ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

ЛонгЭйт

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ЛонгЭйт

ГРУППИРОВОЧНОЕ НАЗВАНИЕ: фактор свертывания крови VIII

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

СОСТАВ на один флакон:

Лиофилизат
Активное вещество: фактор свертывания крови VIII 500 МЕ и 1000 МЕ
Вспомогательные вещества: глицин, лизина гидрохлорид, кальция хлорид, сахароза, маннитол
Липосомный растворитель
1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (ПОФХ), Натрия N-(Карбонил-метоксиполиэтиленгликоль-2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (МПЭГ-2000-ДСФЭ), натрия цитрат, хлористоводородная кислота концентрированная, вода для инъекций.

ОПИСАНИЕ

Лиофилизат

Белый лиофилизированный порошок или пористая масса.

Липосомный растворитель

Бледно-белый молочного вида раствор

Восстановленный раствор

До фильтрования
Бледно-белый молочного вида раствор с возможным присутствием единичных частиц, удаляемых фильтрованием

После фильтрования
Бледно-белый молочного вида раствор без видимых посторонних частиц

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: гемостатическое средство [фактор свертывания крови VIII пролонгированный]

КОД АТХ: B02BD02

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Активированный фактор свертывания крови VIII действует как кофактор для фактора свертывания IX, ускоряя превращение фактора свертывания X в активированный фактор свертывания Xa. Активированный фактор свертывания Xa способствует превращению

56785

протромбина в тромбин. Тромбин, в свою очередь, превращает фибриноген в фибрин, и, таким образом, формируется кровяной сгусток.

Гемофилия относится к сцепленным с Х-хромосомой наследственным нарушениям свертывания крови вследствие снижения коагуляционной активности фактора свертывания VIII (VIII:C). Заболевание проявляется профузными кровотечениями в суставы, мышцы или внутренние органы, как возникающими спонтанно, так и в результате травмы или хирургического вмешательства. Заместительная терапия приводит к временному повышению в плазме крови концентрации фактора свертывания VIII и остановке кровотечения.

ЛонгЭйт с липосомным растворителем проявляет сходные с другими зарегистрированными препаратами фактора свертывания VIII прокоагулянтные (гемостатические) биологические свойства. Гемостатическая эффективность препарата ЛонгЭйт более длительная, чем у других препаратов фактора свертывания VIII. Данные доклинических исследований предполагают следующий механизм действия препарата: в ходе восстановления фактор свертывания VIII связывается с липосомным растворителем. После введения препарата ЛонгЭйт в кровоток комплекс фактора свертывания VIII с липосомами связывается с фактором Виллебранда и тромбоцитами. Формирование комплекса фактор свертывания VIII-липосомы-тромбоциты влияет на свертывание крови двумя различными путями: а) в связи с тем, что ЛонгЭйт связывается с тромбоцитами, концентрация фактора свертывания VIII в месте повреждения сосуда, куда тромбоциты устремляются в первую очередь, повышается даже в том случае, если общая концентрация фактора свертывания VIII в крови низкая; б) взаимодействие между препаратом ЛонгЭйт и тромбоцитами ускоряет формирование комплекса с фактором свертывания Ха, и, таким образом, сокращает время образования сгустка крови, еще более устойчивого к фибринолизу. Сочетание данных эффектов приводит к повышению гемостатической эффективности фактора свертывания VIII.

Человеческий фактор свертывания крови VIII соответствует естественному компоненту плазмы и проявляет свойства эндогенного фактора свертывания VIII. Результаты исследования острой токсичности подтвердили отсутствие токсического действия на различные виды животных при использовании доз, в несколько раз превышающих терапевтические.

Всесторонние преклинические исследования липосомного растворителя, входящего в состав препарата ЛонгЭйт, не выявили каких-либо токсических эффектов при введении

доз, примерно в 20 раз превышающих терапевтические, за исключением, повышения концентрации липопротеинов.

Фармакокинетика

После внутривенного введения от 67% до 75% фактора свертывания VIII остается в кровотоке. Уменьшение активности фактора свертывания VIII в плазме носит двухфазно-биэкспоненциальный характер. В начальной фазе распределение между внутрисосудистым руслом и другими жидкостями организма происходит с периодом полувыведения из плазмы от 3 до 6 часов. В конечной фазе период полувыведения составляет, в среднем, 12 часов, варьируя от 8 до 20 часов, что соответствует физиологическому периоду полувыведения.

In vivo восстановление фактора свертывания VIII при растворении в липосомах или воде для инъекций не различается.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика и лечение кровотечений при наследственном (гемофилия А) или приобретенном дефиците фактора свертывания VIII.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.

Применение при беременности и в период лактации

Гемофилия А относится к сцепленным с Х хромосомой заболеваниям и встречается практически исключительно у мужчин. В связи с этим, контролируемых исследований препарата ЛонгЭйт у беременных не проводилось. Данных о репродуктивной токсичности препарата ЛонгЭйт и его поступлении в молоко животных также не получено. Безопасность препарата ЛонгЭйт для беременных не установлена, поэтому ЛонгЭйт не рекомендуется назначать во время беременности и в период лактации за исключением тех случаев, когда потенциальная польза для матери значительно превышает возможный риск для плода и младенца.

Применение у детей

Безопасность и эффективность препарата ЛонгЭйт у детей не изучена.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Только для внутривенного введения! Лечение препаратом ЛонгЭйт должно проводиться под наблюдением врача, обладающего достаточным опытом лечения гемофилии А.

Профилактика кровотечений

Для длительной профилактики кровотечений у больных тяжелой гемофилией А препарат, как правило, вводят каждые 7 дней в дозе примерно 35 МЕ/кг массы тела.

Возможен индивидуальный подход к определению дозы препарата и частоты его введения.

Лечение кровотечений

Необходимая доза и длительность заместительной терапии концентратом фактора свертывания VIII зависит от выраженности дефицита фактора свертывания VIII, от локализации и тяжести кровотечения и от общего состояния больного.

Количество вводимого фактора свертывания VIII выражается в международных единицах (МЕ), которые представляют международный стандарт (ВОЗ) для концентратов фактора свертывания VIII. Активность фактора свертывания VIII в плазме выражается в виде процентов (относительно нормальной плазмы человека) или в МЕ (относительно международного стандарта фактора свертывания VIII в плазме).

1 МЕ активности фактора свертывания VIII эквивалентна (соответствует) активности фактора свертывания VIII, содержащегося в 1 мл нормальной плазмы человека.

Для подсчета необходимой дозы фактора свертывания VIII используется эмпирический подход: при введении 1 МЕ фактора свертывания VIII:С на кг массы тела активность фактора свертывания VIII в плазме повышается на 1,5-2,0% от нормальной активности (1,5-2,0 МЕ/дл). Необходимая доза определяется по следующей формуле:

Необходимое кол-во единиц = масса тела (кг) х желаемый процент повышения активности фактора свертывания VIII:С (% или МЕ/дл) х 0,5.

Количество препарата фактора свертывания VIII и частота его введения должна всегда определяться на основании клинической эффективности препарата у данного больного.

В случаях перечисленных ниже геморрагических осложнений, активность фактора свертывания VIII не должна опускаться ниже указанных границ плазменной активности (в % или МЕ/дл) за соответствующий период.

56785

Таблица 1. Определение дозы и частоты введения препарата фактора свертывания VIII в зависимости от вида геморрагического осложнения

Вид кровотечения	**Потребность в препарате фактора свертывания VIII (% или МЕ/дл)**	**Длительность введения (часы) / Продолжительность лечения (дни)**
Незначительные кровотечения Начавшийся гемартроз, кровотечение в мышцы или в слизистую оболочку полости рта	20-40	Каждые 12-24 часа. Не менее 1 дня, до тех пор, пока кровотечение не остановится (болевой синдром купирован) или наступит заживление
Значительные кровотечения Обширный гемартроз, кровотечение в мышцы или гематома	30-60	Повторное введение каждые 12-24 часа в течение 3-4 дней или дольше до купирования боли или восстановления функции
Жизнеугрожающие кровотечения Желудочно-кишечные кровотечения, внутрибрюшное, внутричерепное или плевральное кровотечение,	60-100	Повторное введение каждые 8-24 часа до разрешения симптомов
Хирургические вмешательства		
Небольшие вмешательства, включая удаление зубов	60	Каждые 24 часа, не менее 1 дня, до заживления.
Обширные вмешательства		ЛонгЭйт не изучали при обширных хирургических вмешательствах, поэтому в данных ситуациях препарат использовать не рекомендуется

При определенных ситуациях возможно потребуется большее, чем указано в таблице, количество фактора свертывания VIII, особенно при первом его введении.

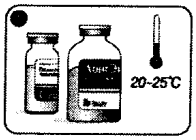
Общая доза препарата ЛонгЭйт за 1 неделю не должна превышать 150 МЕ/кг массы тела, а максимальная суточная доза не должна быть выше 100 МЕ/кг массы тела.

Препарат ЛонгЭйт выпускается в виде лиофилизата, который восстанавливают с помощью липосомного растворителя непосредственно перед введением. Растворитель может слегка опалесцировать. Не использовать растворитель, в котором определяются

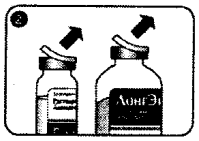
видимые посторонние частицы.

Восстановление препарата нужно проводить в асептических условиях.

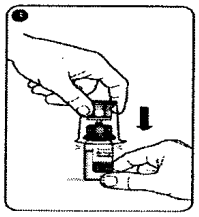
Нельзя использовать флаконы сразу же после извлечения из холодильника.



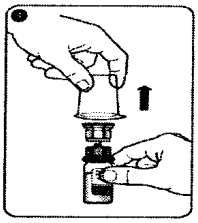
- Флакон с лиофилизатом и флакон с липосомным растворителем выдерживайте до достижения комнатной температуры.



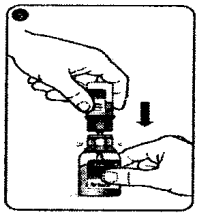
- Удалите пластмассовые крышечки с флаконов.
- Продезинфицируйте поверхность пробок с помощью прилагаемых салфеток.



- Удалите защитную пленку с адаптера.
- Флакон с растворителем установите вертикально, присоедините **синюю** сторону адаптера к флакону и прижимайте адаптер до упора. Адаптер должен быть надежно соединен с флаконом.

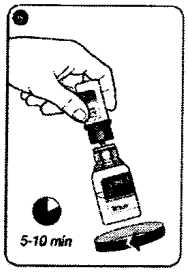


- Удалите защитный корпус с другой стороны адаптера.

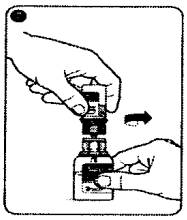


- Адаптер, соединенный с флаконом переверните, с помощью прозрачной части адаптера проткните пробку флакона с лиофилизатом и закрепите адаптер до упора.
- Удерживая все три элемента вместе, дождитесь, пока весь растворитель под действием вакуума не перетечет во флакон с лиофилизатом. В процессе переноса необходимо, чтобы растворитель равномерно смачивал всю поверхность лиофилизата. Растворитель должен быть полностью перенесен во флакон с лиофилизатом.

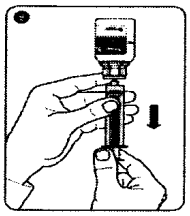
56785



- Осторожно перемешайте содержимое флакона вращательными движениями **минимум 5 мин** до полного растворения лиофилизата, избегая образования пены в процессе растворения.
- Лиофилизат обычно растворяется в течение 5 мин и должен полностью раствориться в течение **не более 10 мин**.
- Раствор должен быть бледно-белым молочного вида с возможным присутствием единичных частиц, удаляемых фильтрованием.



- Удалите пустой флакон с растворителем и синий колпачок адаптера путем поворота против часовой стрелки.



- Присоедините шприц и отберите содержимое флакона, медленно и плавно оттягивая поршень шприца.
- Необходимо полностью отобрать содержимое флакона.
- Осторожно отсоедините заполненный шприц.
- Раствор должен быть бледно-белым молочного вида без видимых посторонних частиц.

Введите иглу в вену и закрепите систему для внутривенного введения с помощью пластыря. Подсоедините наполненный шприц к системе для внутривенного введения и убедитесь, что кровь не попала в шприц.

Первые 3 инфузии необходимо проводить со скоростью, не превышающей 1 мл в минуту. В последующем препарат вводят в течение 5-10 минут, при этом скорость введения не должна превышать 4 мл в минуту.

При необходимости введения еще одной дозы препарата, используйте новый шприц с раствором, приготовленным согласно приведенной выше инструкции.

Если введена вся необходимая доза препарата, удалите иглу из вены и плотно прижмите место прокола тампоном, который удерживайте на вытянутой руке пациента примерно в течение 2 минут. Затем наложите на этот участок руки давящую повязку.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В редких случаях наблюдаются реакции повышенной чувствительности или аллергические реакции (ангионевротический отек, жжение в месте введения, озноб, «приливы» крови к коже лица, парестезии, снижение артериального давления, сонливость, тошнота, рвота, беспокойство, тахикардия, ощущение затруднения дыхания,

свистящее дыхание, повышение температуры тела). Крайне редко возможно развитие тяжелой аллергической реакции – анафилактического шока. Рекомендуется использовать общепринятые методы лечения реакций повышенной чувствительности.

Лечение больных гемофилией А препаратом фактора свертывания VIII может осложняться появлением ингибитора, основным клиническим проявлением которого является снижение терапевтического эффекта препарата. В подобных случаях рекомендовано обратиться за консультацией в специализированный центр лечения гемофилии.

Внутривенное введение препарата ЛонгЭйт сопровождается дозозависимым, умеренно выраженным и обратимым повышением уровня липопротеинов, который сохраняется, примерно, в течение 72 часов и нормализуется через 7 дней после инфузии.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Не сообщалось о случаях передозировки препаратом, содержащим человеческий фактор свертывания VIII.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Больные, которым в качестве средства для ингаляционного наркоза назначают липофильный препарат изофлуран в сочетании с препаратом ЛонгЭйт, должны тщательно наблюдаться в послеоперационном периоде в связи с возможностью увеличения периода пробуждения после наркоза.

Клинически значимого взаимодействия препарата ЛонгЭйт с другими лекарственными средствами не отмечено.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

ЛонгЭйт нельзя смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами. Для введения препарата должна быть использована **только** прилагаемая система для внутривенного введения, потому что потеря терапевтической эффективности может быть вызвана адсорбцией фактора свертывания VIII на внутренней поверхности некоторых инфузионных систем.

ЛонгЭйт не содержит фактора Виллебранда, поэтому не предназначен для лечения больных с болезнью Виллебранда.

При лечении препаратом ЛонгЭйт, как и при внутривенном введении других белковых препаратов, возможно развитие реакций повышенной чувствительности. Данный

препарат содержит следы белков человека, отличных от фактора свертывания VIII. Больные должны быть предупреждены о ранних симптомах реакций повышенной чувствительности, включая крапивницу, генерализованную сыпь, затрудненное или хриплое дыхание, снижение артериального давления и анафилактические реакции. При появлении первых симптомов реакции повышенной чувствительности введение препарата ЛонгЭйт должно быть немедленно остановлено, и пациент должен обратиться за специализированной медицинской помощью. В крайне редких случаях возможно развитие псевдоаллергических реакций на фоне введения липосом. К характерным симптомам этого состояния относятся: боль в спине, снижение артериального давления, ощущение жара в области лица и полости рта, которые обычно появляются в первые несколько минут введения препарата. Остановка введения препарата обычно сопровождается исчезновением вышеперечисленных симптомов и не требует специального их лечения. Снижение скорости введения препарата позволяет продолжить лечение у большинства пациентов без возобновления вышеперечисленных симптомов. Для того чтобы уменьшить риск развития псевдоаллергических реакций, рекомендуется первые 3 инфузии проводить со скоростью, не превышающей 1 мл в минуту.

В случае развития шока должна использоваться стандартная противошоковая терапия.

Несмотря на использование всех доступных современных методов профилактики инфицирования препаратов, приготовленных из плазмы человека, возможность загрязнения препарата переносимыми с кровью агентами не может быть полностью исключена.

Пре́парат эффективно защищен от оболочечных вирусов: ВИЧ, гепатитов В и С, а также безоболочечных вирусов – гепатита А.

Нет полной гарантии защиты от парвовируса В19, который наиболее опасен для беременных женщин (инфицирование плода), для лиц с иммунодефицитом и для больных гемолитической анемией.

Настоятельно рекомендуется при каждом введении препарата регистрировать номер и серию флакона для того, чтобы сохранялась взаимосвязь между пациентом и использованным препаратом.

Образование нейтрализующих антител, ингибиторов фактора свертывания VIII, - известное осложнение при лечении гемофилии А. Ингибиторную активность к фактору свертывания VIII:C проявляют исключительно иммуноглобулины класса G, количество которых выражается в модифицированных Бетезда единицах (БЕ) на 1 мл плазмы. Риск появления ингибитора коррелирует с длительностью экспозиции с антигемофильным

фактором свертывания VIII. Чаше всего, ингибиторная активность определяется в ходе первых 20 сеансов лечения. Крайне редко, ингибитор может появиться после 100 первых введений препарата фактора свертывания VIII.

Больные, которые получают лечение препаратом фактора свертывания VIII, должны проходить регулярное обследование (клиническое и лабораторное) для своевременного выявления ингибиторных антител.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ АВТОМОБИЛЕМ И РАБОТЫ С МЕХАНИЗМАМИ.

Не выявлено влияния препарата ЛонгЭйт на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов

ФОРМА ВЫПУСКА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 500 МЕ и 1000 МЕ/в комплекте с липосомным растворителем.

500 или 1000 МЕ фактора свертывания крови VIII во флаконе из прозрачного бесцветного стекла типа I (Евр. Ф) вместимостью 30 мл, укупоренном серой силиконизированной галобутилкаучуковой пробкой, уплотненной сверху алюминиевым колпачком с отрывающейся пластмассовой крышечкой белого цвета.

3,5 мл (для дозировки 500 МЕ) или 7,0 мл (для дозировки 1000 МЕ) липосомного растворителя во флаконе из прозрачного бесцветного стекла типа I (Евр. Ф.) вместимостью 10 мл, укупоренном серой бромбутилкаучуковой пробкой, уплотненной сверху алюминиевым колпачком с отрывающейся пластмассовой крышечкой белого цвета.

По 1 флакону с лиофилизатом и 1 флакону с липосомным растворителем в пачке картонной.

В состав набора, необходимого для одного внутривенного введения, входит:

1. 1 флакон с лиофилизатом и 1 флакон с липосомным растворителем в пачке картонной.
2. 1 шприц (без иглы) вместимостью 5 мл (для дозировки 500 МЕ) или 1 шприц (без иглы) вместимостью 10 мл (для дозировки 1000 МЕ) в индивидуальной упаковке.
3. 1 система минивен «Terumo®», состоящая из иглы «бабочки» 25G x 19 мм и трубки инфузионной длиной 300 мм, в индивидуальной упаковке.
4. 1 адаптер для флаконов «MIX2VIAL®», снабженный фильтром с размером пор 25 мкм, в индивидуальной упаковке.
5. 2 салфетки, пропитанные 70 % изопропанолом, каждая в индивидуальной упаковке.

Один набор вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Список Б.

При температуре от 2 до 8 °С.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Реколи НВ

Пьетермаи 15, Кюрасао,

Нидерландские Антилы

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

ОМРИ Лабораториз Лтд.

Вейцманн Сайенс Парк, 22,

Нес-Циона, а/я 619, Реховот, 76106, Израиль

АДРЕС ДЛЯ ПРЕТЕНЗИЙ

ООО «РАЙФАРМ»

Россия, 127006 Москва,

Дмитровка Малая ул., дом 4, офис 8

Тел.: +7(495) 937 56 08;

Факс: +7(495) 937 56 14.

Представитель фирмы **Д.В. Дмитриев**

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА