МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НовоЭйт®

лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

250 МЕ, 500 МЕ, 1000 МЕ

Ново Нордиск А/С, Дания

Регистрационный номер: ЛП-003668 от 06.06.2016

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003668-220422
СОГЛАСОВАНО

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 22 04 22 20___ г.

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 В-доменом (В-домен состоит из 21 аминокислоты В-домена дикого типа) без каких-либо других модификаций аминокислотной последовательности.	**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 В-доменом (В-домен состоит из 21 аминокислоты В-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	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 участок сульфатирования тирозина 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

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. <u>Клиническая эффективность и безопасность</u> Было проведено четыре многоцентровых, открытых неконтролируемых исследования по оценке безопасности и эффективности препарата НовоЭйт® для профилактики и лечения кровотечений и	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. <u>Клиническая эффективность и безопасность</u> Было проведено четыре многоцентровых, открытых неконтролируемых исследования по оценке безопасности и эффективности препарата НовоЭйт® для

во время хирургического вмешательства у пациентов с тяжелой гемофилией А (активность фактора VIII ≤ 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**	профилактики и лечения кровотечений и во время хирургического вмешательства у пациентов с тяжелой гемофилией А (активность фактора VIII ≤ 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

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.

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	Предрегистрационные клинические данные были подтверждены неинтервенционным пострегистрационным исследованием безопасности, проведенным с целью представления дополнительных данных в отношении иммуногенности, эффективности и безопасности препарата НовоЭйт® в повседневной клинической практике. Всего 68 пациентов, ранее получавших терапию (> 150 дней экспозиции), из которых 14 пациентов были младше 12 лет и 54 пациента были в возрасте от 12 лет и старше, получали либо терапию препаратом по требованию (N = 5), либо терапию препаратом в качестве профилактики кровотечений (N = 63), в общей сложности 87,8 пациенто-лет и 8967 дней экспозиции. <u>Хирургические вмешательства</u> 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

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)

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

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; V_{ss} = равновесный объем распределения; C_{max} = максимальная концентрация фактора VIII.

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-

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] - 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

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)

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)

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.

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)

	<table><tr><td>$t_{1/2}$ (ч)</td><td>11,7 (2,4)</td><td>11,5 (3,6)</td><td>9,7 (3,4)</td><td>10,4 (3,2)</td><td>10,5 (2,5)</td></tr><tr><td>V_{ss} (мл/кг)</td><td>49,1 (10,4)</td><td>31,2 (4,5)</td><td>31,6 (5,8)</td><td>28,9 (5,1)</td><td>25,7 (4,0)</td></tr><tr><td>C_{max} (МЕ/дл)</td><td>138 (29)</td><td>185 (24)</td><td>194 (31)</td><td>200 (33)</td><td>227 (32)</td></tr><tr><td>Среднее время удерживания (ч)</td><td>15,5 (3,2)</td><td>15,2 (4,9)</td><td>12,6 (4,8)</td><td>13,5 (4,6)</td><td>13,9 (3,7)</td></tr></table> [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.
Побочное действие <u>Резюме профиля безопасности</u> 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	**Побочное действие** <u>Резюме профиля безопасности</u> 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**	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 7 Частота встречаемости нежелательных реакций в клинических исследованиях**

Класс системы органов	**Частота встречаемости[a] у РПЛ**	**Частота встречаемости[a] у РНЛ**	**Нежелательная 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		Часто	Кожная сыпь,

Класс системы органов	**Частота встречаемости[a] у РПЛ**	**Частота встречаемости[a] у РНЛ**	**Нежелательная 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		Часто	Кожная сыпь,

и подкожных тканей			эритематозная сыпь	и подкожных тканей			эритематозная сыпь
	Нечасто		Кожная сыпь, лихеноидный кератоз, ощущение жжения на коже		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	Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто		Скелетно-мышечная ригидность, артропатия, боль в конечностях, костно-мышечная боль
		Часто	Гемартроз, кровотечения в мышцах			Часто	Гемартроз, кровотечения в мышцах
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Часто	Кашель	Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Часто	Кашель
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто		Реакции в месте введения[c]	Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто		Реакции в месте введения[c]
		Часто	Лихорадка, эритема в месте введения катетера			Часто	Лихорадка, эритема в месте введения катетера
	Нечасто		Утомляемость, ощущение жара, периферич		Нечасто		Утомляемость, ощущение жара, периферич

			еский 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.

			еский 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	[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

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.	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.
Производитель и владелец регистрационного удостоверения Ново Нордиск А/С Ново Алле DK-2880 Багсваерд, Дания www.novonordisk.com	**Владелец регистрационного удостоверения** Ново Нордиск А/С Ново Алле DK-2880 Багсваерд, Дания www.novonordisk.com **Производитель, осуществляющий одну или несколько стадий:**

	Ново Нордиск А/С, Хагедорнсвей 1, DK-2820 Гентофте, Дания Ново Нордиск А/С, Халлас Алле, DK-4400 Калундборг, Дания Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ и Ко. КГ, Германия Ново Нордиск А/С, Ново Алле, DK-2880 Багсваерд, Дания

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