МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 004010 - 071216
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

РИКСУБИС

Регистрационный номер:

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Риксубис

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: нонаког гамма

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

СОСТАВ на 1 флакон

Активное вещество: Нонаког гамма	250 МЕ*	500 МЕ*	1000 МЕ*	2000 МЕ*	3000 МЕ*
Вспомогательные вещества:					
L-гистидин	15,5 мг				
Натрия хлорид	17,5 мг				
Кальция хлорид	2,2 мг				
Маннитол	100,2 мг				
Сахароза	59,9 мг				
Полисорбат 80	0,25 мг				
Растворитель:					
Вода для инъекций	5 мл				

* Специфическая активность составляет от 200 до 390 МЕ на миллиграмм белка

ОПИСАНИЕ

Лиофилизат: порошок или ломкая твердая масса белого цвета.

Растворитель: прозрачная бесцветная жидкость.

Восстановленный раствор: прозрачный раствор, практически свободный от посторонних частиц.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Гемостатическое средство

Код АТХ: B02BD04

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004010-071216
СОГЛАСОВАНО

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Препарат Риксубис содержит рекомбинантный фактор свертывания крови IX (нонаког гамма). Фактор IX представляет собой одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой около 68000 Дальтон. Он является витамин К-зависимым фактором свертывания крови и синтезируется в печени. Фактор IX активируется фактором XIa при внутреннем пути свертывания и комплексом фактор VII/тканевой фактор при внешнем пути. Активированный фактор IX в комбинации с активированным фактором VIII активирует фактор X. Активированный фактор X превращает протромбин в тромбин. Затем посредством тромбина фибриноген превращается в фибрин с формированием сгустка.

Гемофилия В – это наследственное, сцепленное с полом, заболевание свертываемости крови со снижением фактора IX, что приводит к профузным кровотечениям в суставы, мышцы и внутренние органы, как спонтанным, так и в результате травмы или хирургического вмешательства. При заместительной терапии происходит повышение уровня фактора IX в плазме, что позволяет временно восполнить дефицит фактора свертываемости и остановить кровотечение.

Клиническая эффективность и безопасность

Профилактика и контроль кровотечений у ранее леченых пациентов в возрасте 12 лет и старше

Эффективность препарата Риксубис оценивалась в открытой части комбинированного исследования 1/3 фазы без группы контроля, в которой 73 ранее леченых пациента в возрасте от 12 до 59 лет получали препарат Риксубис для профилактики и/или лечения кровотечений по требованию. У всех пациентов была тяжелая (уровень фактора IX < 1 %) или умеренно тяжелая (уровень фактора IX ≤ 2 %) гемофилия В. В профилактическом режиме терапию получало 59 ранее леченых пациентов, 56 из них получали препарат Риксубис в течение как минимум 3 месяцев и были включены в оценку эффективности профилактики кровотечений. Кроме того, 14 пациентов получали препарат Риксубис только по требованию. У пациентов на терапии по требованию до начала исследования годовая частота кровотечений составляла 12 и более.

Средняя длительность терапии в когорте лечения по требованию составила 3,5 ± 1,00 месяцев (медиана 3,4, диапазон 1,2-5,1 месяцев), а средняя годовая частота кровотечений – 33,9 ± 17,37, при этом медиана составила 27,0 (диапазон 12,9-73,1).

Медиана среднегодовой частоты кровотечений при профилактической терапии препаратом Риксубис составила 2, для спонтанных кровотечений и гемартрозов – 0. У 24 пациентов (42,9 %) не было ни одного кровотечения.

Всего зарегистрировано 249 кровотечений на терапии препаратом Риксубис, из них 197 гемартрозов и 52 внесуставные кровотечения (мягкие ткани, мышцы, внутричерепное и другое). Из 249 кровотечений 163 были умеренными, 71 малыми и 15 большими. Лечение проводилось индивидуально в зависимости от тяжести, причины и локализации кровотечения.

92293

В большинстве случаев (211 из 249; 84,7%) кровотечение купировалось 1-2 инфузиями препарата. Гемостатическая эффективность была расценена как отличная или хорошая при 95,4 % всех кровотечений.

СОГЛАСОВАНО

Профилактика и контроль кровотечений у ранее леченых пациентов в возрасте младше 12 лет

Эффективность препарата Риксубис оценивалась в комбинированном исследовании 2/3 фазы, в котором 23 ранее леченых пациента в возрасте от 1,8 до 11,8 лет (медиана возраста 7,10 лет; 11 пациентов < 6 лет) получали препарат Риксубис для профилактики и лечения кровотечений. У всех пациентов была тяжелая (уровень фактора IX < 1 %) или умеренно тяжелая (уровень фактора IX ≤ 2 %) гемофилия В. Все 23 пациента получали профилактическое лечение препаратом Риксубис в течение как минимум 3 месяцев и были включены в оценку эффективности профилактической терапии.

Медиана среднегодовой частоты кровообращений составила 2,0, для спонтанных кровотечений и гемартрозов – 0. У 9 пациентов (39,1 %) не было ни одного кровотечения.

Всего зарегистрировано 26 кровотечений, из которых 23 были связаны с травмой, 2 были спонтанными, а 1 – неизвестного происхождения. Всего развилось 19 внесуставных кровоизлияний (мягкие ткани, мышцы, внутричерепное и другое) и 7 гемартрозов, из которых 1 было в целевой сустав.

Из 26 кровотечений 15 были малыми, 9 умеренными и 2 большими. Лечение проводилось индивидуально в зависимости от тяжести, причины и локализации кровотечения. В большинстве случаев кровотечений (23; 88,5 %) кровотечение купировалось 1-2 инфузиями препарата. Гемостатическая эффективность расценена как отличная или хорошая при 96,2 % всех кровотечений.

Лечение в периоперационном периоде

Безопасность и эффективность применения препарата Риксубис в периоперационном периоде оценивалась в продолжающемся проспективном, открытом, многоцентровом исследовании 3 фазы без группы контроля у ранее леченых пациентов с тяжелой или умеренно тяжелой гемофилией В. В анализ эффективности было включено 13 хирургических вмешательств, проведенных у 13 пациентов в возрасте от 19 до 54 лет. Из них 10 операций были большими, включая 6 ортопедических и 1 стоматологическую операцию, 3 процедуры, включая 2 экстракции зуба, были расценены как малые. У пациентов, которым проводились большие операции, выполнялась оценка фармакокинетических (ФК) показателей. Дозу препарата определяли с учетом показателя восстановления фактора IX у каждого пациента. Рекомендуемая начальная нагрузочная доза препарата Риксубис должна была обеспечивать в ходе операции поддержание уровня активности фактора IX, равного 80-100 % при больших операциях и 30-60 % при малых операциях. Препарат Риксубис вводился в виде болюсной инъекции. Гемостаз достигался в ходе всего исследования.

92293

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004010-071216
СОГЛАСОВАНО

Фармакокинетика

Ранее леченые пациенты в возрасте 12 лет и старше

В рамках комбинированного пилотного исследования 1/3 фазы было проведено рандомизированное, слепое, контролируемое перекрестное фармакокинетическое исследование препарата Риксубис и препарата сравнения у пациентов с гемофилией В в возрасте ≥ 15 лет вне кровотечений. Пациенты получали оба препарата в виде однократных внутривенных инфузий. Среднее значение (± SD, стандартное отклонение) и медиана дозы препарата Риксубис в выборке для анализа согласно протоколу (n=25) составили 74,69 ± 2,37 и 74,25 МЕ/кг соответственно, диапазон 71,27-79,38 МЕ/кг. Фармакокинетические показатели были рассчитаны на основе измерения активности фактора IX в образцах крови, полученных за период 72 часа после каждой инфузии.

Оценка фармакокинетических показателей препарата Риксубис проводилась повторно в открытом исследовании без группы контроля у пациентов, которые участвовали в исходном ФК перекрестном исследовании и получали профилактическую терапию препаратом Риксубис в течение 26 ± 1 недель (среднее ± SD) и у которых было как минимум 30 дней введения препарата Риксубис. Доза препарата Риксубис в повторном фармакокинетическом исследовании варьировала в пределах 64,48-79,18 МЕ/кг (n=23).

Фармакокинетические показатели у пациентов, в отношении которых имелись сведения для включения в анализ (анализ согласно протоколу), представлены ниже в Таблице1.

Таблица 1

Показатель	Риксубис Исходное перекрестное исследование (N=25)	Риксубис Повторная оценка (N=23)
$AUC_{0-72ч}$ (МЕ ч/дл)[a] Среднее ± SD Медиана (диапазон)	1067,81 ± 238,42 1108,35 (696,07-1571,16)	1156,15 ± 259,44 1170,26 (753,85-1626,81)
Показатель восстановления, скорригированный по C_{max} (МЕ/дл:МЕ/кг)[b] Среднее ± SD Медиана (диапазон)	0,87 ± 0,22 0,88 (0,53-1,35)	0,95 ± 0,25 0,93 (0,52-1,38)
Период полувыведения (ч) Среднее ± SD Медиана (диапазон)	26,70 ± 9,55 24,58 (15,83-52,34)	25,36 ± 6,86 24,59 (16,24-42,20)
Максимальная концентрация, C_{max} (МЕ/дл) Среднее ± SD Медиана (диапазон)	66,22 ± 15,80 68,10 (41,70-100,30)	72,75 ± 19,73 72,40 (38,50-106,30)
Среднее время циркуляции (ч) Среднее ± SD Медиана (диапазон)	30,82 ± 7,26 28,93 (22,25-47,78)	29,88 ± 4,16 29,04 (21,32-37,52)
V_{ss}(дл/кг)[c] Среднее ± SD Медиана (диапазон)	2,02 ± 0,77 1,72 (1,10-3,94)	1,79 ± 0,45 1,74 (1,12-2,72)
Клиренс (дл/(кг ч)) Среднее ± SD Медиана (диапазон)	0,0644 ± 0,0133 0,0622 (0,0426-0,0912)	0,0602 ± 0,0146 0,0576 (0,0413-0,0945)

92293

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004010-071010
СОГЛАСОВАНО

[a] – Площадь под фармакокинетической кривой концентрация-время от момента введения до 72 часов после инфузии препарата;

[b] – Рассчитывается как (C max минус базовый уровень фактора IX) разделить на дозу; (МЕ/кг), где C max - максимальный уровень фактора после введения;

[c] – Объем распределения в равновесном состоянии.

Показатель восстановления через 30 минут после инфузии определялся у всех пациентов в комбинированном исследовании 1/3 фазы в 1-й день экспозиции и во время визитов на 5, 13 и 26-й неделе, а также во время окончания исследования, если это не совпадало с визитом на 26-й неделе. Данные демонстрируют, что показатель восстановления с течением времени не меняется (см. Таблицу 2 ниже):

Таблица 2

	1-й день экспозиции (N=73)	5-я неделя (N=71)	13-я неделя (N=68)	26-я неделя (N=55)	На момент завершения [b] исследования (N=23)
Показатель восстановления через 30 мин после инфузии (МЕ/дл: МЕ/кг)[a] Среднее ± SD Медиана (диапазон)	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)

a - Рассчитывается как ($C_{30мин}$ минус базовый уровень фактора IX), разделить на дозу в МЕ/кг), где $C_{30мин}$ – это измерение фактора IX через 30 мин после инфузии.

b - Если не совпадает с визитом на 26-й неделе.

Дети (ранее леченые пациенты в возрасте младше 12 лет)

У 23 пациентов была выполнена исходная оценка фармакокинетических показателей препарата Риксубис вне кровотечений в рамках комбинированного исследования у детей 2/3 фазы. Пациенты были рандомизированы на 2 группы, забор крови выполнялся в одной из двух последовательностей с целью снижения частоты забора крови. Среднее значение (± SD) и медиана дозы препарата Риксубис в выборке для полного анализа (n=23) составили 75,50 ± 3,016 и 75,25 МЕ/кг соответственно, диапазон 70,0-83,6 МЕ/кг. Фармакокинетические показатели были рассчитаны на основе измерений активности фактора IX в образцах крови, полученных за период 72 часа после инфузии. Фармакокинетические показатели для всех пациентов (выборка для полного анализа) представлены ниже в Таблице 3:

92293

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004010 - 011216
СОГЛАСОВАНО

Таблица 3

Показатель	< 6 лет (N = 11)	От 6 до 12 лет (N = 12)	Все (N = 23)
AUCinf (МЕ ч/дл) [a] Среднее ± SD Медиана (диапазон)	 723,7 ± 119,00 717,2 (488-947)	 886,0 ± 133,66 863,7 (730-1138)	 808,4 ± 149,14 802,9 (488-1138)
Период полувыведения (ч) Среднее ± SD Медиана (диапазон)	 27,67 ± 2,66 27,28 (24,0-32.2)	 23,15 ± 1,58 22,65 (21,8-27.4)	 25,31 ± 3,13 24,48 (21,8-32,2)
Среднее время циркуляции (ч) Среднее ± SD Медиана (диапазон)	 30,62 ± 3,27 30,08 (26,2-36,2)	 25,31 ± 1,83 24,74 (23,7-30,3)	 27,85 ± 3,73 26,77 (23,7-36,2)
Vss (дл/кг) [b] Среднее ± SD Медиана (диапазон)	 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)
Клиренс (дл/(кг ч)) Среднее ± SD Медиана (диапазон)	 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] – Площадь под фармакокинетической кривой концентрация–время от момента введения до бесконечности;

[b] – Объем распределения в равновесном состоянии.

Показатель восстановления через 30 минут после инфузии определялся у всех пациентов в комбинированном исследовании 2/3 фазы при исходной оценке фармакокинетических показателей (1-й день экспозиции) и во время визитов на 5, 13 и 26-й неделе, а также во время окончания исследования, если это не совпадало с визитом на 26-й неделе. Данные демонстрируют, что показатель восстановления с течением времени не меняется у детей всех возрастных групп (см. Таблицу 4 ниже).

Показатель восстановления препарата Риксубис через 30 минут после инфузии в обеих детских возрастных группах представлен в Таблице 4:

Таблица 4

Показатель восстановления через 30 мин после инфузии	ФК (1-й день экспозиции) Все (N = 22)	5-я неделя Все (N = 23)	13-я неделя Все (N = 21)	26-я неделя Все (N = 21)
(МЕ/дл: МЕ/кг) [a] Среднее ± SD Медиана (диапазон)	 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] – Рассчитывается как ($C_{30мин}$ минус базовый уровень фактора IX), разделить на дозу в МЕ/кг), где $C_{30мин}$ – это измерение фактора IX через 30 мин после инфузии.

92293

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004010-071216
СОГЛАСОВАНО

Показатель восстановления препарата Риксубис через 30 мин после инфузии у детей в возрасте < 6 лет представлен в Таблице 5:

Таблица 5

Показатель восстановления через 30 мин после инфузии	ФК (1-й день экспозиции) Все (N = 10)	5-я неделя Все (N = 11)	13-я неделя Все (N = 10)	26-я неделя Все (N = 10)
(МЕ/дл: МЕ/кг)[a] Среднее ± SD Медиана диапазон)	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] – рассчитывается как ($C_{30мин}$ минус базовый уровень фактора IX), разделить на дозу в МЕ/кг), где $C_{30мин}$ – это измерение фактора IX через 30 мин после инфузии.

Показатель восстановления концентрации препарата Риксубис через 30 мин после инфузии у детей в возрасте 6 < 12 лет представлен в Таблице 6:

Таблица 6

Показатель восстановления через 30 мин после инфузии	ФК (1-й день экспозиции) Все (N = 12)	5-я неделя Все (N = 12)	13-я неделя Все (N = 11)	26-я неделя Все (N = 11)
(МЕ/дл: МЕ/кг)[a] Среднее ± SD	0,73 ± 0,16	0,73 ± 0,13	0.73 ± 0.14	0.8 ± 0.14
Медиана (диапазон)	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] – Рассчитывается как ($C_{30мин}$ минус базовый уровень фактора IX), разделить на дозу в МЕ/кг), где $C_{30мин}$ – это измерение фактора IX через 30 мин после инфузии.

Доклинические данные по безопасности

Препарат Риксубис не обладал тромбогенным потенциалом в дозе 750 МЕ/кг на модели стаза у кроликов (тест Весслера). Препарат Риксубис не вызывал какого-либо нежелательного клинического, респираторного или сердечно-сосудистого влияния в дозе до 450 МЕ/кг у яванских макак.

Исследований канцерогенности, влияния на фертильность и развитие плода не проводилось.

Препарат Риксубис хорошо переносился в исследованиях токсичности однократных и многократных доз, проведенных на мышах, крысах и яванских макаках, в дозах до 7500 МЕ/кг (однократная доза) и 750 МЕ/кг (повторное применение).

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004010-071216

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов, страдающих гемофилией В (врожденный дефицит фактора IX). Препарат Риксубис может применяться у пациентов всех возрастных групп.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным веществам.
Аллергия на белки хомячков в анамнезе.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Исследования влияния фактора IX на репродуктивную функцию у животных не проводились. Учитывая, что гемофилия В у женщин возникает редко, нет данных о применении фактора IX при беременности и грудном вскармливании. Перед назначением препарата Риксубис врач должен тщательно взвесить потенциальные риски и ожидаемую пользу для каждого конкретного пациента.
Информация о влиянии препарата на фертильность отсутствует.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение должно проходить под контролем врача, имеющего опыт лечения гемофилии.

Дозы

Дозы и продолжительность заместительной терапии зависят от степени дефицита фактора IX, локализации и интенсивности кровотечения, клинического состояния, возраста и фармакокинетических параметров фактора IX, таких как показатель восстановления и период полувыведения.
В ходе лечения рекомендуется определение уровня фактора IX для определения дозы и частоты повторных введений.
Пациенты могут различаться по клиническому ответу на фактор IX, достигая различных значений фармакокинетических параметров, в частности, периода полувыведения и показателя восстановления. Расчет дозы, основанный на массе тела, может потребовать соответствующей корректировки для лиц с пониженной или повышенной массой тела. Необходим четкий мониторинг заместительной терапии, особенно в случаях серьезных хирургических вмешательств путем определения специфической активности фактора IX.
Для подтверждения желаемого увеличения уровня фактора IX в плазме крови, необходим тщательный мониторинг уровня фактора IX, и в случае необходимости, коррекция дозирования и частоты повторных инфузий. При применении одностадийного метода для определения активности фактора IX в образцах крови пациента *in vitro* , основанного на активированном частичном тромбопластиновом времени (АЧТВ), на результаты измерений активности фактора IX в плазме могут повлиять тип АЧТВ реагента и стандартного образца.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004010-071216

Количество вводимого фактора IX выражается в Международных Единицах (МЕ) активности, установленных относительно международного стандарта ВОЗ для препаратов фактора IX, действующего в настоящий момент.

Активность фактора IX в плазме выражается либо в процентах (относительно нормальной человеческой плазмы), либо в Международных Единицах (относительно международного стандарта для концентратов фактора IX в плазме).

Одна Международная Единица (МЕ) активности фактора IX эквивалентна активности фактора IX, содержащегося в 1 мл нормальной человеческой плазмы.

Расчет необходимой дозы фактора IX основан на эмпирическом наблюдении о том, что введение одной Международной Единицы (МЕ) фактора IX на килограмм массы тела повышает активность фактора IX в плазме на 0,9 МЕ/Дл (диапазон от 0,5 до 1,4 МЕ/Дл) или на 0,9 % от нормального уровня для пациентов от 12 лет и старше (см. раздел «Фармакокинетика»).

Необходимая доза для пациентов от 12 лет и старше рассчитывается по следующей формуле:

Необходимая доза = масса тела (кг) × желаемое повышение уровня фактора IX (% или МЕ/дл) × обратная величина от показателя восстановления (дл/кг)

Для показателя восстановления, равного 0,9 МЕ/дл на МЕ/кг, доза рассчитывается следующим образом:

Необходимая доза = масса тела (кг) × желаемое повышение уровня фактора IX (% или МЕ/дл) × 1,1 дл/кг

При расчете количества вводимого препарата и определении частоты введений всегда необходимо ориентироваться на клиническую эффективность в каждом конкретном случае.

При нижеупомянутых случаях кровоточивости, активность фактора IX не должна опускаться ниже указанного уровня (в % или МЕ/дл) в соответствующий период.

При расчете доз при эпизодах кровотечения и хирургических вмешательствах можно руководствоваться Таблицей 7:

Таблица 7

Характер кровотечения\ тип хирургического вмешательства	Необходимый уровень фактора IX в плазме (% или МЕ/Дл)	Частота введения (часы) / длительность терапии (дни)
Кровотечения		
Начинающиеся гемартрозы, мышечные кровоизлияния или кровотечения в полости рта	20-40	Повторять каждые 24 часа (минимум 1 день) до полного купирования кровотечения, что оценивается по болевому синдрому, или до заживления раны
Обширные гемартрозы, мышечные кровоизлияния или гематомы	30-60	Повторять инфузию каждые 24 часа в течение 3-4 дней или более до исчезновения болей и восстановления двигательной активности
Угрожающие жизни кровотечения	60-100	Повторять инфузию каждые 8-24 часа до разрешения угрожающей жизни ситуации

92293

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004010-071216
СОГЛАСОВАНО

Хирургические вмешательства		
Малые оперативные вмешательства, включая экстракцию зуба	30-60	Каждые 24 часа (минимум 1 день) до полного заживления раны
Обширные хирургические вмешательства	80-100 (до и после операции)	Повторять инфузию каждые 8-24 часа до заживления раны, затем продолжать лечение в течение минимум 7 дней, поддерживая активность фактора IX на уровне 30-60 % (МЕ/дл)

Тщательный мониторинг заместительной терапии особенно необходим в случае обширных хирургических вмешательств.

Профилактика

Для долгосрочной профилактики кровотечений у пациентов от 12 лет и старше с тяжелой гемофилией В обычная доза составляет от 40 до 60 МЕ на кг массы тела с интервалом от 3 до 4 суток. В некоторых случаях, в зависимости от индивидуальных фармакокинетических особенностей, возраста, типа кровотечения и физической активности пациента, могут потребоваться более высокие дозы или более короткие интервалы введения препарата.

Непрерывная инфузия

Препарат Риксубис не следует вводить методом непрерывной инфузии.

Дети

Расчет необходимой дозы фактора IX основан на эмпирическом наблюдении о том, что введение одной Международной Единицы (МЕ) фактора IX на килограмм массы тела повышает активность фактора IX в плазме на 0,7 МЕ/дл (диапазон от 0,31 до 1,0 МЕ/дл) или на 0,7 % от нормального уровня для пациентов младше 12 лет (см. раздел «Фармакокинентика»)

Необходимая доза для пациентов младше 12 лет рассчитывается по следующей формуле:

Необходимая доза = масса тела (кг) × желаемое повышение уровня фактора IX (% или МЕ/дл) × обратная величина от показателя восстановления (дл/кг)

Для показателя восстановления равного 0,7 МЕ/дл на МЕ/кг, доза рассчитывается следующим образом:

Необходимая доза = масса тела (кг) × желаемое повышение уровня фактора IX (% или МЕ/дл) × 1,4 дл/кг

Для расчета доз для купирования кровотечения и при хирургических вмешательствах можно руководствоваться таблицей для пациентов от 12 лет и старше.

Профилактика

Рекомендуемый диапазон дозирования для пациентов младше 12 лет составляет от 40 до 80 МЕ/кг с интервалом от 3 до 4 суток. В некоторых случаях, в зависимости от индивидуальных фармакокинетических особенностей, возраста, типа кровотечения и физической активности пациента, могут потребоваться более высокие дозы или более короткие интервалы введения препарата.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004010-071216
СОГЛАСОВАНО

Способ применения

Препарат необходимо вводить внутривенно.

Если препарат вводится лицом, которое не является работником системы здравоохранения, данное лицо должно пройти соответствующий тренинг по введению препарата Риксубис. Введение препарата должно происходить со скоростью, комфортной для пациента и не превышающей 10 мл/мин.

После восстановления раствор имеет pH от 6,8 до 7,2, осмолярность > 240 мОсм/кг и представляет собой прозрачный раствор, практически свободный от посторонних частиц.

Препарат Риксубис должен вводиться внутривенно после восстановления лиофилизата стерильной водой для инъекций.

- Для восстановления препарата используйте только стерильную воду для инъекций и устройство для разведения (БАКСЖЕКТ II), содержащиеся в упаковке.
- Для введения препарата необходимо использовать шприц с насадкой Люэр.
- Не используйте устройство БАКСЖЕКТ II, если его стерильная барьерная система или упаковка повреждены или имеют признаки повреждения.

Разведение

Соблюдайте правила асептики!

1. Если до момента разведения препарат хранился в холодильнике, доведите температуру препарата Риксубис (лиофилизата и растворителя) до комнатной температуры (от 15 до 25 °C).
2. Вымойте руки, используя мыло и горячую воду.
3. Удалите крышки с флаконов с лиофилизатом и растворителем.
4. Протрите пробки спиртовыми салфетками. Установите флаконы на плоскую чистую поверхность.
5. Вскройте упаковку устройства БАКСЖЕКТ II путем удаления бумажной мембраны, не дотрагиваясь до внутреннего содержимого упаковки (см. рис. А). Не вынимайте устройство из упаковки.
6. Переверните упаковку и введите прозрачное пластиковое острие в пробку флакона с растворителем. Взявшись за края упаковки, потяните вверх и снимите ее с устройства БАКСЖЕКТ II (см. рис. Б). Не снимайте голубой колпачок с устройства БАКСЖЕКТ II.
7. Присоединив БАКСЖЕКТ II к флакону с растворителем, переверните систему таким образом, чтобы флакон с растворителем находился сверху устройства. Введите белое пластиковое острие в пробку флакона с препаратом Риксубис. За счет вакуума растворитель перетечет во флакон с препаратом Риксубис (см. рис. В).
8. Осторожно вращайте флакон до полного растворения препарата. Препарат растворяется быстро (в течение 2 минут). Убедитесь, что препарат растворился полностью: в противном случае не все действующее вещество пройдет через фильтр устройства.

92293

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004010-071216
СОГЛАСОВАНО

Перед применением восстановленный раствор необходимо визуально проверить на наличие механических включений и изменение цвета. Восстановленный раствор должен быть прозрачным и практически свободным от посторонних частиц.

Не используйте раствор, если он мутноватый или имеет осадок!

Рис. А

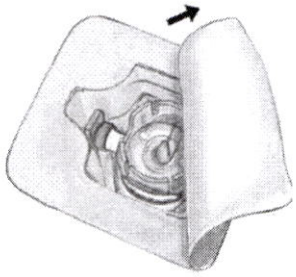


Рис. Б

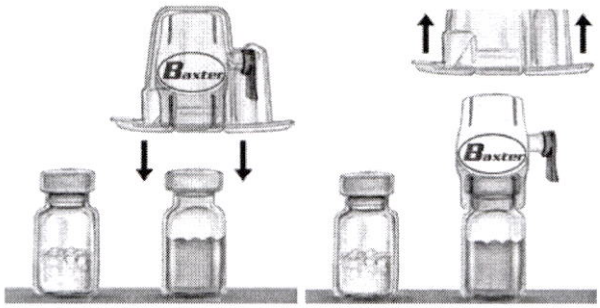
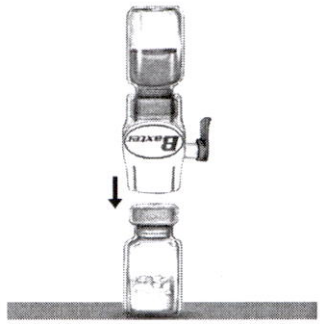


Рис. В



Применение

Соблюдайте правила асептики!

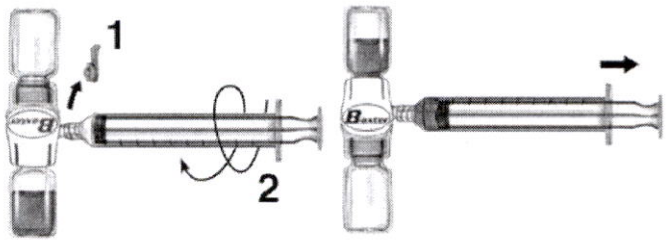
1. Удалите голубой колпачок с устройства БАКСЖЕКТ II.

   НЕ ВТЯГИВАЙТЕ ВОЗДУХ В ШПРИЦ!

   Введите шприц в устройство БАКСЖЕКТ II (см. рис. Г).
2. Переверните систему (флакон с восстановленным препаратом должен находиться сверху). Наберите восстановленный раствор в шприц, медленно оттянув поршень (см. рис. Д).
3. Отсоедините шприц.
4. Подсоедините к шприцу иглу-бабочку. Вводить внутривенно. Раствор препарата необходимо вводить медленно, со скоростью, комфортной для пациента и не превышающей 10 мл в минуту.

Рис. Г

Рис. Д



По возможности необходимо записывать название препарата и номер серии каждый раз при использовании препарата Риксубис (например, в ежедневнике) для отслеживания используемого препарата и его серии.

В пределах срока годности, указанного на упаковке, препарат Риксубис до вскрытия флакона может храниться при комнатной температуре (не выше 25 °С) в течение срока, не более 6 месяцев. Новую дату окончания срока хранения при комнатной температуре необходимо записать на внешней стороне вторичной (потребительской) упаковки. Новая дата окончания срока хранения не должна превышать исходный срок годности, указанный на внешней стороне вторичной упаковки.

ЛП-004010-071216
СОГЛАСОВАНО

После хранения в течение 6 месяцев при комнатной температуре, препарат должен быть или введен пациенту, или утилизирован. Последующее хранение препарата в холодильнике не допускается.

Для исключения возможности микробиологического загрязнения препарат следует вводить немедленно после приготовления раствора. Восстановленный раствор нельзя хранить в холодильнике.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нечасто у пациентов, получавших лечение препаратами, содержащими фактор IX, наблюдались реакции гиперчувствительности или аллергические реакции (в том числе, ангионевротический отек, жжение и покалывание в месте введения, озноб, приливы, генерализованная крапивница, головная боль, крапивница, снижение артериального давления, сонливость (вялость), тошнота, беспокойство, тахикардия, чувство стеснения в груди, ощущение покалывания в теле, рвота, свистящее дыхание). В некоторых случаях эти реакции прогрессировали до тяжелой анафилаксии (включая шок) и возникали в тесной временной связи с развитием ингибиторов к фактору IX (Смотри также раздел «Особые указания и меры предосторожности»).

Имеются сообщения о развитии нефротического синдрома при попытке проведения программы индукции иммунной толерантности (ИИТ) у пациентов с гемофилией В с ингибиторами и аллергическими реакциям в анамнезе.

В редких случаях может наблюдаться развитие антител к белкам хомячка, проявляющееся реакциями гиперчувствительности.

У пациентов с гемофилией В могут развиться нейтрализующие антитела (ингибиторы) к фактору IX. Клинически развитие ингибиторов проявляется недостаточным эффектом терапии. В таких случаях рекомендуется проконсультироваться со специалистами гемофильного центра.

Существует потенциальный риск развития тромбоэмболических эпизодов в ответ на введение препарата фактора IX, причем этот риск выше у препаратов с низкой степенью очистки. При применении препаратов фактора IX низкой степени очистки были отмечены случаи инфаркта миокарда, диссеминированного внутрисосудистого свертывания, венозного тромбоза и легочной эмболии. Применение препаратов фактора свертывания IX высокой степени очистки редко приводит к таким побочным эффектам.

92293

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004010-071216
СОГЛАСОВАНО

Таблица нежелательных реакций

В клинических исследований, включавших 99 пациентов с, как минимум, одним применением препарата Риксубис было сообщено о 5 нежелательных лекарственных реакциях.

Приведенные далее нежелательные реакции были отмечены при использовании препарата. Их частота оценивалась, исходя из следующих критериев: очень частые (≥1/10), частые (≥1/100; <1/10), нечастые (≥1/1000; <1/100), редкие (≥1/10000; <1/1000) и очень редкие (<1/10000), частота неизвестна (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

Нежелательные реакции представлены в Таблице 8 в порядке уменьшения их значимости:

Таблица 8

Системно-органный класс медицинского словаря нормативно-правовой деятельности	Нежелательная реакция	Частота
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность[a]	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Дисгевзия	Редко
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	Боль в конечностях	Очень редко

[a] – объяснение представлено ниже.

Описание некоторых нежелательных реакций

Гиперчувствительность

Реакции аллергического типа проявлялись одышкой, кожным зудом, генерализованной крапивницей и кожной сыпью.

Дети

Предполагается, что частота, тип и степень выраженности нежелательных реакций у детей должны быть такими же, как у взрослых. Однако данные для ранее нелеченых пациентов отсутствуют, поскольку в исследовании принимали участие только ранее леченые пациенты.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Эффекты от доз, превышающих рекомендованные, для препарата Риксубис С не описаны.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

О случаях взаимодействия препарата Риксубис с другими лекарственными препаратами не сообщалось.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

Препарат Риксубис не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

92293

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004010-071216
СОГЛАСОВАНО

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Реакции гиперчувствительности

При применении препарата Риксубис сообщалось о возникновении аллергических реакций гиперчувствительности. Препарат содержит следовые количества белков хомячка. При возникновении признаков гиперчувствительности пациентам или лицам, осуществляющим уход, рекомендуется немедленно прекратить использование препарата и обратиться к врачу. Пациенты должны быть информированы о ранних признаках реакций гиперчувствительности, включая крапивницу, генерализованную крапивницу, чувство стеснения в груди, свистящее дыхание, снижение артериального давления и анафилаксию.

Риск возникновения реакций гиперчувствительности наиболее высок у ранее нелеченых пациентов, которым впервые вводится препарат фактора свертывания крови IX. Существуют опубликованные данные, показывающие связь между возникновением ингибиторов к фактору IX и возникновением аллергических реакций, в особенности у пациентов с высоким риском генетических мутаций. Поэтому пациенты, у которых развивается аллергическая реакция, должны проверяться на наличие ингибиторов.

В случае возникновения анафилактического шока необходимо провести общепринятые противошоковые мероприятия.

Развитие ингибиторов

При лечении препаратами фактора свертывания крови IX (рекомбинантного фактора свертывания крови IX), пациенты должны проверяться на наличие нейтрализующих антител (ингибиторов), выражаемых в единицах Бетезда (БЕ) с использованием соответствующих биологических тестов.

В литературе имеются сообщения о взаимосвязи между развитием ингибиторов к фактора IX и возникновением аллергических реакций. Поэтому пациенты, у которых наблюдаются аллергические реакции, должны проверяться на наличие ингибиторов.

Необходимо отметить, что пациенты с ингибиторами к фактору IX при повторном введении фактора IX могут иметь повышенный риск развития анафилаксии при последующих введениях препарата фактора IX.

Ввиду наличия риска возникновения аллергических реакций при применении концентратов фактора IX, первые введения фактора IX следует проводить по назначению лечащего врача под медицинским наблюдением для оказания надлежащей медицинской помощи в случае развития аллергических реакций.

Нефротический синдром

Сообщалось о возникновении нефротического синдрома при попытке проведения индукции иммунной толерантности у пациентов с ингибиторной формой гемофилии В.

Тромбоэмболия

В связи с наличием потенциального риска тромбоэмболических осложнений, при введении препарата Риксубис пациентам с заболеваниями печени, пациентам в послеоперационном периоде, новорожденным, или пациентам с риском тромботических явлений или ДВС-

92293

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004010-071216
ОДОБРЕНО

синдромом следует проводить клиническое наблюдение с целью выявления ранних признаков тромбоза и коагулопатии потребления с проведением соответствующего лабораторного обследования. В таких случаях необходимо соотнести пользу при применении препарата с возможным риском развития вышеуказанных осложнений.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

У пациентов, имеющих факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, заместительная терапия фактором IX может их усугубить.

Катетер-ассоциированные осложнения

Если требуется применение устройства для центрального венозного доступа, то существует риск развития катетер-ассоциированных осложнений, таких как локальные инфекции, бактериемия, тромбоз в месте установки катетера.

Влияние вспомогательных веществ

После восстановления препарат содержит 0,83 ммоль (19 мг) натрия на флакон.

Это следует учитывать при назначении препарата пациентам, находящимся на диете с ограничением натрия.

Настоятельно рекомендуется записывать название и номер серии каждый раз при использовании препарата Риксубис для отслеживания связи между пациентом и серией препарата.

Дети

Указанные в данном подразделе особые указания и меры предосторожности относятся к детям и взрослым.

Пожилой возраст

Клинические исследования препарата Риксубис не включали лиц в возрасте 65 лет и старше. Неизвестно, отличается ли у таких лиц ответ на терапию в сравнении с пациентами более молодого возраста. Как и для всех пациентов, выбор дозы для пациентов пожилого возраста должен проводиться в индивидуальном порядке.

ФОРМА ВЫПУСКА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

250 МЕ, 500 МЕ, 1000 МЕ, 2000 МЕ, 3000 МЕ

По 250 МЕ, 500 МЕ, 1000 МЕ, 2000 МЕ или 3000 МЕ активного вещества во флаконе прозрачного бесцветного стекла гидролитического типа I (Евр. Фарм., Фарм. США) вместимостью 10 мл, укупоренном резиновой пробкой с алюминиевой обкаткой и пластмассовой крышкой типа snap off в комплекте с растворителем (вода для инъекций) по 5 мл во флаконе прозрачного бесцветного стекла гидролитического типа I (Евр. Фарм., Фарм. США), укупоренном резиновой пробкой с алюминиевой обкаткой и пластмассовой крышкой типа flip off.

92293

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004010-071216
СОГЛАСОВАНО

1 флакон с лиофилизатом, 1 флакон с растворителем и 1 устройство для безыгольного разведения БАКСЖЕКТ II со встроенным фильтром помещают в картонную коробку вместе с инструкцией по применению.
В дополнительную картонную коробку помещают иглу-бабочку, одноразовый шприц объемом 10 мл, две спиртовые салфетки и два пластыря.
Обе картонные коробки объединены бандерольной лентой из прозрачного пластика.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать!
Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.
Не использовать по окончании срока годности, указанного на упаковке

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту

Владелец регистрационного удостоверения
Бакстер С.А., Бельгия
Бульвар Рене Бранкуа 80, B-7860, Лессины, Бельгия
Производитель готовой лекарственной формы и первичная упаковка
Бакстер Хелскеа Корпорейшн, США
1700 Ранчо Конехо Бульвар, Саузанд Оакс, Калифорния 91320, США
Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества
Бакстер С.А., Бельгия
Бульвар Рене Бранкуа 80, B-7860, Лессины, Бельгия
Производитель растворителя
Хамельн Фармасьютикалз ГмбХ, Лангес Фельд 13, 31789, Германия

Претензии потребителей, рекламации по качеству препарата и сообщения о развитии нежелательных реакций принимаются по адресу
ЗАО Компания «Бакстер»:
125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 16А, стр. 1
Тел.: + 7 (495) 647-6807
Факс: +7 (495) 647-6808
www.baxter.ru

ФГБУ НЦЭСМП
МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 4

БАКСТЕР, РИКСУБИС и БАКСЖЕКТ являются зарегистрированными товарными знаками Бакстер Интернешнл Инк.

Менеджер по регистрации продукции Савицкая Е.В.

ЗАПАДНЫЙ АДМИНИСТРАТИВНЫЙ ОКРУГ * МРП * ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО * №21539 * КОМПАНИЯ "БАКСТЕР" BAXTER РЕГ. * г.МОСКВА *

92293