

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

15.08.2018 № 1495

Ресстраційне посвідчення

№ UA/16879/02/01

UA/16879/02/02

UA/16879/02/03

UA/16879/02/04

UA/16879/02/05

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РІКСУБІС
(RIXUBIS)

Склад:

діюча речовина: нонаког гамма*;

1 флакон з порошком містить:

250 МО** рекомбінантного фактора коагуляції крові людини ІХ (рДНК), нонакогу гамма, що після розведення становить 50 МО/мл нонакогу гамма;

500 МО** рекомбінантного фактора коагуляції крові людини ІХ (рДНК), нонакогу гамма, що після розведення становить 100 МО/мл нонакогу гамма;

1000 МО** рекомбінантного фактора коагуляції крові людини ІХ (рДНК), нонакогу гамма, що після розведення становить 200 МО/мл нонакогу гамма;

2000 МО** рекомбінантного фактора коагуляції крові людини ІХ (рДНК), нонакогу гамма, що після розведення становить 400 МО/мл нонакогу гамма;

3000 МО** рекомбінантного фактора коагуляції крові людини ІХ (рДНК), нонакогу гамма, що після розведення становить 600 МО/мл нонакогу гамма;

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

** Активність (МО) визначається методом одностадійного аналізу факторів згортання крові Європейської Фармакопеї. Специфічна активність препарату РІКСУБІС становить приблизно 200-390 МО/мг білка.

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

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

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

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

Фармакотерапевтична група. Антигеморагічні засоби. Фактор коагуляції крові ІХ.

Код АТХ. В02В D04.



Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Гемофілія В пов'язана зі статтю, вроджена патологія 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 дозволяє підвищити рівень фактора ІХ у плазмі крові й, таким чином, забезпечує тимчасове виправлення дефіциту фактора і зупиняє тенденцію розвитку кровотеч.

Клінічна ефективність та безпека.

Профілактика і контроль кровотечі у пацієнтів віком 12 років і старше, які раніше проходили лікування.

Ефективність препарату РІКСУБІС оцінювалось в рамках неконтрольованої частини комбінованого дослідження відкритого типу фази 1/3, в ході якого пацієнти когорти загальною кількістю 73 чоловіки віком 12-59 років, які раніше проходили лікування, отримували препарат РІКСУБІС для профілактики та/або для лікування епізодів кровотечі "при необхідності". Усі пацієнти мали тяжку форму (рівень фактора ІХ < 1%) або помірно тяжку форму (рівень фактора ІХ \leq 2%) гемофілії В. П'ятдесят дев'ять таких пацієнтів отримували препарат РІКСУБІС для профілактики. Дані від п'ятдесяти шести пацієнтів, які отримували 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 "при 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 "при необхідності" становила $3,5 \pm 1,00$ місяців (медіана: 3,4; діапазон: від 1,2 до 5,1 місяців), середня загальна частота випадків кровотечі по роках (англ. "annualised bleeding rate", скор. "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.

В цілому, 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 врахуванням індивідуальних особливостей кожного окремого пацієнта, виходячи зі ступеня тяжкості, причини і місця 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 молодше 12 років, які раніше проходили лікування.



Ефективність препарату РІКСУБІС оцінювалась в рамках комбінованого дослідження фази 2/3, в ході якого пацієнти когорти загальною кількістю 23 пацієнта віком 1,8-11,8 (медіана віку: 7,10 років), які раніше проходили лікування, з 11 пацієнтами віком молодше 6 років отримували препарат РІКСУБІС для профілактики і контролю епізодів кровотечі. Усі пацієнти мали тяжку (рівень фактора ІХ < 1%) або помірно тяжку (рівень фактора ІХ \leq 2%) форму гемофілії В. Усі 23 пацієнта отримували профілактичне лікування препаратом РІКСУБІС, як мінімум, протягом 3 місяців і їхні дані були включені до масиву даних, призначених 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.

В цілому, 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 суглобові-мішені. Із загальних 26-и епізодів кровотечі, 15 епізодів були незначними, 9 – помірної тяжкості та 2 – серйозними. Лікування проводилося із врахуванням індивідуальних особливостей кожного окремого пацієнта, виходячи зі ступеня тяжкості, причини і місця розташування кровотечі. Більшість (23; 88,5%) виліковувалися 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 препарату РІКСУБІС в умовах періопераційного лікування оцінювалися в рамках багатоцентрового проспективного відкритого типу неконтрольованого дослідження фази 3 на когорті чоловіків з тяжкою і помірної тяжкості гемофілією В, що раніше проходили лікування. Аналіз ефективності за протоколом охоплює 37 хірургічних операцій, проведених на 27 пацієнтах віком від 17 до 57 років, які проходили серйозне або незначне хірургічне, стоматологічне втручання або інше хірургічне інвазійне втручання. Двадцять операцій були серйозними, включаючи 13 ортопедичних втручань і 3 стоматологічних хірургічних втручання. 17 операцій, включаючи 10 процедур з виділення зубів, вважалися незначними. Пацієнти, яким робили серйозні операції, повинні були пройти оцінку фармакокінетики (ФК). Усі пацієнти отримували дозу з врахуванням останніх даних поетапного приросту відновлення рівня активності фактора ІХ. Рекомендована початкова доза прийому препарату РІКСУБІС повинна була забезпечити збереження активності фактора ІХ протягом операції на рівні 80-100% при проведенні серйозних хірургічних втручань і на рівні 30-60% при проведенні незначних операцій. Препарат РІКСУБІС вводили шляхом болюсної інфузії.

Протягом усього періоду дослідження забезпечувалась підтримка гемостазу.

Фармакокінетика

Пацієнти віком 12 років і старше, які раніше проходили лікування:

Рандомізоване сліпе контрольоване перехресне дослідження фармакокінетики препарату РІКСУБІС і компаратора було проведено на когорті чоловіків без кровотечі (віком 15 років і старше) в рамках центрального комбінованого дослідження фази 1/3. Пацієнти отримували той чи інший препарат одноразовою внутрішньовенною інфузією. 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 ІХ у пробах крові, отриманих протягом періоду до 72 годин після кожної інфузії.



Оцінка фармакокінетики препарату РІКСУБІС була повторена в ході відкритого типу неконтрольованого дослідження на когорті чоловіків, які брали участь у початковому перехресному дослідженні ФК препарату і які проходили профілактику препаратом РІКСУБІС протягом 26 ± 1 тижнів (середнє \pm стандартне відхилення) із сумарним періодом прийому препарату РІКСУБІС принаймні 30 днів. Діапазон доз препарату РІКСУБІС, що були застосовані в ході повторного дослідження його фармакокінетики, становив від 64,48 до 79,18 МО/кг ($n = 23$). Нижче у таблиці наведені фармакокінетичні параметри в усіх пацієнтів, дані яких було можливо оцінити (аналіз за протоколом).

Параметр	РІКСУБІС Початкове перехресне дослідження (N = 25)	РІКСУБІС Повторна оцінка (N = 23)
AUC _{0-72 год.} (МО • год./дл) ^a Середнє \pm стандартне відхилення 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 стандартне відхилення 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 стандартне відхилення 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 стандартне відхилення 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 стандартне відхилення 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 стандартне відхилення 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 стандартне відхилення 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 "плазмова концентрація-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 фактора ІХ у 3-й на 1-й фази дослідження.



день лікування, на день відвідування ними лікаря на 5, 13 та 26-й тиждень і в момент завершення дослідження або припинення участі у дослідженні, якщо він не збігається з часом відвідування лікаря на 26-й тиждень. Отримані дані свідчать, що поетапний приріст відновлення рівня активності протягом всього часу є стабільним (див. таблицю нижче).

	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 ± стандартне відхилення					
Медіана (діапазон)					

^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.

^b Якщо не збігається з часом відвідування лікаря на 26-й тиждень.

Пацієнти педіатричного профілю (які раніше проходили лікування, віком молодше 12 років)

В рамках комбінованого дослідження фази 2/3 на когорті пацієнтів педіатричного профілю було проведено початкову оцінку фармакокінетики препарату РІКСУБІС в усіх 23-х пацієнтів чоловічої статі в стані без кровотечі. Щоб знизити дискомфорт від частого відбору проб крові у кожного окремого пацієнта, їх було рандомізованим чином розподілено 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 IX у пробах крові, отриманих протягом періоду до 72 годин після інфузії.

Нижче у таблиці наведені фармакокінетичні параметри для усіх пацієнтів (повний масив даних аналізу).

Параметр	Вік менше 6 років (N = 11)	Від 6 до менше 12 років (N = 12)	Усі разом (N = 23)
$AUC_{\text{нескінченність}}$ (МО • год./дл) ^a	$723,7 \pm 119,00$	$886,0 \pm 133,66$	$808,4 \pm 149,14$
Середнє ± стандартне відхилення	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 ± стандартне відхилення	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	$30,62 \pm 3,27$	$25,31 \pm 1,83$	$27,85 \pm 3,73$



(год.) Середнє ± стандартне відхилення Медіана (діапазон)	30,08 (26,2-36,2)	24,74 (23,7-30,3)	26,77 (23,7-36,2)
V_{ss}^b (дл/кг) Середнє ± стандартне відхилення Медіана (діапазон)	3,22 ± 0,52 3,16 (2,65-4,42)	2,21 ± 0,32 2,185 (1,70-2,70)	2,7 ± 0,67 2,69 (1,70-4,42)
Кліренс (дл/кг • год.) Середнє ± стандартне відхилення Медіана (діапазон)	0,1058 ± 0,01650 0,1050 (0,081-0,144)	0,0874 ± 0,01213 0,0863 (0,069-0,108)	0,0962 ± 0,01689 0,0935 (0,069-0,144)

^a Площа під кривою "плазмова концентрація-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), на день відвідування ними лікаря на 5, 13 та 26-й тиждень і в момент завершення дослідження або припинення участі у дослідженні, якщо він не збігається з часом відвідування лікаря на 26-й тиждень. Отримані дані свідчать, що поетапний приріст відновлення активності протягом всього часу є стабільним по всіх вікових групах пацієнтів педіатричного профілю. Див. наведені нижче таблиці.

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

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

Поетапний приріст відновлення активності при застосуванні препарату РІКСУБІС через 30 хвилин після інфузії у пацієнтів педіатричного профілю віком молодше 6 років:

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



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

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

^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.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування і профілактика кровотечі у пацієнтів з гемофілією В (вроджений дефіцит фактора ІХ).
Препарат РІКСУБІС показаний пацієнтам усіх вікових категорій.

Противопоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої допоміжної речовини. 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 згортання крові людини ІХ (рДНК) з іншими лікарськими засобами.

Особливості застосування.

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 треба негайно припинити застосування лікарського засобу і звернутися до лікаря. Пацієнтів треба 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 початку застосування концентратів фактора ІХ у пацієнтів, які раніше не проходили лікування, особливо у пацієнтів з високим ризиком генних мутацій. В літературі повідомлялося про зв'язок між появою інгібітору фактора ІХ та алергічними реакціями, особливо у пацієнтів з високим ризиком генних мутацій. Внаслідок цього пацієнтів з алергічними реакціями необхідно перевіряти на наявність такого інгібітору.

У випадку виникнення шоку необхідно надати стандартну протишокову медичну допомогу.

Інгібітори. Після повторного лікування лікарськими засобами на основі людського фактора згортання крові ІХ (рДНК) пацієнтів необхідно обстежувати на предмет виникнення у них нейтралізуючих антитіл (інгібіторів), кількість яких треба визначати в одиницях Бетезда* (англ. "BU") шляхом застосування відповідного методу біологічного аналізу.



В літературі повідомлялося про наявність зв'язку між появою інгібітору фактора ІХ та алергічними реакціями. Внаслідок цього пацієнтів з такими алергічними реакціями необхідно перевіряти на наявність такого інгібітору. Необхідно зауважити, що пацієнти, у яких з'явилися інгібітори фактора ІХ, мають підвищений ризик розвитку анафілаксії в разі повторного лікування фактором ІХ.

Внаслідок ризику розвитку алергічних реакцій при застосуванні концентратів фактора ІХ початкове застосування фактора ІХ повинно, на розсуд лікуючого лікаря, проводитися під медичним наглядом, що дозволяє забезпечити надання належної медичної допомоги у випадку виникнення алергічних реакцій.

Нефротичний синдром. Після стимулювання індукції імунної толерантності у пацієнтів з гемофілією В, у яких були присутні інгібітори фактора ІХ, були зареєстровані випадки виникнення 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 у пацієнтів із захворюванням печінки, у пацієнтів після операцій, у новонароджених дітей або у пацієнтів з ризиком розвитку тромботичних явищ або 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 фактору ІХ може призвести до підвищення ризику розвитку серцево-судинної патології.

Ускладнення, пов'язані із застосуванням катетеру. При необхідності застосування центрального венозного пристрою (ЦВП) треба 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 0,83 ммоль (19 мг) натрію в одному флаконі. Це треба враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти з низьким вмістом натрію.

Кожного разу при застосуванні у пацієнта препарату РІКСУБІС наполегливо рекомендується реєструвати назву і номер серії для збереження інформації щодо зв'язку між конкретним пацієнтом і серією цього лікарського засобу.

Пацієнти похилого віку. Пацієнти віком 65 років та старше не залучалися до участі у клінічних дослідженнях застосування препарату РІКСУБІС. Не відомо, чи їхня реакція на таке лікування відрізняється від реакції молодших пацієнтів. Як і у випадку всіх інших пацієнтів, вибір дози для лікування пацієнтів похилого віку повинен здійснюватися на індивідуальній основі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження впливу фактора ІХ на репродуктивну функцію у тварин не проводилися. У зв'язку з рідкістю частоти випадків гемофілії В серед жінок досвід застосування фактора ІХ протягом вагітності та годування груддю відсутній. Таким чином, застосовувати фактор ІХ протягом вагітності та годування груддю слід лише у тому випадку, якщо цей препарат є чітко показаним.

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 IX в якості орієнтира при призначенні дози для застосування і частоти повторних інфузій. Реакція на фактор IX 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, розрахованої на основі маси тіла. У випадку серйозних хірургічних втручань вкрай необхідно забезпечувати точний контроль в ході замісної терапії шляхом проведення аналізу факторів згортання крові (активність фактора IX у плазмі крові).

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

Дози.

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

Застосована кількість одиниць фактора IX виражається у міжнародних одиницях (МО), що стосуються наразі діючого стандарту ВООЗ для лікарських засобів на основі фактора IX. Активність фактора IX у плазмі крові виражається або у процентах (відносно нормального показника для плазми крові людини), або у міжнародних одиницях (відносно Міжнародного стандарту для фактора IX у плазмі крові).

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

Лікування при необхідності.

Розрахунок необхідної дози фактора IX для пацієнтів віком 12 років і старше 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 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.

Пацієнти віком 12 років і старше:

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

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

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

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



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

Ступінь тяжкості кровотечі/ Тип хірургічного втручання	Необхідний рівень фактора IX, % 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> Незначні хірургічні операції, включаючи видалення зубів	30-60	Кожні 24 години, принаймні 1 день, до загоєння рани.
<u>Серйозні 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 IX на рівні від 30% до 60% (МО/дл).

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

Профілактика.

Для тривалої профілактики кровотечі у пацієнтів віком 12 років і старше з тяжкою формою гемофілії В, як правило, застосовуються дози від 40 до 60 МО фактора IX на 1 кг маси тіла з інтервалом 3-4 дні. У деяких випадках, в залежності від фармакокінетики, віку, фенотипу щодо кровотечі та ступеня фізичної активності у кожного окремого пацієнта, може стати необхідним застосувати коротші інтервали або більші дози препарату.

Безперервна інфузія.

Не вводити препарат РІКСУБІС шляхом безперервної інфузії.

Спосіб застосування.

Внутрішньовенне введення.

У випадку введення препарату самим пацієнтом або особою, яка доглядає за пацієнтом, їх необхідно належним чином навчити виконанню такої процедури. Препарат РІКСУБІС необхідно вводити на швидкості, що забезпечує комфортність 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.

При введенні цього препарату необхідно застосовувати лише пластикові шприці з наконечником Люера.

Препарат РІКСУБІС вводиться внутрішньовенним шляхом після відновлення порошку у розчиннику, що додається.

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

Відновлення.

Застосовуйте асептичні методи.

1. Якщо лікарський засіб зберігається у холодильнику, дістаньте флакони з порошком РІКСУБІС і з розчинником з холодильнику і залиште їх нагрітися до кімнатної температури (від 15 °С до 30 °С).
2. Ретельно вимийте руки теплою водою з милом.
3. Зніміть кришки з флаконів з порошком і розчинником.
4. Протріть пробки тампонами із спиртом. Розташуйте флакони на рівній чистій поверхні.
5. Відкрийте упаковку з пристроєм БАКСДЖЕКТ II шляхом зняття паперової плівки, не торкаючись внутрішньої поверхні пристрою (малюнок а). Не діставайте пристрій з упаковки.
6. Переверніть упаковку і насадіть на пробку флакона з розчинником прозорий пластиковий штифт. Візьміть упаковку за її краї і зніміть упаковку з пристроєм БАКСДЖЕКТ II (малюнок б). Не знімайте з пристроєм БАКСДЖЕКТ II ковпачок синього кольору.
7. Тепер, коли пристрій БАКСДЖЕКТ II приєднаний до флакону з розчинником, переверніть систему таким чином, щоб флакон з розчинником опинився над пристроєм. Насадіть білий пластиковий штифт на пробку флакону з препаратом РІКСУБІС. Під вакуумом розчинник потрапить у флакон, що містить препарат РІКСУБІС (малюнок с).
8. Акуратно перемішайте до повного розчинення порошку. Препарат розчинюється швидко (протягом 2-х хвилин). Переконайтеся в тому, що РІКСУБІС повністю розчинився, в іншому випадку не весь відновлений препарат пройде крізь фільтр пристрою. Перед застосуванням відновлені лікарські засоби необхідно візуально обстежити для виявлення твердих частинок і обезбарвлення. Розчин повинен бути прозорим або злегка опалесцентним. Не використовуйте розчини, що помутніли або містять осад.





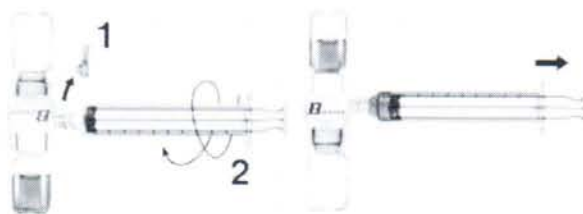
Не охолоджуйте препарат після відновлення. Використайте його негайно після приготування.
Застосування.

Застосовуйте асептичні методи.

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

Малюнок d

Малюнок e



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

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, не дивлячись 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

Лікування при необхідності.

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



одиниці (МО) фактора ІХ на 1 кг маси тіла призводить до збільшення активності фактора ІХ 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.

Пацієнти віком молодше 12 років:

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

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

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

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

Профілактика.

Діапазон рекомендованих доз при лікуванні пацієнтів педіатричного профілю віком молодше 12 років становить від 40 до 80 МО/кг з інтервалом 3-4 дні. У деяких випадках, в залежності від фармакокінетики, віку, фенотипу щодо кровотечі та ступеня фізичної активності у кожного окремого пацієнта, може стати необхідним застосувати коротші інтервали або більші 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, прилив крові до обличчя, генералізовану кропив'янку, головний біль, висипання, гіпотонію, летаргію, нудоту, стан занепокоєння, тахікардію, стиснення у грудях, дзвін у вухах, блювання, дихання з присвистом), які деколи можуть розвинутися до виникнення тяжкої форми анафілаксії (включаючи шок). У деяких випадках такі реакції розвивалися далі, до виникнення тяжкої анафілаксії, і це відбувалося у тісному часовому зв'язку із появою інгібіторів фактора ІХ.

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

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

У пацієнтів з гемофілією В можуть утворюватися нейтралізуючі антитіла (інгібітори) до фактора ІХ. Якщо такі інгібітори утворюються, це проявляється у вигляді недостатньої ефективності лікування. У таких випадках рекомендується звернутися до спеціалізованого центру з лікування гемофілії.

Застосування лікарських засобів на основі фактора ІХ супроводжується потенційним ризиком виникнення тромбоемболічних епізодів, причому ризик підвищується при застосуванні препаратів низької чистоти. Застосування препаратів фактора ІХ низької чистоти супроводжувалося випадками інфаркту міокарда, дифузного внутрішньосудинного згортання крові, венозного тромбозу і легеневої емболії. Застосування препаратів фактора ІХ високої чистоти 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 у цілому 5-и побічних реакцій. Наведена нижче таблиця містить інформацію про побічні реакції згідно з класами систем та органів (скорочено "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 (тобто на основі наявних даних частоту оцінити неможливо).

В межах кожної категорії частоти побічні реакції представлені у порядку зниження їх тяжкості.

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)}	невідома
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 вибраних побічних реакцій.

Підвищена чутливість.

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

Пацієнти педіатричного профілю.

Очікується, що частота, тип і тяжкість побічних реакцій у дітей будуть такими ж, що й у дорослих. Проте дані щодо раніше 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.

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції, що спостерігаються протягом періоду після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє продовжувати спостерігати за співвідношенням між користю та ризиком від застосування лікарського засобу. Фахівців у сфері охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі нижче 30 °С. Не заморожувати.

Несумісність.

Внаслідок відсутності досліджень щодо сумісності, цей препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

При застосуванні цього лікарського засобу можна використовувати лише пластикові шприці з наконечником Люера. В результаті абсорбції фактора ІХ 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 лікаря.

Виробник.

Баксалта Белджиум Мануфактурінг СА.

Місцезнаходження виробників та їх адреса місця провадження діяльності.

Бульвар Рене Бранкуа 80, Лессін, 7860, Бельгія.

Дата останнього перегляду.

