МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

РЕКОМБИНАТ

Регистрационный номер:

Торговое название: РЕКОМБИНАТ

Международное непатентованное название:

Октоког альфа

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав

Один флакон с лиофилизатом содержит:

Наименование ингредиентов	Количество во флаконе		
	250 МЕ	500 МЕ	1000 МЕ
Действующее вещество			
Октоког альфа	250 МЕ	500 МЕ	1000 МЕ
Вспомогательные вещества			
Альбумин человека	100 мг	100 мг	100 мг
Натрия хлорид	88 мг	88 мг	88 мг
Гистидин	78 мг	78 мг	78 мг
Макрогол 3350	10 мг	10 мг	10 мг
Кальция хлорид дигидрат	5,9 мг	5,9 мг	5,9 мг
Хлористоводородная кислота	q.s.	q.s.	q.s.
Натрия гидроксид	q.s.	q.s.	q.s.

Один флакон с растворителем содержит:

Наименование ингредиентов	Количество для дозировки		
	250 МЕ	500 МЕ	1000 МЕ
Вода для инъекций	10 мл	10 мл	10 мл

Описание

Лиофилизат: Порошок или рыхлая твердая масса (лиофилизат) от белого до светло - желтого цвета.

Растворитель: Прозрачная бесцветная жидкость.

Восстановленный раствор: Прозрачный или слегка опалесцирующий раствор, бесцветный или бледно-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Гемостатическое средство

Код АТХ B02BD02

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Препарат РЕКОМБИНАТ содержит рекомбинантный фактор свертывания крови (Октоког альфа), который представляет собой очищенный белок, состоящий из 2332 аминокислот и последовательностью, аналогичной человеческому фактору VIII.

РЕКОМБИНАТ действует подобно эндогенному фактору VIII, который является важнейшим компонентом в процессе свертывания крови. При введении пациенту с гемофилией активируется в кровотоке путем взаимодействия с эндогенным фактором Виллебранда, взаимодействуя с фактором IX, образует комплекс, который далее активирует фактор X. Активированный фактор X переводит протромбин в тромбин, который, в свою очередь, переводит фибриноген в фибрин, что приводит к образованию сгустка.

Активность фактора VIII значительно снижена у больных с гемофилией А, поэтому они нуждаются в соответствующей заместительной терапии.

Гемофилия А – передающееся по мужской линии наследственное заболевание, которое заключается в пониженном уровне фактора VIII:C в крови. 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, тем самым предотвращая эпизоды повышенной кровоточивости.

Фармакокинетика

При фармакокинетических исследованиях с участием предварительно леченых пациентов препаратами свертывания крови VIII (n=69) период полувыведения составил (14,6 ± 4,9 часа. Фактический показатель восстановления РЕКОМБИНАТА после инфузии в дозе 50 МЕ/кг составил 123,9 ± 47,7 МЕ/100 мл (n=23). Расчетный показатель фактического и ожидаемого восстановления (т.е. увеличение активности фактора VIII на 2 % при введении 1 МЕ антигемофильного фактора/кг массы тела) для РЕКОМБИНАТА составил (121,2 ± 48,9 %).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение и профилактика кровотечений у больных гемофилией А (врожденная недостаточность фактора VIII).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к какому-либо компоненту препарата.
- Наличие в анамнезе аллергической реакции на белки крупного рогатого скота, мышей или хомячков.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

В связи с тем, что гемофилией А женщины страдают крайне редко, безопасность препарата РЕКОМБИНАТ для применения у беременных женщин и у женщин в период грудного вскармливания не установлена. Перед назначением препарата РЕКОМБИНАТ врач должен тщательно взвесить потенциальные риски и ожидаемую пользу для каждого конкретного пациента.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И 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 (АГФ) в плазме крови больного.

Согласно установленному ВОЗ стандарту, количество фактора VIII выражается в международных единицах (МЕ). Активность фактора VIII в плазме выражается либо в процентах (по отношению к нормальной человеческой плазме), либо в международных единицах (по отношению к Международному Стандарту фактора VIII в плазме). Одна международная единица (1 МЕ) приблизительно равна уровню активности фактора VIII в 1 мл нормальной человеческой плазмы.

На каждом флаконе с препаратом указано содержание в нем фактора VIII, выраженное в МЕ.

Формула расчета дозы:

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

Пример расчета дозы для ребенка с массой тела 40 кг:

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

Тщательный контроль проводимой терапии особенно необходим в случае проведения крупных оперативных вмешательств или при возникновении угрожающих жизни кровотечений. Хотя доза может рассчитываться по приведенным выше формулам, для контроля рекомендуется проводить регулярный мониторинг содержания фактора VIII в плазме крови больных.

Если не удается достичь требуемого содержания фактора VIII в плазме крови или кровотечение не контролируется при введении расчетных доз препарата, должно быть заподозрено наличие ингибитора. Наличие ингибитора может быть выявлено соответствующими лабораторными тестами и выражено количеством Международных Единиц (МЕ) фактора VIII, нейтрализованных в каждом мл плазмы крови (единицы Бетезда) или общем определенным объемом плазмы крови. Если титр ингибитора менее 10 единиц Бетезда на мл, введение дополнительной дозы фактора VIII может нейтрализовать его действие, и, таким образом, введение дополнительной дозы препарата должно вызвать ожидаемый ответ. В данной ситуации необходим тщательный лабораторный контроль уровня фактора VIII в плазме крови. Если титр ингибитора более 10 единиц Бетезда на мл, контроль над гемостазом при терапии стандартными дозами фактора VIII не достигается. В этой ситуации препарат применяется в дозах, соответствующих режиму индукции иммунной толерантности.

Рекомендации по режиму дозирования у детей, включая новорожденных, и взрослых приведены в Таблице 1. Доза и кратность введения препарата должны всегда соотноситься с клинической эффективностью в каждом конкретном случае.

Таблица 1. Схемы введения

	Необходимое содержание фактора VIII (% от нормального или МЕ/100 мл плазмы крови)	**Частота введения (часы)**
Тяжесть кровотечения		
Начальные признаки гемартроза или кровоизлияния в мышцы или кровотечения в полости рта	20 – 40	Повторные внутривенные введения каждые 12-24 часа в течение 1-3 дней 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 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	Повторные внутривенные введения каждые 8-24 часа в зависимости от клинического состояния пациента

В таблице представлены значения пиковой активности фактора VIII у больных с ожидаемым средним временем полувыведения фактора VIII. В случае необходимости, пик активности должен измеряться в течение получаса после введения препарата. Для больных с относительно коротким временем полувыведения фактора VIII может потребоваться увеличение дозы и/или частоты введения препарата.

Рекомбинат также может применяться в целях профилактики кровотечений (короткий или длительный курс терапии), если лечащий врач считает это необходимым. Для длительной профилактики кровотечений у пациентов с тяжелой гемофилией А рекомендуется доза 20-40 МЕ/кг, вводимая через 2-3 дня.

Применение у детей

Рекомбинат можно применять у детей всех возрастных групп, включая новорожденных. Режим дозирования при проведении терапии «по требованию» такой же, как и для взрослых. При длительном профилактическом лечении при тяжелой гемофилии в некоторых случаях могут потребоваться более высокие дозы или более частое введение, по сравнению с таковыми у взрослых.

Приготовление и введение раствора:

Препарат вводится внутривенно после восстановления прилагаемым растворителем (стерильная вода для инъекций). Скорость введения препарата должная подбираться так, что бы обеспечить пациенту максимальный комфорт. Скорость введения не должна превышать 10 мл/мин.

Должен использоваться стерильный одноразовый пластиковый шприц, поставляемый с препаратом. Не использовать препарат, если была нарушена стерильность упаковки. При разведении необходимо соблюдение соответствующей асептической техники.

Приготовление раствора препарата

Соблюдайте правила асептики!

1. Нагрейте флаконы с препаратом и растворителем (стерильной водой для инъекций) до комнатной температуры (15-25 °С).
2. Удалите защитные крышки с флаконов с препаратом и растворителем и обнажите резиновые пробки.
3. Обработайте пробки спиртовыми салфетками. Поместите флаконы на ровную поверхность.
4. Удалите защитный колпачок с одного конца двусторонней иглы и проткните этим концом иглы пробку флакона с растворителем.
5. Удалите защитный колпачок с другого конца двусторонней иглы. Переверните флакон с растворителем и быстро проткните свободным концом иглы центр пробки флакона с препаратом. За счет вакуума растворитель перетечет во флакон с препаратом.
6. Рассоедините флаконы, удалив иглу из пробки флакона с растворителем, а затем удалите иглу из флакона с препаратом. Осторожно покачивайте флакон до полного растворения препарата. Убедитесь, что весь препарат полностью растворился, иначе он останется на игле-фильтре при заборе раствора в шприц.

Введение препарата

Соблюдайте правила асептики!

Вводить внутривенно при комнатной температуре не позже, чем через 3 часа после приготовления раствора.

Приготовленный раствор нельзя охлаждать.

Внутривенное введение шприцем

Перед введением осмотрите на предмет изменения цвета или наличия в растворе механических включений. Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим, бесцветный или бледно-желтого цвета.

Рекомендуется использовать пластиковые шприцы, так как при использовании препаратов данного типа внутренняя поверхность стеклянных шприцев обычно становится клейкой.

1. Присоедините иглу-фильтр к одноразовому шприцу и потяните поршень на себя для забора воздуха в шприц.
2. Введите иглу во флакон с приготовленным раствором препарата РЕКОМБИНАТ.
3. Введите во флакон воздух, а затем наберите раствор в шприц.
4. Присоединить к шприцу систему для введения. Вводить внутривенно. Скорость введения препарата не должна превышать 10 мл в минуту. Следует контролировать пульс пациента до введения 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.
5. Набирать содержимое каждого флакона следует через отдельную неиспользованную иглу-фильтр (пожалуйста, обратите внимание, что игла-фильтр предназначена для набора содержимого только одного флакона!).

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

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

Пациенты должны быть проинформированы о признаках реакций гиперчувствительности немедленного типа, таких как крапивница, зуд, генерализованная сыпь, ангионевротический отек, гипотония (сопровождающаяся головокружением и обмороками), шок и острое расстройство дыхания (чувство стеснения в груди, свистящее дыхание). При возникновении анафилактической реакции следует немедленно прекратить введение препарата и начать проводить общепринятые противошоковые мероприятия.

Если после введения необходимых доз препарата показатели фактора VIII не достигают требуемых значений, необходимо исследовать образцы крови на наличие ингибиторов к антигемофильному фактору.

Образование ингибиторов

Развитие нейтрализующих антител (ингибиторов) к фактору VIII является известным осложнением при лечении больных гемофилией А, клинически проявляющимся снижением прокоагулянтной активности фактора VIII. Ингибиторы представляют собой иммуноглобулины класса G. Они измеряются в Единицах Бетезда (БЕ) на мл плазмы с помощью модифицированного метода Бетезда. В таких случаях рекомендуется обращаться в специализированный центр лечения гемофилии. Риск развития ингибиторов коррелирует с длительностью применения фактора VIII (риск наиболее высок в течение

первых 20 дней введения), а также с генетическими факторами и факторами окружающей среды. Редко ингибиторы могут вырабатываться после 100 дней введения. Случаи повторного образования ингибиторов у ранее леченых пациентов препаратами фактора свертывания крови VIII, имевших более 100 дней введения, наблюдались после перевода пациента с одного препарата фактора VIII на другой. При ингибиторной активности 10 БЕ/мл адекватный гемостаз может не достигаться и в этом случае необходимо применять другие препараты.

За пациентами, получающими лечение препаратом фактора VIII, следует осуществлять постоянный контроль, как клинический, так и лабораторный, с целью своевременного обнаружения ингибиторов.

Развитие ингибиторов наблюдалось преимущественно у нелеченых пациентов.

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

Влияние вспомогательных веществ

После восстановления раствор препарата содержит 1,5 ммоль натрия на флакон. Это следует учитывать при назначении препарата пациентам, находящимся на диете с ограничением натрия.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Как при применении любых белковых препаратов, при применении рекомбинантного антигемофильного фактора могут возникать следующие побочные эффекты: тошнота, покраснение кожных покровов, легкая усталость, сыпь, гематома в месте введения, потливость, озноб, тремор, лихорадка, боль в ногах, похолодание конечностей, фарингит, воспалительные заболевания уха и снижение слуха, носовые кровотечения, побледнение.

В отдельных случаях могут отмечаться побочные эффекты аллергического характера, которые могут, проявляются в виде следующих симптомов: крапивница, сыпь, одышка, кашель, чувство сдавления в груди, затрудненное дыхание со свистом, снижение артериального давления, отек гортани и анафилактические реакции. Больной должен быть осведомлен о признаках возможных аллергических реакций и при их возникновении немедленно прекратить введение препарата и обратиться к врачу. Особую осторожность следует соблюдать больным с известной аллергией на компоненты препарата. 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 на мл плазмы крови. Риск развития подобного осложнения связан с введением

антигемофильного фактора VIII и является наиболее высоким в течение первых 20 дней введения препарата. Исследования показали, что среди больных гемофилией А с высоким риском выработки ингибирующих антител (то есть у предварительно нелеченых пациентов), уровень антител к препарату РЕКОМБИНАТ составил 31 %, то есть находится в пределах, установленных для плазматических антигемофильных факторов. Пациенты, получающие лечение препаратом РЕКОМБИНАТ, должны находиться под постоянным клиническим наблюдением с регулярным мониторингом уровня ингибиторных антител.

В таблице 2 представлена частота нежелательных реакций у пациентов на лекарственное средство, полученных в ходе клинических исследований и в постмаркетинговом периоде. В пределах каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения степени серьёзности.

Частоту оценивали, используя следующие критерии: очень частые (> 1/10), частые (> 1/100, < 1/10), нечастые (> 1/1000, < 1/100), редкие (> 1/10 000, < 1/1000), очень редкие (> 1/10 000) и не подлежащие оценке (невозможно дать оценку частоты появления нежелательных реакций, исходя из имеющихся данных).

Таблица 2. Частота встречаемости нежелательных реакций

Системо-органный класс (в соответствии с классификацией медицинского словаря MedDRA)	**Предпочтительный термин MedDRA**	**Частота***
Инфекции и инвазии	Воспаление среднего уха	Нечастые
Расстройства кровеносной и лимфатической системы	Образование ингибиторов к фактору VIII[1]	частые
Расстройства иммунной системы	Анафилактический шок, гиперчувствительность[2]	не подлежащие оценке
Расстройства нервной системы	Головокружение, тремор	нечастые
	Потеря сознания, обморок, головная боль, парестезия	Не подлежащие оценке
Расстройства сердечно-сосудистой системы	Цианоз, тахикардия	не подлежащие оценке
	Эпистаксис (носовое кровотечение), покраснение кожных	нечастые

	покровов, гематома, повышение АД, бледность кожных покровов, похолодание конечностей	
Респираторные, торакальные и медиастинальные расстройства	Фаринголарингеальная боль	нечастые
	Диспноэ, кашель, свистящее дыхание	Не подлежащие оценке
Желудочно-кишечные расстройства	Тошнота	нечастые
	Рвота, абдоминальная боль	Не подлежащие оценке
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Гипергидроз, зуд, высыпания, макулопапулезная сыпь	Нечастые
	Крапивница, шелушение кожи, ангионевротический отек, отек гортани, эритема	Не подлежащие оценке
Костно-мышечные и соединительно-тканные расстройства	Боли в конечностях	нечастые
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Озноб	Частые
	Слабость, повышение температуры тела.	Нечастые
	Чувство дискомфорта, реакции в месте введения, боль в груди, дискомфорт в груди	Не подлежащие оценке
исследования	Отклонение теста фоностимуляции	Нечастые

1 Выработки антител к фактору VIII de novo не было отмечено ни у одного из 71 предварительно леченого пациента, участвовавших в клинических исследованиях. Однако, в исследованиях, проведенных с участием 72 ранее нелеченых пациентов, у 22 пациентов появились нейтрализующие антитела к фактору VIII. Вышеуказанная оценка частоты была дана на основе данных, полученных в результате клинических исследований с предварительно нелеченными пациентами. У 10 пациентов из 22 был зафиксирован высокий

титр антител (не менее 5 единиц Бетезда). У 12 пациентов был отмечен низкий титр антител (менее 5 единиц Бетезда).

2 Ранние признаки гиперчувствительности: крапивница, одышка, кашель, ощущение дискомфорта в груди, затрудненное дыхание со свистом, анафилаксия, сыпь, снижение артериального давления, озноб, зуд, покраснение кожных покровов, лихорадка, цианоз, тахикардия, рвота, обмороки, головная боль.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы передозировки препарата не выявлены.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

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

Рекомбинат не следует вводить одновременно с другими медицинскими препаратами.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В пределах указанного срока годности в течение 6 месяцев может храниться при температуре 15-25 °С. Не помещать в холодильник после хранения при температуре 15-25 °С.

Не хранить в холодильнике после разведения.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

Информация о влиянии препарата РЕКОМБИНАТ на способность управлять транспортными средствами и механизмами отсутствует.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения по 250, 500 или 1000 МЕ в прозрачных флаконах объемом 30 мл из нейтрального боросиликатного стекла, тип I Евр. Фарм., укупоренных пробками из бромбутилкаучука, Евр. Фарм., и алюминиевыми колпачками с лакированной алюминиевой нижней частью и полипропиленовой откидывающейся верхней частью типа "Flip-off" в комплекте с растворителем (вода для инъекций) в прозрачных флаконах объемом 20 мл (заполнение – 10 мл) из нейтрального боросиликатного стекла гидролитического типа I, Евр. Фарм., укупоренных пробками из бромбутилкаучука, не содержащего латекс, алюминиевыми колпачками и полипропиленовыми крышками.

1 флакон с лиофилизатом в комплекте с 1 флаконом с растворителем (водой для инъекций, 10 мл), набором для разведения и введения (стерильный одноразовый пластиковый шприц, стерильная инфузионная система, 2 пластыря, 2 спиртовые салфетки, двусторонняя стерильная игла, стерильная игла-фильтр (5 мкм)) помещают в картонную коробку вместе с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года. Препарат должен быть использован в течение 3 часов после разведения.

Не использовать после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту врача

Владелец регистрационного удостоверения

Бакстер С.А., Бельгия

Б-р Рене Бранкуа 80, B-7860, Лессины, Бельгия

Производитель

Производство готовой лекарственной формы:

Бакстер Хелскеа Корпорейшн, США

1700 Ранчо Конехо бул., Саузанд Оакс, Калифорния 91320, США

Производство растворителя:

Бакстер С.А., Бельгия

Б-р Рене Бранкуа 80, B-7860, Лессины, Бельгия

Фасовка, упаковка, серийный выпуск:

Бакстер С.А., Бельгия

Б-р Рене Бранкуа 80, B-7860, Лессины, Бельгия

Претензии потребителей и рекламации по качеству препарата направлять по адресу:

ЗАО Компания «Бакстер»

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д.16А, стр.1.

Тел.: + 7 (495) 647-68-07

Факс: +7 (495) 647-68-08

www.baxter.ru

Бакстер и РЕКОМБИНАТ являются зарегистрированными товарными знаками Бакстер Интернешнл Инк.

Директор по качеству, регистрации продукции и фармаконадзору в России и СНГ — Попова Н.Ю.

ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО ЗАПАДНЫЙ АДМИНИСТРАТИВНЫЙ ОКРУГ КОМПАНИЯ "БАКСТЕР" BAXTER ДЛЯ ДОКУМЕНТОВ г МОСКВА

ФГБУ НЦЭСМП

МЗ РФ

ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА

0 0 0 0 0 0 0 0 0 4

69796