

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**від 06.04.2012 № 247**  
**Сертифікат про державну реєстрацію**  
**№ 870/12-300200000**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**04.09.2015 № 578**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для застосування медичного імунобіологічного препарату**

**РеФакто<sup>®</sup> AF / ReFacto<sup>®</sup> AF**  
**фактор коагуляції крові людини VIII рекомбінантний (мороктоког альфа)**

**Загальна характеристика**

*Міжнародна непатентована назва:* recombinant coagulation factor VIII (moroctocog alfa).

*Основні властивості лікарської форми:* ліофілізат білого кольору в комплекті з прозорим, безбарвним розчинником для приготування розчину для внутрішньовенного введення. Приготований розчин безбарвний, прозорий або злегка опалесцентний.

**Якісний та кількісний склад:**

*діюча речовина:* фактор коагуляції крові людини VIII рекомбінантний (мороктоког альфа); кожен флакон містить номінально 250 МО\* мороктокогу альфа\*\*. Після розчинення кожен мл розчину містить приблизно 62,5 МО мороктокогу альфа;

або

кожен флакон містить номінально 500 МО\* мороктокогу альфа\*\*. Після розчинення кожен мл розчину містить приблизно 125 МО мороктокогу альфа;

або

кожен флакон містить номінально 1000 МО\* мороктокогу альфа\*\*. Після розчинення кожен мл розчину містить приблизно 250 МО мороктокогу альфа;

або

кожен флакон містить номінально 2000 МО\* мороктокогу альфа\*\*. Після розчинення кожен мл розчину містить приблизно 500 МО мороктокогу альфа.

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

\*Сила дії (МО) визначається хромогенним методом, описаним у Європейській фармакопеї. Питома активність РеФакто<sup>®</sup> AF становить 7600-13800 МО/мг протеїну.

\*\* фактор згортання крові VIII, який виготовляють за допомогою технології рекомбінантної ДНК з використанням клітин ячників китайських хом'яків. Мороктоког альфа – це глікопротеїн, що містить 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.

Процес виробництва виключає можливість потрапляння екзогенного білка людського або тваринного походження у препарат.

**Форма випуску.** Порошок для розчину для ін'єкцій по 250 МО, 500 МО, 1000 МО або по 2000 МО у флаконі № 1 в комплекті з розчинником по 4 мл у попередньо наповненому шприці разом зі стерильним набором.

**Код АТС** B02BD02. Антигеморагічні засоби. Фактор згортання крові VIII.

### **Імунологічні і біологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

РеФакто<sup>®</sup> АF містить рекомбінантний фактор згортання крові VIII з видаленим В-доменом (мороктоког альфа). Мороктоког альфа – це глікопротеїн з приблизною молекулярною масою 170 000 Да, що складається з 1438 амінокислот. Функціональні характеристики РеФакто<sup>®</sup> АF подібні до характеристик ендogenous фактора VIII. У пацієнтів із гемофілією А активність фактора VIII значно знижена, 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 сильних 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 дозволяє тимчасово скоригувати недостатність цього фактора та зменшити схильність до кровотеч.

#### Індукція імунної толерантності.

Дані стосовно індукції імунної толерантності (ІТ) збиралися у пацієнтів із гемофілією А, у яких розвинулися інгібітори до фактора VIII. В рамках базового дослідження РеФакто були зібрані дані про лікування 25 попередньо нелікованих пацієнтів індукцією імунної толерантності. З цих 25 пацієнтів титр інгібіторів зменшився до рівня < 0,6 БО (одиниць Бетезди) у 20 пацієнтів: 11 (з 15), у яких титри спочатку були високими ( $\geq 5$  БО), та 9 (з 10), у яких титри спочатку були низькими. З 6 пацієнтів, у яких розвинулися низькі титри інгібіторів без лікування індукцією імунної толерантності, 5 пацієнтів мали аналогічні зниження титрів. Спостереження віддалених наслідків не проводилися.

#### *Фармакокінетика.*

Фармакокінетичні властивості РеФакто, що були 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.

*Таблиця 1*

Оцінка фармакокінетичних параметрів РеФакто у ПЛП з гемофілією А			
Параметр	Середнє	Стандартне відхилення	Медіана
AUC <sub>t</sub> (МО·год/мл)	19,9	4,9	19,9
t <sub>1/2</sub> (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
К-величина (МО/дл збільшення фактора VIII:C на МО/кг даного фактора VIII)	2,4	0,38	2,5

*Абревіатури:* AUC<sub>t</sub> – площа під кривою «концентрація в плазмі – час» від нуля до останньої вимірюваної концентрації; t<sub>1/2</sub> – час напіввиведення; CL – кліренс; К-величина – поступове відновлення.

У дослідженні, в якому методом хромогенного аналізу порівнювалась сила дії РеФакто<sup>®</sup> АФ, РеФакто та активності фактора VIII у плазмі пацієнтів була встановлена біоеквівалентність РеФакто<sup>®</sup> АФ до РеФакто. Співвідношення середніх геометричних значень фармакокінетичних параметрів, визначених методом найменших квадратів, РеФакто<sup>®</sup> АФ до РеФакто становили 100,6 %, 99,5 % та 98,1 % для К-величини, AUC<sub>t</sub> та AUC<sub>∞</sub> (площа під кривою «концентрація в плазмі – час» від нуля до нескінченності) відповідно. Відповідні 90 % довірчі інтервали для співвідношення середніх геометричних значень фармакокінетичних параметрів РеФакто<sup>®</sup> АФ до РеФакто були в межах вікна біоеквівалентності (від 80 % до 125 %), що свідчить про біоеквівалентність РеФакто<sup>®</sup> АФ до РеФакто.

У перехресному фармакокінетичному дослідженні у 25 ПЛП (≥ 12 років) визначали фармакокінетичні параметри РеФакто<sup>®</sup> АФ на початку дослідження та після шести місяців багаторазового застосування РеФакто<sup>®</sup> 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 К-величини, AUC<sub>t</sub> та AUC<sub>∞</sub> 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 вказує на відсутність залежних від часу змін у фармакокінетичних властивостях РеФакто<sup>®</sup> АФ.

У тому ж самому дослідженні, в якому силу дії РеФакто<sup>®</sup> АФ, непроцесованого рекомбінантного фактора VIII (препарат порівняння) та активність фактора VIII визначали у зразках плазми пацієнтів (у 30 ПЛП ≥ 12 років) за допомогою одноетапного аналізу згортання крові РеФакто<sup>®</sup> АФ продемонстрував фармакокінетичну біоеквівалентність до препарату порівняння при застосуванні стандартного підходу до встановлення біоеквівалентності.

У пацієнтів, які раніше не отримували лікування (попередньо неліковані пацієнти – ПНП), фармакокінетичні параметри РеФакто оцінювалися за допомогою хромогенного методу аналізу. У цих пацієнтів (n = 59; медіана віку 10 ± 8,3 місяця) середнє поступове відновлення у «0» тижні 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 ПЛП у «0» тижні з середньою К-величиною 2,4 ± 0,4 МО/дл на МО/кг (у межах 1,1-3,8 МО/дл на МО/кг). У ПНП середнє поступове відновлення було стабільним протягом часу (5 візитів протягом 2-річного періоду) та знаходилося в межах 1,5-1,8 МО/дл на МО/кг). Дослідження за допомогою популяційної фармакокінетичної моделі, в яку були включені дані 44 ПНП, показало, що середній розрахований період напіввиведення становить 8,0 ± 2,2 години.

### **Показання для застосування.**

Лікування та профілактика кровотеч у пацієнтів із гемофілією А (вроджений дефіцит фактора згортання крові VIII), в т.ч. при проведенні екстреного або планового хірургічного втручання.

РеФакто<sup>®</sup> АФ можна застосовувати у дітей будь-якого віку, включаючи немовлят.

РеФакто<sup>®</sup> АФ не містить фактор Віллебранда в терапевтичній концентрації і тому не показаний для лікування хвороби Віллебранда.

### **Спосіб застосування і дози.**

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

#### Дозування.

Сила дії РеФакто<sup>®</sup> АФ, що зазначена на упаковці, встановлена за результатами кількісного визначення із застосуванням хромогенного субстрату. Саме ця методика визначення описана в Європейській фармакопеї. Для встановлення сили дії використовували виробничий стандарт сили дії, відкалібрований по відношенню до Міжнародного стандарту ВООЗ, застосовуючи метод кількісного визначення з хромогенним субстратом. Для моніторингу рівня активності фактора VIII у пацієнтів під час лікування препаратом РеФакто<sup>®</sup> АФ наполегливо рекомендується застосовувати метод кількісного визначення з використанням хромогенного субстрату згідно з Європейською фармакопеєю. Кількісне визначення хромогенним методом

дає більш високі результати у порівнянні з тими, що спостерігаються при одноетапному аналізі згортання крові. Звичайно результати, отримані методом одноетапного аналізу згортання крові, на 20-50 % нижчі за результати кількісного визначення, виконаного із застосуванням хромогенного методу. Для корекції цієї невідповідності можна застосовувати лабораторний стандарт РеФакто® АФ.

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 порадити пацієнтам консультуватися зі своїм лікарем напередодні подорожі.

Дозування та тривалість замісної терапії залежить 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 знадобитися 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 (по відношенню 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. 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 із застосуванням наступної формули:

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 поступового відновлення, яке зазвичай спостерігається після інфузії фактора VIII.

Доза призначеного препарату та частота застосування завжди повинні визначатися у кожному випадку окремо, орієнтуючись на клінічну ефективність препарату.

У випадку 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)
<b>Кровотеча</b>		
Початкові ознаки гемартрозу, крововиливів у м'язи або кровотечі в ротовій порожнині	20–40	Введення повторювати кожні 12-24 години щонайменш протягом 1 дня до припинення кровотечі, про що свідчить відсутність болю або 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
<b>Хірургічні втручання</b>		
Незначні хірургічні втручання, включаючи	30–60	Введення повторювати кожні 24 години, щонайменш протягом 1 дня до загоювання

видалення зуба		
Значні хірургічні втручання	80–100 (до та після хірургічного втручання)	Введення повторювати кожні 8-24 години до адекватного загоювання рани, потім продовжувати терапію протягом щонайменш 7 днів для підтримання активності фактора VIII на рівні 30-60 % (МО/дл)

Для визначення необхідної протягом курсу лікування дози та частоти повторних інфузій рекомендується проводити дослідження рівня фактора VIII. Зокрема, у випадку значних хірургічних втручань ретельний моніторинг замісної терапії за допомогою аналізу коагуляції (активності фактора VIII у плазмі) є обов'язковим. У різних пацієнтів відповідь на введення фактора VIII може варіювати, що проявляється у різних рівнях відновлення *in vivo* та різних періодах напіввиведення.

Для довготривалої профілактики кровотеч у пацієнтів 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.

Необхідно проводити ретельний контроль пацієнтів, які отримують замісну терапію фактором згортання крові VIII, щодо утворення інгібіторів фактора. Якщо в плазмі не досягається очікуваний рівень активності фактора VIII або необхідна розрахована доза не дозволяє контролювати кровотечу, слід провести аналіз щодо визначення наявності інгібіторів фактора VIII. Дані клінічних досліджень показали, що для нейтралізації інгібіторів у кількості не більше 10 БО (Бетезди одиниць) може бути достатнім застосування додаткового антигемофільного фактора. Лікування фактором VIII пацієнтів із рівнем інгібітору вище 10 БО може бути неефективним, отже слід розглянути інші варіанти терапії. Тактика лікування таких пацієнтів має визначатися лікарями, які мають досвід терапії пацієнтів із гемофілією.

#### Особливі підгрупи пацієнтів.

*Пацієнти з нирковою або печінковою недостатністю.*

Під час клінічних досліджень не визначали необхідність коригування дози в пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю.

*Діти.*

Дослідження безпечності та ефективності РеФакто в дітей проводили за участю ПЛП (n = 31, віком 8-18 років) та за участю ПНП (n = 101, віком < 1-52 місяці).

При лікуванні препаратом РеФакто<sup>®</sup> АФ дітей молодшого віку може виникнути необхідність у застосуванні більш високих доз порівняно з тими, що застосовується в дорослих пацієнтів і дітей старшого віку. В дослідженні з використанням фармакокінетичного аналізу, за участю дітей віком молодше 6 років, було виявлено, що в цієї категорії пацієнтів період напіввиведення та відновлення менше в порівнянні з показниками, що характерні для дітей старшого віку та дорослих. Під час клінічних досліджень застосування препарату РеФакто за профілактичною схемою діти віком менше 6 років отримували препарат у середньому дозуванні 50 МО/кг, при цьому протягом року спостерігалось в середньому 6,1 епізоду геморагічних явищ. Діти старшого віку та дорослі отримували препарат у середньому дозуванні 27 МО/кг та мали в середньому 10 епізодів геморагічних явищ протягом року. В умовах клінічного дослідження середня доза РеФакто на одну інфузію при епізодах геморагічних явищ у дітей віком менше 6 років, була вищою за середню дозу, що застосовувалася у дітей старшого віку та дорослих (51,3 МО/кг та 29,3 МО/кг відповідно).

#### Спосіб застосування.

РеФакто<sup>®</sup> АФ вводять шляхом внутрішньовенної ін'єкції протягом декількох хвилин. Швидкість введення визначається ступенем комфорту пацієнта.

Ліофілізований порошок розчиняють у відповідному розчиннику (розчин натрію хлориду 0,9 %), що додається у попередньо наповненому шприці, використовуючи стерильний адаптер. Попередньо порошок та розчинник необхідно нагріти до кімнатної температури. Після

додавання розчинника, флакон слід обережно повертати до повного розчинення порошку. Отриманий розчин набирають назад у шприц. Розчин повинен бути прозорим або злегка опалесцентним та безкольоровим. Розчин слід викинути, якщо спостерігаються включення чужорідних часточок або зміна кольору.

Для введення розчину необхідно використовувати набір для інфузій, що входить у комплект, оскільки мороктоког альфа може адсорбуватися на внутрішніх поверхнях іншого інфузійного обладнання.

Розчин препарату РеФакто<sup>®</sup> АФ 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 (розчин РеФакто<sup>®</sup> АФ слід використати одразу або протягом 3 годин після приготування розчину).

### **Побічна дія.**

#### Пригнічення фактора VIII.

Відомо, що при лікуванні пацієнтів із гемофілією А утворюються нейтралізуючі антитіла (інгібітори) до фактора VIII. При застосуванні будь-яких препаратів фактора згортання крові VIII необхідно проводити контроль утворення інгібіторів методом Бетезди (модифікація Ніймегена), зазначаючи їх кількість у БО. Утворення інгібіторів може проявлятися у вигляді недостатньої клінічної відповіді. В таких випадках рекомендується звернутися до спеціалізованого центру з лікування гемофілії.

У клінічному дослідженні застосування РеФакто<sup>®</sup> АФ ПЛП частота утворення інгібіторів фактора VIII була первинною кінцевою точкою оцінки безпечності. При дослідженні за участю 94 пацієнтів повідомлялося про виникнення 2 клінічно безсимптомних випадків тимчасового утворення інгібіторів із низьким титром при медіані експозиції 76 днів (ДЕ – днів експозиції) (в межах 1-92 днів), що відповідає 2,2 % з 89 пацієнтів при щонайменше 50 ДЕ. У додатковому дослідженні РеФакто<sup>®</sup> АФ, в якому приймали участь 110 пацієнтів, спостерігався 1 *de novo* випадок та 2 випадки рецидиву утворення інгібіторів (у всіх випадках із низьким титром, за результатами визначення центральною лабораторією); медіана експозиції становила 58 ДЕ (у межах 5-140 днів) та для 98 пацієнтів експозиція РеФакто<sup>®</sup> АФ становила щонайменше 50 днів. 98 пацієнтів із 110 продовжили лікування у другому додатковому дослідженні та мали подовжену експозицію РеФакто<sup>®</sup> АФ, медіана якої становила 169 додаткових ДЕ (у межах 9-425 днів). При цьому спостерігався 1 додатковий *новий* випадок утворення інгібіторів із низьким титром. Частота утворення інгібіторів, яка спостерігалася в цих дослідженнях, знаходиться в очікуваних межах.

У клінічному дослідженні застосування РеФакто із залученням 113 ПЛП був відмічений 1 випадок утворення інгібіторів. Також були отримані спонтанні постмаркетингові повідомлення про випадки утворення інгібіторів із високим титром у ПЛП.

Клінічні дослідження РеФакто<sup>®</sup> АФ за участю попередньо нелікованих пацієнтів (ПНП) все ще тривають. У клінічному дослідженні РеФакто у 32 ПНП (фактор VIII:C < 2 %) із 101 (32 %) спостерігався розвиток інгібіторів. Із 62 пацієнтів із фактором VIII:C < 1 % у 19 пацієнтів спостерігався розвиток інгібіторів (31 %). Із 32 випадків розвитку інгібіторів (у групі із 101 пацієнта) 16 пацієнтів (16 %) було класифіковано як пацієнти з високими титрами ( $\geq 5$  БО) і 16 (16 %) – з низькими титрами (< 5 БО). Медіана кількості днів експозиції до розвитку інгібіторів у цих 32 пацієнтів становила 12 (діапазон 3-49). Із 16 пацієнтів із високими титрами 15 отримали терапію індукцією імунної толерантності (ІТ). Із 16 пацієнтів із низькими титрами терапія ІТ розпочалася у 10 пацієнтів.

Побічні реакції, що спостерігалися в клінічних дослідженнях РеФакто або РеФакто<sup>®</sup> АФ, представлені в таблиці 3. Їх класифіковано відповідно до частоти виникнення: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до < 1/10); та нечасто (від  $\geq 1/1000$  до < 1/100).

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

Таблиця 3

	Частота виникнення побічних реакцій у пацієнтів, які отримували РеФакто або РеФакто <sup>®</sup> АФ		
	Дуже часто	Часто	Нечасто
Порушення з боку кровотворної та лімфатичної систем	Інгібітори фактора VIII – ППП	Інгібітори фактора VIII – ППП	
Метаболічні та аліментарні розлади			Анорексія
Порушення з боку нервової системи		Головний біль	Нейропатія, запаморочення, сонливість, дисгевзія
Порушення з боку серцево-судинної системи		Кровотеча/ гематома	Стенокардія, тахікардія, відчуття серцебиття, гіпотензія, тромбофлебіт, вазодилатація, гіперемія обличчя
Порушення з боку дихальної системи			Задишка, кашель
Порушення з боку травної системи	Бльовання	Нудота	Біль у животі, діарея
Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини			Кропивниця, свербіж, висипання, гіпергідроз
Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини		Артралгія	Міальгія
Загальні розлади та реакції у місці введення		Астенія, підвищення температури тіла	Озноб/відчуття холоду, запалення, біль та інші реакції у місці введення
Лабораторні аналізи			Підвищення рівня аспартат-амінотрансферази, аланін-амінотрансферази, білірубіну крові, креатинфосфокінази крові
Хірургічні та медичні процедури		Ускладнення доступу до судин	

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 РеФакто<sup>®</sup> АФ.

Безпеку застосування РеФакто<sup>®</sup> АФ оцінювали у ППП дітей та підлітків (n = 18, віком 12-16 років у дослідженні та n = 49, віком 7-16 років у додатковому дослідженні). Незважаючи на те, що дослідження проводили із залученням обмеженої кількості дітей, було встановлено тенденцію до збільшення частоти небажаних явищ у дітей віком 7-16 років порівняно з дорослими. Клінічне дослідження, в якому оцінюється застосування мороктокогу альфа (АФ-СС) у дітей віком менше 6 років, продовжується.

Також на фоні застосування препарату РеФакто повідомлялося про виникнення наступних небажаних явищ: парестезія, підвищена втомлюваність, нечіткість зору, акне, гастрит, гастроентерит та біль.

При застосуванні РеФакто реакції гіперчутливості або алергічні реакції (що можуть включати ангіоневротичний набряк, відчуття печіння та поколювання в місці ін'єкції, озноб, гіперемію

обличчя, генералізовану кропивницю, головний біль, висипання, артеріальну гіпотензію, летаргію, нудоту, неспокій, тахікардію, відчуття стиснення у грудній клітці, шум/дзвін у вухах, блювання, дихання зі свистом) спостерігалися нечасто; у деяких випадках вони можуть прогресувати до тяжкої анафілаксії, включаючи шок.

У препараті РеФакто<sup>®</sup> АФ можуть бути присутніми незначні кількості білків хом'яка. Утворення антитіл до білків хом'яка спостерігалось дуже рідко і не мало жодних клінічних наслідків. У дослідженні РеФакто у 20 із 113 (18 %) ПЛП спостерігалось підвищення титру антитіл до білків хом'яка, але це не мало видимого клінічного ефекту.

При виникненні будь-якої реакції, що може бути пов'язана із застосуванням РеФакто<sup>®</sup> АФ, необхідно зменшити швидкість або припинити інфузію, в залежності від самопочуття пацієнта.

#### Звітування про підозрювані побічні реакції.

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

#### **Протипоказання.**

Препарат протипоказаний пацієнтам із гіперчутливістю до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, а також пацієнтам із підвищеною чутливістю до білків хом'яка.

#### **Особливості застосування.**

Як і будь-які інші протеїнові препарати для внутрішньовенного введення, РеФакто<sup>®</sup> АФ може викликати розвиток реакції гіперчутливості алергічного типу. Препарат містить незначні кількості білків хом'яка. Пацієнтам необхідно повідомити про ранні ознаки розвитку реакцій гіперчутливості (включаючи кропивницю, генералізовану кропивницю, відчуття стиснення в грудній клітці, дихання зі свистом, артеріальну гіпотензію) та анафілаксії. При виникненні алергічних або анафілактичних реакцій введення препарату РеФакто<sup>®</sup> АФ слід негайно припинити та розпочати відповідне лікування. У випадку розвитку шоку слід дотримуватись діючих медичних стандартів щодо лікування цього стану. Пацієнтів необхідно попередити, що при появі будь-якого з вищезазначених симптомів необхідно припинити застосування препарату та звернутися до свого лікаря або негайно викликати швидку медичну допомогу (залежно від типу та тяжкості реакції).

Утворення нейтралізуючих антитіл (інгібіторів) до 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 методом Бетезди (модифікація Ніймегена) та виражають у БО/мл. Ризик утворення інгібіторів корелює з тривалістю застосування фактора VIII, причому він найвищий протягом перших 20 днів застосування. Утворення інгібіторів спостерігалось у ПЛП, які отримували препарати фактора VIII, включаючи РеФакто<sup>®</sup> АФ. Випадки повторного утворення інгібіторів (низький титр) спостерігалися після переходу з одного препарату рекомбінантного фактора VIII на інший у ПЛП, що застосовували препарат протягом більше ніж 100 днів та у яких в анамнезі повідомлялося про утворення інгібіторів. Необхідно проводити ретельний моніторинг пацієнтів, які лікуються рекомбінантним фактором згортання крові VIII, щодо утворення інгібіторів, який здійснюється шляхом клінічного спостереження та за допомогою лабораторних аналізів.

У клінічних дослідженнях та під час постмаркетингового застосування РеФакто були отримані повідомлення про відсутність ефективності препарату, переважно у пацієнтів, які застосовували препарат для профілактики. Відсутність ефективності описувалася як крововиливи в суглоби (крововиливи в які спостерігалися і раніше), крововиливи в нові суглоби або суб'єктивне відчуття пацієнта появи нового крововиливу. При призначенні РеФакто<sup>®</sup> АФ важливо індивідуально підбирати дозування та відстежувати рівень фактора в кожного пацієнта для забезпечення адекватної клінічної відповіді.



Після розчинення порошку 1 флакон містить 1,23 ммоль (або 29 мг) натрію. Дану інформацію слід враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти з обмеженим вживанням натрію.

*Застосування в період вагітності або годування груддю.*

Дослідження з вивчення впливу фактора VIII на репродуктивну функцію дослідних тварин не проводилися. 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 наявності чітких показань.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.* Дослідження впливу препарату на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами не проводилися.

*Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.*

Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилися.

Препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, включаючи інші інфузійні розчини.

### **Умови зберігання.**

Зберігати та транспортувати 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 протягом 3 місяців при температурі не вище 25 °С. Препарат не можна повертати до холодильника, якщо його зберігали при кімнатній температурі.

Приготований розчин слід використати негайно або протягом 3 годин після приготування розчину за умови зберігання при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

### **Термін придатності.**

Термін придатності порошку 3 роки.

Термін придатності розчинника 5 років.

### **Пакування.**

Порошок по 250 МО або 500 МО, або 1000 МО, або 2000 МО у флаконі по 10 мл із пробкою та з'ємною алюмінієвою пломбою; по 4 мл розчинника в попередньо наповненому шприці об'ємом 5 мл з поршнем та ковпачком-насадкою. 1 флакон з порошком, 1 попередньо наповнений шприц, стерильний адаптер до флакону, стерильний набір для інфузій, 2 тампони зі спиртом, пластир, марлеву подушечку, інструкцію для застосування медичного імунобіологічного препарату поміщають в пластиковий контейнер. Пластиковий контейнер вкладають у картонну коробку.

### **Виробник.**

Ваєт Фарма С. А. / Wyeth Farma S.A.

Адреса: 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.

### **Виробник розчинника.**

Ветер Фарма-Фертигунг ГмбХ та Ко. КГ / Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG.

Адреса: Шютценштрассе 87 та 99-101, D-88212, Равенсбург, Німеччина / Schützenstrasse 87 and 99-101, D-88212, Ravensburg, Germany.

**Дата останнього перегляду. 04.09.2015**