

Програма Guardian: мовою доказової медицини про туроктоког альфа

Туроктоког альфа (препарат НовоЕйт, фармацевтична компанія Novo Nordisk, Данія) – це рекомбінантний людський фактор коагуляції VIII (FVIII) з усіченим В-доменом без будь-яких інших модифікацій у послідовності амінокислот. Засіб є очищеним білком, який складається з 1445 амінокислот і має молекулярну масу близько 166 кДа. Його виготовляють за допомогою технології рекомбінантної ДНК у клітинах яєчників китайського хом'яка й отримують без додавання будь-яких білків людського чи тваринного походження в процесі культивування клітин, очищення або виробництва готового препарату. Туроктоког альфа характеризується фізичною та хімічною стабільністю (за рахунок вмісту метіоніну, сахарози та хлориду кальцію), що дозволяє зберігати препарат до 3 міс при температурі $\leq 40^{\circ}\text{C}$ та до 30 міс при низьких температурах ($2-8^{\circ}\text{C}$). Згідно з офіційною інструкцією, термін зберігання препарату НовоЕйт після розведення становить 4 год при кімнатній температурі або при температурі до 40°C чи 24 год при температурі $2-8^{\circ}\text{C}$.

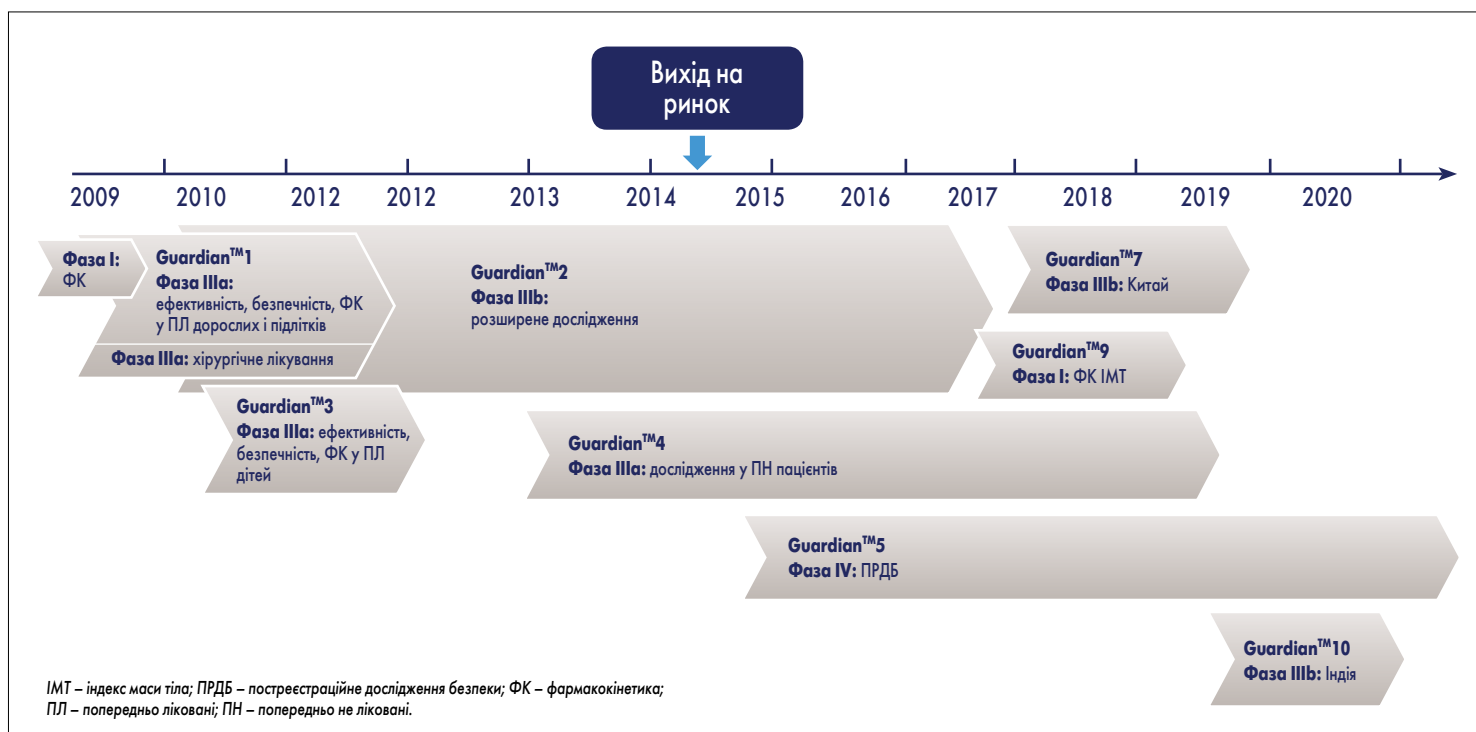


Рис. 1. Десятирічна програма дослідження туроктокогу альфа Guardian

Туроктоког альфа активно вивчається уже понад 10 років (рис. 1). На сьогодні отримані дані про високу ефективність і безпеність препарату для лікування та профілактики кровотеч у хворих на гемофілію А різних вікових груп. Ми більш детально розглянемо результати досліджень програми Guardian.

Guardian 1, 3

У багаточисловому дослідженні Guardian 1 взяли участь 150 осіб із 15 країн (до завершення дослідження дійшли 146 хворих). Метою дослідження було оцінити ефективність та безпеність туроктокогу альфа у дорослих (≥ 18 років) і підлітків (12–18 років) із тяжкою гемофілією А (активність FVIII $\leq 1\%$), які раніше отримували лікування (щонайменше 150 днів експозиції (ДЕ) – кількість днів, у які пацієнту введено принаймні одну дозу будь-якого препарату FVIII). Критеріями виключення з дослідження були наявність інгібіторів до FVIII в анамнезі, підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень або імунodefіцит при рівні CD4+ лімфоцитів нижче $200 \mu\text{L}^{-1}$.

Пацієнти отримували профілактичну замісну терапію туроктокогом альфа по 20–40 МО/кг кожен 2-й день або 20–50 МО/кг 3 рази на тиждень протягом у середньому 6 міс (85 ДЕ). У ході дослідження у жодного пацієнта не утворилися інгібітори FVIII, також не було виявлено ознак раннього розвитку інгібіторів і проблем, пов'язаних із безпекою препарату. Усього було зареєстровано 225 побічних явищ у 100 (67%) пацієнтів. Найпоширенішими були події, пов'язані з неправильним застосуванням препарату (неадекватна доза, порушення техніки введення), а також головний біль і назофарингіт. У ході дослідження було зареєстровано 499 епізодів кровотечі, більшість із яких (89%) були контрольованими завдяки 1–2 введенням туроктокогу альфа. Згідно з повідомленнями пацієнтів

(оцінка гемостатичного ефекту препарату як добрий або відмінний), рівень ефективності препарату складав 81%. Середньорічна частота кровотеч (СЧК) складала 6,5 на пацієнта на рік (95% довірчий інтервал – ДІ – 5,3–8,0), медіана СЧК – 3,7 на пацієнта на рік.

Таким чином, результати дослідження Guardian 1 продемонстрували, що туроктоког альфа є новим безпечним та ефективним препаратом для профілактики та лікування кровотеч у пацієнтів з гемофілією А (S.R. Lentz et al., 2013). Отримані дані поклали початок довготривалого вивчення можливостей молекули у вигляді серії досліджень Guardian.

Ефективність, безпеність і фармакокінетичний профіль туроктокогу альфа у педіатричних пацієнтів вивчали у міжнародному дослідженні Guardian 3, у якому взяли участь 26 центрів 11 країн. У дослідження була включена 31 дитина віком 1–5 років та 32 дитини віком 6–11 років, які раніше отримували лікування будь-яким засобом FVIII (≥ 50 ДЕ) та в анамнезі яких відсутній факт появи інгібіторів FVIII. Учасники

дослідження з метою профілактики кровотеч отримували 25–50 МО/кг туроктокогу альфа через 1 день або 25–60 МО/кг 3 рази на тиждень. У середньому на 4,5 міс припадало 60 ДЕ туроктокогу альфа. Як і в попередньому дослідженні, у жодної дитини не з'явилися інгібітори FVIII та не виникло проблем, пов'язаних із безпекою препарату. За час дослідження розвинулось 120 епізодів кровотеч, які були контрольованими завдяки 1–2 вливанням туроктокогу альфа. У 32 дітей всього було зафіксовано 86 побічних явищ, серед яких найпоширенішими були назофарингіт (у 5 дітей), інфекції верхніх дихальних шляхів (у 5 дітей) та ефекти, пов'язані з некоректним дозуванням, порушенням техніки введення засобу або переодуванням препарату (у 5 пацієнтів). Усі побічні ефекти були легкого або середнього ступеня тяжкості. Ефективність препарату у лікуванні кровотеч становила 92% (гемостатичний ефект засобу оцінений учасниками як добрий або відмінний). СЧК складала 5,3 (95% ДІ 3,9–7,3) на пацієнта на рік, медіана СЧК – 3,02 на пацієнта на рік (R. Kulkarni et al., 2013).

	Стандартний режим (n=207)		Режим з меншою частотою введення препарату (n=27)		На вимогу (n=19)
Доза	20–50 МО/кг через 1 день	20–60 МО/кг 3 рази на тиждень	40–60 МО/кг 1 раз через кожні 3 дні	40–60 МО/кг 2 рази на тиждень	Індивідуальний підбір дози
СЧК (95% ДІ)	2,44 (2,06–2,89)		2,01 (1,21–3,33)		24,2 (16,90–34,15)
Медіана СЧК (діапазон)	1,37 (2,96)		0 (3,63)		30,44 (28,10)

Рис. 2. Порівняння результатів при різних режимах прийому туроктокогу альфа (Guardian 2)

Guardian 2

У дослідженнях Guardian 1 та 3 туроктоког альфа продемонстрував хороший профіль ефективності та безпеки у дорослих і дітей з гемофілією А. Метою дослідження Guardian 2 стало вивчення довгострокової безпеності й ефективності туроктокогу альфа для профілактики та лікування кровотечі. Профіль безпеки препарату оцінювали за частотою розвитку інгібіторів FVIII, ефективність – за СЧК протягом періоду профілактичного застосування препарату, а також за гемостатичним ефектом і кількістю ін'єкцій препарату для лікування кровотечі.

Критеріями включення у дослідження були попереднє отримання лікування, тяжка гемофілія А (активність FVIII $\leq 1\%$) та відсутність в анамнезі розвитку інгібіторів FVIII. Загалом у дослідження було включено 214 осіб (213 учасників отримували туроктоког альфа), 130 хворих дійшли до завершення дослідження. Пацієнти, які завершили дослідження Guardian 1 та 3 або дослідження I фази з вивчення фармакокінетики препарату, могли продовжити прийом туроктокогу альфа в рамках Guardian 2. Таких хворих було 201, нових хворих – 13. Дослідження проводилося у 52 медичних центрах 19 країн.

Для профілактики кровотеч застосовували стандартний режим введення туроктокогу альфа (20–50 МО/кг через 1 день чи 20–60 МО/кг 3 рази на тиждень) або режим із меншою частотою введення (40–60 МО/кг 2 рази на тиждень чи 1 раз через кожні 3 дні) або режим на вимогу. При епізодах кровотечі застосовували дозу 20–50 МО/кг. У ході дослідження можна було виконати перехід на інший режим або змінити дозування препарату.

Під час дослідження не було жодного випадку появи інгібіторів FVIII. Загалом зафіксовано 1260 побічних явищ у 183 (85,9%) пацієнтів, що відповідає 1,7 побічного явища на пацієнта на рік. Найчастішими побічними явищами був назофарингіт (14,6%).

Під час профілактики було зареєстровано 1782 епізоди кровотеч у 170 із 207 пацієнтів. При цьому у дітей кровотечі частіше були травматичними, а у дорослих – спонтанними. СЧК складала 2,44 (95% ДІ 2,06–2,89) на пацієнта на рік, медіана СЧК – 1,37 на пацієнта на рік. Середнє введення туроктокогу альфа з метою профілактики дорівнювало 5094 МО/кг на рік із середнім рівнем разової дози 32,5 МО/кг; відповідні показники для менш частого режиму профілактики становили 5432 МО/кг на рік та 48,2 МО/кг.

У 88,7% випадків кровотечі були легкого та середнього ступеня тяжкості, в 11,2% – тяжкі; для зупинки кровотечі 74% пацієнтів було достатньо однієї ін'єкції туроктокогу альфа, 15,5% – двох ін'єкцій. Ефективність лікування кровотеч туроктокогом альфа складала 91,4%. Слід зазначити, що у дослідженні також оцінювали різні режими прийому туроктокогу альфа (рис. 2), у тому числі менш частий режим (2 рази на тиждень або 1 раз через кожні 3 дні). У таких пацієнтів СЧК була нижчою (2,01), а ефективність лікування кровотеч – 94,1%.

Продовження на стор. 52.

Програма Guardian: мовою доказової медицини про туроктокоз альфа

Продовження. Початок на стор. 51.

Таблиця. Ефективність профілактики туроктокогом альфа у дослідженнях Guardian 1, 2 та 3

Показник	Guardian 3 (0-12 років)	Guardian 1 (≥12 років)	Guardian 2 Розширені дані
Кількість пацієнтів	63	150	207
Кількість кровотеч	126	499	1782
Кількість пацієнтів без кровотеч, n (%)	22 (34,9)	45 (30,0)	37 (17,9)
СЧК	5,33	6,50	2,44
Медіана СЧК	3,02	3,66	1,37
Середня профілактична доза, МО/кг	36,8	24,4	32,5

Таким чином, Guardian 2 є одним із найбільших клінічних досліджень, проведених на сьогодні у пацієнтів з гемофілією А (загальна кількість пацієнто-років – 753). За 6 років дослідження у пацієнтів не виявлено фактів розвитку інгібіторів FVIII та непередбачуваних побічних явищ (S.R. Lentz et al., 2018).

У таблиці узагальнені результати досліджень Guardian 1, 2 та 3.

Guardian 4

Наступним кроком програми Guardian стало вивчення ефективності та безпечності препарату у попередньо не лікованих пацієнтів. У дослідженні Guardian 4 взяли участь 58 дітей віком до 6 років з тяжкою гемофілією А (FVIII ≤1%), які раніше не отримували препаратів FVIII (у тому числі туроктоког альфа). Початкова профілактична доза туроктокогу альфа складала 15-50 МО/кг 1 раз на тиждень, її поступово збільшували залежно від клінічного ефекту та місцевого досвіду застосування препарату.

Дослідження проводилося у дві фази. В основній фазі під час 3-го, 4, та 5-го візитів проводився аналіз на наявність інгібіторів FVIII (≥0,6 Бетезда одиниць (БО)/мл), у розширеній фазі оцінювали інші кінцеві точки дослідження. Тому первинною кінцевою точкою дослідження була частота розвитку інгібіторів FVIII в основній фазі, вторинними кінцевими точками (на основі даних основної, розширеної фази або обох) – частота виникнення побічних ефектів, у тому числі серйозних, частота розвитку інгібіторів FVIII (≥0,6 БО/мл) та частота виявлення високого титру інгібіторів FVIII (≥5 БО/мл), гемостатичний ефект при лікуванні кровотеч, СЧК протягом періоду профілактики, кількість інфузій, необхідна для зупинки кровотечі, та сумарна кількість використаного туроктокогу альфа.

За результатами дослідження, інгібітори FVIII утворилися у 25 (43,9%) із 58 хворих (95% ДІ 30,2-56,8). Інгібітори FVIII були виявлені в основній фазі дослідження протягом 6-24 ДЕ (в середньому – 14,2 ДЕ після введення першої дози туроктокогу альфа). В одного пацієнта інгібітори FVIII визначили через 101 ДЕ, тому загалом за період дослідження інгібітори утворилися у 26 хворих. Високий титр інгібіторів FVIII виявлено у 16 (61,5%) із 26 осіб. Рівень інгібіторів коливався в межах 5,5-334,0 БО/мл. Слід зазначити, що генетичні мутації високого ризику, які мають статистично значущий вплив на розвиток інгібіторів, виявлені у 24 із 26 хворих з інгібіторами FVIII, у тому числі у 15 з 16 осіб із високим титром інгібіторів.

Що стосується вторинних кінцевих точок, то за час дослідження було зафіксовано 721 побічний ефект. Серед серйозних побічних ефектів найчастішими були розвиток інгібіторів, інфекційні ускладнення, травматичні крововиливи, лихоманка, анемія, травми голови.

Всього зареєстровано 402 епізоди кровотечі у 52 пацієнтів протягом двох фаз дослідження. Гемостатичну реакцію на введення туроктокогу альфа пацієнти оцінили як відмінну або добру у 346 (86,1%) випадках

кровотечі. СЧК складала 4,26 (95% ДІ 3,34-5,44) на пацієнта на рік. 227 (56,5%) із 402 епізодів кровотеч були контрольованими завдяки введенню однієї ін'єкції туроктокогу альфа, 22,6% – двох, 7,5% – трьох ін'єкцій. Кількість днів, у які пацієнти піддавалися впливу туроктокогу альфа в рамках профілактики, становила в середньому 167,7 ДЕ; у середньому було виконано 172,4 ін'єкції туроктокогу альфа на пацієнта. Серед пацієнтів, у яких виявлені інгібітори FVIII, у 21 дитини розпочали терапію індукції імунної толерантності. 18 (85,7%) дітей закінчили дослідження з негативним титром інгібіторів FVIII (Н. Yaish et al., 2019).

Guardian 5

Після виходу на ринок препарату НовоЕйт (фармацевтична компанія Novo Nordisk, Данія) було проведено перше пост-реєстраційне дослідження Guardian 5. У ньому вивчали профіль безпеки лікарського засобу у попередньо лікованих пацієнтів з гемофілією А тяжкого та середнього ступеня (FVIII ≤2%), які на момент включення у клінічне дослідження мали негативний

тест на інгібітори FVIII. Первинною кінцевою точкою дослідження була частота появи інгібіторів FVIII (≥0,6 БО/мл), вторинними кінцевими точками – частота побічних ефектів, гемостатична відповідь при епізодах кровотечі та під час оперативних втручань, СЧК і сумарна доза використаного туроктокогу альфа.

1 березня 2018 р. отримано результати проміжного аналізу даних 45 пацієнтів із загальною кількістю 4225 ДЕ (28 пацієнтів ≥100 ДЕ). За цей час у жодного пацієнта не виявлено інгібіторів FVIII, навіть у тих, у кого в анамнезі вони були. За час дослідження також не зафіксовано непередбачуваних побічних ефектів. Рівень успішності лікування кровотеч становив 91,4%. У пацієнтів, які отримували профілактичні ін'єкції туроктокогу альфа, СЧК дорівнювала 3,92 (95% ДІ 2,60-5,92), медіана СЧК – 3,7 на пацієнта на рік. Серед епізодів кровотеч 72,6% були спонтанними, 27,4% – травматичними. Пацієнти, які перенесли оперативні втручання, мали 100% гемостатичну реакцію (C. Escuriola-Ettingshausen et al., 2019).

Guardian 7, 10

Протягом тривалого часу у Китаї та Індії застосовували застарілі методи лікування пацієнтів з гемофілією А, в той час як у решті розвинутих країн світу замісна терапія FVIII уже була стандартною стратегією у пацієнтів без інгібіторів FVIII. Така ситуація пов'язана з низкою факторів: низька обізнаність населення та медичних працівників про хворобу, низька доступність лікування, недосконала система охорони здоров'я тощо. У Китаї часто використовували стратегію лікування пацієнтів з гемофілією А на вимогу, що призвело до значного поширення у них артропатії та інвалідності. Основним засобом для лікування хворих

на гемофілію А в Китаї та Індії є концентрати плазми крові, а в Індії й досі можна зустріти випадки застосування свіжозамороженої плазми та криопреципітатів. Тому впровадження сучасних методів лікування гемофілії А у цих країнах вкрай важливе.

Результати дослідження Guardian 7, яке було проведене в Китаї (за участю 42 дітей молодших 12 років, 26 підлітків старших 12 років і дорослих) показали, що застосування туроктокогу альфа є ефективним і безпечним методом лікування та профілактики кровотеч у пацієнтів із тяжкою гемофілією А. Гемостатична ефективність препарату складала 95,4% (за 24 міс дослідження), медіана СЧК – 1,18 на пацієнта на рік. За увесь час дослідження не виявлено жодного випадку розвитку інгібіторів FVIII (R. Wu et al., 2020).

У дослідженні Guardian 10, проведеному в Індії, 60 пацієнтам віком від 12 років із тяжкою та середньотяжкою гемофілією А (активність FVIII ≤5%), які раніше отримували лікування будь-яким продуктом FVIII (≥150 ДЕ), був призначений стандартний профілактичний режим туроктокогу альфа (щонайменше 20 ДЕ). За час дослідження не зафіксовано жодного випадку розвитку інгібіторів FVIII. Загалом лише 6 пацієнтів повідомили про 9 побічних ефектів лікування, серед яких найчастішими були інфекції верхніх дихальних шляхів (n=4). Упродовж дослідження було зафіксовано 49 епізодів кровотеч у 19 хворих. Гемостатична ефективність туроктокогу альфа при кровотечах складала 81,6% (M. Joseph John et al., 2020).

Guardian 9

Ведення пацієнтів з надлишковою масою тіла й ожирінням є справжнім викликом для медицини. Це пов'язано з тим, що об'єм плазми крові на 1 кг маси тіла в осіб з ожирінням значно менший, ніж у людей з нормальною масою тіла. Зазвичай доза препарату FVIII розраховується на 1 кг маси тіла, тому у пацієнтів з надлишковою масою тіла чи ожирінням можливе його передозування.

Основною метою багатоцентрового дослідження Guardian 9 було оцінити фармакокінетику туроктокогу альфа у попередньо лікованих дорослих пацієнтів із тяжкою гемофілією А (активність FVIII <1%) залежно від ІМТ. У дослідженні оцінювали фармакокінетичний профіль препарату у 35 пацієнтів із 7 країн. Під час другого з шести запланованих візитів хворим вводили туроктоког альфа в дозі 50 МО/кг. Тривалість дослідження становила 28 днів для кожного пацієнта, за виключенням 28-денного скринінгу перед другим візитом, на якому вводився препарат.

Первинною кінцевою точкою дослідження було оцінити активність FVIII у крові через 30 хв після введення туроктокогу альфа (C_{30min}), вторинними кінцевими точками – площа під кривою концентрація – час від 0 до нескінченності (AUC_{0-inf}), поступове відновлення FVIII через 30 хв (IR₃₀), швидкість напіввиведення (t_{1/2}), кліренс (CL), істинний об'єм розподілу (V_{ss}). Отримані дані вказують на позитивну асоціацію ІМТ з C_{30min}, AUC_{0-inf}, IR₃₀, негативну асоціацію – із CL та V_{ss}, відсутність асоціації з t_{1/2}.

Таким чином, дослідники виявили, що пацієнти з різним ІМТ мали різні рівні FVIII в крові. Крім того, на рівень FVIII також впливала кількість жирової та м'язової маси. Завдяки отриманим даним дослідники запропонували нову модель (формулу) дозування туроктокогу альфа, що дозволяє досягти рівномірної C_{30min} незалежно від ІМТ (рис. 3, 4; A. Tiede et al., 2020).

Туроктоког альфа (НовоЕйт) – новий, але добре перевірений інструмент у веденні пацієнтів з гемофілією А. Дані цілої низки досліджень неодноразово підтвердили високу ефективність препарату у профілактиці та лікуванні кровотеч у хворих різного віку.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ілона Цюпа

Оптимальна доза = збільшена активність FVIII (%) × М × маса тіла (кг)



Запропонована формула є інструментом для точнішого дозування

Вказівка для нової формули дозування	
ІМТ	Коефіцієнт, М
≤18,5	0,55
18,5-24,9	0,51
25,0-29,9	0,47
30,0-34,9	0,43
≥35,0	0,39

Рис. 3. Нова формула дозування туроктокогу альфа на основі результатів дослідження Guardian 9

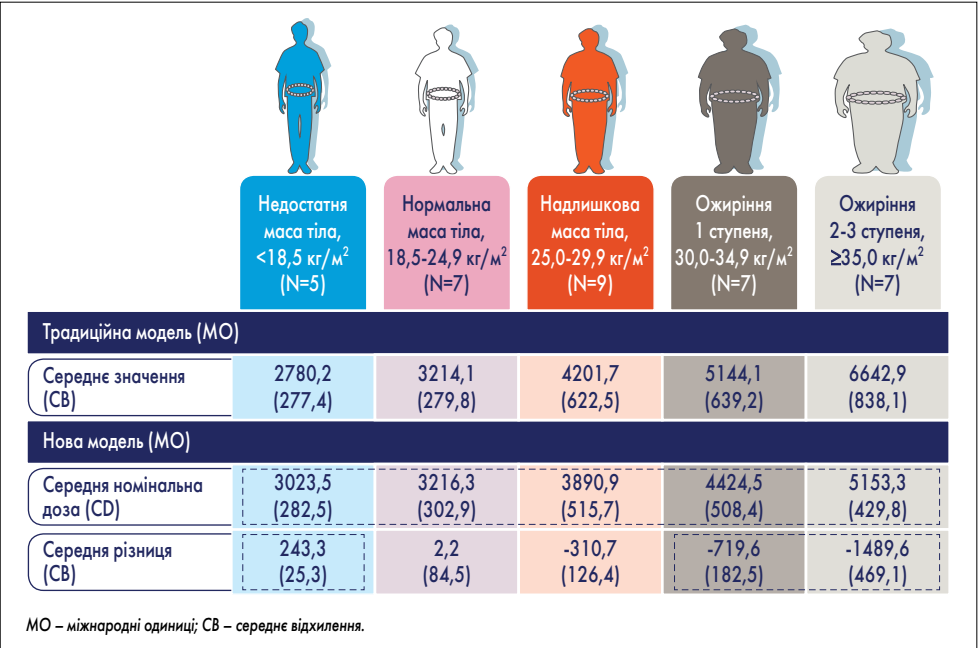


Рис. 4. Можлива корекція дози туроктокогу альфа на основі нової моделі



НовоЕйт –

для кожного з гемофілією А без інгібіторів

Ваш надійний вибір

Постійний результат¹⁻⁵	Новий підхід до гнучкості¹	5-рівнева система очищення^{1, 6-10}	40°C ЄДИНИЙ РЕКОМБІНАНТНИЙ ФВІІІ з температурою зберігання до 40 °C протягом 3 місяців⁶⁻¹⁴	Застосування: ДВІЧІ на тиждень при профілактичному лікуванні⁶
---	---	--	---	---

Література. 1. Thim L., Vandahl B., Karlsson J. et al. Purification and characterization of a new recombinant factor VIII (NS). Haemophilia. 2010; 16: 349-359. 2. Pipe S.W. Hemophili a: new protein therapeutics. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010; 2010: 203-209. 3. Nielsen P.F., Bak S., Vandah I.B. Characterization of tyrosine sulphation in rFVIII (turoctocog alfa) expressed in CHO and HEK-293 cells. Haemophilia. 2012; 18(5): e397-398. 4. Ezban M., Vad K., Kjalke M. Turoctocog alfa (NovoEight®) – from design to clinical proof of concept. Eur Haematol. 2014 Nov; 93(5): 369-376. 5. Farrugia A. Guide for the assessment of dotting fac tor concentrates. Montreal: World Federation of Hemophilia. 2017. 6. НовоЕйт. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. 7. РЕКОМБІНАТ. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. 8. АДВЕЙТ. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. 9. РЕФАКТО АФ. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. 10. НУВІК. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. 11. Lentz S.R., Misgav M., Ozelo M. et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian™ 1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. Haemophilia. 2013 Sep; 19(5): 691-697. 12. Kulkarni R., Karim F.A., Glamocanin S. et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian™ 3) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in pediatric patients with severe haemophilia A: safety, efficacy and pharmacokinetics. Haemophilia. 2013 Sep; 19(5): 698-705. 13. Lentz S.R., Janie O., Kavakli K. et al. Long-term safety and efficacy of turoctocog alfa in prophylaxis and treatment of bleeding episodes in severe haemophilia A: Final results from the guardian 2 extension trial. Haemophilia. 2018 Nov; 24(6): e391-e394. 14. Santogostino E., Lentz S.R., Misgav M. et al. Safety and efficacy of turoctocog alfa (NovoEight®) during surgery in patients with haemophilia A: results from the multinational guardian™ clinical trials. Haemophilia. 2015 Jan; 21(1): 34-40.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу НовоЕйт (NovoEight®)*

Реєстраційне посвідчення № UA/16751/01/01, UA/16751/01/02, UA/16751/01/03. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №1071 від 05.06.2018. Реєстраційне посвідчення № UA/16751/01/04, UA/16751/01/05, UA/16751/01/06. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №1285 від 01.06.2020. **Склад:** діюча речовина: turoctocog alfa; допоміжні речовини: натрію хлорид; L-гістидин; сахароза; полісорбат 80; L-метіонін; кальцію хлорид, дигідрат; натрію гідроксид; кислота хлористоводнева. Розчинник: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Гемостатичні засоби. Фактори згортання крові. Фактор згортання VIII. Код АТХ B02B D02. **Показання.** Лікування та профілактика кровотеч у пацієнтів з гемофілією А (вродженим дефіцитом фактора VIII). Препарат НовоЕйт можна застосовувати пацієнтам усіх вікових груп. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Відома алергічна реакція на білки хом'яка. **Спосіб застосування та дози.** Лікування слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофільї. **Дозування.** Дозування та тривалість замісної терапії залежать від ступеня дефіциту фактора VIII, локалізації та тяжкості кровотечі, а також від клінічного стану пацієнта. **Побічні реакції.** Резюме профілю безпеки. Гіперчутливість або алергічні реакції (що можуть включати ангіоневротичний набряк, печіння та поколювання у місці інфузії, озноб, приливи, генералізовану кропив'янку, головний біль, висипання, артеріальну гіпотензію, летаргію, нудоту, занепокоєння, тахікардію, відчуття стиснення у грудній клітці, поколювання, блювання, свистяче дихання) спостерігалися рідко, а у деяких випадках вони можуть прогресувати до тяжкої анафілаксії (включаючи шок). Утворення антитіл до білків хом'яка і виникнення пов'язаних з цим реакцій гіперчутливості спостерігалися дуже рідко. У пацієнтів з гемофілією А можуть утворюватися нейтралізуючі антитіла (інгібітори) до фактора VIII. **Термін придатності.** Термін придатності готового лікарського засобу – 30 місяців. **Умови зберігання.** Препарат зберігати при температурі 2-8 °C. Не заморозувати. Зберігати в недоступному для дітей місці. Протягом терміну придатності препарат може зберігатися при кімнатній температурі (не вище 30 °C) протягом одного періоду не більше 9 місяців; препарат може зберігатися при температурі, вище кімнатної (30-40 °C) протягом одного періоду не більше 3 місяців. Препарат не слід повертати до холодильника. Необхідно зазначити на коробці дату та температуру вилучення препарату з холодильника. Зберігати у зовнішній упаковці з метою захисту від світла. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** А/Т Ново Нордиск. **Дата останнього перегляду.** 20.07.2020; 01.06.2020.

*Інформацію подано скорочено. Будь ласка, ознайомтеся з повною Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, перш ніж застосовувати або призначати препарат. **Ново Нордиск. ***НовоЕйт – туроког альфа.

ТОВ «Ново Нордиск Україна», Україна, 01014, вул. Болсуновська, 13-15. Телефон/факс: +38(044)389-44-00, www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.hemo.org.ua