

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони

здоров'я України

23.03.2023 № 341

Реєстраційне посвідчення

№ UA/16879/01/01

№ UA/16879/01/02

№ UA/16879/01/03

№ UA/16879/01/04

№ UA/16879/01/05

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РІКСУБІС
(RIXUBIS)

Склад:

діюча речовина: нонаког гамма*;

І флакон містить:

250 МО** нонакогу гамма, рекомбінантного фактора коагуляції крові людини ІХ (рДНК), що відповідає концентрації 50 МО/мл після відновлення препарату 5 мл розчинника;

500 МО** нонакогу гамма, рекомбінантного фактора коагуляції крові людини ІХ (рДНК), що відповідає концентрації 100 МО/мл після відновлення препарату 5 мл розчинника;

1000 МО** нонакогу гамма, рекомбінантного фактора коагуляції крові людини ІХ (рДНК), що відповідає концентрації 200 МО/мл після відновлення препарату 5 мл розчинника;

2000 МО** нонакогу гамма, рекомбінантного фактора коагуляції крові людини ІХ (рДНК), що відповідає концентрації 400 МО/мл після відновлення препарату 5 мл розчинника;

3000 МО** нонакогу гамма, рекомбінантного фактора коагуляції крові людини ІХ (рДНК), що відповідає концентрації 600 МО/мл після відновлення препарату 5 мл розчинника.

допоміжні речовини: L-гістидин, натрію хлорид, кальцію хлорид, манітол, сахароза, полісорбат 80.

І флакон з розчинником містить: води для ін'єкцій – 5 мл.

* Нонаког гамма (рекомбінантний фактор згортання крові ІХ (рДНК)) – це очищений одноланцюговий глікопротеїн, що містить 415 амінокислот. Він виготовляється шляхом застосування технологій рекомбінантних ДНК на лінії клітин яєчника китайського хом'яка.

** Активність (МО) визначається методом одностадійного аналізу факторів згортання крові згідно з Європейською фармакопеею. Специфічна активність препарату РІКСУБІС становить приблизно 200–390 МО/мг білка.

Лікарська форма. Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: білого або майже білого кольору порошок; розчинник – прозорий і безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Антигеморагічні засоби. Фактор коагуляції крові ІХ.

Код АТХ В02В D04.

Фармаб

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Fuf

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Препарат РІКСУБІС містить рекомбінантний фактор коагуляції крові ІХ (нонаког гамма). Фактор ІХ є однопіптіновим глікопротеїном з молекулярною масою приблизно 68 000 дальтон. Він є вітамін К-залежним фактором згортання крові та утворюється у печінці. Фактор ІХ активується за участю фактора XIa у внутрішній системі коагуляції та комплексу фактора VII/тканинного фактора у зовнішній системі коагуляції. Активованний фактор ІХ разом з активованим фактором VIII активує фактор X. Активованний фактор X перетворює протромбін у тромбін. Після цього тромбін перетворює фібриноген у фібрин, в результаті чого утворюється тромб.

Фармакодинаміка

Гемофілія В є пов'язаною зі статтю вродженою патологією системи згортання крові, що виникає внаслідок знижених рівнів фактора ІХ та спричиняє профузну кровотечу у суглоби, м'язи чи внутрішні органи спонтанно або в результаті випадкової чи хірургічної травми. Замісна терапія дає змогу підвищити рівень фактора ІХ у плазмі крові й, таким чином, забезпечує тимчасову корекцію дефіциту фактора і зменшує схильність до розвитку кровотеч.

Клінічна ефективність та безпека

Профілактика і контроль кровотечі у пацієнтів віком від 12 років, які раніше отримували лікування

Ефективність препарату РІКСУБІС оцінювали в рамках неконтрольованої частини комбінованого дослідження відкритого типу фази 1/3, в ході якого 73 пацієнти віком 12–59 років, які раніше проходили лікування, отримували препарат РІКСУБІС для профілактики та/або для лікування епізодів кровотечі «за необхідності». Усі пацієнти мали тяжку форму (рівень фактора ІХ < 1%) або помірно тяжку форму (рівень фактора ІХ ≤ 2%) гемофілії В. З них 59 осіб отримували препарат РІКСУБІС для профілактики. Дані, отримані у 56 пацієнтів, яким вводили препарат РІКСУБІС як мінімум протягом 3-х місяців, були включені до масиву даних, призначених для оцінки ефективності профілактики. Ще 14 пацієнтів отримували препарат РІКСУБІС лише для лікування епізодів кровотечі. Пацієнти когорти лікування «за необхідності» повинні були мати принаймні 12 документально підтверджених епізодів кровотечі, що вимагали лікування, протягом 12 місяців перед залученням до участі у дослідженні. Середня тривалість лікування пацієнтів когорти лікування «за необхідності» становила $3,5 \pm 1,00$ місяця (медіана 3,4; діапазон від 1,2 до 5,1 місяця), середня загальна частота випадків кровотечі за рік (англ. annualised bleeding rate (ABR)) становила $33,9 \pm 17,37$ з медіаною 27,0 та діапазоном від 12,9 до 73,1.

Медіана ABR при профілактиці шляхом застосування препарату РІКСУБІС для усіх кровотеч становила 2,0, для спонтанних кровотеч – 0,0 та для кровотеч у суглобах – 0,0. У 24-х пацієнтів (42,9 %) кровотеч не було.

Загалом 249 епізодів кровотечі були проліковані шляхом застосування препарату РІКСУБІС, 197 з яких були кровотечею у суглобах та 52 – кровотечею поза суглобами (у м'яких тканинах, у м'язах, у порожнині тіла, у внутрішньочерепній порожнині та інші). Із загалу 249 епізодів кровотечі 163 кровотечі були помірного ступеня тяжкості, 71 – незначними та 15 – серйозними. Лікування проводилося із урахуванням індивідуальних особливостей кожного окремого пацієнта, з огляду на ступінь тяжкості, причину і місце розташування кровотечі. Більшість (211 епізодів; 84,7 %) з 249 епізодів кровотечі виліковувалися 1–2 інфузіями. Гемостатична ефективність щодо зупинення кровотечі оцінювалася як відмінна або висока у 96 % усіх пролікованих епізодів кровотечі.

Профілактика і контроль кровотечі у пацієнтів віком до 12 років, які раніше отримували лікування

Відомості

Jul

Ефективність препарату РІКСУБІС оцінювалась в рамках комбінованого дослідження фази 2/3, в ході якого загалом 23 пацієнти чоловічої статі віком 1,8–11,8 року (медіана віку: 7,10 року), які раніше проходили лікування, з них 11 пацієнтів були віком до 6 років, отримували препарат РІКСУБІС для профілактики і контролю епізодів кровотечі. Усі пацієнти мали тяжку (рівень фактора IX < 1 %) або помірно тяжку (рівень фактора IX $\leq$ 2 %) форму гемофілії В. Усі 23 пацієнти отримували профілактичне лікування препаратом РІКСУБІС як мінімум протягом 3 місяців і були включені в аналіз для оцінки ефективності профілактики.

Медіана АВР становила 2,0, для спонтанних кровотеч – 0,0 та для кровотеч у суглобах – 0,0.

У дев'яти пацієнтів (39,1 %) кровотечі не було.

Загалом 26 епізодів кровотечі були проліковані препаратом РІКСУБІС, 23 з яких були наслідком травми, 2 – спонтанними та 1 – невідомого походження. 19 кровотеч були поза межами суглобів (у м'яких тканинах, у м'язах, у порожнині тіла, у внутрішньочерепній порожнині та інші) та 7 – кровотечами у суглобах, один з яких був кровотечею у суглобі-мішені. Із усіх 26-ти епізодів кровотечі 15 епізодів були незначними, 9 – помірної тяжкості та 2 – серйозними. Лікування проводилося із урахуванням індивідуальних особливостей кожного окремого пацієнта, з огляду на ступінь тяжкості, причину і місце кровотечі. Більшість (23; 88,5 %) отримали лікування 1–2 інфузіями. Гемостатична ефективність щодо зупинення кровотечі оцінювалась як відмінна або висока у 96,2 % усіх пролікованих епізодів кровотечі.

Періопераційне лікування

Безпека та ефективність застосування препарату РІКСУБІС в умовах періопераційного лікування оцінювалися в рамках багатоцентрового проспективного відкритого неконтрольованого дослідження фази 3 за участю чоловіків з тяжкою і помірною гемофілією В, які раніше отримували лікування. Аналіз ефективності за протоколом охоплює 37 хірургічних операцій, які включали великі та малі хірургічні втручання, стоматологічне втручання або інше хірургічне інвазійне втручання, що були проведені на 27 пацієнтах віком від 17 до 57 років. Двадцять операцій були серйозними, включаючи 13 ортопедичних втручань і 3 стоматологічних хірургічних втручання. 17 операцій, включаючи 10 процедур з видалення зубів, вважалися незначними. Пацієнти, яким робили великі операційні втручання, повинні були пройти оцінку фармакокінетики (ФК). Усі пацієнти отримували дозу з урахуванням останніх даних поетапного приросту відновлення рівня активності фактора IX. Рекомендована початкова доза прийому препарату РІКСУБІС повинна була забезпечити збереження активності фактора IX протягом операції на рівні 80–100 % при проведенні великих хірургічних втручань і на рівні 30–60 % при проведенні малих операцій. Препарат РІКСУБІС вводили шляхом болюсної інфузії.

Протягом усього періоду дослідження забезпечувалась підтримка гемостазу.

Фармакокінетика

Пацієнти віком від 12 років, які раніше отримували лікування

Рандомізоване сліпе контрольоване перехресне дослідження фармакокінетики препарату РІКСУБІС і препарату порівняння було проведено за участю чоловіків в стані без кровотечі (віком від 15 років) в рамках центрального комбінованого дослідження фази 1/3. Пацієнти отримували той чи інший препарат у вигляді одноразової внутрішньовенної інфузії. Середня ($\pm$ стандартне відхилення) та медіанна доза препарату РІКСУБІС у масиві даних аналізу за протоколом (n = 25) становили відповідно $74,69 \pm 2,37$ та 74,25 МО/кг з діапазоном від 71,27 до 79,38 МО/кг. Фармакокінетичні параметри розраховувалися на основі показників вимірювання активності фактора IX у пробах крові, отриманих протягом періоду до 72 годин після кожної інфузії.

Оцінка фармакокінетики препарату РІКСУБІС була повторена в ході відкритого типу неконтрольованого дослідження за участю чоловіків, які брали участь у початковому

Відомості

Ліф

перехресному дослідженні ФК препарату і які проходили профілактику препаратом РІКСУБІС протягом 26 ± 1 тижнів (середнє $\pm$ стандартне відхилення) із сумарним періодом застосування препарату РІКСУБІС принаймні 30 днів. Діапазон доз препарату РІКСУБІС, що були застосовані в ході повторного дослідження фармакокінетики, становив від 64,48 до 79,18 МО/кг ($n = 23$).

У таблиці 1 наведено фармакокінетичні параметри в усіх пацієнтів, дані яких можна було оцінити (аналіз за протоколом).

Таблиця 1

Параметр	РІКСУБІС Початкове перехресне дослідження (N = 25)	РІКСУБІС Повторна оцінка (N = 23)
AUC _{0-72 год} (МО • год/дл) ^a Середнє $\pm$ стандартне відхилення (СВ) Медіана (діапазон)	1067,81 $\pm$ 238,42 1108,35 (696,07–1571,16)	1156,15 $\pm$ 259,44 1170,26 (753,85–1626,81)
Приріст відновлення рівня активності при C _{max} (МО/дл : МО/кг) ^b Середнє $\pm$ СВ Медіана (діапазон)	0,87 $\pm$ 0,22 0,88 (0,53–1,35)	0,95 $\pm$ 0,25 0,93 (0,52–1,38)
Період напіврозпаду (год) Середнє $\pm$ СВ Медіана (діапазон)	26,70 $\pm$ 9,55 24,58 (15,83–52,34)	25,36 $\pm$ 6,86 24,59 (16,24–42,20)
C _{max} (МО/дл) Середнє $\pm$ СВ Медіана (діапазон)	66,22 $\pm$ 15,80 68,10 (41,70–100,30)	72,75 $\pm$ 19,73 72,40 (38,50–106,30)
Середній час утримання в організмі (год) Середнє $\pm$ СВ Медіана (діапазон)	30,82 $\pm$ 7,26 28,93 (22,25–47,78)	29,88 $\pm$ 4,16 29,04 (21,32–37,52)
V _{ss} ^c (дл/кг) Середнє $\pm$ СВ Медіана (діапазон)	2,02 $\pm$ 0,77 1,72 (1,10–3,94)	1,79 $\pm$ 0,45 1,74 (1,12–2,72)
Кліренс (дл/кг•год) Середнє $\pm$ СВ Медіана (діапазон)	0,0644 $\pm$ 0,0133 0,0622 (0,0426–0,0912)	0,0602 $\pm$ 0,0146 0,0576 (0,0413–0,0945)

^a Площа під кривою «концентрація в плазмі–час» через 0–72 години після інфузії.

^b Розраховано як показник (C_{max} фактора ІХ перед початком лікування), поділений на дозу в одиницях МО/кг, де C_{max} – максимальний показник вимірювання активності фактора ІХ після інфузії.

^c Об'єм розподілу в стабільному стані.

Поетапний приріст відновлення рівня активності фактора ІХ через 30 хвилин після інфузії визначали для всіх пацієнтів, залучених до участі у комбінованому дослідженні фази І/ІІ, на 1-й день лікування, на візитах до лікаря на 5-й, 13-й та 26-й тижень і в момент завершення дослідження або припинення участі у дослідженні, якщо він не збігається з часом відвідування

Відгук

Ліф

лікаря на 26-ому тижні. Отримані дані свідчать, що поетапний приріст відновлення рівня активності протягом усього часу є стабільним (див. таблицю 2).

Таблиця 2

Показник	1-й день лікування (N = 73)	5-й тиждень (N = 71)	13-й тиждень (N = 68)	26-й тиждень (N = 55)	День завершення/припинення дослідження ^b (N = 23)
Приріст відновлення активності через 30 хв після інфузії (МО/дл : МО/кг) ^a	0,79 ± 0,20 0,78 (0,26–1,35)	0,83 ± 0,21 0,79 (0,46–1,48)	0,85 ± 0,25 0,83 (0,14–1,47)	0,89 ± 0,12 0,88 (0,52–1,29)	0,87 ± 0,20 0,89 (0,52–1,32)
Середнє ± СВ					
Медіана (діапазон)					

^a Розраховано як показник ($C_{30\text{ хв}}$ фактора ІХ перед початком лікування), поділений на дозу в одиницях МО/кг, де $C_{30\text{ хв}}$ – показник вимірювання активності фактора ІХ через 30 хвилин після інфузії.

^b Якщо не збігається з часом візиту на 26-ому тижні.

Педіатрична популяція (які раніше отримували лікування, віком до 12 років)

В рамках комбінованого дослідження фази 2/3 у 23 педіатричних пацієнтів чоловічої статі в стані без кровотечі було проведено початкову оцінку фармакокінетики препарату РІКСУБІС. Щоб знизити дискомфорт від частого відбору проб крові у кожного окремого пацієнта, їх було рандомізовано по двох групах з різною послідовністю відбору проб крові. Середня доза (± стандартне відхилення) та медіана дози препарату РІКСУБІС у повному масиві даних аналізу (n = 23) становили відповідно $75,50 \pm 3,016$ та $75,25$ МО/кг з діапазоном від 70,0 до 83,6 МО/кг. Фармакокінетичні параметри розраховувалися на основі показників вимірювання активності фактора ІХ у пробах крові, отриманих протягом періоду до 72 годин після інфузії.

У таблиці 3 наведено фармакокінетичні параметри для усіх пацієнтів (повний масив даних аналізу).

Таблиця 3

Параметр	До 6 років (N = 11)	Від 6 до 12 років (N = 12)	Усі (N = 23)
AUC_{inf} (МО • год/дл) ^a	$723,7 \pm 119,00$	$886,0 \pm 133,66$	$808,4 \pm 149,14$
Середнє ± СВ	717,2 (488–947)	863,7 (730–1138)	802,9 (488–1138)
Медіана (діапазон)			
Період напіврозпаду (год)	$27,67 \pm 2,66$	$23,15 \pm 1,58$	$25,31 \pm 3,13$
Середнє ± СВ	27,28 (24,0–32,2)	22,65 (21,8–27,4)	24,48 (21,8–32,2)
Медіана (діапазон)			
Середній час утримання в організмі (год)	$30,62 \pm 3,27$	$25,31 \pm 1,83$	$27,85 \pm 3,73$
Середнє ± СВ	30,08 (26,2–36,2)	24,74 (23,7–30,3)	26,77 (23,7–36,2)
Медіана (діапазон)			
V_{ss} ^b (дл/кг)	$3,22 \pm 0,52$	$2,21 \pm 0,32$	$2,7 \pm 0,67$
Середнє ± СВ	3,16 (2,65–4,42)	2,185 (1,70–2,70)	2,69 (1,70–4,42)

Андрій

Jul

Медіана (діапазон)			
Кліренс (дл/кг • год)	0,1058 ± 0,01650	0,0874 ± 0,01213	0,0962 ± 0,01689
Середнє ± СВ	0,1050 (0,081–	0,0863 (0,069–0,108)	0,0935 (0,069–0,144)
Медіана (діапазон)	0,144)		

^a Площа під кривою «концентрація в плазмі-час» з 0 годин до нескінченності.

^b Об'єм розподілу в стабільному стані.

Поетапний приріст відновлення рівня активності фактора ІХ через 30 хвилин після інфузії визначали у всіх пацієнтів, залучених до участі у комбінованому дослідженні фази 2/3, при оцінці початкових фармакокінетичних параметрів (на 1-й день лікування), в день візитів до лікаря на 5-й, 13-й та 26-й тиждні і в момент завершення дослідження або припинення участі у дослідженні, якщо він не збігається з часом візиту до лікаря на 26-й тиждень. Отримані дані свідчать, що поетапний приріст відновлення активності протягом всього часу є стабільним у всіх вікових групах педіатричних пацієнтів (див. нижче таблиці 4, 5, 6).

Таблиця 4

Поетапний приріст відновлення активності при застосуванні препарату РІКСУБІС через 30 хвилин після інфузії у педіатричних пацієнтів обох вікових груп

Приріст відновлення активності через 30 хв після інфузії	ФК (1-й день лікування) Усі (N = 22)	5-й тиждень Усі (N = 23)	13-й тиждень Усі (N = 21)	26-й тиждень Усі (N = 21)
(МО/дл: МО/кг) ^a	0,67 ± 0,16	0,68 ± 0,12	0,71 ± 0,13	0,72 ± 0,15
Середнє ± СВ	0,69	0,66	0,66	0,734
Медіана (діапазон)	(0,31–1,00)	(0,48–0,92)	(0,51–1,00)	(0,51–1,01)

^a Розраховано як показник ($C_{30\text{ хв}}$ фактора ІХ перед початком лікування), поділений на дозу в одиницях МО/кг, де $C_{30\text{ хв}}$ – показник вимірювання активності фактора ІХ через 30 хвилин після інфузії.

Таблиця 5

Поетапний приріст відновлення активності при застосуванні препарату РІКСУБІС через 30 хвилин після інфузії у педіатричних пацієнтів віком до 6 років

Приріст відновлення активності через 30 хв після інфузії	ФК (1-й день лікування) Усі (N = 10)	5-й тиждень, Усі (N = 11)	13-й тиждень, Усі (N = 10)	26-й тиждень, Усі (N = 10)
(МО/дл: МО/кг) ^a	0,59 ± 0,13	0,63 ± 0,10	0,68 ± 0,12	0,65 ± 0,13
Середнє ± СВ	0,59	0,6	0,66	0,61
Медіана (діапазон)	(0,31–0,75)	(0,49–0,80)	(0,51–0,84)	(0,51–0,84)

^a Розраховано як показник ($C_{30\text{ хв}}$ фактора ІХ перед початком лікування), поділений на дозу в одиницях МО/кг, де $C_{30\text{ хв}}$ – показник вимірювання активності фактора ІХ через 30 хвилин після інфузії.

Таблиця 6

Поетапний приріст відновлення активності при застосуванні препарату РІКСУБІС через 30 хвилин після інфузії у педіатричних пацієнтів віком від 6 років до 12 років

В.А.Роскош

Л.І.І.

Приріст відновлення активності через 30 хв після інфузії	ФК (1-й день лікування) Усі (N = 12)	5-й тиждень, Усі (N = 12)	13-й тиждень, Усі (N = 11)	26-й тиждень, Усі (N = 11)
(МО/дл: МО/кг) ^a	0,73 ± 0,16	0,73 ± 0,13	0,73 ± 0,14	0,8 ± 0,14
Середнє ± СВ	0,71	0,70 (0,48–0,92)	0,70 (0,54–1,00)	0,78 (0,56–1,01)
Медіана (діапазон)	(0,51–1,00)			

^a Розраховано як показник ($C_{30\text{ хв}}$ фактора IX перед початком лікування), поділений на дозу в одиницях МО/кг, де $C_{30\text{ хв}}$ – показник вимірювання активності фактора IX через 30 хвилин після інфузії.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для лікування і профілактики кровотечі у пацієнтів з гемофілією В (вроджений дефіцит фактора IX).

Препарат РІКСУБІС показаний пацієнтам усіх вікових категорій.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої допоміжної речовини, зазначеної у розділі «Склад».

Відома алергічна реакція на білки хом'яка.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не повідомлялося про взаємодію лікарських засобів на основі фактора коагуляції крові людини IX (рДНК) з іншими лікарськими засобами.

Особливості застосування.

Відстеження

Для покращення відстеження біологічних лікарських засобів слід чітко вказувати назву та номер серії застосованого препарату, наприклад, у своєму щоденнику.

Підвищена чутливість

Повідомлялося про реакції підвищеної чутливості алергічної природи при застосуванні препарату РІКСУБІС. Лікарський засіб містить залишкову кількість білків хом'яка. При виникненні симптомів підвищеної чутливості пацієнтам або особам, які доглядають за ними, слід рекомендувати негайно припинити застосування лікарського засобу і звернутися до свого лікаря. Пацієнтів потрібно ознайомити з ранніми симптомами реакції підвищеної чутливості, включаючи кропив'янку, генералізовану кропив'янку, стиснення у грудях, дихання з присвистом, гіпотонію та анафілаксію.

Ризик є найвищим на ранніх етапах застосування концентратів фактора IX у пацієнтів, які раніше не проходили лікування, особливо у пацієнтів з високим ризиком генних мутацій. У публікаціях повідомлялося про зв'язок між появою інгібітора фактора IX та алергічними реакціями, особливо у пацієнтів з високим ризиком генних мутацій. З огляду на це пацієнтів з алергічними реакціями необхідно перевіряти на наявність такого інгібітора.

У разі виникнення шоку необхідно надати стандартну протишокову медичну допомогу.

Інгібітори

Після повторного лікування лікарськими засобами на основі фактора коагуляції крові людини IX

С. Д. Д. Д. Д.

Л. Л.

(рДНК) пацієнтів необхідно обстежувати щодо виникнення у них нейтралізуючих антитіл (інгібіторів), кількість яких потрібно визначати в одиницях Бетезда (БО) шляхом використання відповідного методу біологічного аналізу.

У публікаціях повідомлялося про наявність зв'язку між появою інгібітора фактора IX та алергічними реакціями. З огляду на це пацієнтів з алергічними реакціями необхідно перевіряти на наявність такого інгібітора. Пацієнти, у яких з'явилися інгібітори фактора IX, мають підвищений ризик розвитку анафілаксії в разі повторного лікування фактором IX.

У зв'язку з ризиком розвитку алергічних реакцій при застосуванні концентратів фактора IX початкове застосування фактора IX повинно, на розсуд лікуючого лікаря, проводитися під медичним наглядом, що дає змогу забезпечити надання належної медичної допомоги у разі виникнення алергічних реакцій.

Нефротичний синдром

Після стимулювання індукції імунної толерантності у пацієнтів з гемофілією В, у яких були наявні інгібітори фактора IX, було зареєстровано випадки розвитку нефротичного синдрому.

Тромбоемболія

Через потенційний ризик виникнення тромботичних ускладнень необхідно запровадити клінічне спостереження для виявлення ранніх ознак тромботичної та виснажливої коагулопатії шляхом відповідного біологічного аналізу при застосуванні цього препарату пацієнтам із захворюванням печінки, пацієнтам після операцій, новонародженим або пацієнтам з ризиком розвитку тромботичних явищ чи синдрому дисемінованого внутрішньовенного згортання (ДВЗ-синдрому). У кожному з таких випадків необхідно враховувати переваги від лікування препаратом РІКСУБІС, зважуючи їх на тлі ризику виникнення таких ускладнень.

Серцево-судинні захворювання

У пацієнтів з наявними серцево-судинними захворюваннями замісна терапія із застосуванням фактора IX може призвести до підвищення ризику розвитку серцево-судинної патології.

Ускладнення, пов'язані із застосуванням катетера

У разі необхідності застосування центрального венозного пристрою (ЦВП) потрібно враховувати можливість виникнення ускладнень, пов'язаних із застосуванням ЦВП, включаючи локальні інфекції, бактеріємію і тромбоз у місці катетеризації.

Міркування, пов'язані з наявністю допоміжних речовин

Після відновлення цей лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль (23 мг) натрію в одному флаконі, тобто практично не містить натрію. Залежно від маси тіла пацієнта і призначеного дозування пацієнти можуть отримувати більше одного флакона препарату РІКСУБІС, що слід враховувати у разі дотримання дієти з контрольованим вмістом натрію.

Пацієнти літнього віку

Пацієнти віком від 65 років не залучалися до участі у клінічних дослідженнях застосування препарату РІКСУБІС. Невідомо, чи їхня реакція на таке лікування відрізняється від реакції молодших пацієнтів. Як і для всіх інших пацієнтів, вибір дози для лікування пацієнтів літнього віку потрібно здійснювати на індивідуальній основі.

Діти

Наведені вище застереження і запобіжні заходи стосуються лікування як дорослих, так і дітей.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо застосування фактора IX жінкам у період вагітності відсутні чи обмежені. Дослідження впливу фактора IX на репродуктивну функцію тварин не проводилися.

8
Валерієв

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Жуф

Застосовувати фактор ІХ протягом вагітності та годування груддю слід лише у разі, коли цей препарат є чітко показаним.

Годування груддю

Даних стосовно виведення фактора ІХ або його метаболітів з грудним молоком людини немає.

Фертильність

Інформація щодо впливу фактора ІХ на фертильність відсутня.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом чи іншими механізмами.

Препарат РІКСУБІС не впливає на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування необхідно здійснювати під наглядом лікаря з досвідом лікування гемофілії.

Контроль в ході лікування

В ході лікування рекомендується забезпечувати належне визначення рівнів фактора ІХ як орієнтира при призначенні дози для застосування і частоти повторних інфузій. Реакція на фактор ІХ у кожного окремого пацієнта може бути різною, із різними показниками періоду напіврозпаду і ступеня відновлення. Пацієнтам з низькою або надмірною масою тіла може бути необхідною корекція дози, що розраховується на основі маси тіла. У разі серйозних хірургічних втручань всьоран необхідно забезпечувати точний контроль в ході замісної терапії шляхом проведення аналізу факторів згортання крові (активність фактора ІХ у плазмі крові).

Для забезпечення досягнення бажаних рівнів активності фактора ІХ у плазмі крові рекомендується проводити ретельний контроль за допомогою відповідного методу визначення активності фактора ІХ та, якщо необхідно, здійснювати відповідну корекцію дози і частоти повторних інфузій. При застосуванні одностадійного методу аналізу факторів згортання крові *in vitro* за показниками тромбопластинового часу (АЧТЧ) для визначення активності фактора ІХ у пробах крові пацієнтів результати щодо активності фактора ІХ можуть суттєво залежати як від різновиду АЧТЧ-реагенту, так і від стандарту порівняння, використаних для проведення аналізу. Це є особливо важливим при зміні лабораторії та/або реагентів, що використовуються для аналізу.

Дози

Величина дози і тривалість курсу замісної терапії залежать від ступеня дефіциту фактора ІХ, від місця розгашування і ступеня серйозності кровотечі, а також від клінічного стану, віку і фармакокінетичних параметрів фактора ІХ у пацієнта, таких як величина приросту відновлення рівня активності фактора ІХ та періоду напіврозпаду.

Застосована кількість одиниць фактора ІХ виражається у міжнародних одиницях (МО) відповідно до чинного стандарту ВООЗ для лікарських засобів на основі фактора ІХ. Активність фактора ІХ у плазмі крові виражається або у процентах (відносно нормального показника для плазми крові людини), або у міжнародних одиницях (відповідно до Міжнародного стандарту для фактора ІХ у плазмі крові).

Одна міжнародна одиниця (МО) активності фактора ІХ дорівнює показнику активності фактора ІХ в 1 мл нормальної плазми крові людини.

Дорослі

Лікування «за необхідності»

Розрахунок необхідної дози фактора ІХ для пацієнтів віком від 12 років здійснюється на основі отриманого емпіричним шляхом висновку про те, що застосування однієї міжнародної одиниці

Фактор ІХ

Jul

(МО) фактора ІХ на 1 кг маси тіла призводить до збільшення активності фактора ІХ у плазмі на 0,9 МО/дл (діапазон від 0,5 до 1,4 МО/дл) або на 0,9 % нормальної активності.

Необхідна доза визначається за наведеною нижче формулою.

$$\begin{array}{l} \text{Потрібна} \\ \text{кількість} \\ \text{одиниць} \end{array} = \begin{array}{l} \text{маса тіла (кг)} \\ \times \\ \text{бажаний приріст} \\ \text{рівня фактора ІХ} \\ \text{(\% або МО/дл)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{зворотна величина показника} \\ \text{зареєстрованого відновлення} \\ \text{активності фактора ІХ (дл/кг)} \end{array}$$

Для постального приросту відновлення рівня активності на 0,9 МО/дл на 1 МО/кг доза розраховується за такою формулою:

$$\begin{array}{l} \text{Потрібна} \\ \text{кількість} \\ \text{одиниць} \end{array} = \begin{array}{l} \text{маса тіла (кг)} \\ \times \\ \text{бажаний приріст} \\ \text{рівня фактора ІХ} \\ \text{(\% або МО/дл)} \end{array} \times 1,1 \text{ дл/кг}$$

Величина дози і частота запланованого застосування завжди повинні бути спрямованими на забезпечення клінічної ефективності у кожного конкретного пацієнта.

У разі наявності наведених нижче геморагічних явищ показники активності фактора ІХ не повинні бути нижчі зазначеного рівня активності у плазмі крові (у % від норми або МО/дл) протягом відповідного періоду часу. Таблицю 7 можна використовувати для визначення дози при епізодах кровотечі та при хірургічному втручанні.

Таблиця 7

Ступінь тяжкості кровотечі/ тип хірургічного втручання	Необхідний рівень фактора ІХ, % або МО/дл	Частота застосування (години)/ тривалість лікування (дні)
<u>Кровотеча</u> Ранній гемартроз, крововиливи у м'язи або у порожнину рота	20–40	Повторюйте кожні 24 години. Принаймні 1 день, до припинення кровотечі, про що засвідчить відсутність болю, або до загоєння рани.
Більш виразний гемартроз, крововиливи у м'язи або гематома	30–60	Повторюйте інфузію кожні 24 години протягом 3–4 днів або довше, до зникнення болю і усунення сильного функціонального порушення.
Загрозливі для життя кровотечі	60–100	Повторюйте інфузію кожні 8–24 години до зникнення загрози.
<u>Хірургічні операції</u> Малі хірургічні операції, включаючи видалення зубів	30–60	Кожні 24 години, принаймні 1 день, до загоєння рани.
<u>Великі хірургічні операції</u>	80–100 (перед операцією та після неї)	Повторюйте інфузію кожні 8–24 години до належного загоєння рани, після чого проводьте лікування принаймні ще 7 днів для утримання показника активності фактора ІХ на рівні від

30 % до 60 % (МО/дл).

Ретельний контроль перебігу замісної терапії є особливо важливим у разі серйозного хірургічного втручання або загрозової для життя кровотечі.

Профілактика

Для тривалої профілактики кровотечі у пацієнтів віком від 12 років з тяжкою формою гемофілії В, як правило, застосовують дози від 40 до 60 МО фактора ІХ на 1 кг маси тіла з інтервалом 3–4 дні. У деяких випадках залежно від фармакокінетики, віку, фенотипу кровотечі та ступеня фізичної активності пацієнта може стати необхідним скоротити інтервали між введеннями або збільшити дози препарату.

Безперервна інфузія

Не вводити препарат РІКСУБІС шляхом безперервної інфузії.

Спосіб застосування

Внутрішньовенне введення.

У разі введення препарату самим пацієнтом або особою, яка доглядає за пацієнтом, їх необхідно належним чином навчити виконанню такої процедури.

Препарат РІКСУБІС необхідно вводити зі швидкістю, що забезпечує комфортність для пацієнта, максимум – до 10 мл/хв.

Після відновлення препарату його розчин є прозорим, безбарвним, без сторонніх механічних включень, з рН 6,8–7,2. Показник осмоляльності – понад 240 мосмоль/кг.

Для введення цього препарату необхідно використовувати лише пластикові шприци з наконечником Люера.

Препарат РІКСУБІС вводять внутрішньовенно після відновлення порошку у розчиннику, що додається.

- Для приготування розчину препарату використовуйте лише той розчинник і пристосування для відновлення препарату (БАКСДЖЕКТ II), що містяться в упаковці.
- Для введення препарату необхідно використовувати шприц з наконечником Люера.
- Не використовуйте пристосування БАКСДЖЕКТ II, якщо воно пошкоджене, якщо пошкоджена його стерильна система захисту чи упаковка або якщо є будь-які ознаки погіршення їхнього стану.

Відновлення

Застосовуйте асептичні методи.

1. Якщо лікарський засіб зберігається у холодильнику, дістаньте флакони з порошком РІКСУБІС і з розчинником з холодильника і залиште їх нагрітися до кімнатної температури (від 15 °C до 30 °C).
2. Ретельно вимийте руки теплою водою з милом.
3. Зніміть кришки з флаконів з порошком і розчинником.
4. Протріть пробки тампонами зі спиртом. Розташуйте флакони на рівній чистій поверхні.
5. Відкрийте упаковку з пристосуванням БАКСДЖЕКТ II шляхом зняття паперової плівки, не торкаючись внутрішньої поверхні пристосування (рисунок а). Не діставайте пристосування з упаковки.
6. Переверніть упаковку і насадіть на пробку флакона з розчинником прозорий пластиковий штифт. Візьміть упаковку за її краї і зніміть упаковку з пристосування БАКСДЖЕКТ II (рисунок б). Не знімайте з пристосування БАКСДЖЕКТ II ковпачок синього кольору.
7. Тепер, коли пристосування БАКСДЖЕКТ II приєднане до флакона з розчинником,




переверніть систему таким чином, щоб флакон з розчинником опинився над пристосуванням. Насадіть білий пластиковий штифт на пробку флакона з препаратом РІКСУБІС. Під вакуумом розчинник потрапить у флакон, що містить препарат РІКСУБІС (рисунок с).

8. Акратно перемішайте до повного розчинення порошку. Препарат розчиняється швидко (протягом 2-х хвилин). Переконайтеся в тому, що РІКСУБІС повністю розчинився, в іншому випадку не весь відновлений препарат пройде крізь фільтр пристосування. Перед застосуванням відновлені лікарські засоби необхідно візуально обстежити для виявлення твердих частинок і знебарвлення. Розчин повинен бути прозорим або злегка опалесцентним. Не використовуйте розчини, що помутніли або містять осад.

Рисунок а



Рисунок б

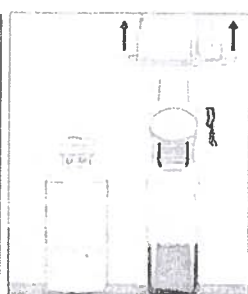
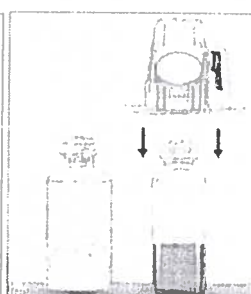
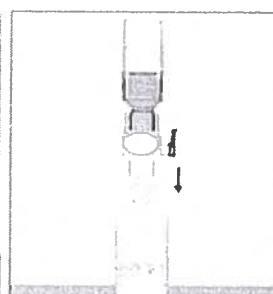


Рисунок с



Не охолоджуйте препарат після відновлення. Використайте його негайно після приготування.

Застосування

Застосовуйте асептичні методи.

1. Зніміть ковпачок синього кольору з пристосування БАКСДЖЕКТ II. **Подбайте про те, щоб не втягнути повітря у шприц.** Приєднайте шприц до пристосування БАКСДЖЕКТ II (рисунок d).
2. Переверніть систему (флакон з відновленим розчином повинен бути зверху). Заповніть відновленим розчином шприц, повільно потягнувши поршень назад (рисунок е).
3. Від'єднайте шприц.
4. Приєднайте голку-метелик до шприца. Введіть розчин у вену. Розчин потрібно вводити повільно, зі швидкістю, що є комфортною для пацієнта, не швидше ніж 10 мл на хвилину.

Рисунок d

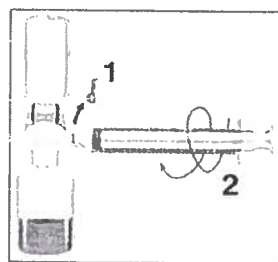
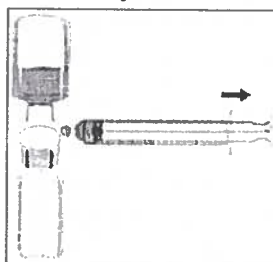


Рисунок е



Завжди при застосуванні препарату РІКСУБІС записуйте його назву і номер серії (наприклад, у своєму щоденнику) для того, щоб зберегти інформацію про використані Вами лікарські засоби.

Будь-які залишки невикористаного лікарського засобу або його відходи слід утилізувати за

місцевими правилами.

Хімічна та фізична стабільність розведеного, готового до використання препарату становить 3 години при температурі не вище 30 °С. З мікробіологічної точки зору, незважаючи на те, що спосіб розведення виключає мікробну контамінацію, слід застосовувати лікарський засіб негайно. Якщо лікарський засіб не застосовано негайно, термін та умови зберігання є відповідальністю споживача. Не охолоджувати.

Діти

Пацієнти віком від 12 до 17 років

Дозування є однаковим для дорослих і дітей віком від 12 до 17 років.

Пацієнти віком до 12 років

Лікування «за необхідності»

Розрахунок необхідної дози фактора IX для пацієнтів віком до 12 років здійснюється на основі отриманого емпіричним шляхом висновку про те, що застосування однієї міжнародної одиниці (МО) фактора IX на 1 кг маси тіла призводить до збільшення активності фактора IX у плазмі крові на 0,7 МО/дл (діапазон від 0,31 до 1,0 МО/дл) або на 0,7 % нормальної активності.

Необхідна доза визначається за наведеною нижче формулою.

Потрібна	=	маса тіла (кг)	×	бажаний приріст рівня	×	зворотна величина
кількість				фактора IX (% або		показника
одиниць				МО/дл)		зареєстрованого
						відновлення
						активності (дл/кг)

Для поступового приросту відновлення рівня активності на 0,7 МО/дл на 1 МО/кг доза розраховується за такою формулою:

Потрібна	=	маса тіла (кг)	×	бажаний приріст рівня	×	1,4 дл/кг
кількість				фактора IX (% або		
одиниць				МО/дл)		

Для визначення дози при епізодах кровотечі та хірургічному втручанні можна використати ту ж саму таблицю, що й для дорослих (див. вище таблицю 7).

Профілактика

Діапазон рекомендованих доз при лікуванні педіатричних пацієнтів віком до 12 років становить від 40 до 80 МО/кг з інтервалом 3–4 дні. У деяких випадках залежно від фармакокінетики, віку, фенотипу кровотечі та ступеня фізичної активності пацієнта може стати необхідним скоротити інтервали між введеннями або збільшити дози препарату.

Передозування.

Ефекти дії більш високих, ніж рекомендовані, доз препарату РІКСУБІС не описані.

Побічні реакції.

Спостерігалися рідкі випадки підвищеної чутливості або алергічних реакцій (які можуть включати ангіоневротичний набряк, відчуття печіння і свербіж в місці інфузії, озноб, приплив крові до обличчя, генералізовану кропив'янку, головний біль, висипання, гіпотензію, летаргію, нудоту, стан занепокоєння, тахікардію, стиснення у грудях, дзвін у вухах, блювання, дихання з присвистом), які деколи можуть розвинути до тяжкої форми анафілаксії (включаючи шок), що

Відповідає

Ліф

відбувалося у тісному часовому зв'язку із появою інгібіторів фактора IX.

Після стимулювання індукції імунної толерантності у пацієнтів з гемофілією В і з алергічними реакціями в анамнезі, у яких були присутні інгібітори фактора IX, було зареєстровано випадки нефротичного синдрому.

Дуже рідко були випадки утворення антитіл до білків хом'яка, що супроводжувалися виникненням реакцій підвищеної чутливості.

У пацієнтів з гемофілією В можуть утворюватися нейтралізуючі антитіла (інгібітори) до фактора IX, що проявляється недостатньою ефективністю лікування. У таких випадках рекомендується звернутися до спеціалізованого центру з лікування гемофілії.

Застосування лікарських засобів на основі фактора IX супроводжується потенційним ризиком виникнення тромбоемболічних епізодів, причому ризик вище при застосуванні препаратів низького рівня очищення. Застосування препаратів фактора IX низького рівня очищення супроводжувалося випадками інфаркту міокарда, дифузного внутрішньосудинного згортання крові, венозного тромбозу і легеневої емболії. Застосування препаратів фактора IX високого рівня очищення рідко супроводжується виникненням таких побічних реакцій.

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

До участі у клінічних дослідженнях застосування препарату РІКСУБІС було залучено 99 осіб із принаймні одним випадком застосування препарату, що супроводжувалося виникненням загалом 5-и побічних реакцій. Наведена нижче таблиця містить інформацію про побічні реакції згідно з класами систем та органів (КСО) за класифікацією MedDRA (із застосуванням термінів переважного використання).

Частота випадків побічних реакцій класифікувалася за таким принципом: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (на основі наявних даних частоту оцінити неможливо).

В межах кожної категорії частоти побічні реакції представлено у порядку зниження їхньої тяжкості.

Таблиця 8

Побічні реакції, зареєстровані у клінічних випробуваннях і спонтанних повідомленнях		
Клас систем та органів за класифікацією MedDRA	Побічні реакції	Частота, на одного пацієнта
Розлади з боку імунної системи	Підвищена чутливість ^{a)}	Невідомо
Розлади з боку нервової системи	Порушення смаку	Часто
Порушення з боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини	Біль у кінцівках	Часто

^{a)} ПР (побічна реакція) пояснюється нижче у розділі.

Опис окремих побічних реакцій

Підвищена чутливість

Реакції алергічного типу проявлялися у вигляді задишки, свербіжу, генералізованої кропив'янки і висипання.

Діти

Очікується, що частота, тип і тяжкість побічних реакцій у дітей будуть такими ж, що й у дорослих. Проте дані щодо нелікованих пацієнтів відсутні, позаяк до участі у клінічних дослідженнях були залучені лише ті пацієнти, які раніше проходили лікування. У зв'язку з цим дослідження імуногенності в контексті утворення інгібіторів у пацієнтів цієї групи ризику не проводилися.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції




Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконадзору за посиланням: <https://aisf.dcc.gov.ua>.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C. Не заморозувати.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

З огляду на відсутність досліджень щодо сумісності цей препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

При застосуванні цього лікарського засобу можна використовувати лише пластикові шприци з наконечником Люера. Внаслідок абсорбції фактора IX згортання крові людини на внутрішніх поверхнях деякого обладнання для інфузії дозування препарату може бути неправильним.

Упаковка.

По 1 флакону з порошком (по 250 МО, 500 МО, 1000 МО, 1500 МО 2000 МО або 3000 МО) у комплекті з 1 флаконом з розчинником (5 мл води для ін'єкцій) та по 1 пристосуванню для розведення БАКСДЖЕКТ II у коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Баксалта Белджиум Мануфактурінг СА / Baxalta Belgium Manufacturing SA.

Місцезнаходження виробників та адреса місця провадження їхньої діяльності.

Бульвар Рене Бранкуа 80, Лессін, 7860, Бельгія / Boulevard Rene Branquart 80, Lessines, 7860, Belgium.

Дата останнього перегляду.




Лекот узгоджено
22.02.2023
Григор'єв (Кабачук Р.О.)