МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
СЕПРОТИН®

МИНЗДРАВ РОССИИ
290822
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: ЛС-002446

Торговое наименование: Сепротин®

Международное непатентованное или группировочное наименование:

протеин С человеческий

Лекарственная форма:

лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав на 1 флакон лиофилизата:

Компонент	**Количество***	
	500 МЕ	**1000 МЕ**
Действующее вещество		
Протеин С человеческий	500 МЕ	1000 МЕ
Вспомогательные вещества		
Альбумин человеческий	40 мг	80 мг
Натрия хлорид	44 мг	88 мг
Тринатрия цитрата дигидрат	22 мг	44 мг

Состав на 1 флакон растворителя:

Компонент	**Количество**
Вода для инъекций	5 мл или 10 мл

* Одна международная единица (МЕ) протеина С соответствует амидолитической активности протеина С в 1 мл нормальной плазмы. Активность (МЕ) определяется с использованием метода хромогенного субстрата относительно международного стандарта ВОЗ.

Описание

Лиофилизат: порошок или ломкая твердая масса белого или кремового цвета.

Растворитель (вода для инъекций): прозрачная бесцветная жидкость.

Восстановленный раствор:

Бесцветный или слегка желтоватый и прозрачный или слегка опалесцирующий раствор, практически свободный от видимых частиц.

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические средства; ферменты

Код АТХ: B01AD12

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Протеин С – витамин К-зависимый антикоагулянтный гликопротеин, который синтезируется в печени. После активации комплексом тромбин/тромбомодулин на поверхности эндотелия сосудов протеин С превращается в активированный протеин С (activated protein C - APC). APC - сериновая протеаза, обладающая мощным антикоагулянтным действием, особенно в присутствии ее кофактора протеина S. Действие APC связано с инактивацией активированных форм V и VIII факторов свертывания, что приводит к уменьшению образования тромбина. APC обладает также профибринолитическим действием. Внутривенное введение Сепротина вызывает быстрое, но временное повышение уровня протеина С в плазме. Заместительная терапия у пациентов с недостаточностью протеина С предназначена контролировать тромботические осложнения или предотвращать их при использовании препарата Сепротин с целью профилактики.

Оценка эффективности профилактического применения препарата Сепротин была проведена на основании данных анализа двенадцати краткосрочных профилактических курсов лечения, проведенных перед хирургическим или инвазивным вмешательством, а также семи долгосрочных профилактических курсов.

Дети

Официальные клинические исследования с участием детей или новорожденных с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С не проводились. Опубликовано несколько небольших ретроспективных и проспективных исследований, изучающих другие области клинического применения у данной популяции. Показанием к применению препарата Сепротин была указана профилактика и лечение молниеносной пурпуры и тромботического заболевания у 14 детей в возрасте от 2 дней до пубертатного периода.

Отчеты о клинических случаях и отчет рандомизированного двойного слепого плацебо - контролируемого клинического исследования (IMAG 112) по подбору дозы при приобретенной недостаточности протеина С, возникшей в связи с менингококковым сепсисом у 69 детей, свидетельствуют о том, что препарат Сепротин хорошо переносится детьми и новорожденными.

Дозировки препарата Сепротин, применявшиеся во всех вышеуказанных исследованиях с участием 83 пациентов, указывают на то, что рекомендации по дозированию для взрослых пациентов также действительны для пациентов детского возраста и новорожденных.

В редких и исключительных случаях подкожная инфузия препарата Сепротин в дозе 250-350 МЕ/кг могла обеспечивать терапевтические уровни протеина С в плазме крови пациентов без венозного доступа.

Фармакокинетика

Фармакокинетическое исследование было проведено у 21 пациента с бессимптомной гомозиготной или двойной гетерозиготной формой недостаточности протеина С. Активность протеина С в плазме измеряли с помощью метода хромогенного субстрата. Отдельные периоды полувыведения варьировали от 4,4 до 15,8 часов с использованием камерной модели и от 4,9 до 14,7 без использования камерной модели. Индивидуальное постепенное восстановление варьировало от 0,50 до 1,76 [(МЕ/дЛ)/(МЕ/кг)]. Пациенты значительно различались по возрасту, массе тела и объему плазмы.

У пациентов с острым тромбозом показатель прироста восстановления активности протеина С и период полувыведения могут иметь существенно меньшие значения.

Показания к применению

Препарат Сепротин показан при молниеносной пурпуре и кумарин-индуцированном некрозе кожи у пациентов с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С. Кроме того, назначение препарата Сепротина с целью кратковременной профилактики показано пациентам с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С в следующих случаях:

- при неизбежности хирургического или инвазивного вмешательства;
- в начале курса лечения производными кумарина;
- при недостаточной эффективности терапии только производными кумарина;
- при невозможности проведения курса лечения производными кумарина.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, а также к мышиным белкам, или к гепарину, за исключением случаев, когда необходимо лечение угрожающих жизни тромботических осложнений.

С осторожностью

Для пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью рекомендуется применять с осторожностью.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Несмотря на то, что Сепротин с успехом использовали для лечения беременных женщин с недостаточностью протеина С, безопасность его применения у данной категории пациентов не изучена в контролируемых клинических исследованиях. Отсутствует информация о выделении протеина С в грудное молоко. Поэтому польза от применения препарата Сепротин в периоды беременности и лактации должна быть сопоставлена с риском для

матери и младенца, а его назначение возможно только в случае явной необходимости.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Сепротин должно быть начато под наблюдением врача, имеющего опыт проведения заместительной терапии факторами свертывания или ингибиторами свертывания крови и в условиях, позволяющих осуществлять контроль активности протеина С. Доза, частота введения, длительность терапии препаратом Сепротин зависят от степени выраженности недостаточности протеина С, возраста пациента, его клинического состояния и активности протеина С в плазме крови. Для каждого пациента дозу рекомендуется подбирать индивидуально на основе фармакокинетических и лабораторных данных.

Лекарственный препарат Сепротин вводят внутривенно после восстановления порошка для приготовления раствора для инъекций.

Максимальная скорость введения восстановленного раствора препарата Сепротин составляет 2 мл в минуту, за исключением детей с массой тела < 10 кг, у которых скорость введения не должна превышать 0,2 мл/кг/мин.

Рекомендуемая начальная доза составляет от 60 до 80 МЕ/кг и позволяет определить интенсивность терапевтического ответа и период полувыведения.

Рекомендовано измерение активности протеина С в плазме пациента до и во время лечения препаратом Сепротин с помощью метода хромогенного субстрата. Изначально должна достигаться 100-процентная активность протеина С, и на протяжении лечения активность должна поддерживаться на уровне, превышающем 25 %.

Пациенты, проходящие лечение во время острой фазы их заболевания, могут демонстрировать гораздо более низкие уровни повышения активности протеина С. Серьезные вариации индивидуальных реакций подразумевают, что воздействия препарата Сепротин на параметры свертывания крови должны проходить регулярную проверку активности протеина С.

В случае развития острого тромбоза каждые 6 часов должны выполняться лабораторные измерения активности протеина С до стабилизации состояния пациента, затем два раза в день и всегда непосредственно перед следующей инъекцией. Необходимо помнить, что период полувыведения протеина С может значительно уменьшаться в определенных клинических состояниях, включая острый тромбоз с молниеносной пурпурой и некрозом кожи.

При переводе пациента на постоянную терапию пероральными антикоагулянтами, отмену терапии протеином С следует проводить только при достижении стабильного антикоагулянтного состояния. Более того, начинать терапию пероральным антикоагулянтом рекомендуется не со стандартной нагрузочной дозы, а с низкой дозы с последующим постепенным повышением.

Пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью должны подвергаться более тщательному мониторингу, поскольку опыт лечения таких пациентов отсутствует.

Клинические данные об эффективности и безопасности применения Сепротина у пациентов с комбинированной тяжелой врожденной недостаточностью протеина С и резистентностью к активированному протеину С ограничены.

Дети

Дозы препарата Сепротин, применяемые для взрослых пациентов, могут назначаться детям и новорожденным согласно данным педиатрического клинического опыта, известного из отчетов и клинического исследования, в целом, охватывающих 83 пациента.

Способ приготовления

Растворить лиофилизат в стерильной воде для инъекций, соединив флаконы при помощи иглы-переходника. Объем растворителя для 500 МЕ лиофилизата составляет 5 мл; для 1000 МЕ – 10 мл соответственно. Осторожно вращать флакон до полного растворения лиофилизата. Время растворения не должно превышать 10 мин. Восстановленный раствор представляет собой прозрачную

или слегка опалесцирующую, бесцветную или светло-желтоватого цвета жидкость.

Набрать раствор через стерильную иглу-фильтр в стерильный одноразовый шприц. Для каждого флакона с готовым раствором Сепротина следует использовать отдельную иглу-фильтр. Если в растворе присутствуют видимые включения, такой раствор использовать нельзя. Раствор следует вводить сразу после приготовления.

Неиспользованный остаток препарата и отработанные материалы подлежат утилизации в соответствии с местными требованиями.

Способ введения

Сепротин вводят внутривенно, после растворения лиофилизата стерильной водой для инъекций. Скорость введения не должна превышать 2 мл/мин, а у детей с массой тела менее 10 кг скорость введения должна быть не более 0,2 мл/кг/мин.

При внутривенном введении Сепротина, как и в случае применения других белковых препаратов для внутривенного введения, возможно развитие аллергических реакций. В случае развития аллергической реакции требуется незамедлительное прекращение инфузии препарата. При прогрессировании реакции и развитии угрозы для жизни пациента требуется незамедлительный вызов реанимационной бригады и проведение интенсивной терапии.

Побочное действие

Как и в случае других препаратов для внутривенного введения, возможны аллергические реакции. Пациенты должны быть информированы о ранних признаках реакций гиперчувствительности, таких как:

- ангионевротический отёк, жжение и болезненность в месте введения, озноб, гиперемия, кожная сыпь, кожный зуд;
- крапивница, в том числе, генерализованная;
- головная боль, артериальная гипотензия, заторможенность, тошнота, беспокойство, тахикардия, ощущение стеснения в груди, ощущение покалывания, рвота и свистящее дыхание.

Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленно обратиться к лечащему врачу при появлении этих симптомов.

В ходе клинических исследований препарата Сепротин всего было зарегистрировано 3 несерьёзных нежелательных реакции у 1 из 67 включенных в исследования пациентов (кожная сыпь и кожный зуд (сгруппированные по гиперчувствительности) и головокружение).

Частота каждой нежелательной реакции оценивалась по следующей шкале: очень частые (≥1/10), частые (≥1/100 - <1/10), нечастые (≥1/1000 - <1/100), редкие (≥1/10000 - <1/1000), очень редкие (<1/10000), неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным).

Распределение соответствующих нежелательных реакций выглядит следующим образом:

Класс системы органов	**Нежелательная реакция**	**Предпочтитель-ный термин (описание)**	**Категория частоты по инфузиям**
Заболевания иммунной системы	Гиперчувствитель-ность	Кожная сыпь	Редкие
		Кожный зуд	Редкие
Заболевания нервной системы	Головокружение	Головокружение	Редкие

В ходе пост-маркетингового применения препарата Сепротин сообщалось о следующих нежелательных реакциях:

Класс системы органов	**Нежелательная реакция**	**Предпочтительный термин (описание)**	**Категория частоты по инфузиям**
Психические расстройства	Возбуждение	Возбуждение	Неизвестно
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Гипергидроз	Гипергидроз	Неизвестно
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Реакция в месте введения	Реакция в месте введения	Неизвестно

Передозировка

Какие-либо сообщения о симптомах передозировки препарата Сепротин отсутствуют.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

На сегодняшний день взаимодействие препарата Сепротин с другими лекарственными средствами не отмечено.

У пациентов, начинающих лечение пероральными антикоагулянтами из группы антагонистов витамина К (например, варфарином), до наступления антикоагулянтного эффекта возможно преходящее состояние гиперкоагуляции. Этот временный эффект может быть объяснен тем, что протеин С, представляя собой витамин К-зависимый белок плазмы, имеет более короткий период полувыведения, чем большинство других витамин К-зависимых протеинов плазмы (например, факторы II, IX и X). Вследствие этого, в начальной фазе лечения активность протеина С инактивируется быстрее, чем активность прокоагулянтных факторов. Именно по этой причине при переводе пациента на прием пероральных антикоагулянтов заместительную терапию протеином С следует продолжать до наступления стабильного антикоагулянтного эффекта. В начальной стадии терапии пероральными антикоагулянтами варфарин-индуцированный некроз кожи может развиться у любого пациента, однако, у лиц с врожденной недостаточностью протеина С риск возникновения этого осложнения более высокий.

Поскольку исследования по оценке совместимости препарата Сепротин не проводили, препарат Сепротин не следует смешивать с другими препаратами.

Особые указания

Контроль применения

С целью улучшения контроля применения биологических лекарственных препаратов необходимо четко фиксировать название и номер серии введенного препарата.

Повышенная чувствительность

Так как риск реакции гиперчувствительности аллергического типа не может быть исключен, пациентов необходимо информировать о ранних признаках реакции гиперчувствительности, включая сыпь, генерализованную крапивницу, тяжесть в груди, свистящее дыхание, гипотонию и анафилаксию. При появлении таких симптомов пациенты должны сообщить об этом лечащему врачу. Рекомендуется немедленная отмена препарата.

В случае шока следует соблюдать современные клинические рекомендации лечения шока.

Нарушение функции почек и/или печени

Опыт лечения пациентов с нарушением функции почек и/или печени отсутствует, поэтому таких пациентов рекомендуется контролировать более тщательно.

Ингибиторы

Если препарат используется у пациентов с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С, могут появиться ингибирующие протеин С антитела.

Передаваемые возбудители инфекций

Следует соблюдать стандартные меры для профилактики инфекции вследствие использования лекарственных препаратов, произведенных из человеческой крови или плазмы, в том числе, отбор доноров, скрининг отдельных донаций и пулов плазмы на специфические маркеры инфекции и применение эффективных производственных мер для инактивации/удаления вирусов. Несмотря на это, при назначении лекарственных препаратов, изготовленных из человеческой крови или плазмы, невозможно полностью исключить передачу возбудителей инфекций. Это также касается неизвестных или появляющихся вирусов и других патогенов.

Принимаемые меры считаются эффективными для оболочечных вирусов, таких как ВИЧ, вирус гепатита В и гепатита С, а также против безоболочечного вируса гепатита А.

Данные меры могут иметь ограниченную эффективность против безоболочечных вирусов, таких как парвовирус В19. Инфекция, вызванная парвовирусом В19, может быть серьезной для беременных женщин (инфекция плода) и для пациентов с иммунодефицитом или усиленным эритропоэзом (например, гемолитической анемией).

Следует рассмотреть целесообразность соответствующей вакцинации (против гепатитов А и В) у пациентов, регулярно/повторно получающих лекарственные препараты Протеина С, произведенные из человеческой плазмы.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

Серпотин может содержать следовые количества гепарина. Могут наблюдаться вызванные гепарином аллергические реакции, которые могут ассоциироваться с быстрым сокращением числа тромбоцитов (гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ)). У пациентов с ГИТ могут проявляться такие симптомы как артериальный и венозный тромбоз, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), пурпура, петехии и желудочно-кишечное кровотечение (мелена). При подозрении на ГИТ, следует немедленно установить уровень тромбоцитов, и, при необходимости, прекратить терапию лекарственным препаратом Сепротин. Распознавание ГИТ осложняется тем, что такие симптомы уже могут присутствовать у пациентов в острой фазе с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С. Пациентам с ГИТ следует избегать использования гепарин-содержащих препаратов в будущем.

Сопутствующий прием антикоагулянтов

В контексте клинического опыта отмечалось несколько эпизодов кровотечения. Сопутствующий прием антикоагулянтов (таких как гепарин) может быть причиной этих эпизодов кровотечения. Однако, нельзя полностью исключить тот факт, что введение лекарственного препарата Сепротин дополнительно способствовало таким явлениям кровотечения.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит 22,5 мг натрия на флакон, соответствуя 1,1 % рекомендованной ВОЗ максимальной суточной дозы в 2 г натрия для взрослого.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Сепротин не влияет на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 500 МЕ во флаконе вместимостью 10 мл бесцветного прозрачного стекла гидролитического Типа I, укупоренном пробкой из бутилкаучука, зафиксированной алюминиевым колпачком и пластмассовой крышкой типа «флип офф».

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 1000 МЕ во флаконе вместимостью 20 мл из бесцветного прозрачного стекла гидролитического Типа II, укупоренном пробкой из бутилкаучука, зафиксированной алюминиевым колпачком и пластмассовой крышкой типа «флип офф».

5 мл (для дозировки 500 МЕ) или 10 мл (для дозировки 1000 МЕ) растворителя (воды для инъекций) во флаконе вместимостью 5 мл или 10 мл соответственно, из прозрачного бесцветного стекла гидролитического типа I, укупоренном пробкой из галогенбутилового каучука, зафиксированной алюминиевым колпачком и пластмассовой крышкой типа «флип офф».

По одному флакону с препаратом в комплекте с одним флаконом растворителя, иглой-переходником и иглой-фильтром вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от 2° до 8 °С. Не замораживать!

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.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

Такеда Мануфекчуринг Австрия АГ, Австрия

Индустриештрассе 67, 1221 Вена, Австрия

Производитель:

Такеда Мануфекчуринг Австрия АГ, Австрия (лиофилизат)

Ланге Аллее 24, 1221, Вена, Австрия

Зигфрид Хамельн ГмбХ, Германия (растворитель)

Лангес Фельд 13, 31789, Хамельн, Германия

Вторичная упаковка:

Такеда Мануфекчуринг Австрия АГ, Австрия

Ланге Аллее 24, 1221 Вена, Австрия

Выпускающий контроль:

Такеда Мануфекчуринг Австрия АГ, Австрия

Индустриештрассе 67, 1221 Вена, Австрия

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Такеда Фармасьютикалс», Российская Федерация

119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1.

тел. +7 (495) 933-55-11,

факс +7 (495) 502-16-25,

электронная почта: russia@takeda.com

адрес в Интернете: www.takeda.com.ru-ru/

Руководитель отдела фармаконадзора,
Россия, СНГ/ УЛФ ЕАЭС Марчук В.А.

Общество с ограниченной ответственностью "Такеда Фармасьютикалс" Отдел регистрации Для документов * МОСКВА *