ЛС-002306 от 27.11.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.11.2023 № 24636
(Версия от МЗ №4230906)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ
## по медицинскому применению лекарственного препарата

## ВИЛАТЕ®

**Регистрационный номер:** ЛС-002306

**Торговое наименование:** ВИЛАТЕ®

**Международное непатентованное или группировочное наименование**

Фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда

**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

**Состав**

В одном флаконе содержится:

*Действующие вещества:*

фактор свертывания крови VIII 450 МЕ/900 МЕ и фактор Виллебранда 400 МЕ/800 МЕ, эквивалентно общему содержанию белка не более 7,5 мг/15 мг.

*Вспомогательные вещества:* глицин 50 мг/100 мг, сахароза 50 мг/100мг, натрия цитрат 14,7 мг/29,4 мг, натрия хлорид 117 мг/234 мг, кальция хлорид 0,8 мг/1,5 мг.

*Растворитель:* полисорбат 80 5 мг/10 мг, вода для инъекций до 5 мл/10 мл.

**Описание**

Лиофилизат: Белый или бледно-желтый порошок или рыхлое твердое вещество. Фильтрованный раствор – прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или слегка желтоватого цвета.

Растворитель: Прозрачная, бесцветная жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа**

Гемостатические средства; витамин К и другие гемостатические средства; факторы свертывания крови.

Код АТХ: B02BD06.

**Фармакологическое действие**

**Фармакодинамика**

ВИЛАТЕ® – комплекс фактора свертывания крови VIII (ФVIII) и фактора Виллебранда (ФВ), состоящий из двух молекул с разными физиологическими функциями.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.11.2023 № 24636
(Входящий МЗ №4298906)


При растворении в прилагаемом растворителе препарат содержит около 90 МЕ/мл ФVIII и 80 МЕ/мл ФВ.

Активность фактора свертывания VIII (ФVIII) определяется на основании Международного стандарта для концентрата (ФVIII:С), активность фактора Виллебранда (ФВ) определяется на основании определения активности ристоцетинового кофактора (ФВ:РК), в сравнении с Международным стандартом для концентрата ФВ (ВОЗ).

Специфическая активность препарата ВИЛАТЕ® составляет не менее 60 МЕ ФVIII:С/мг и не менее 53 МЕ ФВ:РК/мг общего белка.

Болезнь Виллебранда

Препарат ВИЛАТЕ® содержит человеческий ФВ, который является нормальным компонентом человеческой плазмы крови и действует так же, как эндогенный ФВ.

Применение ФВ корригирует нарушения гемостаза у пациентов с дефицитом ФВ следующим образом:

- ФВ восстанавливает адгезию тромбоцитов к сосудистому субэндотелию в месте повреждения сосуда (посредством прикрепления к сосудистому субэндотелию и к мембране тромбоцитов), обеспечивая этим первичный гемостаз, что проявляется уменьшением времени кровотечения. Этот эффект проявляется немедленно и в большой мере зависит от уровня полимеризации белка.
- ФВ задерживает коррекцию сопутствующего дефицита ФVIII фактора. При внутривенном введении ФВ связывает эндогенный ФVIII (содержащийся в плазме пациента) и стабилизирует его, замедляя его быструю деградацию. Благодаря этому, применение чистого ФВ (препарат ФВ с низким содержанием ФVIII) восстанавливает уровень ФVIII до нормального, в качестве вторичного эффекта после первой инфузии. Применение ФВ, содержащего ФVIII, восстанавливает уровень Ф VIII:С до нормального непосредственно сразу же после первой инфузии.

В дополнение к своей роли белка, защищающего ФVIII, ФВ опосредует адгезию тромбоцитов в месте повреждения сосуда и играет роль в агрегации тромбоцитов.

Гемофилия А

Препарат ВИЛАТЕ® содержит человеческий ФVIII, который является нормальным компонентом человеческой плазмы крови и действует так же, как эндогенный ФVIII.

При введении препарата пациентам с гемофилией, ФVIII связывается в кровеносном русле с ФВ, активированный ФVIII (ФVIIIa) выступает в качестве кофактора к активированному ФIX (ФIXa), ускоряя переход фактора свертывания X в активную форму (ФXa). ФXa активирует переход протромбина в тромбин. Тромбин, в свою очередь, активирует переход фибриногена в фибрин, с последующим формированием тромба.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.11.2023 № 24636
(Входящий МЗ №4230906)


Гемофилия А – сцепленная с полом наследственное нарушение свертывания крови, вследствие сниженного уровня ФVIII:С, которое проявляется в виде профузных кровоизлияний в суставы, мышцы или внутренние органы, как спонтанных, так и в результате травмы или хирургического вмешательства. Заместительная терапия позволяет повысить уровень ФVIII в плазме, оказывая этим временную коррекцию дефицита фактора и понижая тенденцию к кровотечениям.

В дополнение к роли ФVIII-сохраняющего белка, ФВ посредствует адгезии тромбоцитов в зоне повреждения сосудов и играет значительную роль в процессе агрегации тромбоцитов.

**Фармакокинетика**

Болезнь Виллебранда

Фармакокинетические свойства ВИЛАТЕ® оценивали у 24 пациентов со всеми типами болезни Виллебранда (тип 1 – 2 человека, тип 2 – 5 человек и тип 3 – 17 человек).

Увеличение ристоцетин-кофакторной активности в среднем составило 1,56 %/МЕ/кг (от 1,19 до 1,83 %/МЕ/кг). Средняя площадь под кривой «концентрация – время» составила 1,981(час*%).

Период полувыведения составил в среднем 23,3 часа (от 18 до 39,7часа); средний клиренс – 3,29 мл/ч/кг (от 1,95 до 3,76 мл/ч/кг).

Гемофилия А

После введения препарата примерно от 2/3 до 3/4 ФVIII остается в кровотоке. Уровень ФVIII:С в плазме крови должен достигать 80-120 % от предполагаемого. Выведение ФVIII:С носит двухфазный характер. На первом этапе период полувыведения составляет от 3 до 6 часов; на втором этапе он варьирует от 8 до 18 часов, в среднем составляя 15 часов. Это соответствует фактическому биологическому периоду полувыведения.

Клиренс составляет 3,37 мл/ч/кг.

**Показания к применению**

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с болезнью Виллебранда (при количественном и/или качественном дефиците фактора Виллебранда), с врожденной гемофилией А или приобретенным дефицитом фактора свертывания крови VIII.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к фактору свертывания крови VIII, фактору Виллебранда и/или другим компонентам препарата;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.11.2023 № 24636
(Входящий МЗ №4230906)


**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Болезнь Виллебранда

Опыт лечения препаратом беременных или кормящих женщин отсутствует.

Применение препарата при беременности и в период кормления грудью возможно только по строгим показаниям, учитывая, что роды связаны с повышенным риском кровотечения у таких пациенток.

Гемофилия А

Так как гемофилия А крайне редко развивается у женщин, опыт применения препарата при беременности и в период грудного вскармливания отсутствует. Таким образом, Вилате может применяться во время беременности и в период грудного вскармливания только по строгим показаниям.

**Способ применения и дозы**

Препарат ВИЛАТЕ® вводят внутривенно, после растворения прилагаемым растворителем (0,1 % раствор полисорбата 80 в воде для инъекций), полученный раствор содержит 90 МЕ фактора свертывания крови VIII и 80 МЕ фактора Виллебранда в 1 мл. Доза препарата и продолжительность лечения зависят от степени дефицита факторов свертывания крови, локализации и выраженности кровотечения и клинического состояния пациента.

Лечение должно проводиться врачами с опытом ведения пациентов с нарушениями свертывающей системы.

Болезнь Виллебранда

Соотношение между ФVIII:С и ФВ:РК составляет приблизительно 1:1 - в среднем, 1 МЕ/кг массы тела ФVIII:С и ФВ:РК повышает плазменный уровень на 1,5 – 2 % от нормальной активности соответствующего белка. Обычно, для достижения адекватного гемостаза требуется доза препарата ВИЛАТЕ® от 20 до 50 МЕ/кг массы тела, это повышает уровень ФVIII:С и ФВ:РК до 30 – 100 %.

Начальная доза препарата может достигать 50 - 80 МЕ/кг массы тела, особенно у пациентов с болезнью Виллебранда третьего типа, при которой для поддерживания необходимого плазменного уровня требуются более высокие дозы, чем при остальных типах. В дополнение к этому, пациенты с желудочно-кишечными кровотечениями нуждаются в более высоких исходной и поддерживающей дозах.

*Профилактика кровотечений в случае хирургических вмешательств или при обширной травме:* для предупреждения кровотечения необходимо начинать введение препарата ВИЛАТЕ® за 1 - 2 часа до начала хирургического вмешательства. Должен быть получен уровень ФВ:РК ≥60 МЕ/дл (≥ 60%) и ФVIII:С ≥ 40 МЕ/дл (≥ 40%).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.11.2023 № 24636
(Входящий МЗ №4230906)


Соответствующая доза должна вводиться каждые 12-24 ч. Доза и продолжительность заместительной терапии зависит от клинического состояния пациента, типа и тяжести кровотечения и уровней ФVIII:С и ФВ:РК.

При применении препаратов ФВ, содержащих ФVIII, необходимо контролировать уровни ФVIII:С в плазме крови для обнаружения устойчивого избыточного повышения уровня ФVIII:С, поскольку это может повысить риск развития тромботических осложнений, особенно у пациентов с известными клиническими либо лабораторными факторами риска. При обнаружении избыточного уровня ФVIII:С необходимо уменьшить дозу препарата и/или увеличить интервал между введениями или использовать препарат ФВ с более низкой концентрацией ФVIII.

*Профилактика:*

Для долгосрочной профилактики кровотечений у пациентов с болезнью Виллебранда необходимо применять препарат в дозах 20 – 40 МЕ/кг массы тела 2 или 3 раза в неделю. В некоторых случаях, например, у пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями, могут потребоваться более высокие дозы.

*Педиатрическая популяция*

При лечении кровотечений у детей в возрасте от 6 до <12 лет и у подростков может потребоваться применение препарата ВИЛАТЕ® в дозе, превышающей 20–50 МЕ/кг массы тела, чтобы повысить уровни ФВ:РК и ФVIII:С у пациентов на 30–100%, что связано с более низким восстановлением in vivo и более низкой максимальной концентрацией в плазме крови у пациентов более младшего возраста.

При профилактике кровотечений во время операции или в случаях тяжелых травм начальный режим лечения сопоставим с таковым для взрослых пациентов. Частоту повторного применения препарата следует определять с учетом ускоренного клиренса у пациентов более младшего возраста.

Аналогичным образом, при долгосрочной профилактике кровотечений у детей в возрасте от 6 до <12 лет и у подростков с болезнью Виллебранда данный лекарственный препарат можно применять в дозах, превышающих 20 – 40 МЕ/кг массы тела, и чаще 2 раз в неделю в связи с более низким восстановлением in vivo и ускоренным клиренсом у пациентов данных возрастных групп.

Гемофилия А

Доза и продолжительность лечения зависят от степени дефицита ФVIII, локализации и длительности кровотечения, клинического состояния пациента.

Количество единиц применяемого ФVIII выражается в Международных Единицах (МЕ), соответствующих стандартам ВОЗ для препаратов ФVIII. Активность ФVIII выражается

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.11.2023 № 24636
(Входящий МЗ №4230906)


или в процентном соотношении (относительно нормальной человеческой плазмы), или в Международных Единицах (относительно Международного Стандарта для FVIII в плазме). Одна Международная Единица (МЕ) FVIII эквивалентна количеству FVIII в одном мл нормальной человеческой плазмы.

*Лечение по требованию:*

Расчет требуемой дозы FVIII основан на эмпирически полученных результатах, согласно которым 1 МЕ FVIII:C/кг массы тела повышает уровень фактора в плазме на 1,5 - 2 % от нормального уровня. Необходимая доза определяется по следующей формуле:

**Необходимая доза =**
**масса тела (кг) x желаемое повышение уровня FVIII (%) (МЕ/дл) x 0,5 МЕ/кг**

Количество и частота применения FVIII должны соответствовать клинической эффективности в каждом индивидуальном случае. Следующая таблица может быть использована для подбора доз при эпизодах кровотечений и хирургических вмешательствах у взрослых.

В случае описываемых ниже случаев кровотечений, уровень активности FVIII:C не должен опускаться ниже исходного уровня в плазме (% от нормального уровня) в соответствующий период времени.

**Схема лечения при кровотечениях и хирургических вмешательствах**

| **Тяжесть кровотечения / тип хирургического вмешательства** | Необходимый уровень **FVIII (%) (МЕ/дл)** | **Частота введения (часы)/ Длительность лечения (дни)** |
|---|---|---|
| **Кровотечение** | | |
| Умеренные кровотечения: ранние гемартрозы, внутримышечные кровотечения, носовые кровотечения, кровотечения ротовой полости и иные малые повреждения | 20 - 40 | Повторять каждые 12-24 часа, по крайней мере, 1 сутки, до утихания боли или заживления источника кровотечения. |
| Более распространенные кровотечения, внутримышечные кровотечения или гематомы | 30 - 60 | Повторные введения каждые 12-24 часа в течение 3-4 дней, до утихания боли и восстановления трудоспособности. |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.11.2023 № 24636
(Вхолящий МЗ №423098)


| | | |
|---|---|---|
| Опасные для жизни кровотечения: черепномозговое, интраперитонеальное, в области шеи, при тупых травмах, без видимого источника кровотечения | 60 - 100 | Повторные введения каждые 8-24 часа, до полного исчезновения угрозы. |
| **Хирургические вмешательства** | | |
| Малые включая удаление зубов | 30 - 60 | Каждые 24 часа, по крайней мере 1 сутки, до достижения заживления. |
| Большие | 80-100 (до и после операции) | Повторные введения каждые 8-24 часа, до адекватного заживления раны, затем как минимум 7 дней для поддержки активности ФVIII на уровне 30-60 % (МЕ/дл). |

*Профилактика*:

Для продолжительной профилактики кровотечений у пациентов с тяжелой формой гемофилии А, необходимо вводить препарат ВИЛАТЕ® в дозе от 20 до 40 МЕ/кг массы тела каждые 2-3 дня. В некоторых случаях, особенно у молодых пациентов, может возникнуть необходимость уменьшения интервала между введениями или увеличение дозы.

*Непрерывная инфузия*:

Перед хирургическим вмешательством необходимо провести фармакокинетический анализ для оценки клиренса. Исходную скорость инфузии можно рассчитать следующим образом:

**Скорость инфузии (МЕ/кг/ч) =**

**клиренс (мл/кг/ч) х желаемый уровень равновесной концентрации (МЕ/мл)**

После первых 24 часов непрерывной инфузии необходимо снова ежедневно рассчитывать клиренс на основании уравнения стационарного состояния с измерением концентрации и известной скоростью инфузии.

*Мониторинг лечения*:

В процессе лечения рекомендуется определять уровень ФVIII:С для регулирования и коррекции применяемой дозы и частоты введений. При проведении больших хирургических вмешательств необходимо контролировать проводимое лечение на основании результатов коагулограммы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.11.2023 № 24636
(Входящий МЗ №4230906)


Ответ на введение препарата у пациентов индивидуален, у отдельных пациентов отмечаются различия уровня повышения факторов в плазме и периода полувыведения.

*Педиатрическая популяция*

При лечении кровотечений по мере необходимости или при хирургических вмешательствах у детей схему применения следует корректировать с учетом показателя восстановления in vivo в конкретной возрастной группе.

Требуемая доза для детей в возрасте < 6 лет, от 6 до < 12 лет и подростков рассчитывается по следующей формуле:

**Требуемая доза (МЕ) =**

**масса тела (кг) х требуемое повышение уровня ФVIII (%) (МЕ/дл) × 0,6 (МЕ/кг)**

Количество и частоту введения ФVIII определяют в зависимости от клинической эффективности в каждом отдельном случае.

Частоту повторного применения препарата следует определять с учетом ускоренного клиренса у пациентов младшего возраста.

При долгосрочной профилактике кровотечений у детей в возрасте < 6 лет и от 6 до < 12 лет с тяжелой формой гемофилии А данный препарат следует применять в дозе 30–50 МЕ/кг массы тела через день или три раза в неделю.

Схема применения для профилактики у подростков сопоставима с таковой у взрослых. Схема применения препарата в каждой возрастной группе определяется в зависимости от клинической эффективности в каждом отдельном случае.

**Инструкция по приготовлению раствора.**

При приготовлении раствора необходимо соблюдать асептические условия.

1. Растворитель (0,1 % раствор полисорбата 80 в воде для инъекций) и лиофилизат в закрытых флаконах довести до комнатной температуры. Следует поддерживать эту температуру во время восстановления лиофилизата.
2. Удалить защитные крышки с флаконов с лиофилизатом и растворителем, продезинфицировать резиновые пробки флаконов одной из дезинфицирующих салфеток.
3. Короткий конец двухконцевой иглы освободить от пластиковой упаковки, не дотрагиваясь до кончика иглы. Затем, держа иглу вертикально, проткнуть им в центре пробку флакона с растворителем. Для полного извлечения жидкости из флакона игла должна только проткнуть пробку и должна быть видна во флаконе.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.11.2023 № 24636
(Входящий МЗ №4230906)


4. Длинный конец двухконцевой иглы освободить от защитного покрытия, не дотрагиваясь до кончика иглы. Удерживая флакон с растворителем вместе с иглой в перевернутом положении над флаконом с лиофилизатом, расположенным вертикально, быстро проткнуть иглой центр резиновой пробки флакона с лиофилизатом. Вакуум во флаконе с лиофилизатом втянет воду.
5. Пустой флакон от растворителя отделить вместе с иглой от флакона с лиофилизатом. Затем медленно вращать флакон до тех пор, пока лиофилизат полностью не растворится. Препарат ВИЛАТЕ® быстро растворяется при комнатной температуре.

Полученный раствор – бесцветный или желтоватый, прозрачный или слегка опалесцирующий. Если лиофилизат растворился не полностью или в процессе растворения образовались агрегаты, раствор использовать нельзя.

Стабильность раствора сохраняется в течение 8 часов при комнатной температуре. Тем не менее, во избежание микробиологического загрязнения, раствор должен быть использован сразу после приготовления.

**Введение**

Готовый к применению препарат следует вводить непосредственно после растворения. В качестве меры предосторожности определите частоту пульса до введения и во время введения. При выраженном увеличении частоты пульса сделайте перерыв или уменьшите скорость введения препарата. Для введения следует использовать только предоставляемый в комплекте набор для растворения и внутривенного введения. Другие устройства способны абсорбировать факторы свертывания крови на внутренних поверхностях, что приводит к снижению эффективности лечения.

1. Снять защитное покрытие с фильтровальной иглы и проколоть резиновую пробку флакона с растворившимся лиофилизатом.
2. Другой конец фильтрованной игры соединить с одноразовым шприцем.
3. Перевернуть флакон со шприцем вверх дном и набрать раствор в шприц.
4. Продезинфицировать место введения дезинфицирующей салфеткой.
5. Освободить шприц с раствором от фильтровальной иглы и присоединить иглу-бабочку.
6. Вводить раствор в вену медленно, со скоростью 2-3 мл в минуту.

Препарат предназначен для однократного применения и должен быть использован полностью. Любой неиспользованный раствор препарата должен быть утилизирован согласно существующим правилам. Не следует выбрасывать неиспользованный лекарственный препарат вместе с бытовыми отходами.

**Побочное действие**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.11.2023 № 24636
(Входящий МЗ №4230906)


*Общий профиль безопасности*

Редко наблюдались реакции повышенной чувствительности к компонентам препарата или аллергические реакции: ангионевротический отек, ощущение жжения и покалывания в области введения, озноб, «приливы» крови к лицу, крапивница, в том числе генерализованная, эритема, зуд, кожная сыпь, головная боль, снижение артериального давления, заторможенность, тошнота, рвота, ощущение беспокойства, тахикардия, ощущение сдавливания в грудной клетке, одышка, покалывание, свистящее дыхание, в редких случаях эти проявления могут прогрессировать до развития тяжелой анафилаксии, включая шок.

*Болезнь Виллебранда*

У пациентов с болезнью Виллебранда, особенно 3 типа, возможно развитие ингибиторных антител к ФВ. В этом случае отмечается неадекватный клинический ответ на введение препарата. Появление ингибиторов часто связано с развитием анафилактических реакций. Пациентов, при развитии анафилактических реакций, необходимо обследовать на наличие ингибиторных антител. В таких случаях рекомендуется обращаться в специализированные гематологические/гемофильные центры.

В клинических исследованиях и при применении препарата в постмаркетинговый период не было зарегистрировано случаев образования ингибиторов к фактору Виллебранда.

У пациентов, получающих препараты ФВ, содержащие ФVIII, длительное повышение плазменного уровня ФVIII:С повышает риск развития тромботических осложнений.

Существует риск развития тромботических осложнений, особенно у пациентов с известными клиническими и лабораторными факторами риска. Поэтому, для выявления ранних симптомов тромбоза необходим контроль пациентов группы риска. Профилактика тромботических осложнений должна проводиться в соответствии с современными требованиями.

*Гемофилия А*

У пациентов с гемофилией А возможно развитие ингибиторных антител к ФVIII, при этом отмечается недостаточный клинический ответ на введение препарата. В таких случаях рекомендуется обращаться в специализированные гематологические/гемофильные центры. Возможность применения препарата ВИЛАТЕ® при наличии ингибиторных антител к ФVIII клиническими испытаниями не установлена.

Таблица нежелательных реакций

Ниже представлен обзор нежелательных реакций из клинических исследований и постмаркетинговых исследований безопасности, классифицированных по системам и органам (MedDRA) и по частоте.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.11.2023 № 24636
(Входящий МЗ №4230906)


Частота встречаемости нежелательных реакций классифицируется следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100); редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000); очень редко (от < 1/10000), частота неизвестна (не может быть оценена на основании доступных данных).

Для нежелательных реакций, выявленных в период постмаркетингового наблюдения, частота неизвестна.

| **Классификация по системам и органам (MedDRA)** | **Нежелательная реакция** | **Частота** |
|---|---|---|
| Со стороны крови и лимфатической системы | Ингибирование фактора VIII<br>Ингибирование фактора Виллебранда | Нечасто (РЛП)*<br>Очень часто (РНП)*<br>Очень редко |
| Со стороны иммунной системы | Гиперчувствительность<br>Анафилактический шок | Нечасто<br>Очень редко |
| Со стороны нервной системы | Головокружение | Частота неизвестна |
| Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Кашель | Частота неизвестна |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта | Боль в животе | Частота неизвестна |
| Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | Боль в поясничной области | Частота неизвестна |
| Общие расстройства и осложнения в месте введения препарата | Лихорадка<br>Боль в грудной клетке | Нечасто<br>Частота неизвестна |

*Частота рассчитана на основе клинических исследований препаратов, содержащих фактор VIII, в том числе, для лечения тяжелой гемофилии А.
РЛП – ранее леченные пациенты
РНП – ранее не леченные пациенты

*Педиатрическая популяция*

Нежелательные реакции в клинических исследованиях у детей в возрасте < 6 лет, от 6 до < 12 лет и подростков включали повышение температуры тела, сонливость, рвоту и положительный результат серологического анализа на парвовирус В19, у взрослых наблюдались аналогичные явления. Кроме того, у 8 из 28 ранее не получавших лечение пациентов с гемофилией А (28,6 %) в возрасте от менее чем 1 месяц до 7,5 лет были выявлены ингибиторы ФVIII. В проспективном клиническом исследовании у 15 пациентов с боленью Виллебранда в возрасте до 6 лет после 419 инфузий препарата (389 дней экспозиции) ингибиторных антител обнаружено не было.

**Передозировка**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.11.2023 № 24636
(Входящий МЗ №4230906)


Случаев передозировки препарата ВИЛАТЕ® не отмечалось. В случае существенной передозировки могут развиваться тромбоэмболические осложнения.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Данных о взаимодействии препарата ВИЛАТЕ® с другими лекарственными препаратами не имеется. Препарат ВИЛАТЕ® не следует смешивать с другими препаратами и растворителями или вводить одновременно, используя один и тот же инфузионный раствор. Для растворения и введения препарата применять только набор, входящий в комплект с лекарственным препаратом.

**Особые указания**

*Отслеживаемость*

При введении пациенту препарата настоятельно рекомендуется записывать наименование препарата и номер серии, чтобы сохранить связь между пациентом и серией препарата.

*Гиперчувствительность*

При применении препарата возможно развитие реакции гиперчувствительности аллергического типа. Препарат содержит следы других белков человека, а не только белки фактора VIII. При введении препарата необходимо тщательно контролировать состояние пациентов.

Пациентов следует проинформировать о ранних признаках реакций гиперчувствительности, таких как генерализованная крапивница, сыпь, ощущение сдавления грудной клетки, свистящее дыхание, снижение артериального давления и анафилаксия (тяжелая аллергическая реакция). В случае возникновения этих симптомов следует немедленно прекратить введение препарата и обратиться к врачу. В случае развития шока должны быть применены современные методы противошоковой терапии.

*Трансмиссивные инфекции*

Стандартные меры для профилактики инфекций, вызванных применением лекарственных препаратов, изготовленных из крови или плазмы крови человека, включают отбор доноров, скрининг индивидуальных порций и пулов плазмы на наличие специфических маркеров инфекций, а также включение в процесс производства эффективных процедур инактивации/элиминации вирусов. Несмотря на это, в случае применения лекарственных препаратов, полученных из человеческой крови или плазмы, возможность передачи инфекционных агентов не может быть полностью исключена. Это относится также к неизвестным в настоящее время или недавно выявленным вирусам и другим патогенным микроорганизмам.

Данные меры считаются эффективными в отношении оболочечных вирусов, таких как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гепатита В (HBV) и вирус гепатита С (HCV),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.11.2023 № 24636
(Входящий МЗ №4230906)


а также в отношении безоболочечного вируса гепатита А. Данные меры могут иметь ограниченную эффективность в отношении безоболочечных вирусов, таких как парвовирус В19. Парвовирус В19 может вызвать серьезные реакции у беременных женщин (внутриутробная инфекция), а также у лиц с иммунодефицитом или при усилении эритропоэза (например, при гемолитической анемии).

Рекомендуется профилактическая вакцинация против гепатитов А и В, как и для всех пациентов, использующих любые препараты крови.

***Болезнь Виллебранда***

*Тромбоэмболические осложнения*

При применении препаратов ФВ, содержащих ФVIII, лечащий врач должен быть готов к тому, что продолжительное лечение может вызвать избыточное повышение уровня ФVIII:С. Пациентам, длительно получающим такие препараты, необходим мониторинг концентрации ФVIII:С, во избежание длительного повышения плазменного уровня ФVIII:С, что может повысить риск тромбообразования.

Существует риск развития тромботических осложнений при применении препаратов ФВ, содержащих ФVIII, особенно у пациентов с известными клиническими и лабораторными факторами риска. Поэтому, для выявления ранних симптомов тромбоза необходим контроль пациентов группы риска. Профилактика тромботических осложнений должна проводиться в соответствии с современными требованиями.

*Ингибиторы*

У пациентов с болезнью Виллебранда, особенно 3 типа, возможно развитие ингибиторных антител к ФВ. Если не достигаются ожидаемые уровни активности ФВ:РК в плазме крови, либо не удается контролировать кровотечение при введении соответствующей дозы, необходимо провести соответствующее исследование для определения ингибиторов ФВ. У пациентов с высокими уровнями ингибиторов терапия ФВ может быть неэффективна и следует рассмотреть другие варианты лечения. Лечение таких пациентов необходимо проводить под руководством врачей с опытом ведения пациентов с гемостатическими нарушениями.

***Гемофилия А***

*Ингибиторы*

Образование ингибиторных антител к ФVIII является известным осложнением при лечении пациентов с гемофилией А. Как правило, ингибиторные антитела являются иммуноглобулинами IgG, направленными против прокоагулянтной активности ФVIII, и количественно определяются современными методами исследования в Модифицированных Единицах Бетесда (ЕБ) на мл плазмы. Риск развития ингибиторных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.11.2023 № 24636
(Входящий МЗ №4230906)


антител коррелирует со степенью тяжести заболевания и с количеством введенного ФVIII, достигая максимума в течение первых 50 дней после назначения, но при дальнейшем применении препарата в течение жизни риск развития ингибиторов становится нечастым. Клиническое значение образования ингибиторов зависит от титра ингибиторов. При низких титрах ингибиторов риск недостаточного ответа на лечение меньше, чем при высоких титрах.

Пациенты, получающие лечение ФVIII, должны тщательно обследоваться на предмет развития ингибиторных антител. В случае, если ожидаемые уровни активности ФVIII в плазме крови не поддерживаются, или если не удается контролировать кровотечение при применении подходящей дозы, необходимо провести исследование на наличие ингибитора ФVIII. У пациентов с высокими уровнями ингибиторов терапия ФVIII может быть неэффективна, и следует рассмотреть другие варианты лечения.

Ведение таких пациентов должен осуществлять врач, имеющий опыт лечения пациентов с гемофилией и ингибиторами ФVIII.

*Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы*

У пациентов с имеющимися факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний применение препарата может увеличивать этот риск.

*Осложнения, связанные с установкой катетера*

Если требуется применение катетера, возможны осложнения, связанные с его применением – местные инфекции, бактериемия и тромбоз в месте введения катетера.

Данный лекарственный препарат содержит до 2,55 ммоль натрия (58,7 мг)/флакон в препарате с дозировкой 400 МЕ ФВ и ФVIII/флакон и до 5,1 ммоль натрия (117,3 мг)/флакон в препарате с дозировкой 800 МЕ ФВ и ФVIII/флакон. Это необходимо принимать во внимание пациентам, придерживающимся диеты с контролируемым потреблением натрия.

*Применение у детей*

Перечисленные выше меры предосторожности относятся как к взрослым, так и к детям.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Применение препарата ВИЛАТЕ® не оказывает отрицательного воздействия на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

**Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 450 МЕ + 400 МЕ, 900 МЕ + 800 МЕ.

По 450/900 МЕ фактора свертывания крови VIII и 400/800 МЕ фактора Виллебранда во флакон из прозрачного бесцветного стекла (тип I, Евр. Ф.), укупоренный пробкой из

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.11.2023 № 24636
(Входящий МЗ №4230906)


резины, покрытой алюминиевым колпачком под обкатку с идентификационным номером на боковой стороне колпачка, соответствующим определенному номеру серии препарата, и пластиковой крышкой типа flip-off (допускается прокручивание крышечки). По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

*Растворитель*

По 5 мл (для дозировки 450 МЕ + 400 МЕ) или 10 мл (для дозировки 900 МЕ + 800 МЕ) растворителя (Растворитель – 0,1 % раствор полисорбата 80 в воде для инъекций) во флакон из прозрачного бесцветного стекла (тип I, Евр. Ф.), укупоренный пробкой из резины, покрытой алюминиевым колпачком под обкатку с идентификационным номером на боковой стороне колпачка, соответствующим определенному номеру серии растворителя, и пластиковой крышкой типа flip-off (допускается прокручивание крышечки).

*Комплект для растворения и внутривенного введения* (1 одноразовый шприц, 1 двухконцевая игла, 1 фильтровальная игла, 1 игла-бабочка, 2 дезинфицирующие салфетки в индивидуальных герметичных упаковках) в полиэтиленовый пакет или блистер.

По 1 флакону с растворителем и 1 пакету или блистеру с комплектом для растворения и внутривенного введения в отдельную картонную пачку.

1 картонная пачка с препаратом и 1 картонная пачка с растворителем и пакетом или блистером с комплектом для растворения и внутривенного введения скреплены пластиковой лентой.

**Условия хранения**

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света.

Не замораживать.

В пределах указанного срока годности препарат можно хранить при температуре не выше 25 °С не более 6 месяцев, после чего срок годности препарата считается истекшим.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

Лиофилизат – 3 года.

Растворитель – 5 лет.

Срок годности комплекта определяется по наименьшему сроку годности одного из компонентов.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.11.2023 № 24636
(Входящий МЗ №4230906)


**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:**

Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес м.б.Х., Уберлаерштрассе 235, А-1100, Вена, Австрия.

**Производитель (Выпускающий контроль качества) лиофилизата:**

1. Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес м.б.Х., Уберлаерштрассе 235, А-1100, Вена, Австрия.

2. ООО «Скопинский фармацевтический завод», Россия 391800,

Рязанская область, Скопинский район, Промышленная зона № 1 тер., здание 1.

**Производитель растворителя:**

Октафарма АБ, Швеция.

Ларс Форсселлс гата 23, 112 75 Стокгольм.

**Организация, принимающая претензии потребителей:**

Представительство АООО «Октафарма Нордик АБ» (Швеция).

119002, г. Москва, Денежный пер., д. 11, стр. 1.

Тел.: (495) 785-45-55, факс: (495) 785-45-58.

Генеральный директор

ООО «МДА» Гильдеева Г.Н.