МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003668- 300421
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
НовоЭйт®

Регистрационный номер: ЛП-003668

Торговое наименование: НовоЭйт®

Международное непатентованное наименование: Туроктоког альфа.

Лекарственная форма: Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Состав:

1 флакон с лиофилизатом содержит:

Действующее вещество: туроктоког альфа 250 МЕ, 500 МЕ или 1000 МЕ

Вспомогательные вещества: L-гистидин, сахароза, полисорбат 80, натрия хлорид, L-метионин, кальция хлорид дигидрат, хлористоводородная кислота/ натрия гидроксид (для коррекции pH).

1 мл растворителя содержит:

натрия хлорид, воду для инъекций

Описание

Лиофилизат белого или слегка желтоватого цвета. Растворитель – прозрачный бесцветный раствор. Восстановленный раствор для внутривенного введения – прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство.

Код АТХ: B02BD02.

Фармакологические свойства

НовоЭйт® содержит около 62,5, 125 или 250 МЕ/мл туроктокога альфа, человеческого рекомбинантного фактора свёртывания крови VIII.

Специфическая активность препарата НовоЭйт® составляет около 8300 МЕ/мг белка.

Вспомогательное вещество с известным эффектом:

0,31 ммоль натрия (что соответствует 18 мг натрия хлорида) на 1 мл восстановленного раствора.

Фармакодинамика

Механизм действия

Препарат НовоЭйт® содержит туроктоког альфа, фактор VIII свертывания крови человека (рДНК) с укороченным B-доменом (B-домен состоит из 21 аминокислоты B-домена дикого типа) без каких-либо других модификаций аминокислотной последовательности.

Туроктоког альфа представляет собой очищенный белок, состоящий из 1445 аминокислот с молекулярной массой около 166 кДа. Его получают с помощью технологии, основанной на рекомбинантной ДНК-технологии, в клетках яичников китайского хомяка (CHO) и готовят без добавления белков человеческого или животного происхождения в процессе культивирования клеток, очистки или приготовления готовой лекарственной формы. Этот гликопротеин имеет ту же структуру, что и фактор VIII человека после активации, и посттрансляционные модификации, которые аналогичны таковым в молекуле, выделенной из плазмы крови. Показано, что в позиции Tyr1680 (нативная полная длина), который необходим для связывания с фактором Виллебранда, полностью сульфатирован в молекуле туроктокога альфа. При введении пациенту, страдающему гемофилией, фактор VIII связывается с эндогенным фактором Виллебранда, циркулирующим в крови пациента. Комплекс фактор VIII/фактор фон Виллебранда состоит из двух молекул (фактор VIII и фактор фон Виллебранда) с различными физиологическими функциями. Активированный фактор свёртывания VIII действует как кофактор для активированного фактора свёртывания IX, ускоряя превращение фактора X в активированный фактор X. Активированный фактор X превращает протромбин в тромбин. Затем тромбин превращает фибриноген в фибрин, что приводит к образованию фибринового сгустка. Гемофилия А представляет собой сцепленное с полом наследственное нарушение свёртывания крови из-за снижения уровня активности фактора свёртывания VIII (VIII:C) и проявляется в виде профузного кровотечения в суставы, мышцы или внутренние органы, которое может быть либо спонтанным, либо результатом травмы или хирургического вмешательства. Благодаря заместительной терапии, уровень фактора свёртывания VIII в плазме крови повышается, тем самым достигается временная коррекция недостаточности фактора и склонности к кровотечениям.

Следует отметить невозможность проведения сравнения показателей годовой частоты кровотечений для разных факторов свертывания и в разных клинических исследованиях.

Клиническая эффективность и безопасность

Было проведено четыре многоцентровых, открытых неконтролируемых исследования по оценке безопасности и эффективности препарата НовоЭйт® для профилактики и лечения кровотечений и во время хирургического вмешательства у пациентов с тяжелой гемофилией А (активность фактора VIII $\leq$ 1%). Три клинических исследования были проведены с участием пациентов, ранее получавших лечение, а четвертое клиническое исследование было проведено с участием пациентов, ранее не получавших лечения. В исследования были включены 298 пациентов, получавших лечение; 175 подростков или

взрослых пациентов без ингибиторов в возрасте от 12 лет и старше (≥150 дней экспозиции), 63 ранее получавших лечение ребенка без ингибиторов младше 12 лет (≥50 дней экспозиции) и 60 ранее не получавших лечения пациентов младше 6 лет.

188 из 238 пациентов, ранее получавших лечение, были включены в исследование безопасности с продолжением терапии. Было показано, что терапия препаратом НовоЭйт® является безопасной и обеспечивает ожидаемый гемостатический и профилактический эффект.

Из 3293 кровотечений, зарегистрированных у 298 пациентов, 2902 (88,1%) кровотечения разрешились после 1-2 инъекций препарата НовоЭйт®.

Таблица 1 Объем потребления препарата НовоЭйт® и показатель гемостатической эффективности у пациентов, ранее не получавших лечения (РНЛ) и у пациентов, ранее получавших лечение (РПЛ)

	Дети младшего возраста (0–<6 лет) РНЛ	Дети младшего возраста (0–<6 лет) РПЛ	Дети старшего возраста (6–<12 лет) РПЛ	Подростки (12 - <18 лет) РПЛ	Взрослые (≥18 лет) РПЛ	Всего
Количество пациентов	60	31	32	24	151	298
Доза для профилактики на пациента (МЕ/кг МТ) Среднее значение (СО)	45,2 (14,4)	41,5 (8,1)	38,4 (9,4)	28,5 (9,3)	28,5 (8,3)	32,8 (10,9)
Мин.; Макс.	4,5; 363,8	3,4; 196,3	3,2; 62,5	17,4; 73,9	12,0; 97,4	3,2; 363,8
Доза для терапии кровотечения (МЕ/кг МТ) Среднее значение (СО)	43,6 (15,2)	44,0 (12,6)	40,4 (10,5)	29,3 (10,3)	35,0 (12,3)	37,5 (13,4)
Мин.; Макс.	11,9; 118,9	21,4; 193,8	24,0; 71,4	12,4; 76,8	6,4; 104,0	6,4; 193,8
Показатель эффективности[a] %	87,0 %	92,2 %	88,4 %	85,1 %	89,6 %	88,9 %

МТ: масса тела; СО: стандартное отклонение

[a] Успешным ответом считается «отличный» или «хороший» гемостатический ответ.

Всего было проведено 30 операций у 25 пациентов, из них 26 являлись обширными хирургическими вмешательствами и 4 были малыми операциями. Гемостатический эффект был достигнут во время всех хирургических вмешательств, случаев неуспешной терапии не зарегистрировано.

Данные по индукции иммунной толерантности (ИИТ) были получены от пациентов с гемофилией А, у которых было выявлено образование ингибиторов фактора VIII. Во время клинических исследований у пациентов, ранее не получавших лечение, 21 пациент прошел ИИТ и 18 (86%) пациентов завершили ИИТ с отрицательным результатом теста на ингибиторы.

Фармакокинетика

Все фармакокинетические (ФК) исследования с применением препарата НовоЭйт® проводили после внутривенного введения 50 МЕ/кг препарата НовоЭйт® у ранее получавших лечение пациентов с тяжелой гемофилией А (фактор VIII ≤ 1 %). Анализ образцов плазмы проводили двумя методами: одноэтапным клоттинговым методом и методом хромогенного анализа.

Была проведена оценка рабочих характеристик анализа активности фактора VIII для препарата НовоЭйт® в сравнении с прокоагулянтной активностью выпущенного в продажу препарата на основе полноразмерного рекомбинантного фактора VIII. Исследование показало, что для обоих препаратов были получены сопоставимые и согласованные результаты, и что уровень фактора VIII при применении препарата НовоЭйт® может быть точно измерен в плазме крови без необходимости использования отдельного стандарта для препарата НовоЭйт®.

Фармакокинетические параметры однократной дозы препарата НовоЭйт®, определённые путём одноэтапного клоттингового анализа, приведены в Таблице 2, а определённые путём хромогенного анализа - в Таблице 3.

Таблица 2 Фармакокинетика однократной дозы препарата НовоЭйт® (50 МЕ/кг) у разных возрастных групп- одноэтапный клоттинговый анализ- среднее значение (СО)

Параметр	0 - <6 лет	6 - <12 лет	≥ 12 лет
	n = 14	n = 14	n = 33
Показатель восстановления (МЕ/дл)/(МЕ/кг)	1,8 (0,7)	2,0 (0,4)	2,2 (0,4)
AUC ((МЕ*ч)/дл)	992 (411)	1109 (374)	1526 (577)
CL (мл/ч/кг)	6,21 (3,66)	5,02 (1,68)	3,63 (1,09)

$t_{1/2}$ (ч)	7,65 (1,84)	8,02 (1,89)	11,00 (4,65)
V_{ss} (мл/кг)	56,68 (26,43)	46,82 (10,63)	47,40 (9,21)
C_{max} (МЕ/дл)	100 (58)	107 (35)	123 (41)
Среднее время циркуляции (ч)	9,63 (2,50)	9,91 (2,57)	14,19 (5,08)

Сокращения: AUC = площадь под временным профилем активности фактора VIII; CL = клиренс; $t_{½}$ = конечный период полувыведения; V_{ss} = равновесный объем распределения; C_{max} = максимальная концентрация фактора VIII.

Таблица 3 Фармакокинетика однократной дозы препарата НовоЭйт® (50 МЕ/кг) у разных возрастных групп- хромогенный анализ, среднее значение (СО)

Параметр	0 - <6 лет	6 - <12 лет	≥ 12 лет
	n = 14	n = 14	n = 33
Показатель восстановления (МЕ/дл)/(МЕ/кг)	2,2 (0,6)	2,5 (0,6)	2,9 (0,6)
AUC ((МЕ*ч)/дл)	1223 (436)	1437 (348)	1963 (773)
CL (мл/ч/кг)	4,59 (1,73)	3,70 (1,00)	2,86 (0,94)
$t_{1/2}$ (ч)	9,99 (1,71)	9,42 (1,52)	11,22 (6,86)
V_{ss} (мл/кг)	55,46 (23,53)	41,23 (6,00)	38,18 (10,24)
C_{max} (МЕ/дл)	112 (31)	125 (27)	163 (50)
Среднее время циркуляции (ч)	12,06 (1,90)	11,61 (2,32)	14,54 (5,77)

Сокращения: AUC = площадь под временным профилем активности фактора VIII; CL = клиренс; $t_{½}$ = конечный период полувыведения; Vss = равновесный объем распределения; C_{max} = максимальная активность фактора VIII.

Фармакокинетические параметры у пациентов детского возраста младше 6 лет и пациентов детского возраста от 6 до 12 лет сопоставимы. Наблюдались некоторые отличия фармакокинетических параметров препарата НовоЭйт® у пациентов детского возраста и взрослых. Более высокий клиренс и более короткий конечный период полувыведения, наблюдаемый у пациентов детского возраста по сравнению с взрослыми пациентами с гемофилией А, может быть частично обусловлен бóльшим объёмом плазмы на килограмм массы тела у детей.

Исследование однократной дозы препарата (50 МЕ/кг) было проведено с участием 35 пациентов с гемофилией (≥ 18 лет) в различных категориях индекса массы тела (ИМТ). Максимальная экспозиция (C_{max}) и общая экспозиция (AUC) увеличиваются с увеличением ИМТ, что указывает на то, что может потребоваться коррекция дозы для пациентов с недостаточной массой тела (ИМТ < 18,5 кг/м^2) и ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м^2) (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Таблица 4 Фармакокинетика однократной дозы препарата НовоЭйт® (50 МЕ/кг) по

классам ИМТ[a] - одноэтапный клоттинговый анализ - среднее значение (СО)

Показатель ФК	Недостаточная масса тела n=5	Нормальная масса тела N=7	Избыточная масса тела (N=8)	Ожирение I степени N=7	Ожирение II/III степени N=7
Постепенное восстановление (МЕ/мл)/ (МЕ/кг)	1,7 (0,2)	2,0 (0,2)	2,4 (0,4)	2,3 (0,3)[b]	2,6 (0,3)
AUC ((МЕ•ч)/дл)	1510 (360)	1920 (610)	1730 (610)	2030 (840)	2350 (590)
CL (мл/ч/кг)	3,91 (0,94)	3,20 (1,00)	3,63 (1,24)	3,37 (1,79)	2,51 (0,63)
$t_{1/2}$ (ч)	11,3 (2,0)	11,7 (3,5)	9,4 (2,9)	11,2 (3,5)	11,1 (2,7)
V_{ss} (мл/кг)	56,8 (5,4)	44,8 (6,5)	39,6 (6,0)	42,0 (9,0)	35,0 (4,6)
C_{max} (МЕ/дл)	100 (11)	121 (10)	144 (26)	140 (21)	161 (32)
Среднее время удерживания (ч)	15,1 (3,0)	15,3 (4,8)	11,9 (3,7)	14,4 (4,6)	14,6 (3,7)

[a] Группы ИМТ: Недостаточная масса тела: ИМТ < 18,5 кг/м^2, нормальная масса тела: ИМТ 18,5-24,9 кг/м^2, избыточная масса тела: ИМТ 25-29,9 кг/м^2, ожирение I степени: ИМТ 30-34,9 кг/м^2, ожирение II/III степени: ИМТ ≥ 35 кг/м^2.

[b] На основании только 6 пациентов.

Таблица 5 Фармакокинетика однократной дозы препарата НовоЭйт® (50 МЕ/кг) по классам ИМТ[a] - хромогенный анализ - среднее значение (СО)

Показатель ФК	Недостаточная масса тела n=5	Нормальная масса тела N=7	Избыточная масса тела N=9	Ожирение I степени N=7	Ожирение II/III степени N=7
Постепенное восстановление (МЕ/мл)/ (МЕ/кг)	2,2 (0,4)	2,9 (0,3)	3,0 (0,5)	3,2 (0,5)	3,5 (0,5)
AUC ((МЕ•ч)/дл)	1860 (700)	2730 (860)	2310 (1020)	2780 (1210)	3050 (730)
CL (мл/ч/кг)	3,28 (0,87)	2,25 (0,73)	2,84 (1,09)	2,58 (1,56)	1,94 (0,52)
$t_{1/2}$ (ч)	11,7 (2,4)	11,5 (3,6)	9,7 (3,4)	10,4 (3,2)	10,5 (2,5)

V_{ss} (мл/кг)	49,1 (10,4)	31,2 (4,5)	31,6 (5,8)	28,9 (5,1)	25,7 (4,0)
C_{max} (МЕ/дл)	138 (29)	185 (24)	194 (31)	200 (33)	227 (32)
Среднее время удерживания (ч)	15,5 (3,2)	15,2 (4,9)	12,6 (4,8)	13,5 (4,6)	13,9 (3,7)

[a] Группы ИМТ: Недостаточная масса тела: ИМТ < 18,5 кг/м^2, нормальная масса тела: ИМТ 18,5-24,9 кг/м^2, избыточная масса тела: ИМТ 25-29,9 кг/м^2, ожирение I степени: ИМТ 30-34,9 кг/м^2, ожирение II/III степени: ИМТ ≥ 35 кг/м^2.

Показания к применению

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов всех возрастных групп, страдающих гемофилией А (врождённая недостаточность фактора свёртывания VIII).

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ.

Известная гиперчувствительность к белкам хомячков.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Исследования репродуктивной функции на животных с применением препарата НовоЭйт® не проводились. Поскольку у женщин гемофилия А встречается крайне редко, опыт применения фактора свёртывания VIII во время беременности и в период грудного вскармливания отсутствует. Поэтому препарат НовоЭйт® следует применять во время беременности и в период грудного вскармливания только в случае наличия явных показаний к его применению.

Способ применения и дозы

Лечение следует начинать под руководством врача, имеющего опыт в лечении гемофилии.

Мониторинг во время лечения

На протяжении курса лечения рекомендуется определять уровень фактора свёртывания VIII для коррекции вводимой дозы и частоты повторных инъекций. Ответ на терапию фактором VIII у разных пациентов может варьировать, при этом наблюдаются различия степени восстановления и различная продолжительность периода полувыведения. Коррекция дозы в зависимости от массы тела может потребоваться для пациентов с недостаточной или избыточной массой тела. При исследовании фармакокинетики препарата после однократного применения у взрослых пациентов максимальная экспозиция (C_{max}) и общая экспозиция (AUC) увеличивались по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ), что указывает на то, что может потребоваться корректировка дозы.

Увеличение дозы может потребоваться для пациентов с недостаточной массой тела (ИМТ <18,5 кг/м^2), а снижение дозы может потребоваться для пациентов с ожирением (ИМТ ≥30 кг/м^2), но нет достаточных данных, чтобы рекомендовать конкретные схемы коррекции дозы (см. раздел «Фармакокинетика»).

В случае обширных хирургических вмешательств, необходим тщательный мониторинг заместительной терапии с помощью анализа свертываемости крови (активности фактора VIII в плазме крови).

При использовании метода одностадийного анализа *in vitro* для определения активности фактора VIII на основе тромбопластинового времени (аЧТВ) в образцах крови пациентов на результаты активности фактора VIII могут значимо влиять тип реагента аЧТВ и стандартный образец, используемый в анализе. Также могут наблюдаться значимые расхождения между результатами, полученными с помощью одностадийного анализа активности фактора свертывания крови на основании аЧТВ и с использованием хромогенного анализа в соответствии с Европейской Фармакопеей. Это особенно важно при смене лабораторий и/или реагентов, используемых в анализе.

Дозирование

Дозировка и продолжительность заместительной терапии зависят от степени недостаточности фактора свёртывания VIII, локализации и степени тяжести кровотечения, а также от клинического состояния пациента.

Число единиц вводимого фактора свёртывания VIII выражают в международных единицах (МЕ), которые связаны с действующим стандартом ВОЗ для препаратов фактора VIII. Активность фактора свёртывания VIII в плазме выражают либо в процентах (относительно нормального уровня в человеческой плазме), либо в международных единицах (относительно Международного стандарта для фактора VIII в плазме).

Одна МЕ активности фактора свёртывания VIII эквивалентна количеству фактора VIII в 1 мл нормальной человеческой плазмы.

Спонтанные кровотечения и хирургические вмешательства

Расчёт необходимой дозы фактора свёртывания VIII основан на эмпирическом результате, согласно которому 1 МЕ фактора VIII на 1 кг массы тела повышает активность фактора VIII в плазме на 2 МЕ/дл. Необходимую дозу определяют, используя следующую формулу:

Необходимое число единиц (МЕ) = масса тела (кг) х желаемое повышение уровня фактора VIII (%) (МЕ/дл) х 0,5 (МЕ/кг на МЕ/дл).

Вводимая доза и частота введения всегда должны быть ориентированы на клиническую эффективность в каждом конкретном случае.

В случае развития кровотечений активность фактора свёртывания VIII не должна

опускаться ниже указанного уровня активности в плазме (в % от нормы или МЕ/дл) в соответствующий период. Таблицу 6 можно использовать в качестве руководства по дозированию в случае кровотечений и хирургических вмешательств:

Таблица 6 Руководство по дозированию при кровотечениях и хирургических вмешательствах

Степень тяжести кровотечения/ Тип хирургического вмешательства	**Необходимый уровень FVIII (%) (МЕ/дл)**	**Частота введения препарата (часы)/ Продолжительность терапии (дни)**
Кровотечение		
Ранняя стадия гемартроза, кровоизлияние в мышцу или кровотечение в полости рта	20–40	Повторять каждые 12-24 часа не менее 1 дня до купирования эпизода кровотечения, определяемого как устранение боли, или до заживления
Более выраженный гемартроз, кровоизлияние в мышцу или гематома	30–60	Повторять инъекции каждые 12–24 часа на протяжении 3–4 дней или более до устранения боли и ограничения функции
Угрожающие жизни кровотечения	60–100	Повторять инъекции каждые 8-24 часа до купирования кровотечения
Хирургическое вмешательство		
Малое хирургическое вмешательство, включая удаление зуба	30–60	Каждые 24 часа, не менее 1 дня, до заживления
Обширное хирургическое	80–100	Повторять инъекции каждые

вмешательство	(до и после операции)	8–24 часа до удовлетворительного заживления раны, затем продолжать лечение ещё не менее 7 дней, обеспечивая поддержание активности фактора VIII от 30% до 60% (МЕ/дл)

Профилактическое лечение

Для долгосрочной профилактики кровотечений у пациентов с тяжёлой гемофилией А. Рекомендуемые дозы составляют 20-40 МЕ фактора VIII на 1 кг массы тела через день или 20-50 МЕ фактора VIII на 1 кг массы тела 3 раза в неделю. У взрослых и подростков (>12 лет) может применяться менее частый режим (40-60 МЕ на 1 кг массы тела каждый третий день или 2 раза в неделю). В некоторых случаях, особенно при лечении пациентов младшей возрастной группы, могут потребоваться более короткие интервалы между введениями препарата или более высокие дозы.

Хирургические вмешательства

Опыт применения препарата у детей при обширных хирургических вмешательствах ограничен.

Пожилые пациенты

Опыт применения препарата у пациентов старше 65 лет отсутствует.

Дети и подростки

Пациентам младше 12 лет для долгосрочной профилактики кровотечений рекомендуется вводить препарат в дозах от 25 до 50 МЕ фактора VIII на 1 кг массы тела через день или от 25 до 60 МЕ фактора VIII на 1 кг массы тела 3 раза в неделю. Для пациентов старше 12 лет рекомендации по дозированию такие же, как и для взрослых.

Способ введения

Вводится внутривенно.

Рекомендуемая скорость введения препарата НовоЭйт® составляет от 1 до 2 мл/мин. Скорость следует подбирать на основании уровня комфорта для пациента.

Приготовленный раствор сохраняет химическую и физическую стабильность в течение 24 ч при температуре от 2°С до 8°С, и в течение 4 часов при комнатной температуре не выше 30°С или при температуре не выше 40°С. С микробиологической точки зрения препарат следует использовать сразу же после разведения.

Запишите дату начала этого периода и температуру хранения лекарственного препарата на картонной пачке.

Неиспользованный приготовленный препарат, который хранился при комнатной температуре (≤ 30°C) или при температуре не выше 40°C более 4 ч, должен быть уничтожен.

Инструкции по приготовлению раствора для инъекций представлены в Руководстве по применению.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Гиперчувствительность или аллергические реакции (которые могут включать ангионевротический отек, жжение и острую боль в месте инфузии, озноб, гиперемию, генерализованную крапивницу, головную боль, аллергическую сыпь, снижение артериального давления, заторможенность, тошноту, беспокойство, тахикардию, ощущение стеснения в грудной клетке, звон в ушах, рвоту, свистящее дыхание) наблюдаются редко и могут в некоторых случаях прогрессировать до тяжелой анафилаксии (включая шок).

Очень редко наблюдали формирование антител к белку хомяка с соответствующими реакциями гиперчувствительности.

Образование нейтрализующих антител (ингибиторов) может происходить у пациентов с гемофилией А, получавших лечение фактором VIII, в том числе, препаратом НовоЭйт®. При образовании таких ингибиторов состояние будет проявляться в виде недостаточного клинического ответа. В таких случаях рекомендуется связаться со специализированным центром по лечению гемофилии.

Перечень нежелательных реакций

Таблица, приведённая ниже, составлена в соответствии с классификацией по системам органов (КСО) MedDRA (КСО и уровень термина предпочтительного употребления).

Частоту встречаемости оценивали в соответствии со следующими обозначениями: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000); неизвестно (нельзя установить на основании доступных данных).

В пределах каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьёзности.

Таблица 6 Частота встречаемости нежелательных реакций в клинических исследованиях

Класс системы	**Частота**	**Частота**	**Нежелательная**

органов	**встречаемости[a] у РПЛ**	**встречаемости[a] у РНЛ**	**реакция**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто[b]	Очень часто[b]	Образование ингибиторов к фактору свёртывания VIII
Нарушения психики	Нечасто		Бессонница
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто		Головная боль, головокружение, ощущение жжения
Нарушения со стороны сердца	Нечасто		Синусовая тахикардия, острый инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто		Артериальная гипертензия, лимфатический отек, гиперемия
		Часто	Гиперемия лица, поверхностный тромбофлебит
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Часто	Рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Часто	Кожная сыпь, эритематозная сыпь
	Нечасто		Кожная сыпь, лихеноидный кератоз, ощущение жжения на коже
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто		Скелетно-мышечная ригидность, артропатия, боль в конечностях, костно-мышечная боль
		Часто	Гемартроз, кровотечения в мышцах
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Часто	Кашель
Общие нарушения и реакции в месте	Часто		Реакции в месте введения[c]

введения		Часто	Лихорадка, эритема в месте введения катетера
	Нечасто		Утомляемость, ощущение жара, периферический отёк, лихорадка
Лабораторные и инструментальные данные	Часто		Повышение активности «печёночных» ферментов[d]
		Часто	Положительный результат анализа на антитела к фактору VIII
	Нечасто		Повышение частоты сердечных сокращений
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Часто		Введение неправильной дозы препарата
		Часто	Инфузионная реакция
	Нечасто		Закрытая травма
Проблемы, с продуктом		Часто	Тромбоз в устройстве[e]

[a] Рассчитано на основании общего числа отдельных пациентов во всех клинических исследованиях (301), из которых 242 ранее получали лечение и 60 ранее не получали лечения.

[b] Частота определена на основании данных исследований всех препаратов FVIII, которые включали пациентов с тяжелой гемофилией А.

[c] Реакции в месте введения включают эритему в месте введения, экстравазацию в месте введения и зуд в месте введения.

[d] Повышение активности ферментов печени включает повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы и билирубина.

[e] Тромбоз в устройстве представляет собой закупорку порт-системы

Описание отдельных нежелательных реакций

Во всех клинических исследованиях препарата НовоЭйт® у пациентов, ранее получавших лечение, у 23 из 242 пациентов, получавших препарат НовоЭйт®, было зарегистрировано 35 нежелательных реакций. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями были реакции в месте введения, введение неправильной дозы и повышение активности

«печёночных» ферментов. Из 35 нежелательных реакций 2 были зарегистрированы у 1 из 31 пациента младше 6 лет, ни одной реакции не было зарегистрировано у детей в возрасте от 6 до 12 лет включительно, 1 явление произошло у 1 из 24 пациентов (от 12 до 18 лет) и 32 были зарегистрированы у 21 из 155 взрослых (≥18 лет).

Дети и подростки

В клинических исследованиях с участием 63 ранее получавших лечение детей в возрасте от 0 до 12 лет и 24 подростков в возрасте 12-18 лет с тяжелой гемофилией А отсутствовали различия в профиле безопасности препарата НовоЭйт® между детьми и подростками и взрослыми.

В исследовании у ранее не получавших лечение пациентов в возрасте от 0 до 6 лет, у 33 из 60 пациентов, получавших препарат НовоЭйт®, было зарегистрировано 46 нежелательных реакций. Наиболее часто регистрируемой нежелательной реакцией являлось образование ингибиторов фактора VIII (См. раздел «Особые указания»). Генетические мутации высокой степени риска были выявлены у 92,3 % лиц в общей популяции пациентов с ингибиторами и у 93,8 % пациентов с подтвержденными высокими титрами ингибиторов. Другие факторы, связанные с образованием ингибиторов, отсутствовали.

Передозировка

Не было описано симптомов передозировки рекомбинантным фактором VIII свертывания крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не было зарегистрировано взаимодействий препаратов фактора свертывания VIII человека (рДНК) с другими лекарственными препаратами.

Несовместимость

Ввиду отсутствия исследований совместимости данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

При применении препарата НовоЭйт® возможны реакции гиперчувствительности аллергического типа. Препарат содержит следовые количества белков хомячка, которые у некоторых пациентов могут вызвать аллергические реакции. В случае появления симптомов гиперчувствительности пациентам следует рекомендовать немедленно прекратить применение препарата НовоЭйт® и связаться со своим лечащим врачом. Пациентов необходимо проинформировать о ранних симптомах реакций гиперчувствительности, к которым относятся аллергическая сыпь, генерализованная

крапивница, чувство стеснения в грудной клетке, свистящее дыхание, снижение артериального давления и анафилаксия.

В случае развития анафилактического шока необходимо провести стандартную противошоковую терапию.

Образование ингибиторов

Образование нейтрализующих антител (ингибиторов) к фактору свёртывания VIII является известным осложнением заместительной терапии у пациентов с гемофилией А. Ингибиторы обычно представляют собой иммуноглобулины класса G (IgG), действие которых направлено против прокоагулянтной активности фактора VIII и количественно выражается в единицах Бетезда (БЕ) на 1 мл плазмы на основании результатов модифицированного количественного анализа. Риск образования ингибиторов коррелирует с тяжестью заболевания, а также с количеством дней введения фактора VIII, наиболее высок риск на протяжении первых 50 дней воздействия, но сохраняется в течение всей жизни, хотя возникает нечасто.

Клиническая значимость образования ингибиторов будет зависеть от их титра, низкий титр ингибиторов связан с меньшим риском недостаточного клинического ответа, чем высокие титры ингибиторов.

В общем, у всех пациентов, получающих препараты фактора свёртывания крови VIII, следует проводить тщательный мониторинг наличия ингибиторов при помощи клинического наблюдения и лабораторных анализов. Если активность фактора свёртывания VIII не достигает ожидаемого уровня, или не удается достичь контроля кровотечения при введении адекватной дозы препарата, следует провести анализ на наличие ингибиторов фактора VIII. У пациентов с высоким титром ингибиторов терапия фактором VIII может быть неэффективной, и для них следует рассмотреть другие варианты терапии. Ведение таких пациентов следует осуществлять под руководством врачей, имеющих опыт в лечении гемофилии с ингибиторами фактора свёртывания VIII.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы

У пациентов с наличием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний заместительная терапия FVIII может увеличивать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Осложнения, связанные с установкой катетера

В случае необходимости применения устройства центрального венозного доступа (УЦВД), следует учитывать риск осложнений, связанных с применением УЦВД, включая местные инфекции, бактериемию и тромбоз в месте введения катетера.

Настоятельно рекомендуется, чтобы каждый раз при введении препарата НовоЭйт® пациенту, регистрировали наименование и номер серии препарата для установления связи между пациентом и серией лекарственного препарата.

Применение у детей

Перечисленные особые указания относятся как к взрослым пациентам, так и к детям.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит 30,5 мг натрия на флакон с восстановленным препаратом, что эквивалентно 1,5 % от рекомендованного ВОЗ максимального суточного потребления 2 г натрия для взрослого человека.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат НовоЭйт® не оказывает влияния на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения по 250; 500 или 1000 МЕ во флаконе из стекла I гидролитического класса, укупоренном пробкой из хлорбутиловой резины и алюминиевым колпачком с полипропиленовой крышкой “Snap off”. 4 мл растворителя (раствор натрия хлорида 0,9 %) в предварительно заполненном шприце из стекла I гидролитического класса с полипропиленовым ограничителем, поршнем из бромбутиловой резины и колпачком с бромбутиловой пробкой. Каждая упаковка препарата НовоЭйт® содержит: 1 флакон с лиофилизатом, 1 шприц с растворителем, 1 стерильный адаптер для флакона и 1 шток поршня вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить в холодильнике при температуре от 2°С до 8°С. Не замораживать.

Допускается хранение при температуре не выше 30 °С не более 9 месяцев или при температуре не выше 40°С не более 3 месяцев.

Не допускается последующее хранение при температуре от 2°С до 8°С после хранения при температуре не выше 30 °С или не выше 40 °С.

Хранить в картонной пачке для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Лиофилизат – 30 месяцев.

Растворитель – 5 лет.

Лиофилизат в комплекте с растворителем – 30 месяцев.

Не применять препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель и владелец регистрационного удостоверения

Ново Нордиск А/С

Ново Алле

DK-2880 Багсваерд, Дания

www.novonordisk.com

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Ново Нордиск»

121614, Москва,

ул. Крылатская, д. 15, офис 41

Тел.: (495) 956-11-32, факс: (495) 956-50-13

www.novonordisk.ru

НовоЭйт® является торговой маркой, принадлежащей Novo Nordisk Health Care AG, Швейцария.

© 20XX

Ново Нордиск А/С

Старший специалист по регистрации
медицинской продукции ООО «Ново Нордиск» А.Г. Гуржиева

Руководство по применению препарата НовоЭйт®

ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ЭТУ ИНСТРУКЦИЮ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА НОВОЭЙТ®

Препарат НовоЭйт® предназначен для внутривенного введения после растворения лиофилизата в растворителе, находящимся в шприце. Растворитель представляет собой раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) для инъекций. Приготовленный раствор предназначен для внутривенного введения. Содержимое этой упаковки предназначено для растворения и введения препарата НовоЭйт®.

Вам также понадобится система для введения с иглой-бабочкой, стерильные спиртовые тампоны, марлевые салфетки и пластырь, которые не входят в упаковку препарата НовоЭйт®.

Перед первым применением препарата врач или медсестра должны обучить Вас, как правильно готовить и вводить раствор.

Всегда мойте руки перед введением препарата и следите, чтобы пространство вокруг Вас было чистым.

Когда Вы растворяете и вводите препарат внутривенно, очень важно **соблюдать правила асептики.** В противном случае микробы могут попасть в кровь и вызвать заражение.

Не вскрывайте упаковку до тех пор, пока Вы не готовы её использовать.

Не используйте содержимое упаковки, если Вы его уронили или оно повреждено. В этом случае используйте новую упаковку.

Не используйте содержимое упаковки после истечения срока годности. Используйте новую упаковку. Срок годности указан после слов «Годен до» на картонной пачке, этикетке флакона, упаковке адаптера и этикетке шприца.

Не используйте содержимое упаковки, если Вы подозреваете, что была нарушена стерильность. Используйте новую упаковку.

Ничего не выбрасывайте, пока не введёте приготовленный раствор.

Содержимое упаковки предназначено только для одноразового использования.

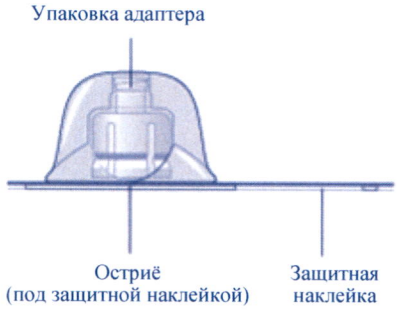
Упаковка содержит:

- 1 флакон с лиофилизатом
- 1 стерильный адаптер для флакона
- 1 предварительно заполненный шприц с растворителем
- 1 шток поршня (находится под шприцем).

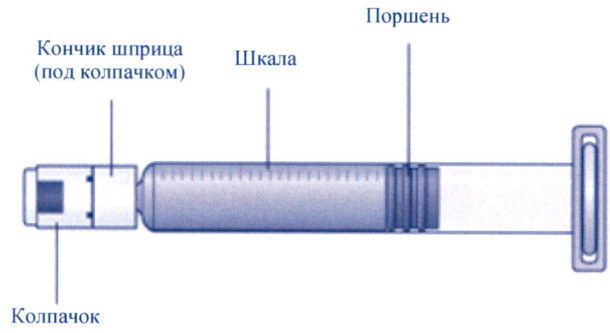
Флакон с лиофилизатом НовоЭйт®



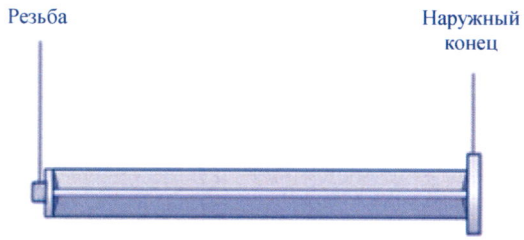
Адаптер для флакона



Шприц с растворителем



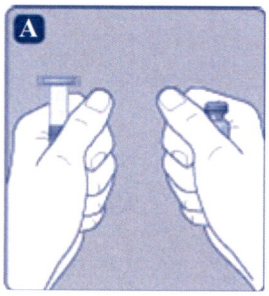
Шток поршня



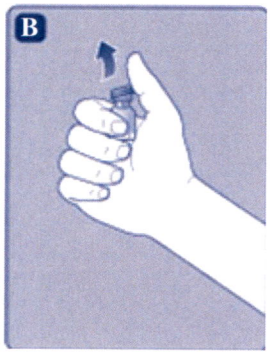
1. Подготовка флакона и шприца

- **Достаньте необходимое количество упаковок НовоЭйт®.**

- **Проверьте срок годности на упаковке.**
- **Проверьте название, дозировку и цветовой код на картонной пачке,** чтобы убедиться, что она содержит нужный Вам препарат.
- **Вымойте руки** и вытрите их чистым полотенцем или высушите на воздухе.
- Выньте флакон, адаптер и шприц из картонной пачки. **Оставьте шток поршня в пачке.**
- **Нагрейте флакон с лиофилизатом и шприц до комнатной температуры.** Для этого подержите их в руках, пока они не станут такими же тёплыми, как руки (Рис. A).
- **Не используйте никакой другой способ для нагревания** флакона и шприца.



- **Снимите пластиковый колпачок** с флакона (Рис. B)**. Если колпачок надет неплотно, или его нет, не используйте этот флакон.**
- **Обработайте резиновую пробку стерильным спиртовым тампоном** и дайте ей высохнуть несколько секунд перед использованием.
- **Не касайтесь пальцами резиновой пробки, чтобы микробы с Ваших рук не попали на неё.**

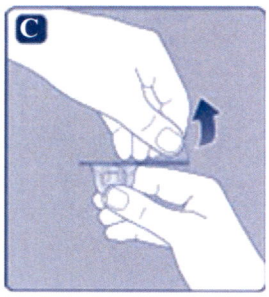


2. Присоединение адаптера

- **Снимите защитную наклейку** с упаковки адаптера (Рис. C).

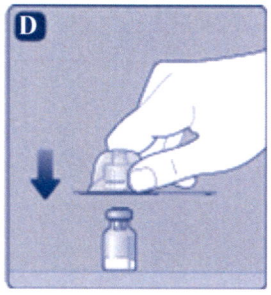
Если защитная наклейка повреждена, или приклеена неплотно, не используйте этот адаптер.

Не вынимайте адаптер из упаковки. Если Вы дотронетесь до острия адаптера руками, микробы с Ваших рук попадут на адаптер.



- **Поставьте флакон на твёрдую горизонтальную поверхность.**
- **Переверните упаковку с адаптером** и наденьте адаптер на флакон (Рис. D).

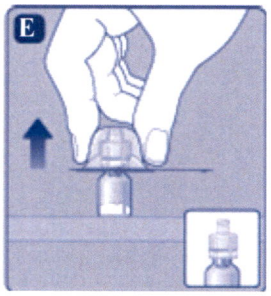
Не снимайте адаптер с флакона после того, как Вы его надели.



- Слегка **сожмите упаковку адаптера** большим и указательным пальцем, как показано на рисунке **E.**

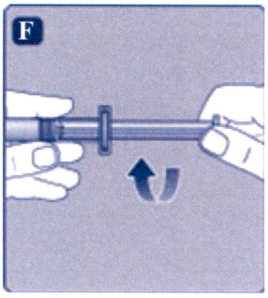
Удалите упаковку с адаптера.

Следите, чтобы вместе с упаковкой не снять с флакона адаптер.



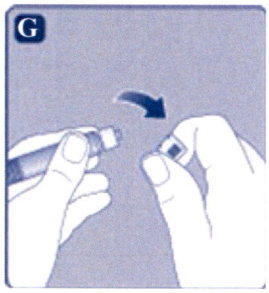
3. Присоединение штока поршня и шприца

- Выньте шток поршня из картонной пачки, держа его за наружный конец. **Не касайтесь резьбы или самого штока**, так как в этом случае на него могут попасть микробы с Ваших рук.
- **Сразу же** присоедините шток поршня к шприцу. Для этого вкручивайте его в поршень шприца по часовой стрелке, пока не почувствуете сопротивление (Рис. F).

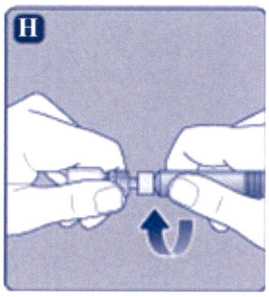


- **Снимите колпачок со шприца**, сгибая его вниз до тех пор, пока он не отломится по линии перфорации (Рис. G).
- **Не касайтесь кончика шприца руками,** так как в этом случае на него могут попасть микробы с Ваших рук.

Если колпачок надет неплотно или его нет, не используйте этот шприц

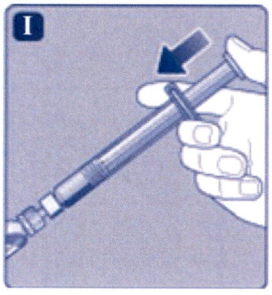


- **Привинтите шприц к адаптеру** на флаконе с лиофилизатом, пока не почувствуете сопротивление (Рис. H).



4. Приготовление раствора

- **Слегка наклоните шприц,** флакон с лиофилизатом при этом должен быть обращён вниз.
- **Нажмите на поршень** и введите весь растворитель во флакон (Рис. I).

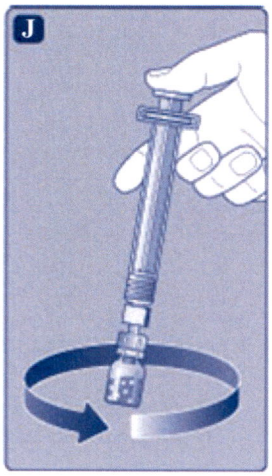


- **Удерживая шток поршня в нижнем положении, аккуратно вращайте** флакон до полного растворения лиофилизата (Рис. J).

Не трясите флакон, это может вызвать образование пены.

- **Проверьте внешний вид полученного раствора.** Он должен быть прозрачный или слегка опалесцирующий (слегка мутноватый).

Если Вы заметили нерастворившиеся частицы или изменение окраски, не используйте этот раствор, приготовьте новый раствор из другой упаковки.



Рекомендуется использовать препарат НовоЭйт® сразу после приготовления раствора, так как в случае хранения готового раствора его стерильность не сохраняется, что может привести к инфицированию.

Если Вы не можете использовать препарат НовоЭйт® сразу после приготовления раствора, он должен быть введён в течение 4 часов в случае хранения при температуре ниже 40ºС или в течение 24 часов в случае хранения в холодильнике при температуре от 2ºС до 8ºС. Храните приготовленный раствор во флаконе.

Не замораживайте приготовленный раствор и не храните его в шприцах.

Не храните раствор, не посоветовавшись с врачом.

Защищайте приготовленный раствор от прямого света.

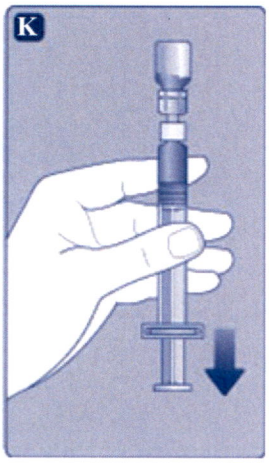
ⓘ

Если необходима более высокая доза препарата, повторите этапы **A-J**, используя дополнительные флаконы, адаптеры и предварительно заполненные шприцы.

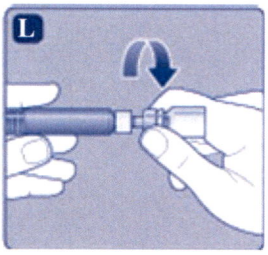
- **Удерживайте шток поршня в нажатом состоянии.**
- **Переверните шприц** с флаконом вверх дном.
- **Отпустите шток поршня и позвольте ему двигаться назад самопроизвольно,** чтобы приготовленный раствор заполнил шприц (Рис. К).
- **Слегка потяните шток поршня вниз,** чтобы весь раствор перешёл в шприц.
- **Если Вам нужна только часть приготовленного раствора, используйте шкалу на шприце, чтобы отобрать нужное количество раствора в соответствии с указаниями врача.**

Если в шприце оказалось слишком много воздуха, введите воздух обратно во флакон.

- Удерживая флакон вверх дном, **аккуратно постучите по шприцу пальцем**, чтобы пузырьки воздуха поднялись вверх.
- Медленно **нажимайте на шток поршня**, пока не выйдут все пузырьки воздуха.



- **Отвинтите адаптер** вместе с флаконом от шприца (Рис. L).
- **Не трогайте кончик шприца,** чтобы микробы с Ваших рук не попали на него.



5. Введение приготовленного раствора

Препарат НовоЭйт® готов к внутривенному введению.

- Введите препарат в соответствии с указаниями врача или медсестры.
- Вводите медленно в течение 2 – 5 минут.
- Не смешивайте НовоЭйт® ни с какими растворами для инфузий или другими препаратами.

Введение препарата НовоЭйт® через безыгольные разъемы для внутривенных катетеров

Внимание: предварительно заполненный шприц изготовлен из стекла и совместим со стандартными Луер-Лок коннекторами. Некоторые безыгольные коннекторы с внутренней иглой несовместимы с этим шприцем. Эта несовместимость может препятствовать введению препарата и/или привести к повреждению безыгольного коннектора.

Введение препарата через устройства центрального венозного доступа (УЦВД), такие как центральный венозный катетер или подкожный порт:

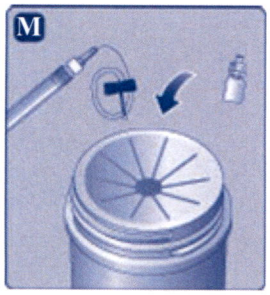
- Используйте асептическую технику введения. Следуйте инструкциям врача или медсестры по правильному пользованию УЦВД или коннектором.
- Для введения в УЦВД может потребоваться стерильный 10 мл пластиковый шприц для извлечения приготовленного раствора. Это следует сделать сразу после этапа **J.**

- Если перед введением препарата НовоЭйт® или после него необходимо промыть УЦВД, используйте для этого раствор хлорида натрия 9 мг/мл для инъекций.

Утилизация

- **После инъекции утилизируйте** весь неиспользованный раствор препарата НовоЭйт®, шприц с системой для внутривенного введения, флакон с адаптером и всё, что Вы использовали для приготовления и введения раствора, соблюдая технику безопасности в соответствии с полученными инструкциями (Рис. М).

Не утилизируйте эти материалы вместе с обычными бытовыми отходами.



Не разбирайте систему после использования.

Всё, что было использовано для приготовления раствора и введения препарата, нельзя использовать повторно.

Старший специалист по регистрации
медицинской продукции ООО «Ново Нордиск» А.Г. Гуржиева