ЛСР-010225/09 от 06.06.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.05.2023 № 9371
(Входящий МЗ №4243284)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА Коагил-VII®

Регистрационный номер: ЛСР – 010225/09

Торговое наименование: Коагил-VII®

Международное непатентованное наименование: эптаког альфа [активированный].

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Состав:

1 флакон с лиофилизатом содержит:

действующее вещество:	**1,2 мг**	**2,4 мг**	**4,8 мг**
эптаког альфа [активированный] (rFVIIa)	1,2 мг (60 КЕД/ 60 тыс. МЕ)	2,4 мг (120 КЕД/ 120 тыс. МЕ)	4,8 мг 240 КЕД/ 240 тыс. МЕ)
вспомогательные вещества:			
натрия хлорид	5,84 мг	11,68 мг	23,36 мг
кальция хлорида дигидрат	2,94 мг	5,88 мг	11,76 мг
глицилглицин	2,64 мг	5,28 мг	10,56 мг
полисорбат 80	0,14 мг	0,28 мг	0,56 мг
маннитол	60,0 мг	120,0 мг	240,0 мг

Растворитель – вода для инъекций во флаконах по 5 или 10 мл.

1 мл приготовленного раствора содержит 0,6 мг эптакога альфа [активированного].

Описание: Лиофилизат – аморфная масса белого цвета.

Восстановленный раствор – прозрачный или слабо опалесцирующий, бесцветный раствор.

Растворитель – вода для инъекций – бесцветная прозрачная жидкость без запаха.

Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство.

Код АТХ: B02BD08

Фармакологические свойства

Эптаког альфа [активированный] - рекомбинантный фактор свертывания крови VIIa, продуцируемый генно-модифицированными клетками почек хомячков (ВНК-клетки). Молекулярная масса - около 50000 дальтон.

Фармакодинамика

Механизм действия препарата состоит в связывании фактора свертывания крови VIIa с высвободившимся тканевым фактором. Образовавшийся комплекс активирует переход факторов свертывания крови IX и X в активную форму IXa и Xa. Затем фактор свертывания крови Xa запускает начальные процессы превращения протромбина (II) в тромбин. Тромбин, путем превращения фибриногена в фибрин, обеспечивает образование гемостатической пробки, а также способствует активации тромбоцитов и факторов свертывания крови V и VIII в зоне повреждения. В фармакологических дозах эптаког альфа

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.05.2023 № 9371
(Входящий МЗ №4241284)

[активированный], напрямую, без участия тканевого фактора активации, переводит фактор свертывания крови X в активную форму Xa на поверхности активированных тромбоцитов в зоне повреждения, что приводит к образованию больших количеств тромбина из протромбина.

Таким образом, фармакодинамический эффект рекомбинантного фактора свертывания крови VIIa заключается в усиленном местном образовании фактора свертывания крови Xa с последующим ускорением синтеза в каскаде ферментативных реакций свертывающей системы крови тромбина и фибрина.

При применении эптакога альфа [активированного] нельзя полностью исключить риск системной активации свертывания крови у пациентов, страдающих заболеваниями, предрасполагающими к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома).

Оценка гемостатического действия препарата Коагил-VII® проводилась в рамках сравнительного клинического исследования в перекрестном дизайне у 9 пациентов с ингибиторной формой гемофилией типа А. В течение 48 часов после однократного внутривенного введения Коагил-VII® или референтного препарата эптакога альфа [активированного] в дозе 90 мкг/кг определяли фармакодинамические параметры: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, тромбиновое время, концентрацию фибриногена в плазме, активность FVII в плазме, тест генерации тромбина, также выполняли тромбоэластографию (ТЭГ).

После введения обоих препаратов не выявлено значимых изменений плазменной концентрации фибриногена и тромбинового времени. Максимальное повышение активности FVII зарегистрировано спустя 15 мин (с 97,0 ± 19,3% до 3642,0 ± 1377,0% после введения препарата Коагил-VII® и с 92,9 ± 22,4% до 3283,0 ± 787,1% после референтного препарата). Повышение плазменной активности FVII сохранялось в течение 48 ч после введения референтного препарата эптакога альфа [активированного] и 36 ч - после Коагила-VII®. После введения препарата Коагил-VII® и референтного препарата эптакога альфа [активированного] наблюдалось укорочение как АЧТВ с 119,0 ± 26,0 до 67,7 ± 6,9 и с 113,0 ± 37,0 до 68,0 ±9,5 сек, так и протромбинового времени: с 11,4± 0,7 до 7,3±0,3 сек с 11,0± 0,7 до 7,4±0,2 сек, соответственно.

До введения rFVIIa эндогенный тромбиновый потенциал (ЭТП) был ниже нормы. После введения обоих препаратов rFVIIa ЭТП значимо повышался и достигал нормальных значений. Уже через 15 минут параметры ТЭГ приближались к норме, с сохранением эффекта в течение 2 часов. После введения препарата Коагил-VII® и референтного препарата эптакога альфа [активированного] в одни и те же временные промежутки параметры гемостаза были сопоставимы и статистически значимо не различались.

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры препарата Коагил-VII® изучены в сравнении с референтным препаратом эптакога альфа [активированным] с использованием коагулометрического метода у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А старше 18 лет.

Анализ коагуляционной активности проводился до и в течение 48 часов после введения препаратов рекомбинантного активированного фактора свертывания VII в дозе 90 мкг/кг (Таблица 1).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.05.2023 № 9371
(Входящий МЗ №4241284)

Таблица 1. Фармакокинетические показатели препаратов Коагил-VII® и референтного препарата эптакога альфа [активированного]

ФК параметр	**Коагил-VII®**	**Референтный препарат**
N	**9**	**9**
AUC_{0-48}, МЕ/мл*ч, M±SD	105,70 ± 26,23	94,52 ± 24,26
AUC_{0-inf}, МЕ/мл*ч, M±SD	107,10 ± 26,60	95,70 ± 24,86
C_{max}, МЕ/мл, M±SD	36,93 ± 13,85	31,94 ± 7,89
T_{max}, ч, M±SD	0,25 ± 0,00	0,25 ± 0,00
MRT (ч), M±SD	4,58 ± 3,33	5,18 ± 2,04
Kel (1/ч), M±SD	0,081 ± 0,036	0,074 ± 0,031
T1/2 (ч), M±SD	9,93 ± 3,53	10,42 ± 3,06
CL (мл/кг/ч), M±SD	4,58 ± 3,33	50,84 ± 14,59
Vss (мл/кг), M±SD	685,65 ± 391,04	732,30 ± 215,22

M – среднее, SD – стандартное отклонение, Med – медиана, AUC_{0-48} - площадь под фармакокинетической кривой до 48 ч после введения препарата, AUC_{0-inf} - площадь под фармакокинетической кривой, экстраполируемая к бесконечности C_{max} - максимальная концентрация, T_{max} - время достижения максимальной концентрации, MRT - среднее резидентное время, Kel - константа скорости элиминации, $T_{1/2}$ - период полувыведения, CL – клиренс, Vss – объем распределения в стационарном состоянии.

Показания к применению

Препарат Коагил-VII® применяется для остановки кровотечений, а также профилактики их развития при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур в следующих группах пациентов:

- у пациентов с наследственной гемофилией с титром ингибиторов факторов свертывания крови VIII или IX > 5 БЕ;
- у пациентов с наследственной гемофилией с ожидаемой иммунной реакцией на введение фактора свертывания крови VIII или IX на основании анамнеза;
- у пациентов с приобретенной гемофилией;
- у пациентов с врожденным дефицитом фактора свертывания крови VII;
- у пациентов с тромбастенией Гланцмана и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы при наличии или отсутствии антител к тромбоцитам или при недоступности тромбоцитарной массы.

Препарат Коагил-VII® применяется для профилактики кровотечений у пациентов с наследственной гемофилией с титром ингибиторов факторов свертывания крови VIII или IX > 5 БЕ или ожидаемой иммунной реакцией на введение фактора свертывания крови VIII или IX на основании анамнеза.

Массивное послеродовое кровотечение

Препарат Коагил-VII® показан для лечения массивных послеродовых кровотечений, когда применение утеротоников для достижения гемостаза недостаточно.

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ препарата.

Аллергические реакции на белки животного происхождения (мышей, хомячков, крупного рогатого скота) в анамнезе.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.05.2023 № 9371
(Входящий МЗ №4241284)

С осторожностью

При размозженных ранах, распространенном атеросклерозе, тромботических осложнениях, сепсисе, недавно перенесенных хирургических операциях, а также у пациентов с ишемической болезнью сердца и болезнями печени в анамнезе в связи с потенциальным риском развития тромботических осложнений или ДВС-синдрома; в период новорожденности.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Имеющиеся ограниченные данные по применению во время беременности в рамках одобренных показаний подтверждают отсутствие влияния rFVIIa на течение беременности и здоровье плода/новорожденного. Применение препарата у беременных следует ограничить строгими показаниями.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли rFVIIa с грудным молоком женщин. Выделение rFVIIa с молоком на животных не изучалось. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Коагил-VII® кормящим матерям. Решение о продолжении/прекращении грудного вскармливания или о продолжении/прекращении лечения препаратом Коагил-VII® следует принимать, исходя из соотношения пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы или риска терапии препаратом Коагил-VII® для женщины.

Фертильность

Исследование репродуктивной функции самцов и самок крыс показало, что внутривенное введение rFVIIa в дозах до 3,0 мг/кг массы тела/день (150 000 МЕ/кг массы тела/день) не влияло на показатели фертильности и физиологические параметры потомства. Данные доклинических исследований, а также постмаркетинговые данные не показали никаких признаков, что эптаког альфа [активированный] имеет вредное воздействие на фертильность мужчин или женщин.

Способ применения и дозы

Лечение следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения гемофилии и/или нарушении свертывания крови.

Наследственная гемофилия А или В с ингибиторами или с ожидаемой иммунной реакцией на введение фактора свертывания крови VIII или IX

Дозы

При развитии кровотечения необходимо как можно раньше ввести Коагил-VII®. Рекомендуемая начальная доза, вводимая внутривенно струйно, составляет 90 мкг на кг массы тела пациента. После введения начальной дозы инъекции препарата можно повторять. Длительность лечения и интервал между инъекциями определяются тяжестью кровотечения или характером инвазивной процедуры или хирургического вмешательства.

Дозирование при лечении детей

Имеющийся в настоящее время клинический опыт не позволяет предложить дифференцированный режим дозирования для детей и взрослых, хотя известно, что клиренс эптакога альфа [активированного] у детей младшего возраста выше. Поэтому в педиатрической практике может возникнуть необходимость применения более высоких доз

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.05.2023 № 9371
(Входящий МЗ №4241284)

препарата Коагил-VII® для достижения концентрации препарата в плазме, аналогичной концентрации в плазме взрослых пациентов.

Частота введения препарата

Каждые 2-3 часа до достижения гемостаза. Если имеются показания для продолжения лечения после остановки кровотечения, то интервалы между введениями препарата могут быть последовательно увеличены до 4, 6, 8 или 12 часов на весь период лечения в соответствии с показаниями.

Кровотечения легкой и средней степени тяжести (включая амбулаторное лечение)

При кровотечении легкой и средней степени тяжести (суставные, мышечные и из слизистой ткани) наиболее эффективно раннее введение препарата.

Рекомендуются следующие режимы дозирования:

- От двух до трех инъекций в дозе 90 мкг/кг с 3-часовыми интервалами. Для поддержания эффекта может быть назначена еще одна доза препарата Коагил-VII® из расчета 90 мкг/кг.
- Однократная инъекция из расчета 270 мкг/кг массы тела.

Продолжительность амбулаторного лечения не должна превышать 24 часов.

Клинический опыт применения препарата в дозе 270 мкг/кг у пожилых пациентов отсутствует.

Кровотечения тяжелой степени

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 90 мкг/кг и может вводиться на этапе транспортировки в стационар. Дальнейшая схема лечения зависит от типа и тяжести кровотечения. Препарат вводится каждые 2 часа до остановки кровотечения. При наличии показаний для продолжения терапии интервалы между введениями препарата могут быть увеличены до 3 часов в течение 1-2 суток. В последующем интервалы между введениями препарата можно увеличивать до 4, 6, 8 или 12 часов на весь период лечения в соответствии с показаниями. В зависимости от клинических показаний продолжительность лечения кровотечения тяжелой степени может составлять 2-3 недели и более.

Профилактика кровотечений

Пациентам с ингибиторной гемофилией А или В и частыми кровотечениями (4 и более эпизодов в месяц) для уменьшения частоты кровотечений препарат Коагил-VII® может назначаться в дозе 90 мкг/кг один раз в день. Длительность лечения – до трех месяцев.

Инвазивные вмешательства/хирургические операции.

Непосредственно перед вмешательством или операцией вводится доза 90 мкг/кг. Вторая доза вводится через 2 часа, а затем препарат вводится с 2-3 часовыми интервалами на протяжении первых 24-48 часов в зависимости от типа инвазивной процедуры/хирургического вмешательства и состояния пациента. При больших операциях лечение продолжается 6-7 суток с 2-4 часовыми интервалами между введением доз. При проведении лечения на протяжении следующих 2 недель интервалы между введениями препарата могут быть увеличены до 6-8 часов. Общая продолжительность применения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.05.2023 № 9371
(Входящий МЗ №4241284)

препарата после больших операций может составлять 2-3 недели вплоть до заживления операционной раны.

Приобретенная гемофилия

Доза и интервал между дозами (включая амбулаторное лечение)

Показано как можно более раннее введение препарата Коагил-VII® после начала кровотечения. Рекомендуемая начальная доза, вводимая внутривенно струйно, составляет 90 мкг/кг массы тела пациента. После первой инъекции введение препарата Коагил-VII® можно повторять, при необходимости. Длительность лечения и интервал между введениями препарата определяются тяжестью кровотечения или характером инвазивной процедуры/хирургического вмешательства. При введении начальной дозы интервал должен составлять 2-3 часа. После достижения гемостаза интервалы между введениями препарата на весь период лечения можно увеличивать до 4, 6, 8 или 12 часов.

Врожденный дефицит фактора свертывания крови VII

Доза и интервал между дозами

Рекомендуемые дозы для остановки кровотечений и профилактики кровотечений при проведении хирургических операций или инвазивных вмешательств составляют 15-30 мкг/кг массы тела. Препарат Коагил-VII® вводится каждые 4-6 часов до достижения гемостаза. Доза и частота введения подбираются в индивидуальном порядке.

Дозирование при лечении детей

В педиатрической популяции в возрасте до 12 лет с тяжелыми клиническими проявлениями накоплен ограниченный клинический опыт долгосрочной профилактики. Доза и частота инъекций для профилактики подбираются и адаптируются для каждого пациента отдельно на основе клинического ответа.

Тромбастения Гланцмана и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы при наличии или отсутствии антител к тромбоцитам или при недоступности тромбоцитарной массы

Доза и интервал между дозами

Доза для контроля кровотечений и профилактики кровотечений при проведении хирургических операций или инвазивных вмешательств составляет 90 мкг/кг (80–120 мкг/кг). Препарат Коагил-VII® вводится каждые 2 часа (1,5–2,5 часа). Для обеспечения стойкого гемостаза требуется не менее трех доз. Рекомендуется внутривенный болюсный способ введения, поскольку при капельном введении эффективность препарата может снижаться. Основным методом лечения пациентов с тромбастенией Гланцмана без рефрактерности является применение тромбоцитарной массы.

Массивное послеродовое кровотечение

Доза и интервал между дозами

Рекомендуемый диапазон доз для остановки кровотечения составляет 60–90 мкг/кг массы тела при введении внутривенно струйно. Пик гемостатической активности можно ожидать через 10 минут. Вторую дозу препарата Коагил-VII® можно вводить на основании клинического ответа каждой отдельной пациентки. В случае недостаточного гемостатического эффекта вторую дозу рекомендуется ввести через 30 минут.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.05.2023 № 9371
(Входящий МЗ №4241284)

Правила приготовления раствора для внутривенного введения

Общие положения

1. Тщательно вымойте руки перед проведением нижеописанных процедур и выполняйте правила асептики в процессе приготовления и введения раствора препарата.
2. Открытые медицинские материалы используйте, по возможности, быстро, чтобы сократить до минимума время их контакта с атмосферным воздухом.
3. Возьмите флаконы с лиофилизатом и растворителем, вынутые из холодильника, и, не открывая их, слегка нагрейте, например, подержав их в руках. Не допускается нагревание препарата выше 37 °С. При использовании водяной бани температура воды не должна превышать 37 °С.
4. Поставьте оба флакона на чистую ровную поверхность.
5. Снимите защитную пластиковую накладку с каждого флакона.
6. Обработайте резиновые пробки флаконов салфеткой спиртовой. Дайте им высохнуть перед использованием. Не прикасайтесь руками или другими предметами к обработанным поверхностям.
7. Откройте блистерную упаковку канюли. Снимите защитный колпачок с иглы канюли.
8. Введите пластиковую иглу канюли вертикально в центр резиновой пробки флакона с растворителем до упора (рис. 1).



Рисунок 1

9. Откройте блистерную упаковку шприца, отогнув до середины бумажное покрытие, откройте синюю защитную крышечку канюли и вставьте шприц в отверстие канюли (рис. 2). *Убедитесь в плотности соединения.*

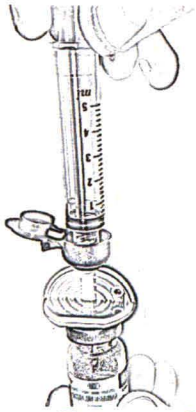


Рисунок 2

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.05.2023 № 9371
(Входящий МЗ №4241284)

10. Переверните флакон вверх дном и отберите в шприц указанное ниже количество растворителя, плавно оттягивая поршень:

- для дозировки 1,2 мг – 2 мл;
- для дозировки 2,4 мг – 4 мл;
- для дозировки 4,8 мг – 8 мл.

11. Откройте блистерную упаковку второй канюли, снимите защитный колпачок с иглы и введите пластиковую иглу в центр резиновой пробки флакона с лиофилизатом, до упора, аналогично растворителю (см. п. 8).

12. Удалите наполненный шприц из канюли флакона с растворителем (см. поз. 10), оставив переходник в пробке флакона с остатком растворителя. Следите за тем, чтобы кончик шприца не соприкасался с рукой или другими посторонними предметами.

13. Вставьте наполненный шприц с растворителем во вторую канюлю, установленную на флаконе с лиофилизатом, открыв синюю защитную крышечку. *Убедитесь в плотности соединения.*

14. Осторожно нажимая на стержень поршня и слегка наклоняя флакон, медленно введите соответствующий объем растворителя (см. п. 10) по стенке флакона через канюлю, избегая пенообразования и соприкосновения иглы с раствором препарата. Эффект «вспенивания» появляется, если растворитель попадает непосредственно на лиофилизат.

15. Осторожно покачивайте флакон круговыми движениями, пока все вещество не растворится (рис. 3). *Не встряхивайте флакон*. Убедитесь в том, что порошок полностью растворился. При наличии любых включений или мутности не используйте раствор.



Рисунок 3

16. Держа флакон в слегка наклоненном положении, отберите из него весь раствор в шприц через канюлю, медленно и плавно оттягивая поршень. Убедитесь в том, что весь приготовленный раствор перешел в шприц. Удалите воздух из шприца, перевернув флакон вверх дном (рис. 4). Отложите флакон со шприцем и канюлей до следующей манипуляции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.05.2023 № 9371
(Входящий МЗ №4241284)

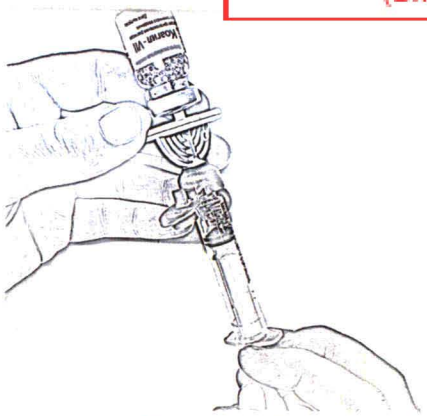


Рисунок 4

17. Откройте блистерную упаковку катетера для периферических вен.
18. Не меняя положения поршня (см. п. 16), удалите наполненный шприц из канюли, оставив переходник в пробке пустого флакона.
19. Снимите защитную заглушку с трубки катетера. Присоедините шприц к катетеру (рис. 5). *Убедитесь в плотности соединения.*

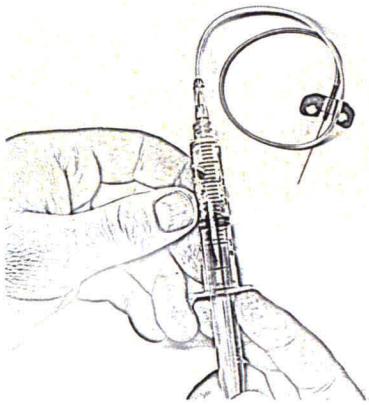


Рисунок 5

20. Обработайте место инъекции прилагаемой салфеткой спиртовой.
21. Снимите защитный колпачок с иглы катетера. Удалите воздух из присоединенной системы для внутривенного введения и вводите раствор внутривенно струйно медленно (в течение 2-5 минут).
22. Обеспечьте безопасную утилизацию всех использованных материалов.

Приготовленный раствор должен использоваться сразу после разведения. Если инъекция по какой-либо причине откладывается, флакон с раствором препарата следует хранить при температуре от 2 до 8 °С не более 10 часов без замораживания или при температуре не выше 25 °С – не более 8 часов, при условии его приготовления в контролируемых асептических условиях. Неиспользованный в течение этого времени раствор не должен применяться, он подлежит утилизации.

Если пациенту требуется ввести препарат в количестве, превышающем дозу одного флакона, аналогичным образом готовят раствор в другом флаконе лиофилизата, используя прилагаемый растворитель (воду для инъекций), а затем соединяют растворы в шприце большего объема (не прилагается) и вводят препарат в обычном порядке.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.05.2023 № 9371
(Входящий МЗ №4241284)

Побочное действие

Перечень нежелательных реакций при лечении rFVIIa, как серьезных, так и несерьезных, представлен в таблице ниже.

Все представленные ниже нежелательные реакции распределены по группам в соответствии с классификацией MedDRA и системами органов.

Частота развития нежелательных реакций определена как: нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100) и редко (≥ 1/10000 до < 1/1000). Внутри каждой группы по частоте развития нежелательные реакции приведены по убыванию их серьёзности. Частота нежелательных реакций, наблюдавшихся только в процессе постмаркетингового применения приведена как «неизвестно».

Системно-органный класс	**Нечасто**	**Редко**	**Неизвестно**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, сопутствующее изменение лабораторных показателей (в том числе повышение содержания Д-димера и снижение уровня активности антитромбина III) Коагулопатия	
Нарушения со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность	Анафилактические реакции
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль	
Нарушения со стороны сосудов	Эпизоды венозной тромбоэмболии (тромбоз глубоких вен, тромбоз вены в месте введения препарата, легочная тромбоэмболия, случаи тромбоэмболии печени, в том числе тромбоз воротной вены, тромбоз почечной вены, тромбофлебит,	Эпизоды артериальной тромбоэмболии (инфаркт миокарда, инфаркт головного мозга, ишемия головного мозга, окклюзия мозговых артерий, цереброваскулярные осложнения, тромбоз почечной артерии, ишемия периферических сосудов, тромбоз периферических артерий и ишемия кишечника)	Внутрисердечный тромб

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.05.2023 № 9371
(Входящий МЗ №4241284)

	тромбофлебит поверхностных вен и ишемия кишечника)	Стенокардия	
Желудочно-кишечные нарушения		Тошнота	
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Кожная сыпь (в том числе, аллергический дерматит и эритематозная сыпь) Кожный зуд и крапивница		Покраснение кожных покровов Ангионевротический отек
Общие нарушения и реакции в месте введения	Сниженный терапевтический ответ* Лихорадка	Реакции в месте введения, включая боль в месте введения	
Лабораторные и инструментальные данные		Увеличение концентрации продуктов деградации фибрина Повышение активности аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и концентрации протромбина	

*Описаны случаи недостаточной эффективности препарата (сниженный терапевтический ответ). Необходимо, чтобы режим дозирования препарата Коагил-VII® соответствовал рекомендуемым схемам терапии, описанным в разделе «*Способ применения и дозы*».
Тромбоэмболия может приводить к остановке сердца.

Пациенты с приобретенной гемофилией
Клинические исследования референтного препарата rFVIIa с участием 61 пациента (суммарно 100 эпизодов применения препарата) показали, что некоторые нежелательные реакции встречаются чаще (1% от количества эпизодов): эпизоды артериальной тромбоэмболии (окклюзия мозговых артерий, цереброваскулярные осложнения), эпизоды венозной тромбоэмболии (легочная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен), стенокардия, тошнота, лихорадка, эритематозная сыпь и увеличение концентрации продуктов деградации фибрина при лабораторных исследованиях.

Тромбоэмболические осложнения
При применении референтного препарата rFVIIa у пациентов, чьи заболевания не входили в одобренные показания, часто (от ≥1/100 до <1/10) отмечались эпизоды развития

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.05.2023 № 9371
(Входящий МЗ №4241284)

артериальной тромбоэмболии. Более высокий риск развития артериальной тромбоэмболии (см. *Нарушения со стороны сосудов* в вышеприведенной таблице) (5,3% в группе пациентов, получавших терапию исследуемым препаратом, по сравнению с 2,8% в группе пациентов, получавших плацебо) был выявлен в мета-анализе данных, совокупно полученных в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований по применению препарата для лечения заболеваний за пределами одобренных показаний, которые проводились в различных клинических группах пациентов, имевших различную характеристику заболевания и, соответственно, различный профиль риска.
Применение препарата Коагил-VII® за пределами одобренных показаний не рекомендуется, так как безопасность и эффективность такого применения не установлены.

Иммуногенность
В клинических исследованиях по изучению иммуногенности препарата Коагил-VII® на 20 пациентах с гемофилией А с наличием ингибиторов к фактору свертывания VIII антилекарственные антитела в низком титре были выявлены у 2 из них. Однако не было выявлено влияния обнаруженных антител на эффективность препарата, не возникло необходимости в изменении дозы препарата Коагил-VII® и его замене на другой препарат с шунтирующим механизмом действия. Клиническое течение гемофилии А на фоне лечения препаратом Коагил-VII® у этих двух пациентов не ухудшилось, не увеличилось количество эпизодов кровотечений.
Существует повышенный риск образования антилекарственных антител к rFVIIa или фактору свертывания VII при проведении заместительной терапии у пациентов с дефицитом фактора свертывания VII, получавшими предварительное лечение препаратами плазмы, при наличии тяжелой мутации гена FVII, а также при передозировке препарата на основе rFVIIa.

Женщины с массивным послеродовым кровотечением
В открытом рандомизированном клиническом исследовании референтного препарата rFVIIa были зарегистрированы эпизоды венозной тромбоэмболии у 2 из 51 пациенток, получавших однократную дозу исследуемого препарата (средняя доза 58 мкг/кг массы тела), и ни у одной из 33 пациенток в группе, не получавшей препарат. Эпизодов артериальной тромбоэмболии не было зарегистрировано ни в одной из групп.
В 4 неинтервенционных исследованиях референтного препарата rFVIIa эпизоды венозной тромбоэмболии были зарегистрированы у 3 из 358 (0,8 %) пациенток, получавших исследуемый препарат (средний диапазон доз 63-105 мкг/кг массы тела). У 1 (0,3 %) пациентки, получавшей исследуемый препарат, был зарегистрирован эпизод артериальной тромбоэмболии.

Передозировка
В ходе клинических исследований дозолимитирующая токсичность препарата Коагил-VII® не изучалась. Не сообщалось о случаях передозировки rFVIIa у пациентов с приобретенной гемофилией или тромбастенией Гланцмана. Имеется единичное сообщение о развитии тромботического осложнения у пациента с дефицитом фактора свертывания VII, при превышении дозы rFVIIa в 10-20 раз выше рекомендованной. Для исключения дополнительного риска развития артериального и/или венозного тромбоза необходимо

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.05.2023 № 9371
(Входящий МЗ №4241284)

соблюдение рекомендованного режима дозирования, а также тщательный динамический контроль клинического состояния и показателей коагулограммы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Данные о риске возможного взаимодействия между препаратами эптакога альфа [активированного] с концентратами факторов свертывания отсутствуют. Не следует одновременно вводить концентраты протромбинового комплекса (активированные или неактивированные) и Коагил-VII®.

По имеющимся данным, антифибринолитики снижают интраоперационную кровопотерю у пациентов с гемофилией, особенно при ортопедических операциях и операциях на тканях с высокой фибринолитической активностью, например, в полости рта. Антифибринолитики также применяются для уменьшения кровопотери у женщин с послеродовым кровотечением. Однако опыт комбинированного применения антифибринолитиков и препаратов эптакого альфа [активированного] ограничен.

На основании результатов доклинического исследования комбинированная терапия препаратами факторов свертывания крови rFVIIa и rFXIII не рекомендуется. Клинические данные о взаимодействии факторов свертывания крови rFVIIa и rFXIII отсутствуют.

Не следует вводить Коагил-VII® в одном шприце с любыми другими препаратами.

Особые указания

При патологических состояниях, сопровождающихся повышенным высвобождением тканевого фактора, применение препарата Коагил-VII® может быть связано с потенциальным риском развития тромботических осложнений или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

К таким состояниям относятся тяжелый атеросклероз, размозженные раны, септицемия или ДВС-синдром. Пациентам, имеющим повышенный риск развития тромботических осложнений или синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), пациентам, в анамнезе которых имеются ишемическая болезнь сердца и заболевания печени, а также находящимся в послеоперационном периоде и новорожденным детям препарат Коагил-VII® следует назначать с осторожностью. В каждом случае потенциальная польза от применения препарата для лечения пациентов с перечисленными состояниями должна быть тщательно взвешена по отношению к риску развития у них описанных осложнений. Такие пациенты нуждаются в тщательном наблюдении.

При массивном послеродовом кровотечении и беременности клинические состояния (роды, кровотечение тяжелой степени, переливание крови, ДВС-синдром, хирургическое вмешательство/инвазивные процедуры и коагулопатия) являются известными факторами, обусловливающими тромбоэмболический риск, и, в частности, риск развития венозной тромбоэмболии при приеме препарата Коагил-VII® (см. раздел «Побочное действие»).

Поскольку Коагил-VII® является рекомбинантным препаратом, он может содержать следовые количества белков культуры клеток продуцента (белки хомячков), белков телячьей сыворотки. При этом вероятность развития реакций гиперчувствительности к этим белкам у пациентов, получающих Коагил-VII®, крайне мала. В случае развития реакций гиперчувствительности следует рассмотреть внутривенное применение антигистаминных препаратов, в соответствии с принятыми алгоритмами лечения таких

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.05.2023 № 9371
(Входящий МЗ №4241284)

состояний и указаниями, содержащимися в инструкции по применению используемого антигистаминного препарата.

При наступлении аллергических или анафилактических реакций введение препарата следует немедленно прекратить. В случае развития анафилактического шока применяется стандартная терапия для купирования его симптомов. Необходимо предупреждать пациентов о ранних симптомах развития аллергических реакций. Они должны знать, что при развитии указанных симптомов им следует немедленно прекратить лечение данным препаратом и обратиться к своему лечащему врачу.

При кровотечениях тяжелой степени препарат следует применять в стационарах, специализирующихся на лечении гемофилии с ингибиторами к факторам свертывания крови VIII или IX, а, если это невозможно, в тесном сотрудничестве с врачом, специализирующимся на лечении гемофилии.

Если кровотечение у пациента не удаётся купировать, обязательна его госпитализация. Пациенты или лица, осуществляющие уход за ними, должны при первой же возможности сообщать лечащему врачу или в стационар о каждом случае применения препарата Коагил-VII® в домашних условиях.

У пациентов с дефицитом фактора свертывания крови VII следует контролировать протромбиновое время и активность фактора свертывания крови VII до и после введения препарата Коагил-VII®. Если активность фактора свертывания крови VIIa не достигает ожидаемого уровня или кровотечение продолжается, несмотря на применение препарата в рекомендуемых дозах, можно предположить образование ингибиторных антител. В этом случае следует провести анализ на наличие и определение титра ингибиторных антител, как возможной причины неэффективности проводимого лечения.

Сообщалось о случаях тромбоза при применении rFVIIa в ходе хирургических вмешательств у пациентов с дефицитом фактора свертывания крови VII, но данные о риске тромбоза у пациентов с дефицитом фактора свертывания крови VII на фоне лечения препаратом отсутствуют.

Перед использованием следует проверить внешний вид приготовленного раствора. При наличии взвешенных частиц и/или мутности раствор использовать нельзя.

Содержание натрия

Содержание натрия составляет менее 1 ммоль на одно введение препарата Коагил-VII® (см. раздел «Состав»).

Контроль применения препарата

Для улучшения контроля применения биологических лекарственных препаратов следует четко фиксировать название и номер серии примененного препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились.

Форма выпуска

Лиофилизат

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения по 1,2 мг, 2,4 мг или 4,8 мг действующего вещества в стеклянные флаконы I гидролитического класса,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.05.2023 № 9371
(Входящий МЗ №4241284)

укупоренные пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминиево-пластиковыми с контролем первого вскрытия.

Растворитель

– вода для инъекций производства АО «ГЕНЕРИУМ», Россия:

По 5 или 10 мл во флаконы из стекла I гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминиево-пластиковыми с контролем первого вскрытия.

или

– вода для инъекций производства ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия:

По 5 мл или 10 мл во флаконы из стекла I гидролитического класса, укупоренные колпачками комбинированными из алюминия и пластмассы с элементом эластомерным или укупоренные пробками из эластомерного материала и колпачками комбинированными из алюминия и пластмассы.

Лиофилизат для дозировок 1,2 мг и 2,4 мг комплектуется растворителем во флаконах по 5 мл, для дозировки 4,8 мг – по 10 мл.

По 1 флакону с лиофилизатом и растворителем в комплекте с расходными медицинскими материалами: 1 шприцем инъекционным, одноразовым, стерильным без иглы вместимостью 2 мл, 5 мл или 10 мл, 2 канюлями, 1 катетером для периферических вен, 2 салфетками спиртовыми вместе с инструкцией по применению – в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной или полиэтилентерефталатной.

1 контурная ячейковая упаковка – в пачке из картона.

Каждый компонент расходных медицинских материалов помещен в стерильную одноразовую упаковку из пленки поливинилхлоридной и бумаги ламинированной. Салфетки спиртовые упакованы в многослойный материал, состоящий из фольги алюминиевой и пленки полиэтиленовой.

Боковые клапаны пачки фиксируются самоклеящимися этикетками для контроля первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

Лиофилизата – 2 года, растворителя – 2 года 6 месяцев.

Не применять комплект после окончания срока годности, указанного на флаконе лиофилизата.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

АО «Эс Джи Биотех»

Российская Федерация, 601125, Владимирская обл., Петушинский район,
пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д. 18, офис 26, тел. + 7(495) 108-04-07.

Производитель

АО «ГЕНЕРИУМ»

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.05.2023 № 9371
(ВХОДЯЩИЙ МЗ №4241284)

Российская Федерация, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, тел. +7(49243) 72-5-20, 72-5-14.

Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества
АО «ГЕНЕРИУМ»
Российская Федерация, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273,
или
АО «Эс Джи Биотех»
Российская Федерация, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273.

Организация, принимающая претензии потребителей
АО «Эс Джи Биотех»
Российская Федерация, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д. 18, офис 26, тел. + 7(495) 108-04-07.

Руководитель Отдела фармаконадзора, Россия, СНГ — Марчук В.А.