

E.S. Mullins, USA; O. Stasyshyn, Ukraine; M.T. Alvarez-Rom, Spain; D. Osman, Malaysia; R. Liesner, UK; W. Engl, M. Sharkhaw, B.E. Abbuehl, Austria

# Пегільований рекомбінантний повноланцюговий фактор згортання VIII із подовженим періодом напіввиведення у лікуванні дітей з тяжкою формою гемофілії А

**Гемофілія типу А** – генетично детерміноване аутосомно-рецесивне захворювання, пов'язане з дефіцитом VIII фактора згортання крові (FVIII), яке клінічно супроводжується розвитком потенційно небезпечних для життя кровотеч, частих спонтанних крововиливів у м'язи та суглоби з подальшим формуванням тяжких артропатій та інвалідизацією у молодому віці. Як відомо, гемофілію неможливо повністю лікувати, проте застосування з профілактичною метою сучасних препаратів дозволить забезпечити належний рівень життя пацієнтів. Використання звичайних рекомбінантних препаратів FVIII через день чи тричі на тиждень не завжди зручне для пацієнтів. Тому для забезпечення довшого періоду напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) було розроблено руріктоког альфа пегільований (BAX 855), відомий під торговою назвою Адиновейт. BAX 855 – рекомбінантний повноланцюговий FVIII із пролонгованим періодом напіввиведення, застосування якого дозволяє зменшити частоту стандартних профілактичних інфузій та зберегти чи підвищити гемостатичний потенціал крові.

Основною метою проспективного багатоцентрового відкритого дослідження III фази було вивчення імуногенності, фармакокінетики, гемостатичного потенціалу, безпеки та впливу на якість життя пегільованого FVIII (BAX 855) у попередньо лікованих дітей молодшого (до 6 років) та старшого (від 6 до 12 років) віку з тяжкою формою гемофілії типу А.

## Матеріали та методи

Усім учасникам дослідження ( $n=73$ ), яких було попередньо розподілено на когорти за віком (молодшу, до 6 років;  $n=36$ ; та старшу, від 6 до 12 років;  $n=37$ ), BAX 855 вводили у профілактичній дозі  $50 \pm 10$  міжнародних одиниць (МО)/кг маси тіла двічі на тиждень з інтервалом 3-4 дні протягом 6 місяців, що в загальному становило  $\geq 50$  днів експозиції (ДЕ). Збільшення дози до 80 МО/кг допускалося тільки за попередньо визначених умов. Вивчення та порівняння фармакокінетичного профілю BAX 855 та октокогу альфа (ADVATE) проводилося після одноразового введення профілактичної дози  $60 \pm 5$  МО/кг.

Критеріями включення у дослідження були підтвердження тяжкої форми гемофілії типу А (активність FVIII складала  $<1\%$ ); вік молодше 12 років; наявність даних щодо попереднього введення FVIII  $\geq 50$  ДЕ у дітей віком до 6 років та  $\geq 150$  ДЕ – від 6 до 12 років, а також відсутність нейтралізуючих інгібіторів FVIII при скринінгу.

Первинно проводилася оцінка ризику появи інгібіторів FVIII, яка виявлялася при титрі інгібітору  $\geq 0,6$  одиниць Бетезда/мл за методом Бетезди у модифікації Ніймеген. Імуногенність аналізували шляхом перевірки зв'язування антитіл з FVIII, пегільованим FVIII, поліетиленгліколем та білками яєчників китайського хом'ячка (Chinese hamster ovary proteins, CHO; як потенційних домішок у процесі виробництва) за методом імуноферментного аналізу. У ході дослідження оцінювали появу (серйозних) побічних реакцій (ПР), клінічно значущих змін життєвих показників (пульсу, дихання, артеріального тиску й температури тіла) та лабораторних параметрів, пов'язаних із застосуванням BAX 855.

Вивчення фармакокінетичного профілю проводили за допомогою визначення активності факторів згортання одностадійним методом або методом із хромогенним субстратом з оцінюванням середнього часу утримання після введення препарату (mean residence time, MRT), площі під кривою концентрація – час (area under the concentration vs time curve, AUC),  $T_{1/2}$ , кліренсу (clearance, CL) та поступового відновлення (incremental recovery, IR) активності FVIII.

Гемостатичну ефективність профілактичного лікування оцінювали з урахуванням річного показника кровотечі (annualized bleeding rates, ABR). Інші показники результативності включали аналіз гемостатичного потенціалу при розрішенні кровотеч (за 4-бальною шкалою), кількості інфузій і дози (з урахуванням маси тіла), необхідної для лікування кровотеч.

Якість життя, пов'язану зі здоров'ям (health-related quality of life, HrQoL), оцінювали за допомогою опитувальника Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL; J.W. Varni et al., 2001; 2003), візуальної аналогової шкали болю (A.M. Carlsson et al., 1983) та набору питань щодо фізичної активності (G. Godin et al., 1985; A. Anderson et al., 2005).

## Результати дослідження

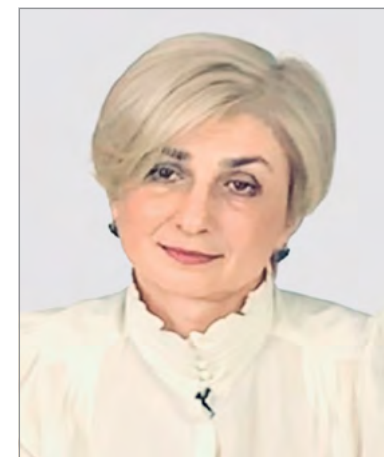
Первинно у дослідження були включені 73 учасники, після скринінгу залишилося 66 дітей, яких було розподілено на молодшу (віком до 6 років) та старшу (віком від 6 до 12 років) групи. На етапі дослідження двоє учасників старшої групи припинили участь передчасно: перший – через невідповідність критеріям включення, другий – у зв'язку з попередніми травмами легкого та середнього ступеня тяжкості, які спричинили кровотечу. У вивченні фармакокінетичного профілю взяли участь 14 учасників з молодшої та 17 – зі старшої групи.

## Ефективність

Медіана дози BAX 855 на одну інфузію складала 51,3 ( $Q1 - 47,4$ ;  $Q3 - 53,6$ ) МО/кг, середня частота інфузій – 1,9 ( $Q1 - 1,8$ ;  $Q3 - 1,9$ ) на тиждень. Медіана дози та частота введення були зіставними у двох вікових групах: 51,6 ( $Q1 - 48,1$ ;  $Q3 - 54,3$ ) МО/кг; 1,9 ( $Q1 - 1,8$ ;  $Q3 - 1,9$ ) інфузії на тиждень в осіб віком молодше 6 років та 50,4 ( $Q1 - 47,1$ ;  $Q3 - 53,2$ ) МО/кг; 1,9 ( $Q1 - 1,8$ ;  $Q3 - 1,9$ ) інфузії на тиждень у дітей віком від 6 до 12 років. 60 (90,9%) дітей не потребували корекції профілактичної дози, а основними причинами збільшення дози в решті 6 пацієнтів були рівень FVIII  $<1\%$ , підвищений ризик кровотеч, окремі медичні критерії без подальшого уточнення, часті епізоди кровотеч та рішення дослідника після кровотечі. Однак у 3 пацієнтів не відмічалися кровотечі перед корекцією дози, а 1 дитині проводилося більше ніж 10 інфузій після одного епізоду крововиливу в нецільовий суглоб.

Середній ABR становив 3,04 (95% довірчий інтервал – ДІ – 2,21-4,19; медіана 2,0), при цьому у молодшій групі цей показник був нижчим та складав 2,37 (95% ДІ 1,49-3,78), у старшій групі середній ABR сягав 3,75 (95% ДІ 2,43-5,78). ABR, пов'язаний із травмами, був удвічі вищий, ніж показник спонтанних кровотеч (1,16; 95% ДІ 0,74-1,83; медіана 0), та становив 2,09 (95% ДІ 1,49-2,93; медіана 1,8). Середній ABR, пов'язаний із крововиливами у суглоби, сягав 1,10 (95% ДІ 0,64-1,91; медіана 0). Середній ABR у 52 осіб без залучення цільових суглобів становив 2,92 (95% ДІ 2,02-4,24; медіана 2,0), а у 14 учасників з ураженням цільових суглобів, які визначалися як одиничний суглоб (велико-маломоліковий, колінний, кульшовий або ліктьовий), із  $\geq 3$  епізодами спонтанної кровотечі будь-якого послідовного 6-місячного періоду цей показник складав 3,54 (95% ДІ 1,89-6,64; медіана 2,1). Під час профілактичних введень BAX 855 у 10 з 14 пацієнтів принаймні один цільовий суглоб став нецільовим. У 8 із цих 10 осіб (у 4 з одним і в 4 із двома цільовими суглобами) спостерігалася розрішення спонтанних крововиливів у суглоби. У жодного хворого не відзначалося ураження нового суглоба.

У 15 осіб, які отримували FVIII двічі на тиждень у середній дозі 30,5 МО/кг до включення у дослідження, медіана ABR складала 6,0 (середнє значення 5,6). Після профілактичного застосування BAX 855 у середній дозі 50,2 МО/кг двічі на тиждень медіана ABR знизилася до 2,0 (середнє значення 2,6). Зіставні результати отримані й у 33 осіб, у яких ABR зменшився від медіани 3,0 (середнє значення 3,9) при попередній профілактиці шляхом трьох інфузій на тиждень у середній дозі 33,5 МО/кг до 0,0 (середнє значення 2,3) при введенні BAX 855 двічі на тиждень у дозі 50,6 МО/кг на інфузію. У інших 5 дітей, які



O.V. Стасишин

отримували лікування на вимогу до початку дослідження, застосування профілактичної дози упродовж двох тижнів супроводжувалося зниженням медіани ABR з 53,0 (середнє значення 62,0) до 2,1 (середнє значення 5,9). Протягом 6-місячного профілактичного лікування у 25 (38%) з 66 учасників дослідження не виявлено жодного епізоду кровотечі з частотою 41% (13/32) у молодшій і 35% (12/34) у старшій групі. Загалом у 67% (44/66) пацієнтів не було епізодів спонтанних кровотеч та у 73% (48/66) – крововиливів у суглоби. При 70 кровотечах легкого та середнього ступеня тяжкості застосовували BAX 855 у середній дозі 46,9 ( $Q1 - 28,4$ ;  $Q3 - 52,3$ ) МО/кг на інфузію, яка є близькою до початкової профілактичної дози. Для зупинки кровотеч одна інфузія була необхідна у 82,9% (58/70), дві – у 8,6% (6/70), три або більше – у 8,6% (6/70) осіб. У 90% (63/70) випадків відповідь на лікування оцінювали як відмінну чи хорошу.

## Фармакокінетика

У BAX 855 відмічався ширший фармакокінетичний профіль порівняно з октокогом альфа при введенні препарату у тій самій дозі ( $60 \pm 5$  МО/кг). Зростання  $T_{1/2}$ , MRT, AUC при використанні BAX 855 було зіставним у молодшій і старшій групах. Залежно від фармакокінетичної моделі та аналізу активності FVIII (рис.), визначеної методом одностадійного згортання або методом із хромогенним субстратом,  $T_{1/2}$  та MRT зросли у 1,3-1,5 рази, AUC у 1,2-1,8 рази, а CL зменшився в 0,5-0,8 рази порівняно з застосуванням октокогу альфа. IR при введенні препарату у дозі  $60 \pm 5$  МО/кг було однаковим для BAX 855 і октокогу альфа та в середньому складало 1,9 (МО/дл) (МО/кг). IR для BAX 855 залишалося сталим з часом.

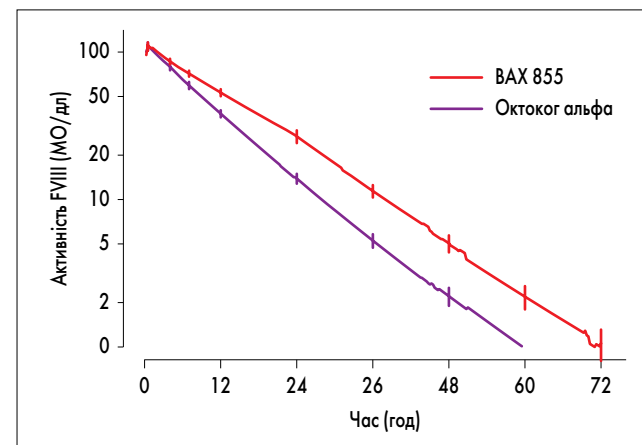


Рис. Активність FVIII, визначена одностадійним методом

## Результати щодо впливу лікарського засобу на якість життя пацієнтів

Через 6 місяців після двотижневого профілактичного введення BAX 855 у учасників дослідження відмічалася

Продовження на стор. 48.

E.S. Mullins, USA; O. Stasyshyn, Ukraine; M.T. Alvarez-Rom, Spain;  
D. Osman, Malaysia; R. Liesner, UK; W. Engl, M. Sharkhawy, B.E. Abbuehl, Austria

## Пегільований рекомбінантний повноланцюговий фактор згортання VIII із подовженим періодом напіввиведення у лікуванні дітей з тяжкою формою гемофілії А

Продовження. Початок на стор. 47.

клінічно значуще поліпшення HrQoL зі значним покращенням психосоціальних показників ( $p=0,0026$ ) та сумарного фізичного здоров'я ( $p<0,0001$ ) згідно з опитувальником PedsQL. Діти також повідомили про значне зменшення болю ( $p=0,049$ ). Загалом через 6 місяців після профілактичного введення BAX 855 було продемонстровано статистичне покращення фізичного навантаження ( $p=0,019$ ).

### Імуногенність

У жодного з 66 учасників під час дослідження не виявлено нейтралізуючих інгібіторів FVIII. У 45 дітей не спостерігалось стійкої реакції зв'язування антитіл з будь-яким із досліджуваних антигенів. У 16 дітей антитіла до FVIII, пегільованого FVIII, поліетиленгліколю визначалися ще до першого введення BAX 855, проте з часу застосування досліджуваного препарату антитіла не виявлялися. У 5 дітей при введенні BAX 855 спостерігали появу антитіл IgG до пегільованого FVIII, при цьому у двох із них антитіла були тимчасовими, в інших двох зв'язування антитіл відмічалось лише після закінчення дослідження, а в одній дитині антитіла були присутні на 5-му, 12-му тижнях та на кінцевому етапі дослідження із подальшим зменшенням титру. У жодного з цих пацієнтів впливу на IR, ефективність чи підтвердження тимчасового взаємозв'язку між наявністю зв'язуючих антитіл і розвитком серйозних ПР не виявлено. Антитіла до білків СНО у учасників дослідження не визначалися.

### Побічні ефекти

Загалом було введено 4467796 МО BAX 855 протягом 3565 ДЕ. Під час дослідження було зареєстровано 156 ПР у 43 (65,2%) осіб. Чотири ПР у трьох пацієнтів були серйозними, включаючи фебрильну нейтропенію,

панцитопенію, гострий гастрит і біль у животі. Жодна з цих ПР не призвела до летального результату. Усі ПР усунуто до закінчення дослідження. У одного пацієнта зі схильністю до алергічних реакцій спостерігалась ізольована кропив'янка, проте при повторному введенні BAX 855 ця ПР не відмічалась, у зв'язку з чим було зроблено висновок, що розвиток кропив'янки не був пов'язаний із досліджуваним лікуванням. Жоден учасник не припинив введення BAX 855 через ПР.

### Обговорення

BAX 855 – пегільований повноланцюговий рекомбінантний фактор коагуляції крові VIII з подовженим періодом напіввиведення, який призначений для зменшення кількості профілактичних інфузій для збереження чи підвищення гемостатичного потенціалу крові у пацієнтів з гемофілією типу А. У III фазі проспективного неконтрольованого багатоцентрового дослідження у 66 педіатричних пацієнтів віком молодше 12 років з тяжкою формою гемофілії А оцінювали імуногенність, ефективність, безпеку та HrQoL профілактичних введеннь BAX 855. Фармакокінетичний профіль аналізували в 31 пацієнта. Оскільки гемофілія – рідкісне захворювання, тому у рамках дослідження для отримання інформації про потенційні переваги FVIII із пролонгованим періодом напіввиведення порівняння проводилося з попередньо введеною профілактичною дозою звичайного FVIII, а не з препаратом, який застосовували у контрольній групі.

Під час 2-тижневої профілактики загальний рівень ABR був зіставним у дітей віком до 12 років та  $\geq 12$  років при однаковій частоті дозувань BAX 855 (B.A. Konkle et al., 2015). Хоча кількість дітей із ураженням цільових суглобів була малою в цій педіатричній популяції, проте більше ніж у половини пацієнтів спостерігали розрешення

патологічного процесу після завершення дослідження. Порівнювати ABR до початку дослідження з результатами після введення профілактичних доз BAX 855 слід з обережністю через те, що немає інформації щодо особливостей режиму дозування до моменту дослідження. Однак зниження ABR, яке спостерігалось під час дослідження, супроводжувалося покращенням результатів HrQoL: PedsQL, шкали болю та фізичної активності, хоча 92,4% учасників попередньо уже отримували профілактичне лікування.

Під час дослідження не відмічалось серйозних кровотеч. Ефективність BAX 855 у лікуванні кровотеч (оцінювали як «відмінно» або «добре» та за інфузіями, які виконувалися у разі кожної кровотечі) порівнювалася з іншими результатами застосування препаратів FVIII у дітей (V.S. Blanchette et al., 2008; R. Kulkarni et al., 2013; G. Young et al., 2015), підлітків і дорослих (L.A. Valentino et al., 2012; B.A. Konkle et al., 2015; Tarantino et al., 2004; S.R. Lentz et al., 2013; J. Mahlangu et al., 2014).

Зростання  $T_{1/2}$  та MRT при введенні BAX 855 порівняно з такими октокогу альфа у дітей підтвердило результати інших досліджень у дорослих і підлітків. Проте у дітей спостерігався вищий CL, коротший  $T_{1/2}$  та повільніше збільшення вмісту FVIII, ніж у дорослих (B.A. Konkle et al., 2015; V.S. Blanchette et al., 2008; S. Bjorkman et al., 2010). Це було враховано при виборі дози  $50 \pm 10$  МО/кг на інфузію, яка продемонструвала свою ефективність у профілактиці кровотеч. Згідно з результатами дослідження, пегілювання FVIII не впливало на безпеку продукту. Інформації щодо припинення лікування через ПР не було. У жодного з учасників не виявили нейтралізуючих інгібіторів FVIII або стійких зв'язуючих антитіл, які вплинули б на безпеку чи гемостатичну ефективність препарату.

### Висновки

Отже, результати проспективного багатоцентрового відкритого дослідження III фази свідчать про те, що введення BAX 855 двічі на тиждень є безпечним та ефективним для профілактики кровотеч у пацієнтів молодших 12 років із тяжкою формою гемофілії А.

Повна версія статті:  
Mullins E.S., Stasyshyn O., Alvarez-Rom M.T. et al. Extended half-life pegylated, full-length recombinant factor VIII for prophylaxis in children with severe haemophilia A. Haemophilia (2017), 23, 238-246.  
DOI: 10.1111/hae.13119.

## ВІД АВТОРА

**О.В. Сташин, доктор медичних наук, хірург, гематолог, старший науковий співробітник ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів)**

– Сьогодні профілактичні заходи є золотим стандартом лікування хворих на гемофілію А та В. Класична профілактика означає регулярне введення препаратів факторів згортання крові VIII або IX з метою запобігання кровотечі та відповідно уникнення інвалідизації пацієнта. З появою нових препаратів, у тому числі моноклональних антитіл, Всесвітня федерація гемофілії (ВФГ) переглянула визначення профілактики, засноване на результативності, а не на дозах терапевтичних препаратів або часі початку лікування. Профілактика визначається як регулярне введення гемостатичного засобу (засобів) з метою запобігання розвитку кровотеч в осіб з гемофілією, що дозволяє їм провадити активний спосіб життя та досягти якості життя, зіставної з такою у людей без гемофілії.

Найпоширенішим є застосування концентратів факторів коагуляції (КФК) зі стандартним періодом напіввиведення (СПН). Але висока частота інфузій цих препаратів збільшує тягар лікування та часто призводить до поганого дотримання режимів профілактики пацієнтами. ABR не завжди дорівнює нулю при профілактиці з використанням КФК із СПН, і у молодих людей все ще можуть розвиватися ураження суглобів. Наявні обмеження профілактики КФК із СПН зумовили розроблення, впровадження та збільшення обсягів використання КФК з подовженим періодом напіввиведення (ППН), яке спостерігається останнім часом. Розроблені препарати зменшують навантаження хвороби при профілактиці та сприяють підвищенню рівнів просідання фактора для кращого запобігання кровотечам. Для збільшення  $T_{1/2}$  продуктів для лікування гемофілії успішними виявилися технології злиття молекул та пегілювання. Технології злиття захищають білки, які надходять у клітину шляхом ендоцитозу, від внутрішньоклітинних механізмів деградації шляхом взаємодії з рецептором Fc імуноглобуліну людини G1. Пегілювання зменшує взаємодію з рецепторами CL (виведення) екзогенних молекул. Усі продукти із ППН, які сьогодні представлені на ринку, наведені в онлайн-реєстрі концентратів факторів згортання крові ВФГ.

Всі наявні на ринку препарати FVIII з ППН мають обмежений  $T_{1/2}$ , який не перевищує відповідне значення для продуктів FVIII із СПН у 1,4-1,6 разу (складає приблизно 19 год) без істотних відмінностей у фармакокінетичних властивостях між цими препаратами FVIII із ППН. (Слід зауважити, що на стадії клінічних досліджень

перебуває ще один препарат FVIII з ППН – BIVV001, який демонструє 3-4-кратне продовження  $T_{1/2}$ ). На противагу цьому, КФК IX з ППН демонструє покращений період напіввиведення (в 3-5 разів довший) порівняно з FIX із СПН, але на відміну від FVIII з ППН, між різними КФК IX з ППН існують істотні відмінності у властивостях. Тому пролонгований  $T_{1/2}$  продуктів FVIII з ППН у більшості випадків означає можливість їх введення двічі на тиждень або через кожні 3 дні й один раз через кожні 7-14 днів – для FIX. Кліренс препаратів з ППН у підлітків і дорослих є подібним, як це спостерігалось для продуктів із СПН, а  $T_{1/2}$  у дітей коротший, що показано в описаному дослідженні.

Представлене дослідження є одним із серії досліджень препарату Адиновейт (BAX 855). В Україні проводилися всі 3 його фази: у попередньо лікованих дорослих і дітей; у дітей, раніше не лікованих, яка ще триває; дослідження при хірургічному втручанні та фармакокінетичний підбір дози для профілактичного лікування. Результати наших спостережень оприлюднені в численних публікаціях та на міжнародних конгресах і конференціях. Цей препарат, як і інші зареєстровані продукти з ППН, є ефективним у профілактиці та лікуванні кровотеч у дітей, підлітків і дорослих. Понад 90% випадків кровотеч успішно купіруються єдиним введенням, а про ефективність запобігання кровотечам свідчить ABR  $<4-5$  для всіх продуктів з ППН. У попередньо лікованих дітей, підлітків і дорослих, які отримували препарати FVIII/FIX з ППН, не виявлено підвищеного ризику розвитку нових інгібіторів. Усі клінічні дослідження у раніше лікованих пацієнтів продемонстрували або відсутність розвитку інгібіторів, або дуже низькі їх титри, в межах регуляторно визначеного безпечного діапазону. У 7 раніше не лікованих дітей, які перебували під нашим спостереженням і вже закінчили участь у дослідженні BAX 855, інгібітори до FVIII не розвивалися. Однак нині повністю не опубліковано результатів жодного завершеного дослідження в попередньо не лікованих хворих. Основною перевагою КФК з ППН є продовження часу, коли у пацієнта не досягається мінімальний рівень просідання фактора в плазмі, що необхідно для уникнення спонтанних кровотеч. Проте існує значна варіабельність між пацієнтами, зумовлена віком, масою тіла, групою крові, рівнем фактора Віллебранда, фенотипом кровотечі, рівнем фізичної активності, станом суглобів і дотриманням режиму введення/дозування. Відповідно консенсус щодо стандартизованого дозування КФК з ППН, а також щодо лікування пацієнтів, які отримують продукти з ППН, перебуває у стадії розроблення. Тому в останній, третій, редакції настанови ВФГ з лікування гемофілії (2020) зазначено, що пацієнти із гемофілією, які переходять від введення КФК із СПН до КФК з ППН, як правило, потребують зменшення частоти їх введення. Препарати з ППН також можна використовувати для оптимізації профілактики шляхом підтримання вищих залишкових рівнів фактора.



## БІЛЬШЕ МОЖЛИВОСТЕЙ В ЛІКУВАННІ ГЕМОФІЛІЇ А З ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЮ\* ТЕРАПІЄЮ myPKFiT\*\*

  
Octocog alfa  
(Recombinant Coagulation Factor VIII)



\*Valentino LA. Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A. Haemophilia. 2014;20(5):607-615.

\*\*M. T. ALVAREZ-ROMAN et al., Experience of tailoring prophylaxis using factor VIII pharmacokinetic parameters estimated with myPKFiT in patients with severe haemophilia A without inhibitors. Haemophilia. (2017), 23, e33--e57

## СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АДВЕЙТ (ADVATE)

**Склад:** діюча речовина: coagulation factor VIII (octocog alfa); 1 флакон містить: 250 МО, 500 МО, 1000 МО, 1500 МО, 2000 МО, 3000 МО фактора коагуляції крові людини VIII рекомбінантного (рДНК), октокогу альфа. Допоміжні речовини: трегалоза, гістидин, гідроксиметиламінометан, натрію хлорид, кальцію хлорид, глутатіон (відновлений), полісорбат 80, манітол.

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

**Фармакотерапевтична група.** Вітамін К та інші гемостатичні засоби. Фактор коагуляції крові VIII. Код АТХ B02B D02.

**Клінічні характеристики. Показання.** Лікування і профілактика кровотеч у пацієнтів з гемофілією А (вроденим дефіцитом фактора VIII).

**Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини чи до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату, або до білків мишей та хом'яків.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Взаємодія препарату АДВЕЙТ з іншими лікарськими препаратами невідома.

**Діти.** Застереження та заходи безпеки для дітей не відрізняються від таких для дорослих.

**Застосування у період вагітності та годування груддю.** Вплив фактора VIII на репродуктивність лабораторних тварин не вивчали. Через низьку частоту захворювання жінок гемофілією А відсутній досвід стосовно застосування фактора VIII під час вагітності і годування груддю.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** АДВЕЙТ не впливає на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами.

**Спосіб застосування та дози.** Лікування слід починати під наглядом лікаря, який має досвід в лікуванні гемофілії, за наявності реанімаційних умов для негайної допомоги при анафілаксії.

**Дозування.** Дозування і тривалість замісної терапії залежить від рівня дефіциту фактора VIII, місця і масштабів кровотечі, а також від клінічного стану пацієнта. Кількість одиниць фактора VIII, що вводиться, виражається в міжнародних одиницях (МО) згідно з чинним стандартом ВООЗ. Активність фактора VIII у плазмі виражається або у відсотках (щодо нормальної людської плазми), або в МО (щодо міжнародного стандарту фактора VIII у плазмі). 1 міжнародна одиниця (МО) активності фактора VIII еквівалентна кількості фактора VIII в 1 мл нормальної людської плазми.

**Передозування.** Немає повідомлень про симптоми передозування препарату.

**Побічні реакції.** Критерії оцінки частоти розвитку побічної реакції препарату: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); невідомо (не може бути встановлена з наявних даних).

**Інфекції:** грип, ларингіт, лімфангіт (нечасто). Розлади імунної системи: анафілактична реакція (нечасто), підвищена чутливість (невідомо). Розлади нервової системи: головний біль, запаморочення (часто), погіршення пам'яті, тремор, мігрень, дисгевзія (нечасто). Порушення зору: запалення очей (нечасто). Судинні розлади: гематома, приплив крові до обличчя, блідість (нечасто). Респіраторні, торакальні і медіастинальні розлади: задишка (нечасто). Шлунково-кишкові розлади: діарея, болі у верхній частині живота, нудота, блювання (нечасто). Ураження шкіри і підшкірної тканини: свербіж, висип, гіпергідроз, пелюшковий дерматит (нечасто). Загальні розлади та ураження місця введення: гіпертермія (часто); периферійний набряк, біль у грудях, застуда, погане самопочуття (нечасто); втома, дискомфорт (невідомо). Лабораторні показники: позитивний аналіз на антитіла до фактора VIII (часто); підвищений рівень аланін-амінотрансферази, знижений рівень фактора коагуляції VIII, підвищений гематокрит, погані результати лабораторних аналізів (нечасто).

**Травми, отруєння і процедурні ускладнення:** післяпроцедурні ускладнення, післяпроцедурна кровотеча, реакція у місці введення (нечасто). Перелік усіх побічних реакцій наведених в інструкції для медичного застосування (ІМЗ).

**Термін придатності.** 2 роки. **Розчинник (вода для ін'єкцій)** – 5 років.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі від 2 до 8 °С. Не заморожувати! Зберігати в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Несумісність.** За відсутності даних щодо сумісності препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами або розчинниками.

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Баксалта Белджіум Мануфактурінг СА., Бельгія.

**Інформація надана в скороченому вигляді. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для медичного застосування (ІМЗ) лікарського засобу**

(Реєстраційне посвідчення № UA/16801/01/01, UA/16801/01/02, UA/16801/01/03, UA/16801/01/04, UA/16801/01/05, UA/16801/01/06. Наказ МОЗ України від 03.07.2018 № 1245).

Скорочена інструкція для медичного застосування надана з інформаційною метою і не може використовуватися для призначення лікарського засобу. Інформація для професійної діяльності лікарів і фармацевтів. призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ «Такеда Україна» вул. Солом'янська, 11, БЦ Eleven, 2-й поверх, 03110, Київ, Україна

Тел.: +380 44 390 09 09. Факс: +380 44 390 29 29. E-mail: info.ua@takeda.com. Copyright 1995–2019 Takeda Pharmaceutical Company Limited. Всі права захищені