

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Афстила, 250 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.
Афстила, 500 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.
Афстила, 1000 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.
Афстила, 1500 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.
Афстила, 2000 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.
Афстила, 2500 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.
Афстила, 3000 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лонноктоког альфа*.

Афстила, 250 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Каждый флакон содержит 250 МЕ лонноктокога альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный).

После восстановления в 2,5 мл воды для инъекций раствор содержит 100 МЕ/мл лонноктокога альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Афстила, 500 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Каждый флакон содержит 500 МЕ лонноктокога альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный).

После восстановления в 2,5 мл воды для инъекций раствор содержит 200 МЕ/мл лонноктокога альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Афстила, 1000 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Каждый флакон содержит 1000 МЕ лонноктокога альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный).

После восстановления в 2,5 мл воды для инъекций раствор содержит 400 МЕ/мл лонноктокога альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Афстила, 1500 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Каждый флакон содержит 1500 МЕ лонноктокога альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный).

После восстановления в 5 мл воды для инъекций раствор содержит 300 МЕ/мл лонноктокога альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Афстила, 2000 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Каждый флакон содержит 2000 МЕ лонноктокога альфа (фактор свертывания крови VIII человеческого рекомбинантный).

После восстановления в 5 мл воды для инъекций раствор содержит 400 МЕ/мл лонноктокога альфа (фактор свертывания крови VIII человеческого рекомбинантный).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Афстила, 2500 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Каждый флакон содержит 2500 МЕ лонноктокога альфа (фактор свертывания крови VIII человеческого рекомбинантный).

После восстановления в 5 мл воды для инъекций раствор содержит 500 МЕ/мл лонноктокога альфа (фактор свертывания крови VIII человеческого рекомбинантный).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Афстила, 3000 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Каждый флакон содержит 3000 МЕ лонноктокога альфа (фактор свертывания крови VIII человеческого рекомбинантный).

После восстановления в 5 мл воды для инъекций раствор содержит 600 МЕ/мл лонноктокога альфа (фактор свертывания крови VIII человеческого рекомбинантный).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

* Лонноктоког альфа представляет собой фактор свертывания крови VIII человеческого одноцепочечный, полученный по технологии рекомбинантной ДНК с использованием клеток яичника китайского хомячка (СНО).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Ллиофилизат

Порошок или хрупкая масса от белого до слегка желтого цвета.

Растворитель

Бесцветная прозрачная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденной недостаточностью фактора свертывания крови VIII), ранее получавших заместительную терапию.

Препарат Афстила показан к применению во всех возрастных группах.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом Афстила должны проводить врачи, имеющие опыт лечения пациентов с гемофилией.

Контроль лечения

В ходе лечения рекомендуется определять активность фактора свертывания крови VIII для коррекции вводимой дозы и частоты повторных инъекций. Ответ на введение фактора свертывания крови VIII у отдельных пациентов может варьироваться, демонстрируя различные периоды полувыведения и восстановления. Доза, рассчитанная по массе тела, может потребовать корректировки у пациентов с недостаточной или избыточной массой тела. В случае обширных хирургических вмешательств тщательный контроль заместительной терапии посредством анализа свертываемости крови (активность фактора свертывания крови VIII в плазме крови) является обязательным.

При применении одноступенчатого определения *in vitro* активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) для оценки активности фактора свертывания крови VIII в образцах крови пациентов результаты активности фактора свертывания крови VIII в плазме могут в значительной степени зависеть от используемых в каждом конкретном случае определения АЧТВ реагентов и референтных стандартов. Кроме того, может иметь место значительное расхождение между результатами одноступенчатого теста коагуляционной активности с использованием АЧТВ-реагента и хромогенного анализа. Это имеет особое значение при смене лаборатории и/или реагентов, используемых при проведении тестов.

У пациентов, получающих препарат Афстила, для контроля вводимой дозы и частоты повторных инъекций необходимо определять активность фактора свертывания крови VIII в плазме крови с использованием хромогенного анализа либо одноступенчатого теста коагуляционной активности. Заявляемая активность препарата Афстила основана на результатах хромогенного теста. При проведении мониторинга лечения рекомендуется использовать хромогенный тест. Результаты, полученные с помощью этого теста, как правило выше, чем при использовании одноэтапного анализа коагуляционной активности (примерно на 45%). С целью коррекции данных несоответствий результаты одноэтапного коагуляционного теста следует умножить на 2.

Режим дозирования

Дозы и продолжительность заместительной терапии препаратом Афстила зависят от степени тяжести дефицита фактора свертывания крови VIII, локализации и выраженности кровотечения, а также от клинического состояния пациента. Количество вводимых единиц фактора свертывания крови VIII измеряется в международных единицах (МЕ), что соответствует действующему стандарту Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) для препаратов, содержащих фактор свертывания крови VIII. Активность фактора свертывания крови VIII в плазме выражается в процентах (относительно нормальной плазмы человека) или в МЕ (относительно международного стандарта содержания фактора свертывания крови VIII в плазме).

Одна МЕ активности фактора свертывания крови VIII эквивалентна количеству фактора свертывания крови VIII в 1 мл нормальной плазмы человека.

Оценку активности проводят с помощью анализа с использованием хромогенного субстрата.

Уровень фактора свертывания крови VIII в плазме крови можно контролировать с помощью анализа с использованием хромогенного субстрата или одноступенчатого анализа коагуляционной активности.

Лечение по требованию

Расчет необходимой дозы фактора свертывания крови VIII основывается на эмпирически определенной закономерности, согласно которой 1 МЕ фактора свертывания крови VIII на килограмм массы тела повышает активность этого фактора в крови на 2,0 МЕ/дл. Необходимую дозу рассчитывают с использованием следующей формулы:

$$\text{Доза (МЕ)} = \text{масса тела (кг)} \times \text{требуемое повышение фактора свертывания крови VIII (МЕ/дл или \% от нормы)} \times 0,5 \text{ (МЕ/кг на МЕ/дл)}$$

Вводимая доза и частота введения должны рассчитываться с учетом клинической эффективности в каждом индивидуальном случае.

В случаях кровотечений, приведенных в Таблице 1, активность фактора свертывания крови VIII за соответствующий период времени не должна быть ниже указанной в таблице активности в плазме (в % от нормального уровня или МЕ/дл). Таблица 1 может быть использована для расчета доз препарата при кровотечениях и в хирургической практике.

Таблица 1. Требуемая активность фактора VIII для лечения по требованию при кровотечениях и при хирургических вмешательствах

Тяжесть кровотечения / тип хирургического вмешательства	Требуемое повышение фактора свертывания крови VIII (% или МЕ/дл)	Частота введения доз (часы) / продолжительность терапии (дни)
<u>Кровотечение</u>		
Ранняя фаза гемартроза, внутримышечное кровотечение или кровотечение в полости рта	20–40	Повторять инъекции каждые 12–24 часа, минимум в течение 1 суток до остановки кровотечения или купирования болевого синдрома.
Более выраженный гемартроз, внутримышечное кровотечение или гематома	30–60	Повторять инъекции каждые 12–24 часа в течение 3-4 дней или более до исчезновения болевого синдрома или острого нарушения функции.
Кровотечения, представляющие угрозу для жизни	60–100	Повторять инъекции каждые 8–24 часа до устранения угрозы для жизни.
<u>Хирургическое вмешательство</u>		

Малое хирургическое вмешательство, включая неосложненное удаление зуба	хирургическое включая удаление зуба	30–60	Вводить каждые 24 часа, не менее 1 суток, до заживления раны.
Обширное хирургическое вмешательство	хирургическое	80–100 (до и после операции)	Повторять инъекции каждые 8–24 часа до соответствующего заживления раны, затем еще не менее 7 дней для поддержания активности фактора свертывания крови VIII на уровне 30–60 % (МЕ/дл).

Профилактика

Рекомендованный начальный режим составляет от 20 до 50 МЕ/кг препарата Афстила 2–3 раза в неделю. Режим можно корректировать в зависимости от клинического ответа пациента.

Дети

Дети в возрасте до 12 лет

Рекомендованный начальный режим у детей (в возрасте от 0 до <12 лет) составляет от 30 до 50 МЕ/кг препарата Афстила 2–3 раза в неделю. У детей в возрасте младше 12 лет может потребоваться более частое введение или более высокие дозы с целью восполнения высокого клиренса, характерного для данной возрастной группы.

Дети старше 12 лет

Для подростков старше 12 лет рекомендации по дозированию аналогичны рекомендациям для взрослых пациентов.

Способ применения

Только для внутривенного введения!

Восстановленный раствор представляет собой почти бесцветную жидкость от прозрачной до слегка опалесцирующей.

Препарат вводят внутривенно в течение нескольких минут после восстановления лиофилизата прилагаемым растворителем (см. раздел 6.6.). Восстановленный препарат следует вводить медленно со скоростью, приемлемой для пациента, не превышающей 10 мл/мин.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к лонноктокогу альфа или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- гиперчувствительность к белкам животного происхождения в анамнезе.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Клинические исследования эффективности и безопасности препарата Афстила у пациентов в возрасте старше 65 лет не проводили, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Афстила у таких пациентов.

Особые указания

Для приготовления и введения препарата Афстила следует использовать только прилагаемые в комплекте растворитель и устройство для разведения. При проведении инъекции не допускать попадания крови в шприц с препаратом, так как это может вызвать коагуляцию крови в шприце и попадания сгустков в кровоток пациента.

Гиперчувствительность

При применении препарата Афстила возможно развитие аллергических реакций гиперчувствительности немедленного типа. При появлении симптомов гиперчувствительности применение препарата следует немедленно прекратить и обратиться за медицинской помощью.

Пациентов необходимо информировать о ранних симптомах реакций гиперчувствительности, таких как локализованная крапивница, генерализованная крапивница, чувство стеснения в груди, свистящее дыхание, гипотония и анафилаксия.

У пациентов с предшествующими реакциями гиперчувствительности следует провести соответствующую премедикацию.

В случае развития шока должна быть проведена стандартная противошоковая терапия.

Ингибиторы фактора свертывания крови VIII

У пациентов, получающих терапию препаратом Афстила, необходимо проводить мониторинг образования нейтрализующих антител (ингибиторов) к фактору свертывания крови VIII, используя лабораторные и клинические методы. Обычно эти ингибиторы представляют собой иммуноглобулины IgG, действие которых направлено против прокоагулянтной активности фактора свертывания крови VIII, которые количественно определяют в единицах Бетесда (БЕ) на мл плазмы крови, используя модифицированный анализ. Риск образования ингибиторов коррелирует с тяжестью заболевания, также, как и экспозицией фактора свертывания крови VIII, и наиболее высок в течение первых 50 дней введения, но сохраняется на протяжении всей жизни несмотря на то, что данный риск встречается нечасто.

Клиническая значимость образования ингибиторов зависит от титра ингибитора: низкий титр связан с меньшим риском недостаточного клинического ответа, в сравнении с высоким титром ингибиторов.

В целом следует проводить тщательный мониторинг в отношении всех пациентов, получающих терапию препаратами фактора свертывания крови VIII, в отношении образования ингибиторов посредством проведения соответствующих клинических наблюдений и лабораторных исследований. Если не удалось достичь ожидаемой активности фактора свертывания крови VIII, или если кровотечение не остановилось после введения соответствующей дозы препарата, следует провести обследование пациента на наличие ингибиторов фактора свертывания крови VIII. У пациентов с высоким содержанием ингибиторов терапия фактором свертывания крови VIII может быть неэффективной, и в таких случаях следует рассмотреть вопрос о других вариантах лечения. Терапию таких пациентов должны проводить врачи, имеющие опыт лечения пациентов с гемофилией и ингибиторами фактора свертывания крови VIII.

Контроль лабораторных показателей

Если для определения активности фактора свертывания крови VIII у пациента используется одноступенчатый коагуляционный тест, его результат следует умножить на коэффициент пересчета 2. Для определения активности фактора свертывания крови VIII у пациента настоятельно рекомендуется использовать хромогенный анализ (см. раздел 4.2).

Сердечно-сосудистые заболевания

У пациентов с имеющимися сердечно-сосудистыми факторами риска применение препаратов фактора свертывания крови VIII может повышать риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Осложнения, связанные с катетеризацией

При необходимости центрального венозного доступа (ЦВД) следует учитывать риск развития осложнений, связанных с ЦВД, включая местные инфекции, бактериемию и тромбоз в месте катетеризации.

Документация при терапии препаратом

Настоятельно рекомендуется каждый раз при применении препарата Афстила записывать наименование и номер серии препарата, чтобы обеспечить возможность отслеживания связи между пациентом и использованной серией лекарственного препарата.

Вспомогательные вещества

Афстила, 250 МЕ, 500 МЕ, 1000 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения (в комплекте с растворителем вода для инъекций)

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на флакон, то есть, по сути, «не содержит натрия».

Афстила, 1500 МЕ, 2000 МЕ, 2500 МЕ, 3000 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения (в комплекте с растворителем вода для инъекций)

Данный лекарственный препарат содержит 35 мг натрия на флакон, что эквивалентно 1,8 % от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

Дети

Перечисленные особые указания и меры предосторожности применимы как у взрослых, так и у детей.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

Нет данных о лекарственном взаимодействии препарата Афстила с другими лекарственными средствами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность и лактация

Учитывая, что гемофилия типа А очень редко наблюдается у женщин, отсутствуют данные об опыте применения препаратов фактора свертывания крови VIII во время беременности и в период грудного вскармливания. В связи с этим препарат Афстила следует применять в период беременности или грудного вскармливания только при наличии строгих показаний.

Фертильность

Доклинические исследования репродуктивной токсичности фактора свертывания крови VIII не проводили.

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

Препарат Афстила не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако некоторые нежелательные реакции, связанные с действием препарата, могут оказывать влияние на концентрацию внимания и быстроту психомоторных реакций (см. раздел 4.8.). Пациентам с подобными нарушениями следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Гиперчувствительность или аллергические реакции (которые могут включать ангионевротический отек, жжение и зуд в месте введения препарата, озноб, покраснение, генерализованную крапивницу, локализованную крапивницу, головную боль, гипотензию, заторможенность, тошноту, беспокойство, тахикардию, чувство стеснения в груди, звон в ушах, рвоту, свистящее дыхание) наблюдали редко при применении препаратов фактора свертывания крови VIII, в некоторых случаях они могут прогрессировать с развитием тяжелой анафилаксии (включая анафилактический шок).

Образование нейтрализующих антител (ингибиторов) может отмечаться у пациентов с гемофилией А, получающих фактор свертывания крови VIII, в том числе препарат Афстила. Образование ингибиторов на фоне лечения может проявляться в виде недостаточного клинического ответа. В таких случаях рекомендуется обращаться в специализированный центр лечения гемофилии.

Табличное резюме нежелательных реакций

В Таблице 2 представлены нежелательные реакции с частотой возникновения согласно системно-органной классификации MedDRA. Частота развития, приведенная в таблице ниже, была установлена в завершенных клинических исследованиях у пациентов, ранее получавших лечение при тяжелой гемофилии А.

Частота указана по следующим категориям: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$) очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Нежелательные реакции

Системно-органный класс (согласно MedDRA)	Нежелательные реакции	Частота встречаемости
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Образование ингибиторов фактора VIII	нечасто (РЛП)* очень часто (РНП)*
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Гиперчувствительность	часто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головокружение, парестезия	часто
<i>Нарушения со стороны кожи и</i>	Сыпь	часто

<i>подкожных тканей</i>	Эритема, зуд	нечасто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Повышение температуры тела	часто
	Боль в месте инъекции, озноб, чувство жара	нечасто

* Частота приведена в соответствии с клиническими исследованиями всех препаратов фактора свертывания крови VIII, включающих пациентов с тяжелой гемофилией А. РПП = пациенты, ранее получавшие лечение, РНП – пациенты, ранее не получавшие лечение

Дети

Различия в нежелательных реакциях, обусловленные возрастом, у пациентов детского возраста и взрослых пациентов отсутствовали.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта:

pharm@roszdravnadzor.gov.ru (для держателей регистрационных удостоверений)

npr@roszdravnadzor.gov.ru (для пациентов и медицинских работников)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, д.13.

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

В завершеном клиническом исследовании пациент, получивший дозу, вдвое превышающую назначенную дозу препарата Афстила (111 МЕ/кг), испытывал головокружение, чувство жара и зуд, расцененные как «не связанные с препаратом» Афстила, а более вероятной причиной называли сопутствующее применение анальгетика. Другие случаи передозировки не описаны.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гемостатические средства; витамин К и другие гемостатические средства; факторы свертывания крови.

Код АТХ: B02BD02.

Препарат Афстила является биологическим лекарственным препаратом.

Действующее вещество препарата Афстила (лоноктоког альфа) представляет собой фактор свертывания крови VIII человеческого одноцепочечный, полученный методом генной инженерии в клетках яичника китайского хомячка (СНО), необходимый для эффективного гемостаза при гемофилии А. Лонктоког альфа представляет собой полипептидную цепь с усеченным В-доменом, обеспечивающим ковалентную связь между тяжелой и легкой цепями фактора свертывания крови VIII. Он обладает более высокой аффинностью к фактору фон Виллебранда, чем полноразмерный фактор свертывания крови VIII человеческого рекомбинантный. Фактор фон Виллебранда стабилизирует фактор свертывания крови VIII и защищает его от разрушения. Функциональные характеристики фактора свертывания крови VIII человеческого одноцепочечного сходны с таковыми эндогенного фактора свертывания крови VIII, активность которого значительно снижена у пациентов с гемофилией А, что требует проведения заместительной терапии.

Механизм действия

Гемофилия А это сцепленное с полом наследственное нарушение свертывания крови в связи с пониженной активностью фактора свертывания крови VIII, приводящее к массивным кровоизлияниям в суставы, мышцы и внутренние органы, как спонтанно, так и в результате травм и оперативных вмешательств. При проведении заместительной терапии активность фактора свертывания крови VIII в плазме повышается, в результате чего происходит временная коррекция дефицита фактора в плазме крови и снижается тенденция к повышенной кровоточивости.

Комплекс фактор свертывания крови VIII/фактор фон Виллебранда состоит из двух молекул (фактор свертывания крови VIII и фактор фон Виллебранда) с различными физиологическими функциями. При внутривенном введении пациентам с гемофилией фактор свертывания крови VIII связывается с эндогенным фактором Виллебранда в системе кровообращения пациента. Активированный фактор свертывания крови VIII действует как ко-фактор для активированного фактора свертывания крови IX, ускоряя преобразование фактора свертывания крови X в активированный фактор свертывания крови X. Активированный фактор свертывания крови X способствует переходу протромбина в тромбин. Тромбин в свою очередь способствует переходу фибриногена в фибрин, что приводит к образованию тромба.

Клиническая эффективность и безопасность

Взрослые и подростки в возрасте от 12 до 65 лет

Было проведено клиническое исследование 1001 эффективности и безопасности применения препарата Афстила в режиме профилактики в течение 14 306 дней экспозиции (ДЭ) с целью предотвращения кровотечений, оценки эффективности гемостаза при введении с целью контроля кровотечений и в периоперационном периоде у 175 пациентов с тяжелой гемофилией А, ранее получавших лечение. Ни у одного пациента не наблюдали образования ингибиторов или развития анафилактических реакций.

Профилактика

146 пациентов получали препарат в режиме профилактики (медиана среднегодовой частоты кровотечений (СГЧК) 1,14 (межквартильный размах: 0,0; 4,2)), из которых 79 (54 %) получали препарат 3 раза в неделю, а 47 (32 %) – 2 раза в неделю. При профилактическом лечении 2 и 3 раза в неделю пациенты получали дозы с медианой 35 и 30 МЕ/кг на инфузию соответственно, а медиана годового потребления при всех профилактических режимах составила 4283 МЕ/кг в год.

Лечение кровотечений

Из 848 эпизодов кровотечений, наблюдавшихся в исследовании 1001, 93,5 % были купированы 1–2 инфузиями препарата. Медиана дозы для лечения кровотечения составила 34,7 МЕ/кг.

Периоперационный контроль (хирургическая профилактика)

В рамках клинического исследования 1001 у 13 пациентов было проведено 16 обширных хирургических вмешательств. Гемостатическая эффективность лонктокога альфа при хирургической профилактике была оценена как отличная или хорошая при всех хирургических вмешательствах. Эффективность в периоперационном контроле не оценивалась у детей младше 18 лет.

Дети

Дети в возрасте младше 12 лет

В клиническом исследовании с участием 84 пациентов в возрасте младше 12 лет, ранее получавших лечение, ни у одного пациента не наблюдали образования ингибиторов или развития анафилактических реакций.

Индивидуализированная профилактика

Из 81 пациента, получавшего лечение в профилактическом режиме (средняя СГЧК 3,69 (межквартильный размах: 0,00; 7,20)), 43 (53 %) получали терапию 2 раза в неделю и 25 (31 %) – 3 раза в неделю. Пациенты, получавшие лечение в профилактическом режиме 2 и 3 раза в неделю, получали дозы с медианой 35 и 32 МЕ/кг на инфузию соответственно, и медиана годового потребления при всех профилактических режимах составила 4109 МЕ/кг в год.

Лечение кровотечений

Из 347 эпизодов кровотечений, наблюдавшихся в исследовании 3002, 95,7 % были купированы 1–2 инфузиями. Медиана дозы для лечения кровотечения составила 27,6 МЕ/кг.

В продленное исследование 3001 было включено 222 ранее получавших лечение пациента (67 пациентов в возрасте до 12 лет). Среднее (SD) количество ДЭ для РЛП в данном исследовании составило 341,9 (135,48) дней. В общей сложности у 212 пациентов (95,5 %) было достигнуто > 100 ДЭ. По результатам данного продленного исследования не было выявлено новых сигналов или проблем со стороны безопасности.

Результаты оценки эффективности были сопоставимы с теми, которые получены в более ранних исследованиях.

Ранее не получавшие лечения пациенты (РНП)

В исследование 3001 было включено в общей сложности 24 РНП с медианой возраста 1,0 год (диапазон: от 0 до 5 лет). У участников исследования было накоплено в общей сложности 5909 ДЭ при применении лонктокога альфа (среднее (SD): 245,5 (161,56) ДЭ).

Индивидуально подобранная профилактика

В общей сложности 23 РНП получали профилактический режим во время исследования (11 перешли с режима лечения «по требованию»). При профилактике медиана годовой частоты кровотечений (ГЧК) составила 1,84 случая (диапазон: от 0,0 до 23,6 случаев), медиана годовой частоты тяжелых кровотечений составила 0,88 случая (диапазон: от 0,0 до 19,7 случаев).

Лечение кровотечений

Из 315 наблюдавшихся случаев кровотечения (в том числе одно обширное кровотечение) 88,9 % были купированы с помощью 1 или 2 инфузий.

Данные по индукции иммунной толерантности (ИИТ) были собраны у пациентов с гемофилией А, у которых образовались ингибиторы фактора свертывания крови VIII.

Следует отметить, что ГЧК не может напрямую сопоставляться между различными концентратами факторов и между различными клиническими исследованиями.

5.2. Фармакокинетические свойства

Взрослые пациенты

Фармакокинетику препарата Афстила оценивали у 81 ранее получавших лечение пациента в возрасте от 18 до 60 лет с диагнозом тяжелая гемофилия А (исходная активность фактора свертывания крови VIII <1 %) после внутривенного введения дозы 50 МЕ/кг препарата.

Оценка фармакокинетических показателей была основана на активности фактора свертывания крови VIII в плазме крови, измеряемой с помощью анализа с использованием хромогенного субстрата (при использовании одноступенчатого анализа коагуляционной активности следует умножить результат на коэффициент пересчета 2, чтобы определить активность фактора свертывания крови VIII пациента). Фармакокинетический профиль, полученный через 3–6 месяцев многократного введения препарата Афстила, был сопоставим с фармакокинетическим профилем, полученным после введения первой дозы.

Таблица 3. Фармакокинетические параметры препарата Афстила у пациентов с тяжелой гемофилией А после однократной инъекции дозы 50 МЕ/кг измеренные с помощью анализа с использованием хромогенного субстрата

Фармакокинетические показатели	Фактор свертывания крови VIII человеческий одноцепочечный Доза 50 МЕ/кг (N=81) Среднее (КВ%), Медиана (Мин, Макс)
СН (МЕ/дл)/(МЕ/кг)	2,00 (20,8) 1,99 (0,868; 2,90)
C _{max} (МЕ/дл)	106 (18,1) 106 (62,4; 151)
AUC _{0-inf} (МЕ*ч/дл)	1960 (33,1) 1910 (932, 4090)
t _{1/2} (ч)	14,2 (26,0) 13,7 (7,54; 23,9)
Среднее время циркуляции в плазме (ч)	20,4 (25,8) 20,2 (10,8; 35,1)
Клиренс (мл/ч/кг)	2,90 (34,4) 2,67 (1,26; 5,79)
V _{ss} (мл/кг)	55,2 (20,8) 53,2 (32,4; 99,6)

СН= Скорректированное нарастание восстановления через 30 мин после введения; C_{max} = максимальная концентрация, AUC_{0-inf} = площадь под кривой зависимости активности фактора свертывания крови VIII от времени, экстраполированная до бесконечности; t_{1/2} = период полувыведения; клиренс = клиренс, скорректированный с учётом массы тела для N=80; V_{ss} = объем распределения в равновесном состоянии. СН и C_{max} были скорректированы по базовой линии, в то время как остальные параметры не были скорректированы по базовой линии для N=81.

Дети

Фармакокинетику препарата Афстила оценивали у 10 ранее получавших лечение подростков (в возрасте от 12 до 18 лет) и у 39 ранее получавших лечение детей (в возрасте от 0 до 12 лет) после внутривенного введения однократной дозы 50 МЕ/кг. Все пациенты имели диагноз тяжелая гемофилия А с исходной активностью фактора свертывания крови VIII <1 %.

Фармакокинетические показатели были основаны на активности фактора свертывания крови VIII в плазме крови, измеренной с помощью анализа с использованием хромогенного субстрата (при использовании одноступенчатого анализа коагуляционной активности следует умножить результат на коэффициент пересчета 2, чтобы определить активность фактора свертывания крови VIII пациента).

Таблица 4. Сравнение фармакокинетических параметров препарата Афстила у пациентов с тяжелой гемофилией А после однократной инъекции 50 МЕ/кг в зависимости от возраста, измеренные с помощью анализа с использованием хромогенного субстрата

Фармакокинетические показатели	от 0 до <6 лет	от 6 до <12 лет	от 12 до <18 лет
	(N=20) среднее (КВ%), медиана (мин, макс)	(N=19) среднее (КВ%), медиана (мин, макс)	(N=10) среднее (КВ%), медиана (мин, макс)
СН (МЕ/дл)/(МЕ/кг)	1,60 (21,1) 1,55 (1,18; 2,76)	1,66 (19,7) 1,69 (0,92; 2,35)	1,69 (24,8) 1,76 (0,88; 2,44)
C _{max} (МЕ/дл)	80,2 (20,6) 78,6 (59,3; 138)	83,5 (19,5) 84,5 (46,4; 117)	89,7 (24,8) 92,4 (45,5; 131)
AUC _{0-inf} (МЕ*ч/дл)	1080 (31,0) 985 (561, 2010)	1170 (26,3) 1120 (641, 1810)	1540 (36,5) 1520 (683, 380)
t _{1/2} (ч)	10,4 (28,7) 10,1 (5,19; 17,8)	10,2 (19,4) 10,0 (6,92; 14,8)	14,3 (33,3) 13,5 (6,32; 3,8)
Среднее время циркуляции в плазме (ч)	12,4 (25,0) 13,0 (6,05; 17,9)	12,3 (16,8) 12,8 (8,22; 16,0)	20,0 (32,2) 18,6 (9,17; 31,7)
Клиренс (мл/ч/кг)	5,07 (29,6) 5,08 (2,52; 8,92)	4,63 (29,5) 4,48 (2,79; 7,71)	3,80 (46,9) 3,31 (2,10; 7,32)
V _{ss} (мл/кг)	71,0 (11,8) 70,7 (57,3; 88,3)	67,1 (22,3) 64,9 (44,3; 111)	68,5 (29,9) 62,0 (45,9; 121)

СН= Скорректированное нарастание восстановления через 30 мин после введения для пациентов в возрасте от 12 до <18 лет и через 60 мин после введения для пациентов в возрасте от 1 до <12 лет; C_{max} = максимальная концентрация, AUC_{0-inf} = площадь под кривой зависимости активности фактора свертывания крови VIII от времени, экстраполированная до бесконечности; t_{1/2} = период полувыведения; клиренс = клиренс, скорректированный с учётом массы тела; V_{ss}= объем распределения в равновесном состоянии. СН и C_{max} были скорректированы по базовой линии, в то время как остальные параметры не были скорректированы по базовой линии.

По сравнению с подростками и взрослыми у детей в возрасте до 12 лет может быть более высокий клиренс и более короткий период полувыведения, что согласуется с данными по другим препаратам факторов свертывания. Следует принимать во внимание эти различия при дозировании препарата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат

L-гистидин

Сахароза

Полисорбат 80

Кальция хлорид

Натрия хлорид

Кислота хлористоводородная (для коррекции pH)

Растворитель

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Для приготовления и введения препарата Афстила следует использовать только прилагаемые в комплекте растворитель и устройство для добавления растворителя Mix2Vial. Не следует смешивать препарат Афстила с другими лекарственными средствами в одном шприце или инфузионной системе.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Допускается единовременное хранение при комнатной температуре до 25 °С в течение 3 месяцев в пределах срока годности, указанного на этикетке флакона и на картонной пачке. После изъятия препарата из холодильника не допускается его повторное хранение в холодильнике. Дату изъятия препарата из холодильника для начала хранения при комнатной температуре следует указать на картонной пачке.

Хранить флакон с препаратом в оригинальной упаковке для защиты от света.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 250 МЕ, 500 МЕ или 1000 МЕ во флакон вместимостью 6 мл или 1500 МЕ, 2000 МЕ, 2500 МЕ или 3000 МЕ во флакон вместимостью 10 мл из прозрачного бесцветного стекла типа I, укупоренный пробкой из бромбутилового каучука и обкатанный алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «флип-офф».

По 2,5 или 5,0 мл воды для инъекций во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I, укупоренный пробкой из бромбутилового или хлорбутилового каучука и обкатанный алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «флип-офф».

Устройство для добавления растворителя со встроенным фильтром 15 мкм (Mix2Vial) в блистер из полиэтилентерефталата/бумаги, ламинированной полиэтиленом.

По 1 флакону с лиофилизатом, 1 флакону с растворителем, 1 устройству для добавления растворителя со встроенным фильтром, и 1 картонной пачке с комплектом для внутривенного введения препарата (1 одноразовым шприцем объемом 5 или 10 мл, 1 иглой-бабочкой, 2 дезинфицирующими салфетками в индивидуальных герметичных упаковках и 1 нестерильным лейкопластырем) с контролем первого вскрытия и листком-вкладышем в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

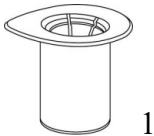

Инструкция по приготовлению раствора для внутривенного введения:

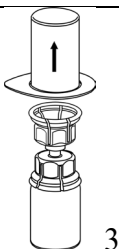
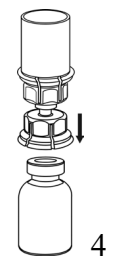
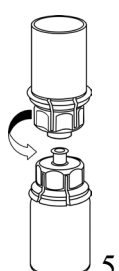

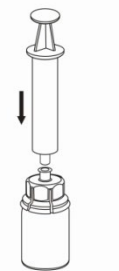
Общие инструкции

- Восстановленный раствор: почти бесцветная жидкость от прозрачной до слегка опалесцирующей. После фильтрования/извлечения (см. ниже) и перед введением восстановленный раствор препарата следует проверить визуально на наличие механических включений и изменение цвета.
- Не использовать восстановленный раствор в случае его помутнения или изменения цвета, а также если в растворе наблюдаются механические включения.
- Приготовление восстановленного раствора препарата следует проводить в асептических условиях.

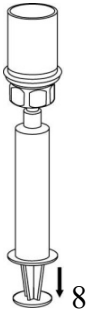

Приготовление восстановленного раствора

Довести растворитель до комнатной температуры. Убедиться, что крышки типа «флип-офф» с флаконов с растворителем и препаратом удалены, пробки обработаны антисептическим раствором и высушены до открытия устройства для добавления растворителя Mix2Vial.

	<p>1. Снимите крышку с упаковки устройства для добавления растворителя со встроенным фильтром Mix2Vial. Не вынимайте устройство для добавления растворителя со встроенным фильтром Mix2Vial из блистерной упаковки!</p>
	<p>2. Поместите флакон с растворителем на ровную чистую поверхность, крепко удерживая его. Возьмите устройство Mix2Vial вместе с блистерной упаковкой и острым стержнем синей части устройства проткните пробку флакона с растворителем, надавливая вертикально вниз.</p>
	<p>3. Аккуратно придерживая за край блистерной упаковки устройства Mix2Vial, снимите блистерную упаковку по направлению вертикально вверх. Убедитесь, что вы удалили</p>

 <p>3</p>	<p>только блистерную упаковку, а не само устройство Mix2Vial.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Поместите на ровную поверхность флакон с препаратом, и переверните над ним флакон с растворителем вместе с прикрепленным к нему устройством Mix2Vial, затем стержнем прозрачной части устройства для добавления растворителя проткните пробку флакона с препаратом, надавливая вертикально вниз. Растворитель автоматически переместится во флакон с препаратом.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Одной рукой обхватите устройство для добавления растворителя Mix2Vial со стороны флакона с препаратом, другой – со стороны флакона с растворителем и, аккуратно развинтите устройство на две части, избегая сильного пенообразования при растворении лиофилизата. Флакон из-под растворителя с синей частью присоединенного устройства для добавления растворителя Mix2Vial следует утилизировать.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Аккуратно покрутите флакон с препаратом с присоединенным прозрачным устройством до полного растворения препарата. Не встряхивайте флакон.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Наберите воздух в пустой стерильный шприц и, удерживая флакон с препаратом в вертикальном положении, присоедините шприц к наконечнику Люэра на устройстве Mix2Vial. Введите воздух во флакон с препаратом.</p>

Забор и введение препарата

	<p>8. Нажимая на поршень шприца, переверните флакон вместе со шприцем. Плавно оттягивая поршень шприца, наберите в него восстановленный раствор.</p>
	<p>9. После того, как восстановленный раствор набран в шприц, обхватите цилиндр шприца (удерживая шприц вниз поршнем) и отсоедините прозрачное устройство Mix2Vial от шприца, поворачивая его против часовой стрелки.</p>

Для приготовления и введения препарата Афстила следует использовать только прилагаемые в комплекте растворитель и устройство для добавления растворителя Mix2Vial, так как в связи с адсорбцией фактора свертывания крови VIII на внутренней поверхности некоторых устройств для введения лечение может оказаться неэффективным.

При проведении инъекции не допускать попадания крови в шприц с препаратом, так как это может вызвать коагуляцию крови в шприце и попадания сгустков в кровоток пациента.

Восстановленный раствор препарата Афстила дальнейшему разведению не подлежит.

Восстановленный раствор препарата следует вводить в виде отдельной инъекции/инфузии внутривенно медленно. Приготовление восстановленного раствора проводят непосредственно перед применением.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

СиЭсЭл Беринг ГмбХ / CSL Behring GmbH

Эмиль-фон-Беринг-Штрассе 76, 35041 Марбург / Emil-von-Behring-Strasse 76, 35041 Marburg

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Филиал Общества с ограниченной ответственностью «Си Эс Эл Беринг Биотерапис ГмбХ»

115054, г. Москва, Космодамианская набережная, дом 52, стр. 5

Тел.: +7 (495) 788-52-89

Адрес электронной почты: inforussia@cslbehring.com

Республика Казахстан

ИП «REGICOM»

050000, г. Алматы, пр. Абылай хана, 122/64, оф. 12

Тел. +7 (727) 267-31-20

Адрес электронной почты: safety@regicompany.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Афстила доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации):

Российская Федерация: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC

Республика Казахстан: www.ndda.kz