

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України

03.07.2018 № 1245

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

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АДВЕЙТ  
(ADVATE)

**Склад:**

*діюча речовина:* coagulation factor VIII (octocog alfa);

1 флакон містить:

250 МО\* фактора коагуляції крові людини VIII рекомбінантного (рДНК)\*\*, октокогу альфа, що після розведення становить приблизно 50 МО/мл фактора коагуляції крові людини VIII рекомбінантного, октокогу альфа;

500 МО\* фактора коагуляції крові людини VIII рекомбінантного (рДНК)\*\*, октокогу альфа, що після розведення становить приблизно 100 МО/мл фактора коагуляції крові людини VIII рекомбінантного, октокогу альфа;

1000 МО\* фактора коагуляції крові людини VIII рекомбінантного (рДНК)\*\*, октокогу альфа, що після розведення становить приблизно 200 МО/мл фактора коагуляції крові людини VIII рекомбінантного, октокогу альфа;

1500 МО\* фактора коагуляції крові людини VIII рекомбінантного (рДНК)\*\*, октокогу альфа, що після розведення становить приблизно 300 МО/мл фактора коагуляції крові людини VIII рекомбінантного, октокогу альфа;

2000 МО\* фактора коагуляції крові людини VIII рекомбінантного (рДНК)\*\*, октокогу альфа, що після розведення становить приблизно 400 МО/мл фактора коагуляції крові людини VIII рекомбінантного, октокогу альфа;

3000 МО\* фактора коагуляції крові людини VIII рекомбінантного (рДНК)\*\*, октокогу альфа, що після розведення становить приблизно 600 МО/мл фактора коагуляції крові людини VIII рекомбінантного, октокогу альфа;

*допоміжні речовини:* трегалоза, гістидин, гідроксиметиламінометан, натрію хлорид, кальцію хлорид, глутатіон (відновлений), полісорбат 80, манітол.

\* Активність (в міжнародних одиницях) визначається з використанням хромогенної кількісної проби порівняно з внутрішнім стандартним зразком, що відповідає стандарту ВООЗ. Питома активність становить приблизно 4000 – 10000 МО/мг білка.

\*\* Фактор коагуляції крові людини VIII виробляється за технологією рекомбінантного ДНК з клітин яєчника китайського хом'ячка (СНО). В процесі посіву клітинної культури, на етапі очищення і кінцевого приготування рецептури не додаються (екзогенні) білки людського чи тваринного походження.

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

**Основні фізико-хімічні властивості:** розсипчастий порошок білого або майже білого кольору; після відновлення – прозорий, безбарвний розчин, вільний від сторонніх включень.

**Фармакотерапевтична група.** Вітамін К та інші гемостатичні засоби. Фактор коагуляції крові VIII. Код АТХ В02В D02.



### **Фармакологічні властивості.**

#### **Фармакодинаміка.**

Комплекс фактор VIII/фактора Віллебранда складається з двох молекул (фактора VIII і фактора Віллебранда) з різними фізіологічними функціями. АДВЕЙТ містить рекомбінантний фактор VIII згортання (октоког альфа), глікопротеїн, що біологічно еквівалентний глікопротеїну фактора VIII в людській плазмі.

Октоког альфа – це глікопротеїн, що складається з 2332 амінокислот з приблизною молекулярною масою 280кДа. При інфузійному введенні хворому на гемофілію фактор VIII зв'язується з фактором Віллебранда у системі кровообігу пацієнта. Активований фактор VIII діє як кофактор для активованого фактора IX, прискорюючи перетворення фактора X на активований фактор X. Активований фактор X перетворює протромбін у тромбін. Після цього тромбін перетворює фіброген на фібрин, і формується фібриновий згусток. Гемофілія А – це пов'язаний зі статтю спадковий розлад згортання крові через знижені рівні активності фактора VIII, що спричиняє профузні кровотечі у суглобах, м'язах або внутрішніх органах, які виникають спонтанно або в результаті випадкової або хірургічної травми. Рівні фактора VIII в плазмі збільшуються за допомогою замісної терапії, завдяки якій тимчасово корегується дефіцит фактора VIII і схильність до кровотечі.

#### **Розвиток інгібіторів**

Імуногенність АДВЕЙТу оцінювалася у пацієнтів, що раніше отримували лікування. В ході клінічних випробувань за участю 233 дітей і дорослих пацієнтів [діти (віком 0-16 років) і дорослі (віком від 16 років)] з діагнозом тяжкої гемофілії А (фактор VIII < 1 %), яким попередньо застосували концентрації фактора VIII  $\geq 150$  днів для дорослих і дітей старшого віку і  $\geq 50$  днів для дітей < 6 років, один пацієнт проявив низький титр інгібітора (2,4 ОД в модифікованому аналізі Бетезда) після 26 днів прийому АДВЕЙТ. Наступні випробування інгібітора у цього пацієнта після виходу з дослідження були негативними. У всіх дослідженнях середній вплив лікарського засобу АДВЕЙТ спостерігався протягом 97 днів прийому (діапазон від 1 до 709) у пацієнтів, які раніше отримували лікування. Загальна частота розвитку будь-якого інгібітора фактора VIII (низький чи високий) складає 0,4 % (1 з 233).

По завершенні неконтрольованого дослідження у 16 із 45 (35,6 %) хворих на тяжку гемофілію А (ФVIII < 1 %), які раніше не лікувалися, при застосуванні щонайменше 25 ОД фактора VIII розвивалися інгібітори фактора VIII: у 7 із 45 (15,6 %) проявився високий титр інгібітора, а у 9 із 45 (20 %) проявився низький титр інгібітора, 1 з яких може класифікуватися як транзитний інгібітор.

Факторами ризику, що були пов'язані з розвитком інгібітора в даному дослідженні стали прдеставники некавказької етнічної групи, історія розвитку інгібіторів в анамнезі родини і інтенсивне лікування при застосуванні високих доз протягом перших 20 днів. У 20 досліджуваних, які не мали жодного з цих факторів ризику, не було виявлено розвитку інгібітора.

Були зібрані дані індукції імунної толерантності (ІТ) у хворих, які проявили титр інгібітора. У субдослідженні за участю дітей, що раніше не приймали препарат, ІТ-процедури в 11 таких пацієнтів були задокументовані. Ретроспективний аналіз був зроблений у 30 дослідженнях на ІТ, а збір даних ще ведеться.

У дослідженні дві довгострокові профілактичні схеми лікування були зіставлені в 53 пацієнтів, що раніше лікувалися: режим дозування відповідно до індивідуальної фармакокінетики (в межах діапазону від 20 до 80 МО фактора VIII на кг маси тіла з інтервалами  $72 \pm 6$  годин, n = 23) і стандартний профілактичний режим дозування (від 20 до 40 МО/кг кожні  $48 \pm 6$  годин, n = 30). Фармакокінетика залежить від режиму дозування (у відповідності до формули) з метою підтримки фактора VIII на мінімальному рівні  $\geq 1$  % у інтервалі 72 години. Дані цього дослідження показують, що два профілактичні режими дозування можна порівняти з точки зору зменшення швидкості кровотечі.

Європейське медичне агентство відмовилось від обов'язку подати результати досліджень щодо лікарського засобу АДВЕЙТ у всіх підгрупах педіатричного населення з гемофілією А

(вроджений дефіцит фактора VIII): «Індукція імунної толерантності (ІТ) у пацієнтів з гемофілією А (вроджений дефіцит фактора VIII), які виробляли інгібітори до фактора VIII» і «Лікування та профілактика кровотечі у пацієнтів з гемофілією А (вроджений дефіцит фактора VIII)».

#### Фармакокінетика.

Всі фармакокінетичні дослідження лікарського засобу АДВЕЙТ були проведені за участю хворих, що раніше лікувалися від тяжкої і помірної гемофілії А (початковий рівень фактора VIII  $\leq 2\%$ ). Аналіз зразків плазми був проведений в центральній лабораторії за допомогою однорівневого аналізу.

Загалом фармакокінетику оцінювали у 195 пацієнтів з гострою гемофілією А (початковий рівень фактора VIII  $< 1\%$ ); дітей віком від 1 місяця до  $< 2$  років, дітей віком від 2 до  $< 5$  років, дітей старшого віку від 5 до  $< 12$  років, підлітків (від 12 до  $< 18$  років) і дорослих (від 18 років і старше).

Таблиця 1.

Зведені дані фармакокінетичних параметрів лікарського засобу АДВЕЙТ у пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А (початковий рівень фактора VIII $< 1\%$ )					
Параметр (середнє значення $\pm$ стандартне відхилення)	Новонароджені (n = 5)	Діти (n = 30)	Діти старшого віку (n = 18)	Підлітки (n = 33)	Дорослі (n = 109)
Всього АUC (МО * год /дл)	1362,1 $\pm$ 311,8	1180,0 $\pm$ 432,7	1506,6 $\pm$ 530,0	1317,1 $\pm$ 438,6	1538,5 $\pm$ 519,1
Скориговане інкрементальне відновлення при $C_{\max}$ (МО/дл в МО/кг) <sup>a</sup>	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Період напіврозпаду (год)	9,0 $\pm$ 1,5	9,6 $\pm$ 1,7	11,8 $\pm$ 3,8	12,1 $\pm$ 3,2	12,9 $\pm$ 4,3
Максимальна концентрація у плазмі після інфузії (МО/дл)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Середній час життя (год)	11,0 $\pm$ 2,8	12,0 $\pm$ 2,7	15,1 $\pm$ 4,7	15,0 $\pm$ 5,0	16,2 $\pm$ 6,1
Об'єм розподілу у стабільному стані (дл/кг)	0,4 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,2
Кліренс (мл/кг * год)	3,9 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 1,5	3,8 $\pm$ 1,5	4,1 $\pm$ 1,0	3,6 $\pm$ 1,2

<sup>a</sup> Обчислюється як  $C_{\max}$  – базовий рівень фактора VIII, розділений на дозу в МО/кг, де  $C_{\max}$  є максимальним післяінфузійним значенням фактора VIII

Безпека і гемостатична ефективність лікарського засобу АДВЕЙТ в педіатричній популяції аналогічна цим показникам у дорослих пацієнтів. Скориговане відновлення і кінцевий період напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) були приблизно на 20 % нижчими в молодших дітей (менше ніж 6 років), ніж у дорослих, що може бути обумовлено частково відомим збільшенням обсягу плазми на кілограм ваги тіла в молодших пацієнтів.

Фармакокінетичні дані пацієнтів, що лікувалися АДВЕЙТом, на сьогодні відсутні.

#### Клінічні характеристики.

##### Показання.

Лікування і профілактика кровотеч у пацієнтів з гемофілією А (вродженним 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.

### ***Особливості застосування.***

#### ***Гіперчутливість***

У деяких випадках при введенні лікарського засобу АДВЕЙТ виникали тяжкі алергічні реакції, включаючи анафілаксію. Препарат містить невелику кількість білка мишей і хом'яків. Якщо виникли симптоми гіперчутливості, пацієнтам слід негайно припинити застосування препарату і звернутися до свого лікаря. Пацієнти повинні бути проінформовані про ранні ознаки реакції гіперчутливості, такі як кропив'янка, генералізована кропив'янка, стиснення в ділянці грудної клітки, задишка, гіпотонія і анафілаксія.

У випадках шоку потрібно розпочати загальні протишокові заходи.

#### ***Розвиток інгібіторів***

Утворення нейтралізуючих антитіл (інгібіторів) до фактора VIII є відомим ускладненням при лікуванні хворих гемофілією А. Цими інгібіторами зазвичай є імуноглобуліни IgG, спрямовані проти прокоагуляційної активності фактора VIII, які виражаються в одиницях Бетезда на мл плазми з використанням модифікованого аналізу. У пацієнтів з розвитком інгібіторів до фактора VIII, можлива недостатня клінічна реакція. В таких випадках рекомендується звертатися до спеціалізованих центрів гемофілії. Ризик розвитку інгібіторів пов'язаний із впливом фактора VIII, при цьому він максимальний у перші 20 днів, та з іншими генетичними і екологічними факторами. У рідкісних випадках інгібітори можуть розвиватися після перших 100 днів лікування.

Спостерігалися випадки рецидиву розвитку інгібіторів (з низьким титром) після переходу з одного препарату рекомбінантного фактора VIII на інший у пацієнтів, що раніше проходили лікування, протягом більше ніж 100 днів, у яких в анамнезі спостерігався розвиток інгібіторів. Тому потрібно вести ретельне спостереження за пацієнтами на предмет розвитку інгібіторів після зміни лікарських засобів.

Загалом необхідно вести ретельне спостереження за пацієнтами, які проходять лікування рекомбінантним фактором згортання крові VIII, на предмет розвитку інгібіторів шляхом проведення відповідних клінічних спостережень і лабораторних аналізів. Якщо очікувані рівні активності фактора VIII в плазмі не досягаються або ж кровотеча не контролюється відповідною дозою, потрібно провести тест на присутність фактора VIII. У пацієнтів з високим рівнем інгібітора замісна терапія фактором VIII може бути неефективною, тому потрібно розглянути інші можливі методи лікування. Курирувати таких пацієнтів повинен лікар з досвідом лікування пацієнтів з гемофілією та інгібіторами фактора VIII.

#### ***Ускладнення, пов'язані з катетеризацією***

Якщо необхідний центральний венозний пристрій (CVAD), присутній ризик виникнення CVAD-пов'язаного ускладнення включаючи місцеві інфекції, бактеріємію і тромбоз в місці катетеризації.

#### ***Фактори, що пов'язані з допоміжними речовинами***

Після розведення лікарський засіб містить 0,45 ммоль натрію (10 мг) на флакон. Це варто враховувати, якщо пацієнт перебуває на контрольованій натрієвій дієті.

В інтересах пацієнтів рекомендується по можливості при кожному введенні препарату АДВЕЙТ записувати назву і номер серії (партії) лікарського засобу для того щоб можна було прослідкувати зв'язок між реакцією пацієнта на цей лікарський засіб з певної партії.

#### ***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.

#### Лікування при необхідності

Розрахунок необхідної дози фактора VIII базується на емпіричних результатах, відповідно до яких 1 МО фактора VIII на кілограм маси тіла підвищує активність фактора VIII на 2 МО/дл плазми. Необхідна доза визначається за формулою:

*Кількість введених одиниць (МО) = маса тіла × очікуване зростання фактора VIII(%) × 0,5*

У разі наступних геморагічних випадків фактор VIII активності не повинен опускатися нижче певного рівня активності плазми (у % від нормальних або МО/дл) у відповідний період. Нижченаведена таблицю 2 можна використовувати як орієнтир у випадках кровотеч і при хірургічних утручаннях.

Таблиця 2.

Схема дозування у випадках кровотеч і при хірургічних утручаннях			
Ступінь кровотечі/хірургічного втручання	тип	Потрібна пікова активність фактора VIII в крові після інфузії (% або МО/дл)	Частота введення (годин)/ тривалість терапії (в днях)
Ранній гемартроз, м'язова кровотеча або кровотеча в ротовій порожнині.		20–40	Повторюйте ін'єкції кожні 12–24 години (від 8 до 24 годин пацієнтам віком до 6 років) протягом щонайменше 1 дня, поки не припиниться кровотеча або не буде досягнуто загоювання.
Підвищений гемартроз, м'язова кровотеча або гематома.		30–60	Повторюйте ін'єкції кожні 12–24 години (від 8 до 24 годин пацієнтам віком до 6 років) протягом 3–4 днів або більше, поки не будуть усунені біль чи недієздатність.
Загрозлива для життя кровотеча.		60–100	Повторюйте ін'єкції кожні 8–24 години (від 8 до 24 годин пацієнтам віком до 6 років), поки не буде усунена загроза для життя.
Хірургічне втручання			
Незначне, в тому числі видалення зубів		30–60	Кожні 24 години (від 12 до 24 годин пацієнтам віком до 6 років) протягом не менше 1 доби, поки не буде досягнуто загоювання.
Значне		80–100 (перед операцією і після)	Повторюйте ін'єкції кожні 8–24 години (від 6 до 24 годин пацієнтам віком до 6 років)

	операції)	до адекватного загоювання, далі продовжуйте лікування. Щонайменше протягом 7 днів для підтримки активності фактора VIII від 30 % до 60 % (МО/дл)
--	-----------	--

Доза і частота введення повинні бути підібрані відповідно до клінічної ситуації в кожному конкретному випадку. При певних обставинах (наприклад, наявність інгібітора з низьким титром) може бути необхідною більша доза, ніж розраховано за формулою.

Під час курсу лікування доцільно визначити рівні фактора VIII у плазмі. Рекомендується контролювати введення дози і частоту повторних ін'єкцій. Ретельний контроль замісної терапії особливо важливий у випадках масштабної хірургічної операції. Окремі пацієнти можуть відрізнятися реакцією до фактора VIII, досягаючи різних рівнів відновлення *in vivo* з різними періодами напіврозпаду.

#### Профілактика

Для профілактики кровотеч у пацієнтів з гемофілією А протягом тривалого періоду застосовують дози від 20 до 40 МО фактора VIII на кілограм маси тіла з інтервалом від 2 до 3 днів.

#### Спосіб застосування

АДВЕЙТ слід вводити внутрішньовенно. Швидкість введення повинна бути контрольованою для забезпечення комфорту пацієнта, максимум 10 мл/хв.

Розчиняти ліофілізований препарат потрібно стерилізованою водою для ін'єкцій за допомогою пристрою для розчинення, який входить до комплекту. Розчин повинен бути чистим, прозорим, безбарвним, вільним від сторонніх домішок і мати рН від 6,7 до 7,3. Для введення слід використовувати шприц з наконечником типу Люер.

Використати препарат протягом 3 годин після розчинення.

Не охолоджувати препарат після розчинення.

Невикористаний препарат або відходи знищити у відповідності з місцевими правилами.

Не використовувати пристосування БАКСДЖЕКТ II, якщо система стерильного бар'єра або упаковка мають ознаки ушкодження.

#### Розведення з пристроєм БАКСДЖЕКТ II

- Для розведення використовують тільки стерилізовану воду для ін'єкцій, в упаковці передбачено пристрій для розведення.
  - Не використовувати пристрій БАКСДЖЕКТ II, якщо система стерильного бар'єра або упаковка пошкоджені або є інші сторонні дефекти.
  - Потрібно дотримуватись правил асептики.
1. Якщо препарат зберігався в холодильнику, візьміть порошок АДВЕЙТ і флакони з розчинником з холодильника і нехай вони досягнуть кімнатної температури (близько 15–25 °С).
  2. Ретельно вимийте руки з милом і теплою водою.
  3. Зніміть кришечки з флаконів з порошком та розчинником.
  4. Очистіть пробки за допомогою тампонів зі спиртом. Поставте флакони на пласку поверхню.
  5. Зніміть захисне покриття з упаковки пристосування БАКСДЖЕКТ II, не торкаючись вмісту упаковки (мал. 1). Не виймайте БАКСДЖЕКТ II з упаковки.
  6. Переверніть упаковку і вставте прозорий пластиковий зубець у пробку флакона з розчинником. Візьміть упаковку за край і зніміть її з пристосування БАКСДЖЕКТ II (мал. 2). Не видаляйте синій ковпачок з пристосування БАКСДЖЕКТ II.
  7. Для розведення використовують тільки стерильну воду для ін'єкцій і пристрій для розведення, вкладений в упаковку. Переверніть систему з пристосування БАКСДЖЕКТ II, приєднаного до флакону з розчинником так, щоб флакон опинився над пристроєм. Вставте білий пластиковий зубець у пробку флакона з препаратом АДВЕЙТ. Вакуум втягне розчинник у флакон з препаратом АДВЕЙТ (мал. 3).
  8. Обережно перемішайте до повного розчинення препарату. Впевніться, що АДВЕЙТ розчинився повністю, інакше активна речовина не пройде через фільтр

пристосування. Препарат швидко розчиняється (звичайно менше ніж за 1 хвилину). Після розведення розчин повинен бути чистий, прозорий і вільний від сторонніх домішок.

Мал. 1

Мал. 2

Мал. 3



### Введення

Дотримуйтесь правил асептики.

Лікарські засоби для парентерального застосування слід перевіряти на наявність твердих часточок безпосередньо перед використанням, якщо це дозволяє розчин і флакон. Потрібно застосовувати тільки прозорий і безбарвний розчин.

1. Зніміть синій ковпачок з БАКСДЖЕКТ II. **Не набирайте повітря у шприц.** Приєднайте шприц до БАКСДЖЕКТ II.
2. Переверніть систему (флакон з концентратом має бути зверху). Наберіть концентрат у шприц, повільно потягнувши поршень.
3. Від'єднайте шприц.
4. Приєднайте метелик голки до шприца. Введіть внутрішньовенно. Препарат можна вводити зі швидкістю не більше 10 мл за хвилину. Перед та під час введення препарату АДВЕЙТ треба вимірювати частоту пульсу. Можливе суттєве підвищення частоти пульсу, що звичайно швидко минає при зниженні швидкості введення або тимчасовому перериванні ін'єкції.

З мікробіологічної точки зору, після розведення препарат слід використати негайно. Проте була продемонстрована хімічна та фізична стабільність лікарського засобу після відкриття упаковки протягом 3 годин при температурі 25 °С.

Впродовж терміну придатності препарат може зберігатися при кімнатній температурі (до 25 °С) протягом одного періоду, що не перевищує 6 місяців. Завершення терміну 6 місяців зберігання при кімнатній температурі повинно бути відмічено на картонній упаковці лікарського засобу. Препарат не можна повертати до холодильника знову.

### Діти.

Застереження та заходи безпеки для дітей (до 18 років) не відрізняються від таких для дорослих. У пацієнтів віком від 6 років для профілактики застосовують дози від 20 до 50 МО фактора VIII на кілограм маси тіла від 3 до 4 разів на тиждень.

### Передозування.

Немає повідомлень про симптоми передозування препарату.

### Побічні реакції.

Клінічні випробування лікарського засобу включали 418 досліджень одноразового застосування лікарського засобу АДВЕЙТ із проявом 93 побічних реакцій. Часті небажані побічні реакції включали розвиток нейтралізуючих антитіл до фактора VIII (інгібіторів), головний біль і лихоманку.

Гіперчутливість або алергічні реакції (що можуть включати набряк Квінке, свербіж і почервоніння в місці інфузії, озноб, почервоніння, генералізовану кропив'янку, головний біль, кропив'янку, гіпотензію, летаргію, нудоту, неспокій, тахікардію, важкість у грудях,

блювання, хрипи) спостерігалися рідко, у деяких випадках вони прогресували до гострої анафілаксії (включаючи шок).

У разі появи антитіл до білка миші або хом'ячка можуть спостерігатися супутні реакції гіперчутливості.

У пацієнтів з гемофілією А можуть розвинути нейтралізуючі антитіла – інгібітори фактора VIII. Якщо виникають такі інгібітори, клінічна реакція не буде достатньою. У таких випадках рекомендується зв'язатись із спеціалізованим центром гемофілії.

Частота розвитку побічних реакцій у клінічних дослідженнях та у післяреєстраційний період наведена нижче у таблиці.

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).

Система органів	Пріоритетний термін	Частота <sup>a</sup>
Інфекції	Грип	нечасто
	Ларингіт	нечасто
	Лімфангіт	нечасто
Розлади імунної системи	Анафілактична реакція	нечасто
	Підвищена чутливість <sup>c</sup>	невідомо
Розлади нервової системи	Головний біль	часто
	Запаморочення	часто
	Погіршення пам'яті	нечасто
	Тремор	нечасто
	Мігрень	нечасто
	Дисгевзія	нечасто
Порушення зору	Запалення очей	нечасто
Судинні розлади	Гематома	нечасто
	Приплив крові до обличчя	нечасто
	Блідість	нечасто
Респіраторні, торакальні і медіастинальні розлади	Задишка	нечасто
Шлунково-кишкові розлади	Діарея	нечасто
	Болі у верхній частині живота	нечасто
	Нудота	нечасто
	Блювання	нечасто
Ураження шкіри і підшкірної тканини	Свербіж	нечасто
	Висип	нечасто
	Гіпергідроз	нечасто
	Пелюшковий дерматит	нечасто
Загальні розлади та ураження місця введення	Гіпертермія	часто
	Периферійний набряк	нечасто
	Біль у грудях	нечасто
	Застуда	нечасто
	Погане самопочуття	нечасто
	Втома	невідомо
	Дискомфорт	невідомо
Лабораторні показники	Позитивний аналіз на антитіла до фактора VIII <sup>c</sup>	часто
	Підвищений рівень аланін-амінотрансферази	нечасто
	Знижений рівень фактора коагуляції VIII <sup>b</sup>	нечасто



Травми, отруєння і процедурні ускладнення	Підвищений гематокрит	нечасто
	Погані результати лабораторних аналізів	нечасто
	Післяпроцедурні ускладнення	нечасто
	Післяпроцедурна кровотеча	нечасто
	Реакція у місці введення	нечасто

<sup>a</sup> Розраховано на основі загальної кількості хворих, які отримували АДВЕЙТ (418).

<sup>b</sup> Несподіване зниження рівня фактора VIII згортання крові відбулося у одного пацієнта під час безперервної інфузії препарату АДВЕЙТ після операційного втручання (після 10–14 днів). Був підтримуючий гемостаз весь час у цей період, і рівні фактора VIII у плазмі та кліренс повернулися до відповідних значень на 15-й день після операції. Аналіз інгібітора фактора VIII був проведений після завершення безперервної інфузії, і результати дослідження були негативними.

<sup>c</sup> Побічні реакції, описані у розділі нижче.

### Опис окремих побічних реакцій

#### *Розвиток інгібіторів*

Розвиток інгібіторів спостерігався у пацієнтів, які попередньо проходили лікування і у тих, що не отримували лікування. Детально дивись розділи «Фармакологічні властивості», «Особливості застосування», «Протипоказання».

#### *Небажані побічні реакції до залишків від виробничого процесу*

У 229 пацієнтів, що проходили лікування, досліджували наявність антитіл до білкових клітин китайського хом'ячка (СНО): 3 пацієнти показали статично значущу тенденцію в титрах, у 4 пацієнтів були стійкі піки або перехідний піковий потенціал, і 1 пацієнт мав одночасно обидва показники, але жодних клінічних симптомів. З 229 пацієнтів, які були перевірені на антитіла до мишачих IgG, 10 показали статично значущу тенденцію до зростання, 2 продемонстрували стійкий пік або перехідний піковий потенціал і 1 пацієнт мав одночасно обидва показники. 4 пацієнти повідомили про окремі випадки кропив'янки, свербіж, висипи і дещо підвищену кількість еозинофілів при повторних застосуваннях лікарського засобу.

#### *Гіперчутливість*

Алергічний тип реакцій включає анафілаксію і проявляється запамороченням, парастезіями, висипом, почервонінням, набряком обличчя, свербжею.

#### *Діти*

Окрім утворення інгібіторів у дітей, що раніше не отримували лікування, та ускладнень пов'язаних з катетеризацією, не виявлено відмінностей у побічних реакціях, які були відзначені в клінічних дослідженнях.

### **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 Белджиум Мануфактурінг СА.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Бульвар Рене Бранкуа 80, Лессін, 7860, Бельгія.

Дата останнього перегляду.

