

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
Коагил-VII®

Регистрационный номер: ЛСР – 010225/09

Торговое название: Коагил-VII®

Международное непатентованное название: эптаког альфа [активированный].

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Состав: 1 флакон с лиофилизатом содержит:

действующее вещество:

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 – прозрачная или слабо опалесцирующая бесцветная жидкость.

Растворитель – вода для инъекций – прозрачная бесцветная 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 тканевым фактором. Образовавшийся комплекс стимулирует 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 [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 больных, страдающих заболеваниями, предрасполагающими к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома).

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства препарата Коагил-VII® изучены с использованием коагулометрического метода у 9 пациентов старше 18 лет без кровотечений. Препарат вводили в дозе 90 мкг/кг пациентам с наследственной гемофилией А с титром ингибитора к фактору свертывания крови VIII > 5БЕ.

Анализ коагуляционной активности проводился до и в течение 48 часов после введения препарата Коагил-VII®. В ходе исследования фармакокинетики были определены следующие параметры (средние значения): площадь под фармакокинетической кривой AUC_{0-48ч} – 105,44 Е*ч/мл, максимальная концентрация C_{max} – 36,93 Е/мл, среднее резидентное время MRT – 5,27 ч, константа скорости элиминации Ke₁ – 0,08 1/ч, клиренс CL – 4,03 л/ч и объем распределения в стационарном состоянии V_{ss} – 20,84 л, а средний период полувыведения составил 9,95 ч.

Показания к применению

Для остановки кровотечений и профилактики их развития, а также при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур у пациентов с:

- гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VIII или IX > 5БЕ;
- врожденным дефицитом фактора свертывания крови VII;
- тромбастенией Гланцмана при наличии антител к гликопротеинам IIb-IIIa и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы.

Применяется с осторожностью

При размозженных ранах, распространенном атеросклерозе, тромботических осложнениях, сепсисе, недавно перенесенных хирургических операциях в связи с потенциальным риском развития тромботических осложнений или ДВС синдрома.

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ препарата. Аллергические реакции на белки животного происхождения (мыши, хомячки, крупный рогатый скот) в анамнезе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли Коагил-VII® 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 для женщины.

Способ применения и дозы

Гемофилия (наследственная или приобретенная) с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VIII или IX > 5БЕ.

При развитии кровотечения необходимо как можно раньше ввести Коагил-VII®. Дозу подбирают индивидуально. Препарат вводится внутривенно струйно медленно (в течение 2-5 минут). Обычно начальная доза составляет 90 мкг/кг. После первой инъекции введение препарата можно повторять каждые 2-3 часа до достижения гемостаза. При наличии показаний для продолжения лечения интервалы между введениями препарата могут быть последовательно увеличены

до 4, 6, 8 или 12 часов на весь период лечения. Длительность лечения и интервал между введениями препарата определяются тяжестью кровотечения, а также характером инвазивных вмешательств или хирургической операции.

Кровотечения легкой и средней степени тяжести (включая амбулаторное лечение)

Рекомендуемая начальная доза составляет 90 мкг/кг. Для обеспечения гемостаза вводят 1-3 дозы препарата с 3-часовыми интервалами до остановки кровотечения. Для поддержания эффекта вводят еще одну дозу. Возможен режим однократного введения дозы из расчета 270 мкг/кг массы тела. Продолжительность амбулаторного лечения не должна превышать 24 часов. Раннее введение препарата позволяет эффективно контролировать внутренние кровотечения легкой и средней тяжести (в суставы, мышцы, кожу и слизистые оболочки).

Кровотечения тяжелой степени

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 90 мкг/кг и может вводиться на этапе транспортировки в клинику. 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 зависимости от показаний, продолжительность лечения может составлять 2-3 недели и более.

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. 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 препарата может составлять 2-3 недели.

Врожденный дефицит фактора свертывания крови VII.

Рекомендуемые дозы для остановки кровотечений и профилактики их развития, а также при хирургических операциях или инвазивных вмешательствах составляют 15-30 мкг/кг массы тела. Препарат вводится каждые 4-6 часов до достижения гемостаза.

Тромбастения Гланцмана при наличии антител к гликопротеинам IIb-IIIa и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы

Доза для контроля кровотечений и профилактики кровотечений, а также при проведении хирургических операций или инвазивных вмешательств составляет 80 – 120 (в среднем 90) мкг/кг массы тела. Препарат вводится каждые 2 часа. Для обеспечения стойкого гемостаза требуется не менее трех доз. Основным методом лечения больных тромбастенией Гланцмана без рефрактерности является применение тромбоцитарной массы.

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.*

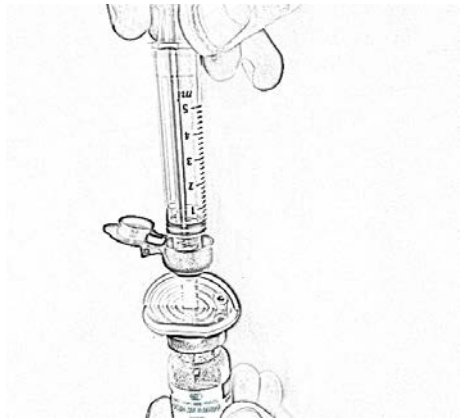


Рисунок 2

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.

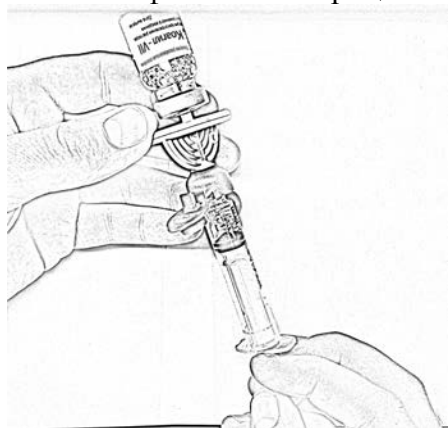


Рисунок 4

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.*

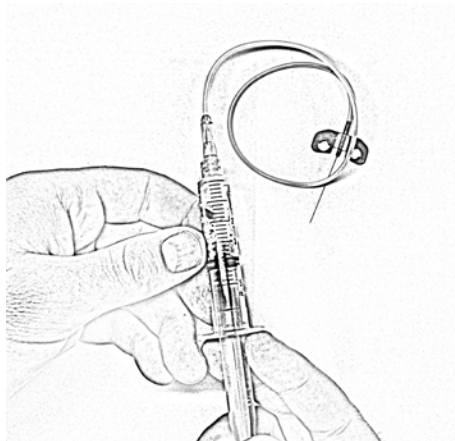


Рисунок 5

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.

Компоненты комплекта расходных медицинских материалов для приготовления раствора для внутривенного введения изображены на рисунке 6.



Рисунок 6

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 больному 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.

Побочное действие

Перечень серьезных и несерьезных побочных реакций при лечении rFVIIa представлен в таблице ниже. Все побочные реакции, основанные на данных, полученных в ходе клинических исследований, распределены по группам, согласно частоте развития и системам органов. Внутри каждой группы побочные реакции по частоте развития приведены по убыванию их серьезности. Частота развития побочных реакций по встречаемости определена как: «нечасто» (от > 1/1000 до < 1/100), «редко» (от > 1/10000 до < 1/1000). Частота побочных реакций, наблюдавшихся только в процессе постмаркетинговых исследований, приведена как «неизвестно».

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Редко: Диссеминированное внутрисосудистое свертывание и сопутствующее изменение лабораторных показателей (повышение Д-димера и снижение уровня активности антитромбина III)/ Коагулопатия.
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко: Повышенная чувствительность. Неизвестно: Анафилактические реакции.
Нарушения со стороны нервной системы	Редко: Головная боль.

Нарушения со стороны сосудов	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. 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). Неизвестно: Внутрисердечный тромб.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Редко: Тошнота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто: Появление кожной сыпи (в том числе, аллергический дерматит и эритематозная сыпь). Неизвестно: Покраснение кожных покровов. Ангионевротический отек.
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Нечасто: Снижение терапевтического действия. Лихорадка. Редко: Реакции в месте введения, включая боль в месте введения.
Исследования	Редко: Увеличение содержания продуктов деградации фибрина. Повышение активности аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и концентрации протромбина

Передозировка

В ходе клинических исследований дозолимитирующая токсичность препарата Коагил-VII® не изучалась. Необходимо соблюдение рекомендованного режима дозирования для исключения дополнительного риска применения препарата, т.к. при превышении рекомендуемой дозы в 10-20 раз повышается риск развития артериального и/или венозного тромбоза. В связи с этим необходим тщательный динамический контроль клинического состояния и показателей коагулограммы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не следует одновременно вводить концентраты протромбинового комплекса (активированные или неактивированные) и Коагил-VII®. Антифибринолитики снижают интраоперационную кровопотерю у больных гемофилией, особенно при ортопедических операциях и операциях на тканях с высокой фибринолитической активностью, например, в полости рта. Однако возможность комбинированного применения антифибринолитиков и препарата Коагил-VII® не изучалась. Не вводить 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 раз-

вития 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, 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.

Поскольку рекомбинантный фактор свертывания крови VIIa - препарат Коагил-VII® - может содержать следовые количества мышинового IgG, коровьего IgG и остаточные белки культуры штамма продуцента (сывороточные белки хомячков и коров), вероятность развития реакций гиперчувствительности к этим белкам у пациентов, получающих данный препарат, очень мала. 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 обратиться к своему лечащему врачу.

При тяжелых кровотечениях 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 больного 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 больных 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.

В клинических исследованиях по изучению иммуногенности препарата Коагил-VII® на 20 пациентах антилекарственные антитела в низком титре были выявлены у 2 из них. Однако влияния обнаруженных титров антител к действующему веществу препарата на его эффективность выявлено не было. 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.

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 больных с дефицитом фактора свертывания крови VII на фоне лечения препаратом отсутствуют.

Пациентам с редкими наследственными проблемами, связанными с непереносимостью фруктозы и недостаточностью всасывания глюкозы, галактозы и сахарозы-изомальтозы, не следует принимать этот лекарственный препарат.

Пациенты, у которых существует риск развития венозного тромбоза, обусловленный сопутствующими заболеваниями, наличием тромбоза в анамнезе, иммобилизацией в послеоперационном периоде или катетеризацией вены, нуждаются в тщательном наблюдении.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения по 1,2 мг, 2,4 мг или 4,8 мг действующего вещества в стеклянных флаконах, укупоренных пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминий-пластиковыми с контролем первого вскрытия.

По 5 или 10 мл растворителя (воды для инъекций) в стеклянных флаконах, укупоренных колпачками комбинированными с элементами эластомерными.

По 1 флакону с лиофилизатом и растворителем в комплекте с расходными медицинскими материалами: 1 шприцем без иглы вместимостью 2 мл, 5 мл или 10 мл, 2 канюлями, 1 катетером для периферических вен, 2 салфетками спиртовыми и 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 – в стерильной одноразовой упаковке из пленки поливинилхлоридной и бумаги ламинированной. Салфетка спиртовая упакована в многослойный материал, состоящий из фольги алюминиевой и пленки полиэтиленовой.

Боковые клапаны пачки зафиксированы 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

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

АО «Эс Джи Биотех»

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

Производитель

АО «ГЕНЕРИУМ»

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

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.

Претензии потребителей, рекламации по качеству препарата и сообщения о развитии нежелательных реакций принимаются АО «Эс Джи Биотех» по адресу:
Российская Федерация, 601125, Владимирская обл., Петушинский район,
пос. Вольгинский, ул. Владимирская, дом 18, офис 26, тел. + 7(495) 108-04-07.