

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
27.04.2017 № 470
Реєстраційне посвідчення
№ UA/15929/01/01
UA/15929/01/02
UA/15929/01/03
UA/15929/01/04

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
05.05.2020 № 1040
UA/15929/01/05

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РеФакто АФ
(ReFacto® AF)

Склад:

діюча речовина: фактор коагуляції крові VIII рекомбінантний (мороктоког альфа);
1 флакон містить 250 МО або 500 МО, або 1000 МО, або 2000 МО мороктокогу альфа;
1 попередньо наповнений шприц містить 3000 МО мороктокогу альфа;

допоміжні речовини: цукроза, кальцію хлориду дигідрат, L-гістидин, полісорбат 80, натрію хлорид.

Розчинник: натрію хлорид (9 мг/мл), вода для ін'єкцій.

Лікарська форма.

Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості:

форма випуску – флакон:

ліофілізат білого кольору, практично вільний від чітко видимих сторонніх часток, вологи та дефектів закупорки флакона;

розчинник: безбарвний прозорий розчин, практично вільний від видимих включень.

форма випуску – попередньо наповнений шприц:

у верхній камері – ліофілізат білого кольору, практично вільний від чітко видимих сторонніх часток, вологи та дефектів закупорки контейнера;

у нижній камері – розчинник: безбарвний прозорий розчин, практично вільний від видимих включень.

Фармакотерапевтична група.

Антигеморагічні засоби. Фактор згортання крові VIII. Код АТХ В02В D02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

РеФакто АФ містить рекомбінантний фактор згортання крові VIII з видаленим В-доменом (мороктоког альфа). Активність препарату в міжнародних одиницях (МО) визначається за допомогою методу хромогенного аналізу згідно Європейської Фармакопеї. Специфічна активність РеФакто АФ становить 7,600-13,800 МО/мг білка.

Мороктоког альфа – це глікопротеїн з приблизною молекулярною масою 170 000 Да, що складається з 1438 амінокислот, послідовність яких подібна до 90 + 80 кДа форми фактора VIII (тобто з видаленням В-доменом), а посттрансляційні модифікації подібні до тих, що наявні у молекулі, отриманій з плазми крові.

Мороктоког альфа виготовляють за допомогою технології рекомбінантної ДНК з використанням клітин яєчників китайських хом'яків. Процес виробництва РеФакто АФ був модифікований таким чином, що виключає можливість потрапляння екзогенного білка людського або тваринного походження під час культивування клітин, очищення або виробництва готового продукту; одночасно назву препарату було змінено з РеФакто на РеФакто АФ.

Функціональні характеристики РеФакто АФ подібні до характеристик ендogenous фактора VIII. Активність фактора VIII значно знижена у пацієнтів із гемофілією А, тому їм необхідна замісна терапія.

При інфузії препарату пацієнтам із гемофілією, введений фактор VIII зв'язується з фактором Віллебранда, що циркулює в крові.

Активований фактор VIII діє як кофактор до активованого фактора IX, прискорюючи перетворення фактора X на активований фактор X. Активований фактор X перетворює протромбін на тромбін. Потім тромбін перетворює фібриноген на фібрин і утворюється тромб. Гемофілія А – це зчеплене зі статтю спадкове порушення згортання крові, обумовлене зниженим рівнем фактора VIII:C, яке призводить до профузних крововиливів у суглоби, м'язи або внутрішні органи. Крововиливи можуть виникати спонтанно або в результаті випадкових чи хірургічних травм. При застосуванні замісної терапії рівень фактора VIII в плазмі крові підвищується, що дає змогу тимчасово скоригувати недостатність цього фактора та зменшити схильність до кровотеч.

Клінічна ефективність

Дані наведені у таблиці отримані у дослідженнях застосування РеФакто АФ у попередньо нелікованих пацієнтів (ПНП) та попередньо лікованих пацієнтів (ПЛП) віком <12 років.

	ПЛП <6 років	ПЛП від 6 до <12 років	ПНП <6 років
Дозування за вагою (МО/кг) для профілактичної інфузії ^а медіана (мін., макс.)	N=14 36 МО/кг (28, 51)	N=13 32 МО/кг (21, 49)	N=22 46 МО/кг (17,161)
Загальний СРК серед усіх суб'єктів ^б медіана (мін., макс.)	--	--	N=23 3.17 (0,0; 39,5)
Загальний СРК для суб'єктів які відзначали режим «за необхідності» на початку дослідження ^с медіана (мін., макс.)	N=5 41,47 (1,6; 50,6)	N=9 25,22 (0,0; 46,6)	--
Загальний СРК для суб'єктів які відзначали «профілактичний» режим на початку дослідження ^с медіана (мін., макс.)	N=13 1,99 (0,0; 11,2)	N=9 5,55 (0,0; 13,0)	--
Дозування за вагою (МО/кг) при епізоді кровотечі для лікування кровотечі медіана (мін., макс.)	N=13 35 IU/kg (28; 86)	N=14 33 IU/kg (17; 229)	N=21 55 IU/kg (11; 221)
% кровотеч, які були успішно виліковані за допомогою ≤ 2 інфузій	98,7%	98,8%	96,7%

^а Дозування та частота застосування препарату РеФакто АФ у дослідженні визначалася лікарем ґрунтуючись на локальних стандартах терапії.

^б Суб'єкти у дослідженні ПНП не були зобов'язані дотримуватися регулярного безперервного профілактичного лікування; проте, за виключенням одного суб'єкта (якому застосовували лише

лікування «за необхідності») більшість суб'єктів отримували регулярні профілактичні інфузії. Декілька суб'єктів розпочинали участь у дослідженні з інфузіями «за необхідності» та перейшли на профілактичне лікування, деякі суб'єкти мали лише спорадичні профілактичні інфузії.

° Суб'єкти у дослідженні ПЛП на початку дослідження зазначали режим їхньої терапії фактором VIII («профілактика» або «за необхідності») та не були зобов'язані дотримуватися цього режиму як умови участі у дослідженні. Дозування та частота застосування препарату РеФакто АФ у дослідженні визначалася лікарем ґрунтуючись на локальних стандартах терапії.

Скорочення: СРК = середньорічний рівень кровотеч.

Інгібування фактора VIII

Попередньо ліковані пацієнти

В об'єднаному наборі даних 591 попередньо лікованих пацієнтів (ПЛП), які отримували РеФакто (1 клінічне дослідження) або РеФакто АФ (6 клінічних досліджень), було виявлено 10 (1,7 %) підтверджених випадків утворення інгібіторів фактора VIII (1 з високим титром (≥ 5 БО/мл), 9 з низьким титром (< 5 БО/мл)).

У клінічному дослідженні застосування РеФакто АФ у попередньо лікованих пацієнтів (ПЛП) (фактор VIII:C ≤ 2 %) частота утворення інгібіторів фактора VIII була первинною кінцевою точкою оцінки безпеки. Два випадки клінічно безсимптомного тимчасового утворення інгібіторів із низьким титром спостерігалися у 94 пацієнтів при медіані експозиції 76 днів експозиції (ДЕ; в межах 1–92 днів), що відповідає 2,2 % з 89 пацієнтів при щонайменше 50 ДЕ. У додатковому дослідженні РеФакто АФ спостерігався 1 *de novo* випадок та 2 випадки повторного утворення інгібіторів (у всіх випадках із низьким титром, за результатами центральної лабораторії) у 110 пацієнтів (ПЛП) (фактор VIII:C ≤ 2 %); медіана експозиції 58 ДЕ (в межах 5–140 днів), а для 98 пацієнтів експозиція РеФакто АФ становила щонайменше 50 ДЕ. 98 із початкових 110 пацієнтів продовжили лікування в рамках другого додаткового дослідження з подальшим збільшенням експозиції РеФакто АФ, медіана якої становила 169 додаткових ДЕ (в межах 9–425 днів). Спостерігався 1 додатковий *de novo* випадок утворення інгібіторів із низьким титром.

У клінічному дослідженні за участі ПЛП з гемофілією А (фактор VIII:C ≤ 2 %), яким була виконана серйозна хірургічна операція, спостерігався 1 випадок утворення інгібіторів із низьким титром серед 30 пацієнтів, які отримували лікування Рефакто АФ.

У клінічному дослідженні застосування РеФакто у ПЛП (фактор VIII:C < 2 %) був відмічений 1 випадок утворення інгібіторів із високим титром серед 113 пацієнтів.

У клінічному дослідженні застосування препарату РеФакто АФ у попередньо лікованих дітей (віком до < 12 років, N=37) (Фактор VIII:C < 1 %), первинним результатом безпеки була частка пацієнтів з клінічно значущим синтезом інгібітора. Жоден з пацієнтів не відповідав критеріям клінічно значущого інгібування фактору VIII, визначеного протоколом. Тимчасове утворення інгібітора фактора VIII із низьким титром спостерігалось у 2 пацієнтів (віком до < 6 років). У обох пацієнтів відмічалось погіршення відновлення під час однакового візиту (ДЕ 10 – 15), тест на інгібітор був позитивний, та спостерігалось подальше повернення до очікуваного рівня відновлення. У жодного з пацієнтів не спостерігалось клінічних проявів інгібування фактору VIII та нікому не призначали специфічного лікування вищевказаних станів.

Індукція імунної толерантності.

Дані стосовно індукції імунної толерантності збиралися серед пацієнтів із гемофілією А, у яких утворилися інгібітори фактора VIII. У рамках базового клінічного дослідження РеФакто із залученням 25 пацієнтів, які раніше не отримували лікування, були зібрані дані щодо індукції імунної толерантності (15 із високим титром, 10 із низьким титром). З 25 цих пацієнтів у 20 пацієнтів титр інгібіторів зменшився до рівня $< 0,6$ БО (одиниць Бетезда), з яких у 11 з 15 спочатку спостерігалися високі титри (≥ 5 БО), а у 9 з 10 – низькі. Аналогічне зменшення титрів спостерігалось у 5 з 6 пацієнтів, у яких були низькі титри інгібіторів, але вони не отримували лікування індукцією імунної толерантності. Спостереження віддалених наслідків не проводилися.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості РеФакто, визначені у перехресному дослідженні РеФакто та концентрату фактора VIII, отриманого з плазми крові, за участю 18 пацієнтів, які раніше отримували лікування (попередньо ліковані пацієнти – ПЛП), зазначені в таблиці 1. Дослідження кількісного вмісту проводили із застосуванням хромогенного субстрату (див. розділ Спосіб застосування та дози).

Таблиця 1

Оцінка фармакокінетичних параметрів РеФакто у ПЛП з гемофілією А			
Параметр	Середнє	СВ	Медіана
AUC _t (МО·год/мл)	19,9	4,9	19,9
t _{1/2} (год)	14,8	5,6	12,7
CL (мл/год·кг)	2,4	0,75	2,3
середній час утримання (год)	20,2	7,4	18,0
відновлення (МО/дл збільшення фактора VIII:С на МО/кг застосованого фактора VIII)	2,4	0,38	2,5

Скорочення: AUC_t – площа під кривою «концентрація в плазмі – час» від нуля до останньої вимірюваної концентрації; t_{1/2} – період напіввиведення; CL – кліренс; СВ — стандартне відхилення.

У дослідженні, в якому методом хромогенного аналізу порівнювалась активність РеФакто АФ, РеФакто та фактора VIII у плазмі крові пацієнтів, була встановлена біоеквівалентність РеФакто АФ до РеФакто. Співвідношення середніх геометричних значень фармакокінетичних параметрів, визначених методом найменших квадратів, РеФакто АФ до РеФакто становили 100,6 %, 99,5 % та 98,1 % для відновлення, AUC_t та AUC_∞ (площа під кривою «концентрація в плазмі – час» від нуля до нескінченності) відповідно. Відповідні 90 % довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень фармакокінетичних параметрів РеФакто АФ до РеФакто були в межах вікна біоеквівалентності (від 80 до 125 %), що свідчить про біоеквівалентність РеФакто АФ до РеФакто.

У перехресному фармакокінетичному дослідженні фармакокінетичні параметри РеФакто АФ визначали у 25 пацієнтів (≥ 12 років), які раніше отримували лікування, на початку дослідження та через шість місяців багаторазового застосування РеФакто АФ. Співвідношення середніх геометричних значень фармакокінетичних параметрів, визначених методом найменших квадратів, через 6 місяців застосування в порівнянні з вихідними показниками становили 107 %, 100 % та 104 % для відновлення, AUC_t та AUC_∞ відповідно. Відповідні 90 % довірчі інтервали для співвідношення фармакокінетичних параметрів через 6 місяців дослідження в порівнянні з вихідними показниками були в межах вікна еквівалентності (від 80 % до 125 %). Це свідчить про відсутність залежних від часу змін у фармакокінетичних властивостях РеФакто АФ.

У тому ж самому дослідженні, в якому активність препарату РеФакто АФ, рекомбінантного фактора VIII з повною довжиною молекули (препарат порівняння) та активність фактора VIII визначали у зразках плазми пацієнтів (30 пацієнтів, які раніше отримували лікування ≥ 12 років) за допомогою одноетапного аналізу згортання крові РеФакто АФ продемонстрував фармакокінетичну біоеквівалентність до препарату порівняння при застосуванні стандартного підходу до встановлення біоеквівалентності.

У пацієнтів, які раніше не отримували лікування, фармакокінетичні параметри РеФакто оцінювали за допомогою методу хромогенного аналізу. У цих пацієнтів (n = 59; медіана віку 10 ± 8,3 місяці) середнє відновлення на тижні «0» становило 1,5 ± 0,6 МО/дл на МО/кг (у межах 0,2–2,8 МО/дл на МО/кг), що нижче за величини, отримані для пацієнтів, які раніше отримували лікування, на тижні «0» із середнім значенням відновлення 2,4 ± 0,4 МО/дл на МО/кг (у межах 1,1–3,8 МО/дл на МО/кг). У пацієнтів, які раніше не отримували лікування, середнє відновлення було стабільним протягом 2-річного періоду (5 візитів протягом зазначеного часу) та знаходилося в межах 1,5–1,8 МО/дл на МО/кг. Дослідження за допомогою популяційної фармакокінетичної моделі, що включала дані 44 пацієнтів, які раніше не отримували лікування, показало, що середній прогнозований період напіввиведення становить 8,0 ± 2,2 години.

У дослідженні застосування препарату РеФакто АФ за участі 19 ПНП, рівень відновлення у 17 дітей віком від 28 днів до 2 років становив $1,32 \pm 0,65$ МО/дл на МО/кг та у 2 дітей віком від 2 до <6 років – 1,7 та 1,8 МО/дл на МО/кг. За виключенням випадків коли були виявлені інгібітори, середній рівень відновлення був стабільним у часі (6 візитів протягом 2-річного періоду) та окремі значення варіювалися від 0 (за присутності інгібітора) до 2,7 МО/дл на МО/кг. У дослідженні серед 37 попередньо лікованих дітей фармакокінетичні параметри РеФакто АФ, що спостерігалися після застосування дози 50 МО/кг наведені у таблиці нижче.

Середні значення \pm СВ фармакокінетичних параметрів фактора VIII після застосування однієї дози 50 МО/кг у дітей (ПНП)		
Параметр	Кількість суб'єктів	Середнє значення ^a \pm СВ
Відновлення, МО/дл на МО/кг	17	$1,7 \pm 0,4$
Віком до <6 років	19	$2,1 \pm 0,8$
Віком від 6 до <12 років		
C_{max} , МО/мл ^b	19	0,9 (45)
AUC_{inf} , МО·год/мл ^b	14	9,9 (41)
$t_{1/2}$, год ^b	14	$9,1 \pm 1,9$
CL, мл/год/кг ^b	14	4,4 (30)
V_{ss} , мл/кг ^b	14	56,4 (15)

^a Середньогометричне значення (геометричний КВ%) для всіх випадків, окрім середньоарифметричного значення \pm СВ для інкрементального відновлення та $t_{1/2}$.

^b Лише пацієнти віком від 6 до <12 років.

Скорочення: C_{max} = максимальне зафіксоване значення концентрації у плазмі; КВ = коефіцієнт варіації; AUC_{inf} = площа під кривою «концентрація в плазмі – час» від 0 до нескінченності; $t_{1/2}$ = період напіввиведення; CL = кліренс; V_{ss} = рівноважний об'єм розподілу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування та профілактика кровотеч у пацієнтів із гемофілією А (вроджений дефіцит фактора згортання крові VIII).

РеФакто АФ призначений для застосування у дорослих та у дітей будь-якого віку, включаючи немовлят.

РеФакто АФ не містить фактор Віллебранда і тому не показаний для лікування хвороби Віллебранда.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Відома алергічна реакція на білки хом'яка.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Про взаємодію рекомбінантного фактора коагуляції крові людини VIII з іншими препаратами не повідомлялось.

Особливості застосування.

Гіперчутливість

РеФакто АФ може спричинити розвиток реакції гіперчутливості алергічного типу. Препарат містить незначні кількості білків хом'яка. Пацієнтам слід порадити, що при виникненні симптомів гіперчутливості необхідно негайно припинити застосування препарату та звернутися до лікаря. Пацієнтам необхідно повідомити про ранні ознаки розвитку реакцій гіперчутливості, включаючи кропив'янку, генералізовану кропив'янку, відчуття стиснення в грудній клітці, дихання зі свистом, артеріальну гіпотензію та анафілаксію.

У разі виникнення шоку слід здійснювати стандартне медичне лікування шокowego стану.

Інгібітори

Вироблення нейтралізуючих антитіл (інгібіторів) фактора VIII є відомим ускладненням, що виникає при лікуванні осіб із гемофілією А. Зазвичай це імуноглобуліни IgG, дія яких спрямована проти прокоагулянтної активності фактора VIII. Їх наявність у плазмі визначають модифікованим кількісним методом та виражають в одиницях Бетезда (БО) на мл. Ризик утворення інгібіторів корелює з тяжкістю захворювання, а також з експозицією фактора VIII, причому він найвищий протягом перших 20 днів застосування препарату. У рідкісних випадках інгібітори можуть вироблятися після перших 100 днів лікування препаратом.

Випадки повторного утворення інгібіторів (низький титр) спостерігалися при переході з одного препарату рекомбінантного фактора VIII на інший у пацієнтів, які раніше отримували лікування препаратом протягом більше 100 днів та у яких в анамнезі наявне утворення інгібіторів. У зв'язку з цим рекомендується здійснювати ретельний моніторинг усіх пацієнтів щодо вироблення інгібіторів після будь-якої зміни препарату.

Клінічна значимість утворення інгібіторів залежатиме від їхнього титру, причому інгібітори з низьким титром, що наявні тимчасово або залишаються стабільно низькими, становлять менший ризик недостатньої клінічної відповіді, ніж інгібітори з високим титром.

Необхідно проводити ретельний моніторинг пацієнтів, які отримують лікування рекомбінантними факторами згортання крові VIII, щодо утворення інгібіторів за допомогою належного клінічного спостереження та лабораторних аналізів. Якщо очікувані рівні активності фактора VIII у плазмі крові не досягаються або якщо кровотеча не зупиняється при застосуванні відповідної дози препарату, слід провести аналізи для визначення наявності інгібіторів фактора VIII. Для пацієнтів з високими рівнями інгібіторів терапія фактором VIII може бути неефективною та слід розглянути можливість застосування інших препаратів. Лікування таких пацієнтів повинні проводити лікарі з досвідом лікування гемофілії та випадків вироблення інгібіторів фактора VIII.

Повідомлення про недостатню ефективність

У клінічних дослідженнях та під час постмаркетингового застосування РеФакто повідомлялося про випадки недостатньої ефективності препарату, переважно у пацієнтів, які застосовували препарат з метою профілактики. Відсутність ефективності описувалася як крововиливи в таргетні суглоби, крововиливи в нові суглоби або суб'єктивне відчуття пацієнтом початку нової кровотечі. При призначенні РеФакто АФ важливо індивідуально підбирати дозування та відстежувати рівень фактора в кожного пацієнта для забезпечення адекватної терапевтичної відповіді (див. розділ «Побічні реакції»).

Настійно рекомендується кожного разу при введенні пацієнту препарату РеФакто АФ записувати назву, що зазначена на картонній упаковці, та номер серії лікарського засобу для того, щоб зберегти інформацію про те, яку саме серію препарату було введено певному пацієнту. Пацієнти можуть прикріпити одну з відривних етикеток з флакона або попередньо наповненого шприца, щоб задокументувати номер серії у своєму щоденнику, або для повідомлення про будь-які побічні ефекти.

Серцево-судинні ускладнення

У пацієнтів з наявними факторами ризику розвитку серцево-судинних ускладнень замісне лікування фактором VIII може призвести до підвищення кардіоваскулярних ризиків.

Ускладнення, пов'язані з катетером

У разі необхідності використання пристрою для центрального венозного доступу слід розглянути ризик ускладнень, пов'язаних з його використанням, у тому числі з місцевими інфекціями, бактеріємією та тромбозом катетера (див. розділ «Побічні реакції»).

Вміст натрію

Після розчинення порошку 1 флакон або попередньо наповнений шприц містить 1,23 ммоль (або 29 мг) натрію. Дану інформацію слід враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти з обмеженням вживання натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження впливу фактора VIII на репродуктивну функцію тварин не проводилися, тому дані щодо його впливу на фертильність відсутні. Оскільки гемофілія А рідко виникає в жінок, досвід застосування фактора VIII в період вагітності та годування груддю відсутній. Тому фактор VIII слід застосовувати в період вагітності та годування груддю лише за нагальної потреби.

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

РеФакто АФ не впливає на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування слід розпочинати під наглядом лікаря з досвідом лікування гемофілії А.

Контроль лікування.

Для визначення дози, необхідної протягом курсу лікування, та частоти повторних інфузій рекомендується проводити дослідження рівня фактора VIII. У різних пацієнтів відповідь на введення фактора VIII може варіювати, що проявляється у різних рівнях відновлення та різних періодах напіввиведення. Доза, розрахована за масою тіла пацієнта, може потребувати корегування в хворих з надмірною або недостатньою масою тіла. Зокрема, у випадку значних хірургічних втручань ретельний моніторинг замісної терапії за допомогою аналізу коагуляції (активності фактора VIII у плазмі) є обов'язковим.

Для моніторингу рівня активності фактора VIII у пацієнтів під час лікування препаратом РеФакто АФ рекомендується застосовувати метод хромогенного аналізу. У випадках, коли для визначення активності фактора VIII у зразках крові пацієнтів використовують *in vitro* активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), розрахований за допомогою одноетапного аналізу коагуляційної активності, на результати активності фактора VIII можуть впливати як типи реагентів, так і стандарти зразки, які застосовувались при кількісному визначенні. Також можуть бути суттєві відмінності між результатами кількісного визначення, отриманими з використанням хромогенного методу аналізу та визначенням АЧТЧ шляхом одноетапного аналізу коагуляційної активності. Звичайно результати, отримані методом одноетапного аналізу коагуляційної активності, на 20–50 % нижчі за результати кількісного визначення, виконаного із застосуванням хромогенного методу аналізу. Для корекції цієї розбіжності можна застосовувати лабораторний стандарт РеФакто АФ (див. розділ «Фармакокінетика»). Передусім це важливо, коли використовують інші лабораторії та/або реагенти.

Дозування.

Дозування та тривалість замісної терапії залежать від ступеня недостатності фактора VIII, локалізації та тяжкості кровотечі, а також від клінічного стану пацієнта. Дози, що застосовуються, необхідно коригувати відповідно до клінічної відповіді пацієнта. За наявності інгібіторів може бути потрібне застосування більш високих доз препарату або призначення відповідного специфічного лікування.

Кількість одиниць фактора VIII, що застосовують, зазначають у МО, пов'язаних з діючим стандартом ВООЗ для препаратів, які містять фактор VIII. Активність фактора VIII у плазмі крові зазначається у відсотках (відносно до нормальної людської плазми) або у міжнародних одиницях (відносно міжнародного стандарту для фактора VIII у плазмі). 1 МО активності фактора VIII еквівалентна кількості фактора VIII в 1 мл нормальної людської плазми.

Активність іншого препарату мороктокогу альфа (Ксинта), зареєстрованого поза межами України, визначається за допомогою виробничого стандарту активності, який було відкалібровано відповідно міжнародного стандарту ВООЗ з використанням одноетапного аналізу коагуляційної активності. Через відмінності між методами, які використовуються для визначення активності препаратів Ксинта і РеФакто АФ, 1 МО препарату Ксинта (калібрований

за допомогою одноетапного аналізу) приблизно еквівалентна 1,38 МО препарату РеФакто АФ (каліброваного за допомогою хромогенного аналізу). Якщо пацієнту, який зазвичай отримує лікування препаратом Ксинта, призначають РеФакто АФ, лікар може розглянути можливість коригування дози в залежності від показників відновлення рівня фактора VIII.

Пацієнтам із гемофілією А слід порекомендувати мати при собі достатню кількість препарату фактора VIII відповідно до діючої схеми лікування на випадок, якщо лікування буде потрібним під час подорожі. Слід поради́ти пацієнтам консульти́ватися із лікарем напередодні подорожі.

Лікування за необхідності.

Розрахунок необхідної дози фактора VIII базується на емпіричних даних про те, що 1 МО фактора VIII на 1 кг маси тіла збільшує активність фактора VIII у плазмі крові на 2 МО/дл. Необхідна доза розраховується за формулою:

необхідна кількість одиниць (МО) =

маса тіла (кг) × бажане збільшення кількості фактора VIII (% або МО/дл) × 0,5 (МО/кг на МО/дл),

де 0,5 МО/кг на МО/дл є зворотною величиною відновлення, яке зазвичай спостерігається після інфузії фактора VIII.

Дозу призначеного препарату та частоту застосування завжди слід визначати у кожному випадку окремо, з огляду на клінічну ефективність препарату.

У разі виникнення геморагічних явищ, активність фактора VIII у плазмі крові не повинна падати нижче рівнів (у % або у МО/дл), зазначених у таблиці 2. Цю таблицю можна використовувати як настанову щодо дозування фактора VIII при кровотечах та хірургічному втручанні.

Таблиця 2

Тяжкість кровотечі/ Тип хірургічного втручання	Необхідний рівень фактора VIII (% від нормального або МО/дл плазми)	Частота введення (години)/ Тривалість терапії (дні)
Кровотеча		
Початкові ознаки гемартрозу, крововиливів у м'язи або кровотечі в ротовій порожнині	20–40	Введення повторювати кожні 12–24 години щонайменше протягом 1 дня до припинення кровотечі, про що свідчить відсутність болю або наявність загоювання
Гемартрози та м'язові кровотечі середнього ступеня тяжкості або гематоми	30–60	Введення повторювати кожні 12–24 години протягом 3–4 днів або довше до зникнення болю та відновлення рухливості кінцівок
Кровотечі, що загрожують життю	60–100	Введення повторювати кожні 8–24 години до зникнення загрози життю
Хірургічні втручання		
Незначні хірургічні втручання, включаючи видалення зуба	30–60	Введення повторювати кожні 24 години, щонайменше протягом 1 дня, до загоювання
Значні хірургічні втручання	80–100 (до та після хірургічного втручання)	Введення повторювати кожні 8–24 години до адекватного загоювання рани, потім продовжувати терапію протягом щонайменше 7 днів для підтримання активності фактора VIII на рівні 30–60 % (МО/дл)

Профілактика

Для довготривалої профілактики кровотеч пацієнтам із тяжкою гемофілією А звичайно застосовують 20–40 МО фактора VIII на кг маси тіла кожні 2–3 дні. У деяких випадках, особливо в пацієнтів молодого віку, може виникнути потреба в збільшенні дози або частоти введення препарату.

Діти

При лікуванні препаратом РеФакто АФ дітей молодшого віку (віком до 6 років) може виникнути необхідність у застосуванні більш високих доз порівняно з тими, що застосовуються дорослим пацієнтам і дітям старшого віку (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку

Пацієнти віком 65 років і старше не залучались у клінічні дослідження. Загалом, дозу для літніх пацієнтів слід підбирати індивідуально.

Пацієнти з нирковою або печінковою недостатністю

Під час клінічних досліджень не вивчали коригування дози для пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю.

Спосіб застосування.

Внутрішньовенне застосування.

РеФакто АФ вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом декількох хвилин після розчинення у відповідному розчиннику. Швидкість введення визначається ступенем комфорту пацієнта. Особам, які вводять препарат, але не є медичними працівниками, рекомендується пройти відповідне навчання.

Форма випуску – флакон:

Ліофілізований порошок розчиняють у відповідному розчиннику (розчин натрію хлориду 0,9 %), що додається у попередньо наповненому шприці, використовуючи стерильний адаптер. Після додавання розчинника флакон слід обережно повертати до повного розчинення порошку.

Більш детальна інформація щодо приготування та застосування розчину наведена нижче.

Після розчинення отриманий розчин набирають назад у шприц. Розчин повинен бути прозорим або злегка опалесцентним та безбарвним. Розчин слід викинути, якщо спостерігаються включення чужорідних часточок або зміна кольору.

Форма випуску – попередньо наповнений шприц:

Ліофілізований порошок у верхній камері попередньо наповненого шприца необхідно розчинити за допомогою розчинника (розчин натрію хлориду, 9 мг/мл (0,9 %)), який знаходиться у нижній камері. Слід обережно перевертати попередньо наповнений шприц, поки не розчиниться весь порошок. Більш детальна інформація щодо приготування та застосування розчину наведена нижче.

Після відновлення розчин буде прозорим або дещо опалесцентним та безбарвним. Розчин необхідно викинути, якщо спостерігаються видимі механічні включення або зміна кольору.

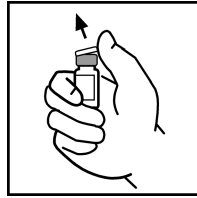
Препарат РеФакто АФ після розчинення містить полісорбат 80, який має здатність прискорювати екстракцію ди-(2-етилгексил)фталату з полівінілхлориду (ПВХ). Дану особливість необхідно враховувати при приготуванні та застосуванні препарату, включаючи час зберігання у ПВХ-контейнері після приготування розчину. Важливо точно дотримуватися рекомендацій, наданих у розділі «Умови зберігання».

Невикористані залишки препарату або матеріали, що використовувалися для розчинення та введення препарату, мають бути утилізовані згідно з місцевими вимогами.

Для форми випуску – флакон:

Приготування розчину:

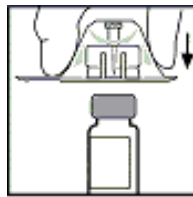
1. Доведіть температуру ліофілізату та розчинника у попередньо наповненому шприці до кімнатної температури.
2. Зніміть пластикову flip-top кришку з флакона РеФакто АФ, щоб відкрити центральну частину гумової пробки.



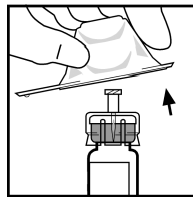
3. Протріть верхню частину флакона тампоном зі спиртом, що додається до упаковки, або використайте інший антисептичний розчин та дайте висохнути. Після очищення не торкайтеся руками гумової пробки та не допускайте, щоб вона торкалася будь-яких поверхонь.

4. Відігніть захисне покриття прозорої пластикової упаковки адаптера до флакона. Не виймайте адаптер з упаковки.

5. Поставте флакон на рівну поверхню. Тримаючи упаковку з адаптером, насадіть адаптер на флакон. Сильно натисніть так, щоб адаптер з клацанням зайняв своє місце на верхній частині флакона, а вістря адаптера пройшло крізь пробку флакона.

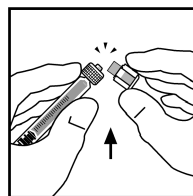


6. Зніміть упаковку з адаптера та утилізуйте її.

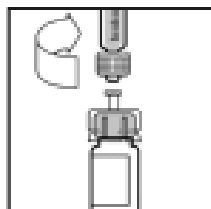


7. Приєднайте шток поршня до шприца з розчинником: вставте шток в отвір у стопері шприца, сильно натискайте та прокручуйте шток, поки він не ввійде надійно у стопер.

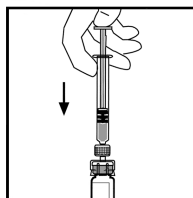
8. Відламайте пластиковий ковпачок-насадку з індикатором першого відкриття зі шприца з розчинником, порушивши цілісність перфорації на ковпачку. Це роблять, розхитуючи ковпачок доти, доки перфорація не буде зламана. Не торкайтеся внутрішньої поверхні ковпачка або кінчика шприца. Може виникнути необхідність вдягнути ковпачок назад (якщо приготований РеФакто АФ не буде використаний негайно), тому відкладіть його, поставивши отвором догори.



9. Поставте флакон на рівну поверхню. Приєднайте шприц з розчинником до адаптера флакона, вставляючи наконечник шприца у отвір адаптера, сильно натискаючи та прокручуючи шприц за ходом годинника до отримання надійного з'єднання.



10. Повільно натисніть на шток поршня, щоб ввести весь розчинник у флакон РеФакто АФ.



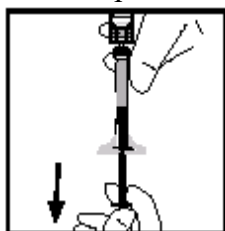
11. Залишаючи шприц приєднаним до адаптера, **обережно** обертайте флакон до повного розчинення порошку.



12. Перед застосуванням приготований розчин слід візуально перевірити щодо наявності сторонніх часток. Отриманий розчин повинен бути прозорим або злегка опалесцентним та безбарвним.

Якщо використовується більше одного флакона препарату РеФакто АФ на інфузію, кожний флакон слід готувати згідно з попередніми інструкціями. Далі шприц для розчинника слід видалити, залишаючи адаптер до флакона на місці, а для відбору розчину з кожного флакона, можна використовувати один великий шприц з замком Люера.

13. Впевнившись, що поршень залишається повністю введеним в циліндр шприца, переверніть флакон. Повільно витягніть увесь розчин через адаптер флакона у шприц.



14. Від'єднайте шприц від адаптера флакона, обережно відтягуючи та прокручуючи шприц проти ходу годинника. Викиньте флакон з приєднаним адаптером.

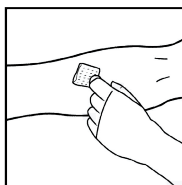
Якщо розчин не буде використано негайно, ковпачок шприцу слід обережно повернути на місце. Не слід торкатися кінчика шприца або внутрішньої поверхні ковпачка.

Приготований розчин слід використати негайно або протягом 3 годин після приготування. До застосування приготований розчин можна зберігати при температурі не вище 25 °С.

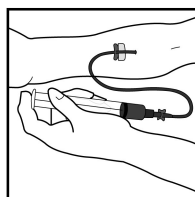
Застосування (внутрішньовенна інфузія):

РеФакто АФ слід вводити, використовуючи інфузійний набір, що додається, та попередньо наповнений розчинником шприц, що додається, або один стерильний одноразовий пластиковий шприц з замком Люера.

1. Приєднайте шприц до кріплення Люера катетера інфузійного набору.
2. Накладіть джгут та підготуйте ділянку ін'єкції, добре протерши шкіру тампоном зі спиртом, що надається з комплектом.



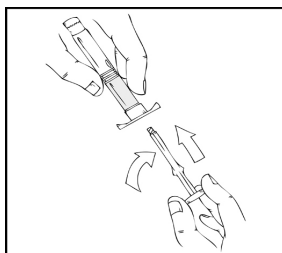
3. Введіть голку катетера інфузійного набору у вену та зніміть джгут. Видаліть повітря з катетера інфузійного набору, відтягуючи шприц. Приготований препарат слід вводити внутрішньовенно протягом кількох хвилин. Лікар може змінювати рекомендовану швидкість інфузії, щоб процедура інфузії була більш комфортною для Вас.



Для форми випуску – попередньо наповнений шприц:

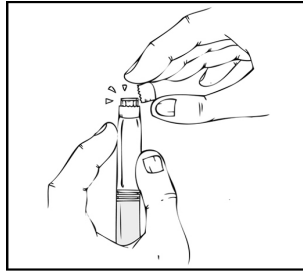
Приготування розчину:

1. Доведіть попередньо наповнений шприц до кімнатної температури.
2. Дістаньте набір до попередньо наповненого шприца РеФакто АФ та покладіть на чисту поверхню, переконавшись, що у вас є всі необхідні складові.
3. Тримайте шток поршня, як показано на наступній схемі. Міцно вкрутіть шток поршня в отвір в опорі для пальців попередньо наповненого шприца РеФакто АФ шляхом натискання та обертання за годинниковою стрілкою, поки не відчувається опір (приблизно 2 обертання).



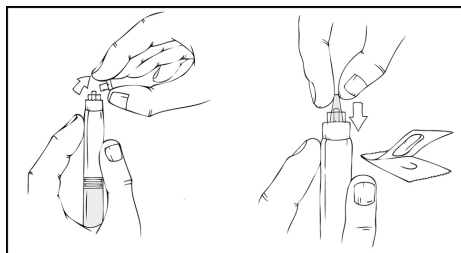
Протягом усього процесу приготування розчину необхідно тримати попередньо наповнений шприц РеФакто АФ вертикально (білий порошок повинен бути над прозорим розчином), щоб уникнути можливого протікання.

4. Тримавши попередньо наповнений шприц у вертикальному положенні, відламайте білий захисний ковпачок з індикатором першого відкриття, відгинаючи його справа наліво (або м'якими коливальними рухами), щоб зламати перфорацію ковпачка і побачити сірий гумовий ковпачок наконечника попередньо наповненого шприца РеФакто АФ.



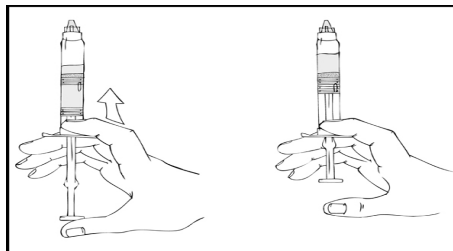
5. Дістаньте з упаковки блакитний захисний вентиляований стерильний ковпачок.

Постійно тримаючи попередньо наповнений шприц РеФакто АФ вертикально, видаліть сірий гумовий ковпачок і замініть його захисним блакитним вентиляованим ковпачком. Цей захисний ковпачок має маленькі отвори, які дозволяють виходити повітря, що запобігає надмірному тиску. Не торкайтеся відкритого кінця шприца чи захисного блакитного ковпачка.

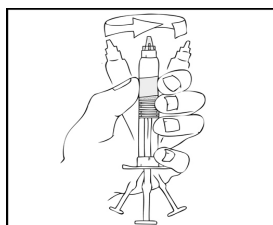


6. **Обережно та повільно** просувайте шток поршню, натискаючи до тих пір, поки два поршні всередині попередньо наповненого шприца не зустрінуться, і весь розчинник не перейде у верхню камеру, що містить порошок РеФакто АФ.

Примітка: Щоб запобігти витіканню рідини з кінчика шприца, не натискайте на шток поршню з надмірною силою.



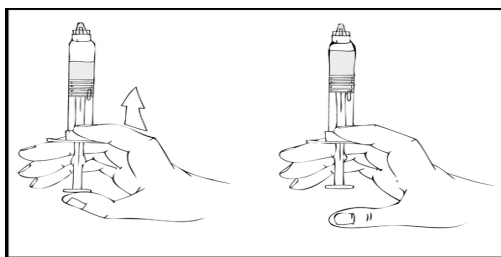
7. Тримаючи шприц РеФакто АФ у вертикальному положенні, **обережно** обертайте його до розчинення порошку.



Візуально перевірте розчин на наявність сторонніх часток або зміну кольору. Розчин має бути прозорим, злегка опалесцентним і безбарвним. Якщо розчин у попередньо наповненому шприці містить сторонні частки або змінив колір, не використовуйте його.

8. Продовжуючи тримати попередньо наповнений шприц РеФакто АФ у вертикальному

положенні, повільно просувайте шток поршню, поки більша частина, але не все, повітря видалиться з (верхньої) камери.



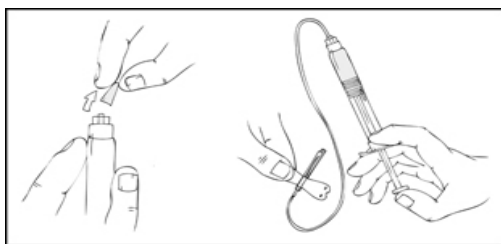
РеФакто АФ слід вводити протягом 3 годин після приготування розчину або видалення сірого гумового ковпачка з попередньо наповненого шприца.

Якщо Ви не будете негайно використовувати розчин РеФакто АФ, слід зберігати шприц у вертикальному положенні, з захисним блакитним ковпачком на попередньо наповненому шприці, доки Ви не будете готові проводити інфузію. Приготований розчин може зберігатися при кімнатній температурі протягом 3 годин. Якщо Ви не використали його протягом 3 годин, розчин слід викинути.

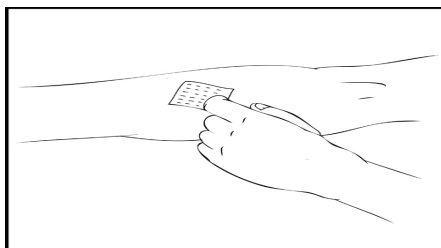
Застосування (внутрішньовенна інфузія)

РеФакто АФ слід вводити, використовуючи інфузійний набір, що додається.

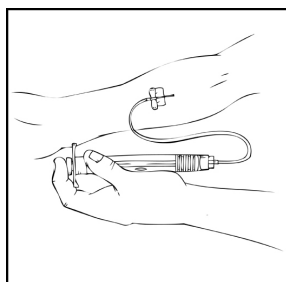
1. Зніміть захисний блакитний ковпачок і надійно приєднайте інфузійний набір до попередньо наповненого шприца РеФакто АФ.



2. Накладіть джгут і підготуйте місце для ін'єкції, добре протерши шкіру спиртовим тампоном, що надається у комплекті.



3. Зніміть захисний ковпачок голки та введіть голку катетера інфузійного набору в вену. Зніміть джгут. Приготований розчин препарату РеФакто АФ слід вводити внутрішньовенно протягом декількох хвилин.

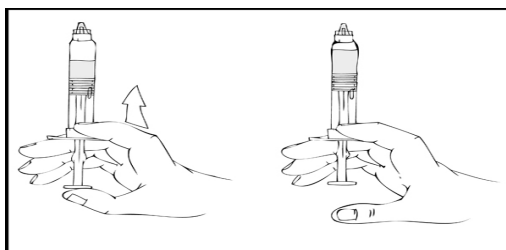


Приготований розчин РеФакто АФ не можна вводити через один інфузійний набір або контейнер з іншими лікарськими засобами.

4. Після інфузії РеФакто АФ видаліть інфузійний набір і викиньте його. Кількість препарату, що залишилася в інфузійному наборі, не впливає на лікування. Додаткова інформація щодо застосування декількох шприців РеФакто АФ з 10 см³ або більшими шприцями типу Люер Лок (шприци 10 см³ або більші шприци типу Люер Лок не входять в комплект упаковки)

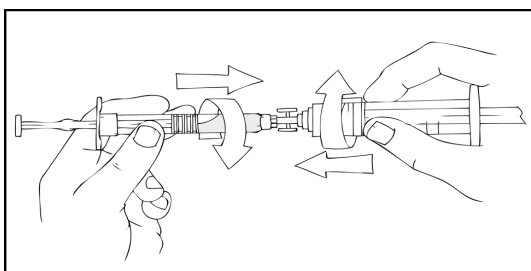
1. Приготуйте розчин у всіх шприцах РеФакто АФ відповідно до інструкцій з приготування розчину, наведених вище.

Утримуючи наповнений шприц РеФакто АФ у вертикальному положенні, повільно просувайте шток поршню, поки більшість, але не все, повітря видалиться зі шприца.

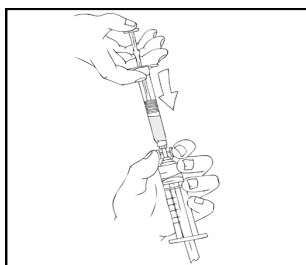


2. Розпакуйте з'єднання для шприців типу Люер Лок (не входить в комплект упаковки).

3. Підключіть стерильний 10 см³ або більший шприц типу Люер Лок до одного отвору (порту) в з'єднанні для шприців, а шприц РеФакто АФ до іншого відкритого порту з протилежної сторони.



4. Тримаючи шприц РеФакто АФ зверху, повільно натискайте на шток поршню, поки вміст не перейде в порожній 10 см³ або більший шприц типу Люер Лок.



5. Видаліть порожній попередньо наповнений шприц РеФакто АФ та повторюйте процедури 3 та 4 з іншими додатковими шприцями з приготованим розчином.
6. Зніміть з'єднання для шприців з 10 см³ або більшого шприца типу Люер Лок і прикріпіть інфузійний набір, як описано вище в інструкції щодо введення.

Слід утилізувати невикористаний розчин, порожній флакон(и) та використані голки та шприци у відповідному контейнері для утилізації медичних відходів, оскільки ці матеріали можуть зашкодити іншим, якщо не будуть утилізовані належним чином.

Діти.

РеФакто АФ можна застосовувати дітям будь-якого віку, включаючи немовлят, як зазначено в розділі «Спосіб застосування та дози».

Передозування.

Не повідомлялось про будь-які симптоми передозування при застосуванні препаратів рекомбінантного фактора VIII.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Гіперчутливість та алергічні реакції (які можуть включати ангіоневротичний набряк, печіння та поколювання в місці інфузії, озноб, припливи, генералізовану кропив'янку, головний біль, кропив'янку, артеріальну гіпотензію, летаргію, нудоту, збудженість, тахікардію, стиснення в грудях, шум у вухах, блювання, дихання зі свистом) при застосуванні РеФакто АФ виникають рідко та в деяких випадках прогресують до тяжкої форми анафілаксії, включаючи шок (див. розділ «Особливості застосування»)

РеФакто АФ може містити слідові кількості білка хом'яка. Дуже рідко спостерігалось утворення антитіл до білка хом'яка, але клінічні ускладнення були відсутні. В дослідженні РеФакто у 20 з 113 (18 %) попередньо лікованих пацієнтів (ПЛП) спостерігалось підвищення титру антитіл до білка яєчників китайського хом'яка без видимого клінічного ефекту.

Утворення нейтралізуючих антитіл (інгібіторів) може відбуватись у пацієнтів із гемофілією А, які отримують лікування фактором VIII, включаючи РеФакто АФ (див. розділ «Фармакодинаміка»). Утворення інгібіторів проявляється у вигляді недостатньої клінічної відповіді. В таких випадках рекомендується звернутися до спеціалізованого центру з лікування гемофілії.

Перелік побічних реакцій

Інформація, що наведена нижче, відповідає системно-органній класифікації згідно з медичним словником для регуляторної діяльності (MedDRA). Побічні реакції класифіковано відповідно до частоти їх виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$) та нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$). Нижче представлені побічні реакції, що спостерігалися в клінічних дослідженнях РеФакто або РеФакто АФ. Частота зазначена з урахуванням всіх випадкових побічних реакцій, що виникли під час застосування препарату у ході всіх клінічних досліджень із залученням 715 пацієнтів (591 попередньо ліковані пацієнти (ПЛП) та 124 попередньо нелікований пацієнт (ПНП)).

У кожній групі побічні ефекти зазначені в порядку зменшення їх серйозності.

З боку кровотворної та лімфатичної систем:

дуже часто: інгібування фактора VIII (у пацієнтів, які раніше не отримували лікування)*;

часто: інгібування фактора VIII (у пацієнтів, які раніше отримували лікування)*⁺.

З боку імунної системи: нечасто: анафілактичні реакції.

Метаболічні порушення та розлади харчування: часто: зниження апетиту.

З боку нервової системи: дуже часто: головний біль;

часто: запаморочення;

нечасто: периферійна нейропатія, сонливість, дисгевзія.

З боку серця: нечасто: стенокардія, тахікардія, відчуття серцебиття.

З боку судин: часто: кровотеча/гематома;

нечасто: гіпотензія, тромбофлебіт, гіперемія обличчя.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже часто: кашель;

нечасто: задишка.

З боку травної системи: часто: діарея, нудота, біль у животі, блювання.

З боку шкіри та підшкірної тканини: часто: кропив'янка, свербіж, висипання;

нечасто: гіпергідроз.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: дуже часто: артралгія;

часто: міалгія.

Загальні розлади та реакції у місці введення: дуже часто: підвищення температури тіла;

часто: озноб, ускладнення з боку постійного венозного катетера;

нечасто: астенія, біль, запалення та інші реакції у місці введення.

Лабораторні аналізи:

часто: позитивний тест на антитіла; позитивний тест на антитіла до фактора VIII;

нечасто: підвищення рівня аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, білірубіну крові, креатинінфосфокінази крові.

* Частота вказується на основі досліджень, що включали пацієнтів із тяжкою гемофілією А. ПЛП — попередньо ліковані пацієнти; ПНП — попередньо неліковані пацієнти.

+ Додаткову інформацію див. у розділі «Фармакодинаміка».

Діти

Повідомлялося про один випадок розвитку кісти в 11-річного пацієнта та один випадок затьмарення свідомості в 13-річного пацієнта; розвиток цих станів може бути пов'язаний із лікуванням препаратом РеФакто АФ.

Безпеку застосування РеФакто АФ оцінювали у дослідженнях за участі дорослих, дітей та підлітків, які раніше отримували лікування (n = 18, віком 12–16 років у дослідженні та n = 49, віком 7–16 років у додатковому дослідженні). та встановлено тенденцію до збільшення частоти небажаних явищ у дітей віком 7–16 років порівняно з дорослими.

Додатково дані щодо безпеки були отримані у дослідженнях за участі пацієнтів які отримували (n=18 віком <6 років та n=19 віком від 6 до <12 років) або не отримували (n=23 віком <6 років) попереднього лікування. Отримані дані свідчать про подібність профілю безпеки до профілю безпеки у дорослих пацієнтів.

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Важливо надавати інформацію про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу і далі контролювати співвідношення «користь/ризик» для лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про всі підозрювані побічні реакції згідно з місцевими вимогами.

Термін придатності.

Форма випуску – флакон: для порошку – 3 роки, для розчинника – 5 років.

Форма випуску – попередньо наповнений шприц: 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2 до 8 °С. Не заморожувати, щоб уникнути пошкодження попередньо наповненого шприца.

Препарат у межах терміну придатності можна зберігати при температурі не вище 25 °С протягом 3 місяців. Препарат не можна повертати до холодильника, якщо його зберігали при кімнатній температурі.

Приготований розчин слід використати одразу або протягом 3 годин після приготування розчину (та/або зняття сірого ковпачка з наконечника для форми випуску попередньо наповнений шприц) за умови зберігання при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Оскільки дослідження сумісності цього препарату не проводилися, препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, включаючи інші інфузійні розчини.

Для введення розчину необхідно використовувати набір для інфузій, що входить у комплект, оскільки фактор згортання крові VIII може адсорбуватися на внутрішніх поверхнях іншого інфузійного обладнання.

Упаковка.

Форма випуску – флакон:

1 флакон з ліофілізатом, 1 попередньо наповнений шприц з розчинником, 1 адаптер для флакону, 1 систему для інфузії, 2 тампони зі спиртом, 1 пластир, 1 марлеву подушечку вкладають в картонну коробку.

Форма випуску – попередньо наповнений шприц:

1 попередньо наповнений шприц з ліофілізатом у верхній камері та розчинником по 4 мл у нижній камері, 1 шток поршня, 1 система для інфузії, 2 тампони зі спиртом, 1 пластир, 1 марлева подушечка та 1 ковпачок у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Васт Фарма С.А. / Wyeth Farma S.A.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Аутовіа дель Норте А1, Км 23, десвіо Алгете, Км. 1, Сан Себастьян де лос Реєс, 28700 Мадрид, Іспанія / Autovia del Norte A1, Km 23, desvio Algete, Km. 1, San Sebastian de los Reyes, 28700 Madrid, Spain.

Дата останнього перегляду. 05.05.2020