактора VIII в международных единицах, определяемый методом одностадийного анализа. После приготовления раствор должен быть введен в течение 3 часов. Для введения рекомендуется использовать прилагаемую систему.
Общий подход к лечению и оценка эффективности терапии
Указанные ниже дозировки приведены в качестве общего руководства. Следует подчеркнуть, что доза Когенэйта ФС, необходимая для восстановления гемостаза, должна подбираться индивидуально, в зависимости от нужд пациента, выраженности дефицита, интенсивности кровотечения, наличия ингибиторов и желаемого уровня фактора VIII. Часто бывает необходимо отслеживать ход терапии посредством анализов, определяющих уровень фактора VIII. Клинический эффект фактора VIII является наиболее важным в оценке эффективности лечения. Для достижения удовлетворительного клинического результата может потребоваться введение большей дозы фактора VIII, чем было рассчитано. Если после введения рассчитанной дозы не удается обеспечить ожидаемую

концентрацию фактора VIII или контролировать кровотечение, у больного следует подозревать присутствие циркулирующего ингибитора к фактору VIII. Его наличие и количество (титр) должно быть подтверждено соответствующими лабораторными тестами. При наличии ингибитора требуемая доза фактора VIII у разных пациентов может существенно варьировать, и оптимальная схема лечения определяется только исходя из клинического ответа.
Некоторые пациенты с низкими титрами ингибиторов (<10 Бетезда единиц) могут успешно лечиться препаратами фактора VIII без анамнестического повышения титра ингибиторов. Для обеспечения адекватного ответа необходимо проверять уровень фактора VIII и клинический ответ на лечение. Пациентам с анамнестическим ответом на лечение фактором VIII и/или с более высокими титрами ингибиторов может потребоваться использование альтернативных лекарственных средств, таких как концентраты комплекса фактора IX, антигемофильный фактор (свиной), рекомбинантный фактор VIIa или антиингибиторный комплекс свертывания крови.

Расчет дозировки
Процентное повышение уровня фактора VIII in vivo можно оценить, умножив дозу Когенэйта ФС Антигемофильного фактора (рекомбинантного) в расчете на кг массы тела (МЕ/кг) на 2%/МЕ/кг. Этот метод расчета основан на клинических данных о применении полученных из плазмы и рекомбинантных продуктов АГФ[7-9] и иллюстрируется на следующих примерах:

$$\text{Ожидаемый \% повышения фактора VIII} = \frac{\text{Кол-во введенных единиц} \times 2\%/\text{МЕ/кг}}{\text{масса тела (кг)}}$$

$$\text{Пример расчета дозы для взрослого массой 70 кг:} \quad \frac{1400\ \text{МЕ} \times 2\%/\text{МЕ/кг}}{70\ \text{кг}} = 40\%$$

Или

$$\text{Требуемая доза (МЕ)} = \frac{\text{масса тела (кг)} \times \text{желаемый \% повышения фактора VIII}}{2\%/\text{МЕ/кг}}$$

$$\text{Пример расчета дозы для ребенка весом 15 кг:} \quad \frac{15\ \text{кг} \times 100\%}{2\%/\text{МЕ/кг}} = \text{требуется 750 МЕ}$$

Доза, необходимая для достижения полноценного гемостаза, определяется типом и тяжестью геморрагического эпизода, согласно следующим общим рекомендациям:

Тип кровотечения	**Терапевтически необходимый уровень активности фактора VIII в плазме**	**Доза Когенэйта ФС, необходимая для поддержания терапевтического уровня фактора VIII в плазме**

Малые кровотечения (поверхностные геморрагии, ранние кровотечения, кровотечения в суставы)	20–40%	10-20 МЕ/кг массы тела. Ввести повторную дозу, если сохраняются симптомы продолжающегося кровотечения.
Умеренно-выраженные кровотечения (кровоизлияния в мышцы, кровотечения в полость рта, явные гемартрозы, очевидная травма) **Малые хирургические вмешательства**	30–60%	15-30 МЕ/кг массы тела. Если необходимо, повторить введение в той же дозе через 12-24 часа.
Выраженные и жизнеугрожающие кровотечения (внутричерепные кровотечения, кровотечения в брюшную или грудную полости, желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения в ЦНС, ретрофарингеальное или ретроперитонеальное пространство, капсулу подвздошно-поясничной мышцы) **Переломы** **Травмы головы**	80–100%	Первоначальная доза 40-50 МЕ/кг массы тела. Повторная доза 20-25 МЕ/кг массы тела через каждые 8-12 часов
Обширные хирургические вмешательства	~100%	Предоперационная доза - 50 МЕ/кг массы тела. Убедиться в 100% активности до операции. Повторить введение первоначально спустя 6-12 часов после операции, а затем продолжать лечение в течение 10-14 дней до полного заживления.

Профилактика

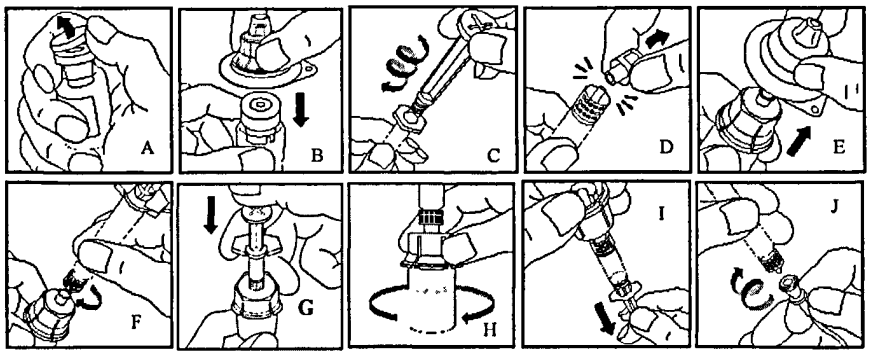
Концентраты АГФ могут также вводиться на регулярной основе для профилактики кровотечений.

Приготовление препарата, его введение и все манипуляции с системой для введения препарата должны выполняться предельно внимательно. Когенэйт ФС с адаптером для флакона представляет собой безыгольную систему, которая позволяет предупреждать травмы в результате уколов иглой во время приготовления раствора. При повреждении

кожи иглой, загрязненной кровью, могут передаваться вирусы различных инфекций, в том числе ВИЧ (СПИДа) и гепатита. В случае травмы немедленно обращайтесь за медицинской помощью. Иглы следует помещать в прилагаемые контейнеры сразу же после использования, все приспособления для приготовления и введения препарата, включая остатки приготовленного раствора Когенэйта ФС Антигемофильного фактора (рекомбинатного), следует выбрасывать в соответствующий контейнер.

Приготовление раствора

1. Тщательно вымойте руки теплой водой с мылом.
2. Согрейте в руках закрытый флакон и шприц до комнатной температуры (не выше 37°С)
3. Удалите с флакона защитный колпачок (А). Продезинфицируйте спиртом резиновую пробку, стараясь не дотрагиваться до резиновой пробки руками.
4. Поставьте флакон с препаратом на твердую нескользкую поверхность. Снимите бумажное покрытие с пластикового картриджа адаптера для флакона. Не вынимайте адаптер из пластикового картриджа. Возьмите картридж с адаптером, поместите его на флакон с препаратом и сильно прижмите (В). Адаптер защелкнется на крышке флакона. Не снимайте картридж с адаптера на этом этапе.
5. Осторожно откройте блистерную упаковку шприца, отогнув до середины бумажное покрытие. Выньте предварительно заполненный шприц с растворителем. Взяв стержень поршня за верхнюю насадку, достаньте его из упаковки. Старайтесь не касаться сторон и резьбы стержня поршня. Держа шприц прямо, возьмите поршень за верхнюю насадку и присоедините стержень, плотно вкрутив его по часовой стрелке в пробку с резьбой (С).
6. Взяв шприц за корпус, отломите с кончика шприца крышку (D). Следите за тем, чтобы кончик шприца не соприкасался с рукой или любой другой поверхностью. Отложите шприц до следующей манипуляции.
7. Теперь снимите картридж адаптера и выбросьте его (Е).
8. Присоедините предварительно заполненный шприц, поворачивая его по часовой стрелке, к нарезному адаптеру флакона (F).
9. Введите растворитель, медленно нажимая на стержень поршня (G).
10. Осторожно вращайте флакон, пока все вещество не растворится (Н). Не встряхивайте флакон. Убедитесь в том, что порошок полностью растворился. Не используйте раствор, если он мутный или содержит видимые частицы.
11. Наберите раствор в шприц, удерживая флакон за край над адаптером флакона и шприцем (I), а затем медленно и плавно оттяните стержень поршня. Убедитесь в том, что все содержимое флакона набрано в шприц.
12. Не меняя положения поршня, выньте шприц из адаптера флакона (последний должен оставаться присоединенным к флакону). Присоедините шприц к прилагаемой системе для введения препарата и введите раствор внутривенно (J). ПРИМЕЧАНИЕ: следуйте инструкциям по использованию прилагаемой инфузионной системы.
13. Если больному требуется ввести более одного флакона, приготовьте раствор в каждом флаконе с помощью прилагаемого шприца с растворителем, а затем соедините растворы в более крупном шприце (не прилагается) и введите препарат в обычном порядке.
14. Парентеральные лекарственные средства, если это позволяют раствор и контейнер, перед введением должны внимательно осматриваться на предмет наличия посторонних частиц или изменения цвета.



Скорость введения

Скорость введения определяется в соответствии с индивидуальной реакцией больного. Как правило, введение всей дозы в течение 5-10 мин и даже быстрее, переносится хорошо.

Побочное действие

Нежелательные явления, по крайней мере, отдаленно связанные с препаратом исследования, включали в единичных случаях: реакции в месте введения препарата, головокружение, сыпь, необычный привкус во рту, незначительное повышение артериального давления, зуд, деперсонализацию, тошноту и ринит.

Передозировка

Симптомы передозировки не известны.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не известны.

Особые указания

Когенэйт ФС предназначен для лечения эпизодов кровотечения, обусловленных дефицитом фактора VIII. Наличие этого дефицита должно быть установлено до введения Когенэйта ФС.

Когенэйт ФС не содержит фактора Виллебранда, поэтому не показан для лечения болезни Виллебранда.

Во время лечения больных гемофилией А возможно образование циркулирующих нейтрализующих антител к фактору VIII. Ингибиторы особенно часто появляются в первые годы лечения у детей раннего возраста, страдающих тяжелой формой гемофилии, или у тех больных, которые ранее получили ограниченное количество фактора VIII. Однако появление ингибиторов может иметь место в любой момент в процессе лечения пациента с гемофилией А. Больные, получающие лечение любым препаратом АГФ, в том числе Когенэйтом ФС, нуждаются в тщательном мониторинге с целью выявления возможных антител к фактору VIII посредством надлежащего клинического наблюдения и лабораторных исследований в соответствии с рекомендациями Центра по лечению больных гемофилией. В течение клинических исследований с участием предварительно получавших лечение пациентов было зарегистрировано 109 нежелательных явления на 4160 инфузий (2,6%). Наличие, по крайней мере, отдаленной связи с исследуемым

По 1 шприцу в блистер (ПВХ/бумага). По 1 адаптеру для флакона в блистер (ПВХ/бумага). По 1 устройству для внутривенного введения в блистер (ПВХ/бумага). 1 флакон препарата, 1 предварительно заполненный шприц, 1 блистер с адаптером для флакона, 1 блистер с устройством для внутривенного введения и инструкцию по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать. Разрешается хранение при температуре не выше 25 °С не более 3-х месяцев, например, при лечении в домашних условиях.
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

Лиофилизат: 30 месяцев
Растворитель: 48 месяцев.
Не использовать по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

«Байер Хелскэр ЛЛС», США
800 Дуайт Уэй, Беркли, Калифорния 94701 – 1986, США
Bayer Healthcare LLC, USA
800 Dwight Way, Berkeley, CA 94701 – 1986, USA
Московское Представительство фирмы Шеринг АГ, Германия: 109012 Москва, а/я 29.
ЗАО «АО Шеринг»: 115477 Москва, ул. Кантемировская, 58
Тел. 231-12-00

www.bayerschering.ru

И.О. Директора
Института доклинической
и клинической экспертизы
лекарственных средств Васильев А.Н.

Представитель фирмы "ШЕРИНГ АГ" (Германия) SCHERING AG Спесивцев В.В.

препаратом отмечалось исследователем лишь у 13 из этих явлений. Еще 7 нежелательных явлений не поддавались оценке. Таким образом, 20 нежелательных явлений у 11 пациентов рассматривались либо как не поддающиеся оценке, либо как, по крайней мере, отдаленно связанные с применением Когенэйта ФС с частотностью 0,5% относительно числа произведенных инфузий. У 72 предварительно леченных пациентов с тяжелой формой гемофилии А, которые получали Когенэйт ФС, в среднем, в течение 54 дней, ингибиторов фактора VIII не обнаруживалось.

Образование антител к белкам мышей и хомячков

В ходе клинических исследований у всех пациентов проводились анализы на предмет выявления сероконверсии в отношении белков мышей и хомячков. После начала лечения специфических антител к этим белкам не выработалось ни у одного из пациентов, и никаких серьезных аллергических реакций, связанных с животными белками, на фоне инфузий rFVIII-FS не отмечалось. Несмотря на это, пациенты должны быть осведомлены о возможности развития реакции повышенной чувствительности к белкам мышей и/или хомячков и предупреждены о ранних признаках такой реакции (например, крапивница, локализованная или генерализованная уртикарная сыпь, свистящее дыхание и артериальная гипотензия). Пациентам следует рекомендовать при появлении таких симптомов прекратить использование препарата и обратиться к своему лечащему врачу.

Применение в педиатрии

Когенэйт ФС подходит для лечения детей. Исследования безопасности и эффективности проводились с участием предварительно не получавших лечения и получавших минимальное лечение педиатрических пациентов (n=62).

Применение у пожилых пациентов

Клинические исследования Когенэйта ФС не включали достаточного количества пациентов в возрасте 65 лет и старше, чтобы можно было определить, отличается ли их ответ на лечение от ответа более молодых пациентов. Как и для любых пациентов, получающих Когенэйт ФС, дозу для пожилых пациентов требуется подбирать индивидуально.

Онкогенность, мутагенность

Проведенный in vitro анализ мутагенного потенциала rFVIII в дозах, значительно превышающих максимальную терапевтическую дозу, не выявил обратной мутации или хромосомных аберраций. Исследование rFVIII in vivo на животных с использованием доз, в 10-40 раз превышающих ожидаемый терапевтический максимум, также показало, что rFVIII не обладает мутагенным потенциалом. Долгосрочных исследований на предмет канцерогенного потенциала с использованием животных не проводилось.

Влияние на способность управлять автомобилем и механизмами

Не выявлено

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, по 250, 500, 1000 МЕ препарата во флаконах из гидролитического стекла тип I, укупоренные резиновой пробкой и обкатанные алюминиевым колпачком с пластиковым диском. По 2,5 мл растворителя (воды для инъекций) в предварительно заполненном шприце из боросиликатного стекла тип I с плунжером и верхней крышкой из бромбутилэластомера.

Фармакологические свойства

Когенэйт ФС представляет собой стерильный, стабильный, очищенный, непирогенный высушенный концентрат, изготовленный с использованием технологии рекомбинантных ДНК. Когенэйт ФС предназначен для использования в терапии классической гемофилии (гемофилии А) и вырабатывается клетками почек детенышей хомячков (ВНК), в которые был введен ген человеческого фактора свертывания крови VIII (FVIII). Среда клеточной культуры содержит раствор белков плазмы человека (HPPS) и рекомбинантный инсулин, однако не содержит белков, полученных из животных источников. Когенэйт ФС - это высокоочищенный гликопротеин, состоящий из нескольких пептидов, включая один с молекулярной массой 80 кД и различные расширенные субъединицы с молекулярной массой 90 кД. Он обладает такой же биологической активностью, что и фактор VIII, получаемый из плазмы крови человека.

Процесс очистки включает этап вирусной инактивации эффективным растворителем/детергентом в дополнение к классическим методам очистки с помощью ионообменной хроматографии, иммуноаффинной хроматографии с моноклональными антителами, наряду с другими хроматографическими этапами, предназначенными для очистки рекомбинантного фактора VIII и удаления заражающих веществ.

Кроме того, производственный процесс исследовался на предмет его способности снижать инфективность экспериментального агента трансмиссионной губчатой энцефалопатии (ТГЭ), который рассматривался в качестве модели агентов БКЯ (болезни Крейтцфельда-Якоба) и варианта БКЯ. Было показано, что ряд отдельных этапов производства и подготовки исходного сырья в процессе изготовления Когенэйта ФС снижает инфективность этой экспериментальной модели агента. Этапы сокращения инфективности ТГЭ включали этап разделения фракции II + III в растворе белков плазмы человека (6.0 $\log_{10}$), и этап анионообменной хроматографии (3.6 $\log_{10}$). Данные исследования дают разумную гарантию того, что низкая степень инфективности агента БКЯ/варианта БКЯ, если бы она присутствовала в исходном материале, была бы устранена.

Введение Когенэйта ФС обеспечивает увеличение содержания фактора VIII в плазме крови и временно устраняет дефект коагуляции у больных гемофилией А (наследственная кровоточивость, характеризующаяся недостаточной активностью специфического белка плазмы, VIII фактора свертывания крови).

В каждом флаконе Когенэйта ФС содержится указанное на этикетке количество рекомбинантного фактора VIII в международных единицах (МЕ). Одна МЕ, согласно установленному ВОЗ стандарту для фактора свертывания крови человека VIII, приблизительно равна уровню активности фактора VIII в 1 мл пула свежей плазмы человека.

Фармакокинетика

Среднее восстановление активности фактора VIII, измеренное через 10 минут после инфузии, у Когенэйта ФС составило 2,1±0,3%/МЕ/кг. Средний биологический период полувыведения у содержащего сахарозу рекомбинантного фактора VIII (rFVIII-FS) был равен приблизительно 13 часам и сходен с периодом полувыведения антигемофильного фактора (АГФ), получаемого из плазмы крови человека. Когенэйт ФС укорачивал время активированного частичного тромбопластина. Восстановление активности фактора rFVIII-FS и его период полувыведения не изменялись спустя 24 недели лечения только этим препаратом, что указывает на сохранение эффективности и на отсутствие формирования