ЛП-№(005301)-(РГ-RU) от 24.04.2024
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.04.2024 № 8099
(РЕГИСТРАЦИОННОЕ ДОСЬЕ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АриоСэвен, 1,2 мг (60 КЕД), лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эптаког альфа (активированный).

Каждый флакон содержит 1,2 мг (60 КЕД) эптакога альфа (активированного). Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведён в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Лиофилизат

Порошок белого цвета.

Растворитель

Прозрачная бесцветная жидкость.

Восстановленный раствор

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат АриоСэвен показан к применению для остановки кровотечений, а также предупреждения кровотечений при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур в следующих группах пациентов:

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.04.2024 № 8099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

тромбоцитам или при недоступности тромбоцитарной массы.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения гемофилии и/или патологии системы свёртывания крови.

Режим дозирования

Гемофилия А или В с ингибиторами или с ожидаемой иммунной реакцией на введение фактора свёртывания крови VIII или IX

Дозы

Показано как можно более раннее введение препарата АриоСэвен после начала кровотечения. Рекомендуемая начальная доза, вводимая внутривенно струйно, составляет 90 мкг на кг массы тела пациента. После первой инъекции введение препарата АриоСэвен можно повторять. Длительность лечения и интервал между введениями препарата определяются тяжестью кровотечения или характером инвазивной процедуры/хирургического вмешательства.

Дозирование при лечении детей

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 лёгкой и средней степени тяжести (включая амбулаторное лечение)

При кровотечении лёгкой и средней степени тяжести (суставные, мышечные и из слизистой ткани) наиболее эффективно раннее введение препарата. Рекомендуются следующие режимы дозирования:

- От двух до трёх инъекций в дозе 90 мкг на кг массы тела через три часа. Для поддержания эффекта может быть назначена одна дополнительная доза препарата АриоСэвен из расчёта 90 мкг на кг массы тела.
- Однократная инъекция из расчёта 270 мкг на кг массы тела.

Продолжительность амбулаторного лечения не должна превышать 24 часов. Клинический опыт применения препарата в дозе 270 мкг на кг массы тела у пожилых пациентов отсутствует.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.04.2024 № 8099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Кровотечения тяжёлой степени

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 90 мкг на кг массы тела и может вводиться на этапе транспортировки в стационар, где обычно лечится данный пациент. Схема дальнейшей терапии зависит от типа и тяжести кровотечения. В начале лечения препарат вводится каждые два часа до наступления клинического улучшения. При наличии показаний к продолжению 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. Продолжительность лечения тяжёлого кровотечения может составлять 2−3 недели или более при наличии клинических показаний.

Профилактика кровотечений

Пациентам с ингибиторной гемофилией А или В и частыми кровотечениями (4 или более эпизодов в месяц) для уменьшения частоты кровотечений препарат АриоСэвен может назначаться в дозе 90 мкг на кг массы тела один раз в день. Длительность лечения − до трёх месяцев.

Инвазивные вмешательства/хирургические операции

Непосредственно перед вмешательством вводится начальная доза 90 мкг на кг массы тела пациента. Вторая доза вводится через 2 часа, а затем препарат вводится с 2−3-часовыми интервалами на протяжении первых 24−48 часов в зависимости от проводимого вмешательства и клинического состояния пациента. При больших операциях лечение продолжается 6−7 суток с 2−4-часовыми интервалами между введением препарата в рекомендуемой выше дозе. При проведении лечения на протяжении следующих 2 недель интервалы между введениями препарата могут быть увеличены до 6–8 часов. Общая продолжительность применения препарата после больших операций может составлять
2−3 недели вплоть до заживления операционной раны.

Приобретённая гемофилия

Доза и интервал между дозами (включая амбулаторное лечение)

Показано как можно более раннее введение препарата АриоСэвен после начала кровотечения. Рекомендуемая начальная доза, вводимая внутривенно струйно, составляет 90 мкг на кг массы тела пациента. После первой инъекции введение препарата АриоСэвен 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.04.2024 № 8099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Дефицит фактора свёртывания крови VII

Дозы, диапазон доз и интервал между введениями

Рекомендуемая доза для остановки кровотечений и профилактики кровотечений при проведении хирургических вмешательств или инвазивных процедур составляет 15−30 мкг на кг массы тела. Препарат вводится каждые 4−6 часов до достижения гемостаза. Доза и частота введения подбираются в индивидуальном порядке.

Тромбастения Гланцмана

Доза, диапазон доз и интервал между введениями

Рекомендуемая доза для контроля кровотечений и профилактики кровотечений при проведении хирургических вмешательств или инвазивных процедур составляет 90 мкг (80−120 мкг) на кг массы тела. Препарат вводится каждые 2 часа (1,5−2,5 часа). Для обеспечения стойкого гемостаза требуется не менее трёх доз. Рекомендуется внутривенный болюсный способ введения, поскольку при капельном введении эффективность препарата может снижаться. У пациентов с тромбастенией Гланцмана без рефрактерности препаратом выбора является тромбоцитарная масса.

Мониторинг в процессе лечения − лабораторные исследования

Терапия препаратом АриоСэвен не требует лабораторного контроля. Дозы препарата определяются в зависимости от тяжести кровотечения и клинического эффекта.

Было показано, что после введения рекомбинантного активированного фактора свёртывания крови VII (rFVIIa) протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) снижаются, однако, корреляции между ПВ и АЧТВ и клинической эффективностью rFVIIa выявлено не было.

Дети

Гемофилия А или В с ингибиторами или с ожидаемой иммунной реакцией на введение фактора свёртывания крови VIII или IX

Имеющийся в настоящее время клинический опыт не позволяет предложить дифференцированный режим дозирования для детей и взрослых, хотя известно, что клиренс у детей младшего возраста выше. Поэтому в педиатрической практике может возникнуть необходимость применения более высоких доз препарата АриоСэвен для достижения концентрации препарата в плазме, аналогичной концентрации в плазме взрослых пациентов (см. раздел 5.2.).

Способ применения

Внутривенно.

Каждый флакон содержит 1,2 мг эптакога альфа (активированного), который должен быть растворён в 2,0 мл воды для инъекций. Приготовленный раствор содержит 0,6 мг/мл эптакога

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.04.2024 № 8099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

альфа (активированного).

Приготовить раствор, как описано в руководстве по применению препарата (см. в разделе 6.6.), вводить внутривенно медленно в течение 2−5 минут.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному компоненту или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Гиперчувствительность к белкам животного происхождения (мышей, хомячков или коров) в анамнезе.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

К таким состояниям относятся тяжёлый атеросклероз, размозжённые раны, септицемия или ДВС-синдром. Пациентам, имеющим повышенный риск развития тромботических осложнений или ДВС-синдром, пациентам, в анамнезе которых имеются ишемическая болезнь сердца и заболевания печени, а также пациентам в послеоперационном периоде и новорождённым детям препарат АриоСэвен следует назначать с осторожностью. В каждом случае потенциальная польза от применения препарата АриоСэвен 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.

Поскольку рекомбинантный фактор свёртывания крови VIIa - препарат АриоСэвен-может содержать следовые количества мышиного иммуноглобулина G (IgG), коровьего IgG и прочие остаточные белки культуры (сывороточные белки хомячков и коров), у пациентов, получающих данный препарат, существует очень малая вероятность развития повышенной чувствительности к этим белкам. В этих случаях следует рассмотреть внутривенное применение антигистаминных препаратов в соответствии с принятыми алгоритмами лечения таких 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.04.2024 № 8099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

обратиться к своему лечащему врачу.

При тяжёлых кровотечениях препарат следует применять в стационарах, специализирующихся на лечении гемофилии с ингибиторами к факторам свёртывания 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 АриоСэвен в домашних условиях.

У пациентов с дефицитом фактора свёртывания крови VII следует контролировать протромбиновое время и активность фактора свёртывания крови VII до и после введения препарата АриоСэвен. Если активность фактора свёртывания крови VIIa не достигает ожидаемого значения, или кровотечение продолжается, несмотря на применение препарата в рекомендуемых дозах, можно предположить образование антител. В этом случае следует провести анализ на наличие антител. Сообщалось о случаях тромбоза при применении эптакога альфа в ходе хирургических вмешательств у пациентов с дефицитом фактора свёртывания крови VII, но данные о риске тромбоза у пациентов с дефицитом фактора свёртывания крови VII на фоне лечения препаратом АриоСэвен отсутствуют.

Эффективность и безопасность применения препарата АриоСэвен для профилактики кровотечений

Эффективность и безопасность профилактического применения эптакога альфа подтверждены в двойном слепом неконтролируемом исследовании (исследование F7HAEM-1505) в одной группе пациентов. В исследование были включены пациенты с частыми эпизодами кровотечений в анамнезе (> 4 кровотечений в месяц). В течение первых трёх месяцев стандартного лечения пациенты наблюдались для установления частоты кровотечений. В течение следующих трёх месяцев им ежедневно вводили эптаког альфа. Введение дозы 90 мкг на кг массы тела один раз в день привело к снижению частоты кровотечений на 45%. Средняя частота кровотечений снизилась с 5,4 в месяц в течение начального периода наблюдения до 2,8 в месяц в течение периода профилактического лечения ($p < 0,001$). В течение последующих трёх месяцев наблюдения без лечения средняя частота кровотечений (3,9 в месяц) была на 27% ниже ($p < 0,01$), чем в начальный период. Безопасность и эффективность профилактического применения на протяжении периодов, длительность которых превышает три месяца, не установлены.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну дозу, то есть, по сути, не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.04.2024 № 8099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные о риске возможного взаимодействия между препаратом АриоСэвен и концентратами факторов свёртывания крови отсутствуют. Не следует одновременно вводить концентраты протромбинового комплекса (активированные или неактивированные) и препарат АриоСэвен.

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. Опыт комбинированного применения антифибринолитиков и препарата АриоСэвен ограничен. На основании результатов доклинического исследования комбинированная терапия препаратами факторов свёртывания крови rFVIIa и rFXIII не рекомендуется. Клинические данные о взаимодействии факторов свёртывания крови rFVIIa и rFXIII отсутствуют.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В качестве меры предосторожности следует избегать применения препарата АриоСэвен во время беременности. Имеющиеся ограниченные данные по применению во время беременности в рамках одобренных показаний подтверждают отсутствие влияния rFVIIa на течение беременности и здоровье плода/новорождённого. Других эпидемиологических данных на настоящий момент нет. Опыты на животных не выявили прямого или непрямого вреда в отношении течения беременности, развития плода/новорождённого и родов.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли rFVIIa с грудным молоком женщин. Выделение rFVIIa с молоком на животных не изучалось. Решение о продолжении/прекращении грудного вскармливания или о продолжении/прекращении лечения препаратом АриоСэвен следует принимать исходя из пользы грудного вскармливания для ребёнка и пользы терапии препаратом АриоСэвен для женщины.

Фертильность

Данные доклинических исследований, а также данные постмаркетингового применения показывают, что rFVIIa не оказывает неблагоприятного воздействия на фертильность мужчин и женщин.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.04.2024 № 8099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

не проводились.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Перечень нежелательных реакций, как серьёзных, так и несерьёзных, представлен в таблице. Все представленные ниже нежелательные реакции распределены по группам в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота рассчитывается на основании эпизодов во время терапии.

Частота развития нежелательных реакций определена как: нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Редко: диссеминированное внутрисосудистое свертывание и сопутствующее изменение лабораторных показателей (повышение содержания D-димера и снижение уровня активности антитромбина III (см. раздел 4.4.)), коагулопатия.
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко: повышенная чувствительность (см. раздел 4.3.). Неизвестно: анафилактические реакции.
Нарушения со стороны нервной системы	Редко: головная боль.
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто: случаи 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, тромбофлебит поверхностных вен и ишемия кишечника). Редко: случаи 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), стенокардия. Неизвестно: внутрисердечный тромб.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.04.2024 № 8099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Желудочно-кишечные нарушения	Редко: тошнота.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто: появление кожной сыпи (в том числе аллергический дерматит и эритематозная сыпь), кожный зуд и уртикарная сыпь. Неизвестно: покраснение кожных покровов, ангионевротический отек.
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто: снижение терапевтического действия*, лихорадка. Редко: реакции в месте введения, включая боль в месте введения.
Лабораторные и инструментальные данные	Редко: увеличение содержания продуктов деградации фибрина, повышение активности аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и концентрации протромбина.

Внутри каждой группы по частоте развития нежелательные реакции приведены по убыванию их серьёзности. Частота нежелательных реакций, наблюдавшихся только в процессе постмаркетингового применения (а не в ходе клинических исследований), приведена как «неизвестно».

*Описаны случаи недостаточной эффективности (снижение терапевтического действия).

Необходимо, чтобы режим дозирования препарата Эптаког альфа соответствовал рекомендуемым схемам терапии, описанным в разделе 4.2. Тромбоэмболия может приводить к остановке сердца.

Описание отдельных нежелательных реакций

Пациенты с приобретённой гемофилией

Клинические исследования с участием 61 пациента (суммарно 100 эпизодов применения препарата) показали, что некоторые нежелательные реакции встречаются чаще (1% от количества эпизодов): случаи артериальной тромбоэмболии (окклюзия мозговых артерий, цереброваскулярная патология), случаи венозной тромбоэмболии (лёгочная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен), стенокардия, тошнота, лихорадка, эритематозная сыпь и увеличение содержания продуктов деградации фибрина при лабораторных исследованиях.

Образование ингибиторных антител

В постмаркетинговом применении и в клинических исследованиях не было получено подтверждённых данных об образовании ингибиторных антител к эптакогу альфа или фактору свёртывания крови VII у пациентов с гемофилией А или В. В постмаркетинговой наблюдательной программе сообщалось о случаях образования ингибиторных антител к эптакогу альфа у пациентов с врождённым дефицитом фактора свёртывания крови VII.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.04.2024 № 8099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

В ходе клинических исследований у пациентов с дефицитом фактора свёртывания крови VII, образование антител к эптакогу альфа или фактору свёртывания крови VII было единственной наблюдавшейся нежелательной реакцией (частота развития: часто (от ≥ 1/100 до < 1/10)). В некоторых случаях был выявлен ингибирующий эффект антител *in vitro*. Образованию антител, возможно, способствовали присутствовавшие у этих пациентов факторы риска, такие как предыдущая терапия человеческой плазмой и/или плазменным фактором свёртывания крови VII, тяжёлая мутация гена фактора свёртывания крови VII или передозировка эптакогом альфа.

У пациентов с дефицитом фактора свёртывания крови VII, получающих терапию препаратом АриоСэвен, следует контролировать развитие антител к фактору свёртывания крови VII (см. раздел 4.4.).

Тромбоэмболические осложнения

При применении эптакога альфа у пациентов, чьи заболевания не входят в одобренные показания, случаи развития артериальной тромбоэмболии отмечались часто (от ≥ 1/100 до <1/10). Более высокий риск развития случаев артериальной тромбоэмболии (см. «Нарушения со стороны сосудов» в вышеприведенной таблице) был выявлен в мета-анализе данных (5,6 % в группе пациентов, получавших терапию испытуемым препаратом, по сравнению с 3,0 % в группе пациентов, получавших плацебо), 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 АриоСэвен за пределами одобренных показаний не рекомендуется, так как безопасность и эффективность такого применения не установлены.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.04.2024 № 8099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

В ходе клинических исследований дозолимитирующая токсичность эптакога альфа не изучалась. Сообщалось о нескольких случаях передозировки у пациентов с гемофилией. Единственным осложнением, связанным с передозировкой, было незначительное преходящее повышение артериального давления у 16−летнего пациента, получившего 24 мг rFVIIa вместо 5,5 мг.

Не сообщалось о случаях передозировки у пациентов с приобретённой гемофилией или тромбастенией Гланцмана.

У пациентов с дефицитом фактора свёртывания крови VII, для которых рекомендованная доза rFVIIa составляет 15−30 мкг/кг, один случай передозировки был связан с тромботическим осложнением (тромбоз сосудов затылочной области мозга) у пожилого пациента (старше 80 лет) мужского пола, получившего препарат в дозе, превышавшей рекомендуемую дозу в 10−20 раз. Также сообщалось о связанном с передозировкой развитии антител к эптакогу альфа и FVII у одного пациента с дефицитом фактора свёртывания крови VII.

Не следует превышать рекомендованные дозы, так как отсутствует информация о связанном с этим дополнительным риском.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Гемостатические препараты; Витамин К и другие гемостатики; Факторы свертывания крови.

Код АТХ: B02BD08

Препарат АриоСэвен является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Механизм действия

Препарат АриоСэвен содержит активированный рекомбинантный фактор свёртывания крови VII. Механизм действия препарата заключается в связывании фактора свёртывания крови VIIa с высвободившимся тканевым фактором. Образовавшийся комплекс активирует фактор свёртывания крови IX с образованием активного фактора свёртывания крови IXa и фактор свёртывания крови X с образованием активного фактора свёртывания крови Xa, что приводит к первичному превращению небольшого количества протромбина в тромбин. Тромбин активирует тромбоциты и факторы свёртывания крови V и VIII в зоне повреждения и путём превращения фибриногена в фибрин обеспечивает образование гемостатической пробки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.04.2024 № 8099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 008)

В фармакологических дозах эптаког альфа напрямую, независимо от тканевого фактора, активирует фактор свёртывания крови X на поверхности активированных тромбоцитов, локализованных в зоне повреждения. Это приводит к образованию из протромбина тромбина в большом количестве независимо от тканевого фактора.

Фармакодинамические эффекты

Фармакодинамический эффект фактора свёртывания крови VIIa заключается в усиленном местном образовании фактора свёртывания крови Xa, тромбина и фибрина.

Теоретически нельзя полностью исключить риск системной активации свёртывания крови у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию ДВС-синдрома. В наблюдательной программе, включавшей пациентов с врождённым дефицитом фактора свёртывания крови VII, случаи тромбоэмболии были отмечены у 3 из 91 пациентов, перенесших хирургические вмешательства.

5.2 Фармакокинетические свойства

Линейность

Здоровые добровольцы

Используя коагуляционный метод определения активности фактора свёртывания крови VII, изучали фармакокинетику эптакога альфа у 35 здоровых добровольцев в дозо-эскалационном исследовании. Добровольцев распределили по группам и вводили эптаког альфа в дозах 40, 80 и 160 мкг на кг массы тела и/или плацебо (по три дозы каждому).

Фармакокинетические профили свидетельствуют о прямой пропорциональной зависимости от дозы.

Ингибиторная гемофилия A и B

Используя метод количественного определения фактора свёртывания крови VIIa, изучали фармакокинетические свойства эптакога альфа у 5 взрослых пациентов в условиях отсутствия кровотечения. В этом исследовании была установлена пропорциональность доз при введении препарата в количестве 90 и 180 мкг/кг массы тела, что согласуется с результатами предыдущего исследования более низких доз препарата (17,5–70 мкг/кг rFVIIa).

Тромбастения Гланцмана

Фармакокинетика эптакога альфа у пациентов с тромбастенией Гланцмана не изучалась, но предполагается, что она подобна фармакокинетике у пациентов с гемофилией A и B.

Распределение

Здоровые добровольцы

Средний равновесный объём распределения изменялся в диапазоне от 130 до 165 мл/кг, средние значения клиренса составляли от 33,3 до 37,2 мл/час х кг.

Ингибиторная гемофилия A и B

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.04.2024 № 8099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Средний равновесный объём распределения 159 мл/кг у взрослых пациентов.

Дефицит фактора свёртывания крови VII

Фармакокинетика эптакога альфа при однократном введении в дозе 15 и 30 мкг на кг массы тела не имела существенных различий по дозо-независимым параметрам: общему клиренсу (70,8–79,1 мл/час х кг), равновесному объёму распределения (280–290 мл/кг), среднему времени нахождения в плазме (3,75–3,80 часа).

Тромбастения Гланцмана

Фармакокинетика эптакога альфа у пациентов с тромбастенией Гланцмана не изучалась, но предполагается, что она подобна фармакокинетике у пациентов с гемофилией А и В.

Элиминация

Здоровые добровольцы

Средний период полувыведения составлял от 3,9 до 6,0 часов.

Ингибиторная гемофилия А и В

Средние значения для общего клиренса из организма у взрослых пациентов 53 мл/час х кг, период полувыведения составляет в среднем 2,3 часа.

Дефицит фактора свёртывания крови VII

Период полувыведения (2,82–3,11 часа). Средний показатель восстановления плазмы *in vivo* составил приблизительно 20%.

Тромбастения Гланцмана

Фармакокинетика эптакога альфа у пациентов с тромбастенией Гланцмана не изучалась, но предполагается, что она подобна фармакокинетике у пациентов с гемофилией А и В.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Используя коагуляционный метод определения активности фактора свёртывания крови VII, изучали фармакокинетику эптакога альфа у здоровых добровольцев белой и монголоидной расы в дозо-эскалационном исследовании. Фармакокинетика во всех группах была схожей вне зависимости от пола и этнической принадлежности.

Выявлено, что величина клиренса связана с возрастом, следовательно, у молодых пациентов клиренс препарата выше более чем на 50%.

Дети

Ингибиторная гемофилия А и В

Линейность

Используя метод количественного определения фактора свёртывания крови VIIa, изучали фармакокинетические свойства эптакога альфа у 12 пациентов детского возраста (в возрасте от 2 до 12 лет) в условиях отсутствия кровотечения. В этом исследовании была установлена пропорциональность доз при введении препарата в количестве 90 и 180 мкг/кг массы тела,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.04.2024 № 8099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

что согласуется с результатами предыдущего исследования более низких доз препарата (17,5–70 мкг/кг rFVIIa).

Распределение

Средний равновесный объём распределения 196 мл/кг у детей.

Элиминация

Средние значения для общего клиренса из организма детей 78 мл/час х кг, период полувыведения составлял в среднем 2,3 часа.

5.3. Данные доклинической безопасности

Все данные, полученные при проведении программы доклинических исследований безопасности, связаны с фармакологическим действием rFVIIa.

При комбинированной терапии факторами свёртывания крови rFXIII и FVIIa на экспериментальной сердечно-сосудистой модели у макака-крабоеда возможное синергическое действие привело к избыточному фармакологическому эффекту (тромбоз и смерть) при применении более низких доз препаратов, чем при терапии каждым препаратом по отдельности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат

Натрия хлорид

Кальция хлорид дигидрат

Глицилглицин

Полисорбат 80

Маннитол

Растворитель

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Препарат АриоСэвен нельзя смешивать с инфузионными растворами или назначать в капельнице.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Приготовленный раствор

Приготовленный раствор сохраняет физические и химические свойства в течение 6 часов при температуре 25°C и 24 часа при температуре от 2 °C до 8 °C.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.04.2024 № 8099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

Условия хранения после приготовления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

С микробиологической точки зрения препарат следует использовать сразу же после приготовления. В том случае, если препарат не был введён сразу, ответственность за продолжительность и условия хранения (не более 24 часов при температуре от 2°С до 8°С) несёт пользователь, за исключением случаев приготовления раствора в контролируемых асептических условиях, подтверждённых в установленном порядке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1,2 мг (60 КЕД) лифилизата во флакон из бесцветного стекла гидролитического класса I, укупоренный бромбутиловой пробкой, обкатанный алюминиевым колпачком типа flip-off.

По 2,2 мл растворителя во флакон из бесцветного стекла гидролитического класса I, укупоренный бромбутиловой пробкой, обкатанный алюминиевым колпачком типа flip-off.

1 флакон с лиофилизатом и 1 флакон с растворителем вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

На картонную пачку наклеивают этикетку контрольного вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Руководство по применению препарата АриоСэвен

Подготовка флакона

- Достаньте необходимое Вам количество упаковок АриоСэвен из холодильника.
- Проверьте срок годности. Проверьте название и дозировку на упаковке, чтобы убедиться, что она содержит нужный Вам препарат.
- Вымойте руки и вытрите их чистым полотенцем или высушите на воздухе.
- Нагрейте флакон с лиофилизатом и флакон с растворителем до комнатной температуры. Для этого подержите их в руках, пока они не станут такими же тёплыми, как руки. Не используйте никакой другой способ для нагревания флакона.
- Снимите алюминиевый колпачок с флакона. Если колпачок надет неплотно, или его нет, не используйте этот флакон.
- Обработайте резиновую пробку стерильным спиртовым тампоном и дайте ей высохнуть несколько секунд перед использованием, чтобы обеспечить, по возможности, отсутствие на ней бактерий.
- Не касайтесь пальцами резиновой пробки, чтобы микробы с Ваших рук не попали на неё.
- Используйте отдельный одноразовый шприц подходящего объёма (не входит в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.04.2024 № 8099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

комплект) или другое подходящее устройство.

- Выньте иглу из упаковки одноразового шприца, не снимая защитный колпачок с иглы. Плотно наденьте иглу на шприц.
- Оттягивая поршень шприца назад, наберите в шприц воздух в объёме, равном объёму растворителя (мл равны сс на шприце).

Приготовление раствора

- Снимите защитный колпачок с иглы и проткните резиновую пробку на флаконе с растворителем. Будьте осторожны: не дотрагивайтесь до острия иглы.
- Нажимая на поршень, вводите воздух во флакон до тех пор, пока не почувствуете стойкое сопротивление.
- Переверните шприц с флаконом вверх дном.
- Убедитесь, что кончик иглы погружен в растворитель.
- Потяните за поршень и наберите растворитель из флакона в шприц.
- Удалите пустой флакон.
- Из шприца удалите лишний объем растворителя так, чтобы в шприце осталось только 2 мл жидкости.
- Проткните резиновую пробку на флаконе с лиофилизатом, убедитесь, что игла вошла в центр резиновой пробки.
- Держите шприц в слегка наклонённом состоянии в направлении вниз. Введите растворитель во флакон, медленно надавливая на поршень шприца. Струя растворителя не должна попадать непосредственно на лиофилизат, так как это может вызвать вспенивание. Медленно вращайте флакон до полного растворения лиофилизата. Не трясите флакон, поскольку при этом может образоваться пена. Убедитесь, что лиофилизат полностью растворился. Приготовленный раствор должен быть прозрачным бесцветным или слегка желтоватым. Не используйте раствор, если он не соответствует данному описанию.
- Не отсоединяйте иглу от флакона с приготовленным раствором. Несмотря на то, что приготовленный раствор препарата АриоСэвен сохраняет стабильность в течение 24 часов, рекомендуется вводить его сразу после приготовления во избежание попадания инфекции. Если раствор не был введён немедленно после приготовления, его следует хранить с присоединённым шприцем в холодильнике при температуре от 2 °C до 8 °C не более 24 часов. Не храните раствор, не посоветовавшись с врачом.
- **Не храните приготовленный раствор в пластиковых шприцах!**

Введение

- Убедитесь в том, что поршень полностью вошёл в шприц перед тем, как вытягивать

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.04.2024 № 8099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

его (поршень может быть вытолкнут под давлением в шприце). Убедитесь, что кончик иглы погружён в раствор.

- Держа шприц с флаконом в перевернутом состоянии (вверх дном), наберите весь приготовленный раствор в шприц.
- Выньте иглу, наденьте на неё защитный колпачок и открутите иглу от шприца.

Препарат АриоСэвен готов для введения.

- Введите препарат в соответствии с указаниями врача или медсестры.
- Вводите медленно в течение 2−5 минут.

Введение препарата через устройства центрального венозного доступа (УЦВД), такие как центральный венозный катетер или подкожный порт:

- Используйте асептическую технику введения. Следуйте инструкциям врача или медсестры по правильному пользованию УЦВД или коннектором.
- Для введения в УЦВД может потребоваться стерильный 3 мл пластиковый шприц для извлечения приготовленного раствора.
- Если перед введением препарата АриоСэвен или после него необходимо промыть систему, используйте для этого раствор хлорида натрия 9 мг/мл для инъекций.

Утилизация

- После инъекции утилизируйте весь неиспользованный раствор препарата АриоСэвен, шприц с системой для внутривенного введения, флакон с адаптером и всё, что Вы использовали для приготовления и введения раствора, соблюдая технику безопасности в соответствии с полученными от врача или медсестры инструкциями.
- Не выбрасывайте эти материалы вместе с обычными бытовыми отходами.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Держатель регистрационного удостоверения

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (499) 400 16 99; 8 (496) 218 19 19

Электронная почта: office1@rusbiopharm.ru

Производитель

Ариоген Фармед, Акционерное Общество Закрытого типа

Адрес производственной площадки

Иран, провинция Алборз, г. Кередж, Гармдарех, 24 км дороги Махсус, пересечение ул. Таджбахш №140

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.04.2024 № 8099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

В случае вторичной упаковки на ООО «ПСК Фарма»

Упаковщик: ООО «ПСК Фарма»

Адрес места производства: Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 2.

Выпускающий контроль качества: Ариоген Фармед, Акционерное Общество Закрытого типа

Адрес производственной площадки: Иран, провинция Алборз, г. Кередж, Гармдарех, 24 км дороги Махсус, пересечение ул. Таджбахш №140.

В случае вторичной упаковки на ООО «ПСК Фарма»

Выпускающий контроль качества: ООО «ПСК Фарма»

Адрес места производства: Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (800) 234 16 99

Электронная почта: pv@rusbiopharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/