ЛП-№(006252)-(РГ-RU) от 17.07.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2025 № 15851
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нувик, 250 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
Нувик, 500 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
Нувик, 1000 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
Нувик, 2000 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Симоктоког альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий (рДНК)) представляет собой высокоочищенный протеин, состоящий из 1440 аминокислот. Последовательность аминокислот сравнима с таковой фактора свертывания крови VIII из плазмы человека, состоящего из двух цепей с молекулярной массой 90 кДа и 80 кДа и не содержащего B-домен. Препарат получают при помощи технологии рекомбинантной ДНК из клеточных линий эмбриональной почки человека (HEK 293F клетки). Никакие вещества человеческого или животного происхождения в процессе производства и в готовый препарат не добавляются.
Посттрансляционные модификации препарата Нувик аналогичны таковым в эндогенном факторе VIII у здоровых людей, и в отличие от препаратов из клеточных линий хомячка препарат рекомбинантного фактора VIII из клеточных линий человека не имеет карбогидратных эпитопов, обладающих антигенными свойствами.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: симоктоког альфа

Нувик, 250 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
Каждый флакон содержит 250 МЕ симоктокога альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный).
После восстановления раствор содержит примерно 100 МЕ/мл симоктокога альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный).
Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Нувик, 500 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
Каждый флакон содержит 500 МЕ симоктокога альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2025 № 15851
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

После восстановления раствор содержит примерно 200 МЕ/мл симоктокога альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный).
Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4)

Нувик, 1000 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
Каждый флакон содержит 1000 МЕ симоктокога альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный).
После восстановления раствор содержит примерно 400 МЕ/мл симоктокога альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный).
Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Нувик, 2000 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
Каждый флакон содержит 2000 МЕ симоктокога альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный).
После восстановления раствор содержит примерно 800 МЕ/мл симоктокога альфа (фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный).
Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Лиофилизат
Масса белого цвета, возможно наличие небольшого количества порошка белого цвета.

Растворитель
Прозрачная бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Нувик показан к применению у детей от 0 месяцев, подростков и взрослых.
Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденный дефицит фактора свертывания крови VIII).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должно проводится под контролем врача, имеющего опыт лечения пациентов с гемофилией.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2025 № 15851
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Мониторинг лечения

Во время курса лечения рекомендуется определять уровень фактора свертывания крови VIII (фактор VIII) с целью коррекции дозы, которую нужно вводить, и частоты повторных введений. Ответ на лечение может быть разным у отдельных пациентов, что свидетельствует о различиях в периоде полувыведения и восстановления. Доза, рассчитанная с учетом массы тела, может потребовать коррекции у пациентов с недостаточной или избыточной массой тела. В случае обширных хирургических вмешательств в особенности необходим тщательный мониторинг заместительной терапии путем контроля свертываемости крови (активность фактора VIII в плазме).
При использовании одноэтапного *in-vitro* анализа для определения активности фактора VIII в образцах крови пациентов клоттинговым методом на основе активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) полученные результаты активности фактора VIII в значительной степени зависят как от типа АЧТВ-реагента, так и от стандарта, используемого в проведении анализа. Также возможно значительное расхождение между результатами, полученными с использованием одноэтапного анализа клоттинговым методом на основе АЧТВ и полученными с использованием анализа хромогенным методом в соответствии с Евр.Ф. Это важно учитывать, особенно при смене лаборатории и/или реагентов, используемых в анализе.

Режим дозирования

Доза и длительность проведения заместительной терапии зависят от степени дефицита фактора VIII, локализации и тяжести кровотечения, а также от состояния пациента.
Количество единиц фактора VIII в препарате выражается в Международных Единицах (МЕ), установленных действующим стандартом ВОЗ (Всемирная Организация Здравоохранения) для препаратов фактора VIII. Активность фактора VIII в плазме выражается в процентах (относительно содержания фактора VIII в нормальной человеческой плазме) или в МЕ (относительно Международного Стандарта фактора VIII).
1 МЕ активности фактора VIII эквивалентна содержанию фактора VIII в 1 мл нормальной человеческой плазмы.

Режим терапии «по требованию»
Расчет требуемой дозы фактора VIII основан на эмпирически полученных результатах, согласно которым 1 МЕ фактора VIII/кг массы тела повышает уровень активности фактора VIII в плазме примерно на 2 % от нормальной активности (или 2 МЕ/дл).

Расчет требуемой дозы проводят по формуле:

- Требуемая доза = масса тела (кг) × желаемое повышение уровня фактора VIII (%) (МЕ/дл) × 0,5 (МЕ/кг на МЕ/дл)
- Ожидаемое повышение уровня фактора VIII (% от нормы):

$$\frac{2 \times \text{количество введенного фактора VIII (МЕ)}}{\text{масса тела (кг)}}$$

Дозы и частота применения всегда должны быть ориентированы на достижение клинического эффекта в каждом индивидуальном случае.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2025 № 15851
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

В случае последующих кровотечений уровень активности фактора VIII не должен уменьшаться ниже заданного уровня активности в плазме (% от нормального содержания или МЕ/дл) в соответствующий период времени.
Таблица 1 может быть использована в качестве ориентира для выбора доз при различных кровотечениях и хирургических вмешательствах.

Таблица 1. Рекомендуемые дозы препарата Нувик при различных видах кровотечений и хирургических вмешательствах

Тяжесть кровотечения / Тип хирургического вмешательства	**Требуемый уровень фактора VIII (%) (МЕ/дл)**	**Частота введения (часы) / Длительность лечения (дни)**
Кровотечение		
Ранние гемартрозы, внутримышечные кровотечения, кровотечения ротовой полости	20–40	Каждые 12–24 ч не менее 1 суток, пока эпизод кровотечения (определяется по наличию боли) не разрешится или до заживления источника кровотечения.
Более обширные гемартрозы, внутримышечные кровотечения, гематомы	30–60	Каждые 12–24 ч в течение не менее 3–4 дней до исчезновения боли и острых функциональных нарушений.
Угрожающие жизни кровотечения	60–100	Каждые 8–24 ч до полного исчезновения угрозы кровотечения.
Хирургические вмешательства		
Малые хирургические вмешательства, включая удаление зубов	30–60	Каждые 24 ч не менее 1 суток до достижения заживления.
Обширные хирургические вмешательства	80–100 (до- и пост-операционные периоды)	Каждые 8–24 ч до адекватного заживления раны, затем не менее 7 дней для поддержания активности фактора VIII на уровне 30–60 % (МЕ/дл).

Режим терапии «профилактика»
Для длительной профилактики кровотечений у пациентов с тяжелой формой гемофилии А средняя доза фактора VIII составляет 20–40 МЕ/кг массы тела с интервалами в 2–3 дня. Допускается изменение режима терапии в зависимости от ответа пациента. В некоторых случаях, особенно у более молодых пациентов, могут потребоваться более короткие интервалы времени между введениями или более высокие дозы.

Дети

Режим дозирования у детей и подростков не отличается от такового у взрослых, однако для детей и подростков могут потребоваться более короткие интервалы времени между

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2025 № 15851
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

введениями или более высокие дозы. Имеющиеся в настоящее время данные описаны в разделах 4.8, 5.1 и 5.2.

Способ применения

Нувик вводится внутривенно после растворения в прилагаемом растворителе (вода для инъекций).
Рекомендуется введение не более 4 мл в минуту.
Инструкции по восстановлению лекарственного препарата перед введением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к симоктокогу альфа или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

При каждом введении препарата Нувик пациенту настоятельно рекомендуется регистрировать название препарата и номер серии для того, чтобы можно было проследить связь состояния пациента с введением препарата конкретной серии.

Гиперчувствительность

Как и при применении любого белкового препарата для внутривенного введения, возможно развитие аллергических реакций гиперчувствительности. Нувик содержит следы человеческих белков клетки-хозяина, отличных от фактора VIII. При появлении симптомов реакции гиперчувствительности пациенту следует немедленно прекратить применение препарата и обратиться к врачу. Пациенты должны быть проинформированы о ранних признаках реакций гиперчувствительности, включая аллергическую сыпь, генерализованную крапивницу, чувство стеснения в груди, свистящее дыхание, артериальную гипотензию и анафилаксию.
В случае развития шока следует проводить стандартное лечение шока.

Ингибиторы

Образование нейтрализующих антител (ингибиторов) к фактору VIII является известным осложнением при лечении пациентов с гемофилией А. Обычно этими ингибиторами являются направленные против прокоагулянтной активности фактора VIII иммуноглобулины IgG, содержание которых определяется в единицах Бетезда (BU) на мл плазмы с использованием модифицированного метода. Риск появления ингибиторов коррелирует с количеством раз (дней) введения фактора VIII и наиболее высок в течение первых 20 дней введения. В редких случаях ингибиторы могут появиться после первых 100 дней введения.
Случаи рецидивирующего появления ингибиторов (с низким титром) наблюдались после перехода с лечения одним препаратом фактора VIII на лечение другим препаратом фактора VIII у пациентов, ранее получавших препарат (введение более 100 дней), у которых отмечалось появление ингибиторов в анамнезе. Поэтому рекомендуется проводить

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2025 № 15851
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

тщательное наблюдение за пациентами на предмет появления ингибиторов после перехода с одного препарата фактора VIII на другой.
Клиническое значение появления ингибиторов зависит от титра ингибиторов. При преходящем низком титре или постоянно низком титре ингибиторов, риск недостаточного клинического эффекта меньше, чем при высоком титре ингибиторов.
В целом, состояние пациентов, получающих лечение препаратами фактора VIII, следует тщательно мониторировать на предмет появления ингибиторов путем соответствующего клинического наблюдения и проведения лабораторных тестов (необходимо периодически определять уровень активности фактора VIII). Если ожидаемый уровень активности фактора VIII в плазме крови не достигнут, или если при применении адекватной дозы препарата не удается контролировать кровотечение, необходимо выполнить соответствующий анализ для выявления ингибиторов фактора VIII. У пациентов с высоким уровнем ингибиторов лечение фактором VIII может быть неэффективным, при этом необходимо рассмотреть вопрос о применении альтернативных методов лечения (например, индукция иммунной толерантности). Лечение таких пациентов должен проводить врач, имеющий опыт лечения гемофилии при наличии ингибиторов к фактору VIII.

Сердечно-сосудистые заболевания

У пациентов с существующими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний при заместительной терапии препаратами фактора свертывания крови VIII риск сердечно-сосудистых заболеваний может увеличиваться.

Тромбоэмболические явления

У пациентов с имеющимися факторами риска тромбоэмболических явлений: ожирение, пожилой возраст, гипертония, сахарный диабет, гиперлипидемия, история сосудистых заболеваний, история тромботических эпизодов, приобретенные или наследственные тромбофилические нарушения, длительные периоды иммобилизации, гиповолемия, почечная недостаточность, заболевания печени (цирроз печени, нарушение функции печени и др.), мерцательная аритмия, тяжелое мышечное кровоизлияние, размозжение или ортопедическая хирургия у пациентов с гемофилией, повышение вязкости крови, при применении препарата Нувик существует потенциальный риск развития эмболических и тромботических явлений. Не до конца изучен механизм повышения концентрации фактора свертывания крови VIII в плазме крови или центральном венозном катетере, вызывающий коагуляцию или влияющий на процессы в клетках, что приводит к тромбозу. Необходимо проводить контроль пациентов группы риска, принимающих препараты фактора свертывания крови VIII, на выявление первых признаков тромбоза.

Осложнения, связанные с применением катетера

При необходимости применения устройства для центрального венозного доступа следует учитывать риск осложнений, связанных с его применением, в том числе местные инфекции, бактериемию и тромбоз в месте введения катетера.

Вспомогательные вещества (натрий)

В одном флаконе препарата Нувик содержится менее 1 ммоль натрия (23 мг).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2025 № 15851
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Однако в зависимости от массы тела и показаний пациент может получать более одного флакона препарата. Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Дети

Перечисленные выше особые указания и меры предосторожности при применении препарата в одинаковой степени относятся как к взрослым, так и детям и подросткам.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводилось.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования репродуктивной токсичности на животных фактора VIII не проводились.
Поскольку гемофилия А редко встречается у женщин, опыт лечения фактором VIII во время беременности отсутствует. Поэтому фактор VIII следует применять при беременности только при наличии абсолютных показаний.

Лактация

Опыт лечения фактором VIII во время грудного вскармливания отсутствует. Поэтому фактор VIII следует применять в период грудного вскармливания только при наличии абсолютных показаний.

Фертильность

Данные отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Нувик не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Гиперчувствительность или аллергические реакции (которые могут включать ангионевротический отек, сыпь, жжение и зуд в месте введения препарата, озноб, покраснение лица, генерализованную крапивницу, головную боль, местную крапивницу, гипотензию, заторможенность, тошноту, беспокойство, тахикардию, чувство стеснения в груди, звон в ушах, рвоту, свистящее дыхание) при применении препаратов фактора VIII наблюдались редко, но в некоторых случаях прогрессировали с развитием тяжелой анафилаксии (включая шок).
В ходе клинических исследований применения препарата Нувик у получавших предшествующее лечение детей (от 2 до 11 лет, n = 58), подростков (от 12 до 17 лет, n = 3)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2025 № 15851
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

и взрослых пациентов (n = 186) с тяжелой формой гемофилии А в общей сложности было зарегистрировано 15 нежелательных реакций (НР) (11 у взрослых и 4 у детей) у 9 пациентов (5 взрослых и 4 ребенка).
В ходе клинических исследований применения препарата Нувик у ранее не получавших лечение пациентов (от 0 до 12 лет, n = 108) с тяжелой формой гемофилии А, нежелательные реакции были зарегистрированы у 46 пациентов: ингибирование фактора VIII (28 пациентов), повышение температуры (21 пациент), гиперчувствительность (10 пациентов), анемия (2 пациента) и геморрагическая анемия (1 пациент).

Табличное резюме нежелательных реакций

Частоту встречаемости классифицировали следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, но < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100); редко (≥ 1/10000, но < 1/1000); очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (частоту невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс по MedDRA	**Частота**	**Нежелательные реакции**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	очень часто	Ингибирование фактора VIII (РНП)**
	нечасто	Ингибирование фактора VIII (РЛП)** Анемия* Геморрагическая анемия*
Нарушения со стороны иммунной системы	часто	Гиперчувствительность*
Нарушения со стороны нервной системы	нечасто	Головокружение* Головная боль* Парестезия*
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	нечасто	Вертиго*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	нечасто	Одышка*
Желудочно-кишечные нарушения	нечасто	Сухость во рту*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	нечасто	Боль в спине*
Общие нарушения и реакции в месте введения	часто	Повышение температуры*
	нечасто	Боль в груди* Воспаление в месте введения препарата* Боль в месте введения препарата* Общая слабость*
Лабораторные и инструментальные данные	нечасто	Положительный результат определения ненейтрализирующих антител (у РЛП)*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2025 № 15851
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

* Расчет частоты производился на основании оценки нежелательных реакций у 355 пациентов в клинических исследованиях препарата Нувик, из которых 247 пациентов ранее получали лечение препаратом (РЛП) и 108 пациентов ранее не получали лечение препаратом (РНП).
** Частота в клинических исследованиях всех препаратов фактора свертывания крови VIII, включая пациентов с тяжелой гемофилией А, которые ранее получали лечение препаратами фактора свертывания VIII (РЛП), и пациентов, которые ранее не получали лечение препаратами фактора свертывания VIII (РНП).

Описание отдельных нежелательных реакций

Ненейтрализующие антитела
Ненейтрализующие антитела к фактору VIII определялись у одного взрослого пациента. Тест выполнялся в центральной лаборатории при восьми разведениях. Результат был положительным только при коэффициенте разбавления 1, при этом титр антител был очень низким. Ингибирующая активность по данным модифицированного метода Бетезда не определялась. Клиническая эффективность и восстановление активности препарата Нувик *in vivo* у данного пациента не изменялись.

Дети

Ожидается, что частота, тип и степень тяжести нежелательных реакций у детей и подростков и у взрослых будут одинаковы.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: https://roszdravnadzor.gov.ru/

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: (+374 10) 231682, 230896, 234732, 232091

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2025 № 15851
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Факс: (+374 10) 232118, 232942

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:

(+374 10) 200505, (+374 96) 220505

Электронная почта: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: http://www.pharm.am

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 299 55 14

Факс: +375 (17) 299 53 58

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: http://www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 78 99 11

Электронная почта: farm@dari.kz

Интернет-сайт: http://www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21 92 78

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Интернет-сайт: http://www.pharm.kg/

4.9. Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2025 № 15851
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гемостатические средства; витамин К и другие гемостатические средства; факторы свертывания крови, код АТХ: B02BD02.
Нувик является биологическим лекарственным препаратом.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты
Комплекс фактор VIII/фактор Виллебранда состоит из двух молекул (фактор VIII и фактор Виллебранда) с различными физиологическими функциями. При введении пациентам с гемофилией фактор VIII связывается с фактором Виллебранда в кровеносном русле. Активированный фактор VIII действует как кофактор для активированного фактора IX, ускоряя превращение фактора X в активированный фактор X. Активированный фактор X превращает протромбин в тромбин. Затем тромбин превращает фибриноген в фибрин, при этом может сформироваться сгусток. Гемофилия А – это связанное с полом наследственное нарушение свертывания крови, связанное со снижением уровня фактора VIII и приводящее к профузным кровотечениям в суставы, мышцы или внутренние органы, как спонтанным, так и в результате случайных травм или хирургических вмешательств. При проведении заместительной терапии достигается временная коррекция дефицита фактора VIII в плазме и коррекция риска возникновения кровотечений.
Иммуногенность препарата Нувик изучалась в клинических исследованиях, в которых приняли участие 247 пациентов с тяжелой гемофилией А, ранее получавших лечение (186 взрослых и 61 ребенок). Ни у одного из пациентов появление ингибиторов не наблюдалось.
Иммуногенность препарата Нувик также оценивалась в одном клиническом исследовании с участием 108 ранее не получавших лечение пациентов детского возраста. Из двадцати восьми (28) пациентов, у которых образовались ингибиторы, у семнадцати (17) пациентов был высокий титр ингибиторов.

Клиническая эффективность и безопасность

Взрослые и подростки (12–65 лет)

Профилактика
В клиническом исследовании на 32 взрослых пациентах с тяжелой гемофилией А среднее потребление препарата Нувик в целях профилактики составило 468,7 МЕ/кг в месяц.
В этом исследовании общая эффективность профилактики препарата Нувик для предотвращения эпизодов спонтанных кровотечений была оценена как хорошая или отличная у 100 % пациентов. Дальнейшие исследования показали эффективность от 90,9% до 100 %.

Лечение кровотечений
Средняя доза для лечения острых кровотечений была 33,0 МЕ/кг для пациентов, получавших Нувик в профилактических целях. Оценка эффективности была отличной (71,4 %) или хорошей (28,6 %) для 28 эпизодов кровотечения, которые оценивались в этом исследовании. В другом клиническом исследовании 22 взрослых пациента получали лечение при необходимости. Всего 986 случаев кровотечений потребовали лечения со средней дозой 30,9 МЕ/кг. В целом малые кровотечения требуют применения несколько

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2025 № 15851
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

меньших доз, а более тяжелые кровотечения требуют введения препарата в дозах, вплоть до трех раз превышающих средние дозы. Доля эпизодов кровотечения с успешным лечением (оценка «хорошо» или «отлично») составила 94,4 % (931/986 эпизодов кровотечения)

Индивидуализированная профилактика

Индивидуализированная профилактика, основанная на данных фармакокинетики, была оценена у 66 ранее лечившихся взрослых пациентов с тяжелой гемофилией А. По окончании стандартной профилактической фазы продолжительностью 1–3 месяца (введение препарата с регулярным интервалом один раз в 2 дня либо 3 раза в неделю) 44 пациента (67 %) были переведены на режим дозирования, основанный на данных анализа их фармакокинетики, а 40 пациентов завершили 6-месячный период профилактики в соответствии с назначенными дозами и схемами лечения. Из этих пациентов 34 (85 %) получали препарат два раза в неделю или реже, у 33 (82,5 %) не возникало никаких кровотечений, а у 36 (90,0 %) не возникало спонтанных кровотечений. Среднее значение (± стандартное отклонение (СО)) частоты встречаемости кровотечений за год составило 1,2 ± 3,9, а средняя (± СО) доза составила 52,2 ± 12,2 МЕ/кг на инъекцию и 99,7 ± 25,6 МЕ/кг в неделю.

Важно отметить, что сравнение годовой частоты кровотечений для различных концентраций фактора и в различных клинических исследованиях не представляется возможным.

Дети

Данные были получены от ранее получавших лечение 29 детей в возрасте от 2 до 5 лет, 31 ребенка в возрасте от 6 до 12 лет и одного подростка 14 лет. Средняя доза профилактических инфузий составила 37,8 МЕ/кг. 20 пациентов получали среднюю дозу препарата более 45 МЕ/кг. Среднее потребление препарата Нувик в целях профилактики составило 521,9 МЕ/кг в месяц. Для лечения кровотечений у детей средняя дозировка препарата Нувик (43,9 МЕ/кг) выше, чем у взрослых (33,0 МЕ/кг), а также что средняя дозировка, необходимая для остановки средних и массивных кровотечений выше, чем для малых кровотечений (78,2 МЕ/кг и 41,7 МЕ/кг соответственно). Для детей младшего возраста в основном требуется большая средняя доза (6–12 лет: 43,9 МЕ/кг, 2–5 лет: 52,6 МЕ/кг). Эти данные были подтверждены при последующем долгосрочном наблюдении 49 из этих детей, получавших лечение дополнительно в течение в среднем около 30 месяцев (от 9,5 до 52 месяцев); у 45 % из этих детей спонтанных кровотечений в течение этого периода не наблюдалось. В клинических исследованиях у пациентов, ранее не получавших лечение, было зарегистрировано пятнадцать нежелательных реакций на лекарственные препараты, все из них легкие или умеренные по интенсивности.

В ходе проспективного открытого клинического исследования получены данные о 108 ранее не получавших лечение пациентах с тяжелой формой гемофилии А (<1% FVIII:C). У большинства пациентов профилактическое лечение начиналось после возникновения первого эпизода кровотечения, требующего лечения.

Помимо образования ингибиторов (28 пациентов), наиболее частой нежелательной лекарственной реакцией (18 пациентов) было повышение температуры.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2025 № 15851
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Не применимо

Распределение

Введенный фактор свертывания VIII связывается с эндогенным фактором фон Виллербранда в кровеносном русле пациента, распределяется преимущественно во внутрисосудистом пространстве.

Биотрансформация

Не применимо

Элиминация

Фармакокинетические параметры препарата Нувик описаны в таблицах 2-5 ниже.

При отсутствии кровотечения, фактор свертывания VIII выводится белком, связанным с рецептором липопротеинов низкой плотности и рецептором липопротеинов низкой плотности. В случае кровотечения или хирургического вмешательства потребление фактора свертывания VIII происходит в месте кровотечения.

Взрослые

Таблица 2. Фармакокинетические параметры препарата Нувик (доза: 50 МЕ/кг) у взрослых в возрасте от 18 до 65 лет с тяжелой формой гемофилии А, ранее получавших лечение (n = 20)

Фармакокинетический параметр	**Хромогенный анализ**	
	Среднее ± СО	**Медиана (интервал)**
AUC (ч*МЕ/мл)	22,6 ± 8,0	22,3 (8,4 – 38,1)
$T_{1/2}$ (ч)	14,7 ± 10,4	12,5 (5,4 – 55,6)
IVR (%/МЕ/кг)	2,5 ± 0,4	2,5 (1,7 – 3,2)
CL (мл/ч/кг)	3,0 ± 1,2	2,7 (1,5 – 6,4)

AUC = площадь под кривой (FVIII:C), $T_{1/2}$ = конечный период полувыведения, IVR = постепенное *in vivo* восстановление, CL = клиренс, СО = стандартное отклонение

Таблица 3. Фармакокинетические параметры препарата Нувик (доза: 50 МЕ/кг) у детей в возрасте от 6 до 12 лет с тяжелой формой гемофилии А, ранее получавших лечение (n = 12)

Фармакокинетический параметр	**Хромогенный анализ**	
	Среднее ± СО	**Медиана (интервал)**
AUC (ч*МЕ/мл)	13,2 ± 3,4	12,8 (7,8 – 19,1)
$T_{1/2}$ (ч)	10,0 ± 1,9	9,9 (7,6 – 14,1)
IVR (%/МЕ/кг)	1,9 ± 0,4	1,9 (1,2 – 2,6)
CL (мл/ч/кг)	4,3 ± 1,2	4,2 (2,8 – 6,9)

AUC = площадь под кривой (FVIII:C), $T_{1/2}$ = конечный период полувыведения, IVR = постепенное *in vivo* восстановление, CL = клиренс, СО = стандартное отклонение

Таблица 4. Фармакокинетические параметры препарата Нувик (доза: 50 МЕ/кг) у детей в возрасте от 2 до 5 лет с тяжелой формой гемофилии А, ранее получавших лечение (n = 13)

	Хромогенный анализ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2025 № 15851
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Фармакокинетический параметр	**Среднее ± СО**	**Медиана (интервал)**
AUC (ч*МЕ/мл)	11,7 ± 5,3	10,5 (4,9 – 23,8)
$T_{1/2}$ (ч)	9,5 ± 3,3	8,2 (4,3 – 17,3)
IVR (%/МЕ/кг)	1,9 ± 0,3	1,8 (1,5 – 2,4)
CL (мл/ч/кг)	5,4 ± 2,4	5,1 (2,3 – 10,9)

AUC = площадь под кривой (FVIII:C), $T_{1/2}$ = конечный период полувыведения, IVR = постепенное *in vivo* восстановление, CL = клиренс, СО = стандартное отклонение

Разделение на подгруппы по весу

Таблица 5. Фармакокинетические параметры препарата Нувик (доза: 50 МЕ/кг) в зависимости от веса у взрослых в возрасте от 18 до 65 лет с тяжелой формой гемофилии А, ранее получавших лечение (n = 20)

Фармакокинетический параметр	**Все (n = 20)**	**Нормальный вес (n = 14)**	**Предожирение (n = 4)**	**Ожирение (n = 2)**
Хромогенный анализ (среднее ± СО)				
AUC (ч*МЕ/мл)	22,6 ± 8,0	20,4 ± 6,9	24,9 ± 8,9	33,5 ± 6,5
$T_{1/2}$ (ч)	14,7 ± 10,4	14,7 ± 12,1	13,4 ± 5,9	17,2 ± 4,8
IVR (%/МЕ/кг)	2,5 ± 0,4	2,4 ± 0,4	2,7 ± 0,4	2,8 ± 0,3
CL (мл/ч/кг)	3,0 ± 1,2	3,2 ± 1,3	2,6 ± 1,0	1,8 ± 0,4
Хромогенный анализ Медиана (интервал)				
AUC (ч*МЕ/мл)	22,3 (8,4 – 38,1)	21,2 (8,4 – 32,6)	23,3 (17,4 – 35,5)	33,5 (28,9 – 38,1)
$T_{1/2}$ (ч)	12,5 (5,4 – 55,6)	12,3 (5,4 – 55,6)	11,2 (9,3 – 22,0)	17,2 (13,8 – 20,6)
IVR (%/МЕ/кг)	2,5 (1,7 – 3,2)	2,4 (1,7 – 3,1)	2,8 (2,3 – 3,2)	2,8 (2,6 – 3,0)
CL (мл/ч/кг)	2,7 (1,5 – 6,4)	2,8 (1,7 – 6,4)	2,5 (1,6 – 3,7)	1,8 (1,5 – 2,0)

Нормальный вес: индекс массы тела (ИМТ) 18,5–25 кг/м^2, предожирение: ИМТ 25–30 кг/м^2, ожирение: ИМТ > 30 кг/м^2, СО = стандартное отклонение

Дети

В соответствии с литературными данными восстановление и период полувыведения были ниже у детей, чем у взрослых, а клиренс выше, что может быть связано частично с известным фактом, что у детей объем плазмы на килограмм массы тела выше.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях препарата Нувик использовался для безопасного и эффективного восстановления гемостаза у собак с гемофилией. Токсикологические исследования показали, что лабораторные животные (крысы и яванские макаки) хорошо переносили местное внутривенное введение и системное воздействие.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2025 № 15851
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Специфические исследования с долгосрочным повторным введением, такие как исследования репродуктивной токсичности, хронической токсичности и канцерогенности, не проводились с препаратом Нувик из-за иммунного ответа на гетерологичные белки у всех видов млекопитающих, кроме человека.
Исследований мутагенного потенциала препарата Нувика не проводилось.
Ex vivo анализы с использованием коммерческого набора для количественного определения ответа Т-клеток на терапевтические белки указывают на низкий риск иммуногенности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат
Сахароза
Натрия хлорид
Кальция хлорида дигидрат
Аргинина гидрохлорид
Натрия цитрата дигидрат
Полоксамер 188

Растворитель
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.
Следует использовать только прилагаемые системы для растворения и введения, так как вследствие адсорбции фактора VIII на внутренней поверхности любых других устройств для введения лечение может быть неэффективным.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.
В пределах указанного срока годности препарат можно хранить при температуре не выше 25 °C не более 3 месяцев, после чего срок годности препарата считается истекшим.

После восстановления

После восстановления раствора была продемонстрирована химическая и физическая стабильность препарата в течение 24 часов при комнатной температуре.
С микробиологической точки зрения восстановленный раствор должен быть использован непосредственно после восстановления. Ответственность за определение срока и условий хранения до момента использования препарата несет пользователь.
Восстановленный раствор следует хранить при комнатной температуре. Не хранить в холодильнике после восстановления.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2025 № 15851
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте.
Не замораживать.
В пределах указанного срока годности препарат можно хранить при температуре не выше 25 °С не более 3 месяцев, после чего срок годности препарата считается истекшим.
Допускается хранение растворителя при температуре от 2 до 30 °С.
Условия хранения при комнатной температуре и после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 250 МЕ или 500 МЕ или 1000 МЕ или 2000 МЕ во флакон из прозрачного бесцветного стекла (тип I, Евр. Ф.), укупоренный пробкой из резины (Евр. Ф.), покрытой алюминиевым колпачком под обкатку и пластиковой крышечкой типа flip-off (допускается прокручивание крышечки).
По 2,5 мл растворителя (вода для инъекций) в одноразовый шприц из прозрачного бесцветного стекла (тип I, Евр. Ф.).
По 1 флакону с лиофилизатом, 1 шприцу с растворителем в блистерной упаковке, 1 адаптеру для флакона в блистерной упаковке, 1 системе для введения («игла- бабочка») в блистерной упаковке, 2 дезинфицирующие салфетки в индивидуальных герметичных упаковках вместе с листком-вкладышем в картонной пачке с картонной вставкой.

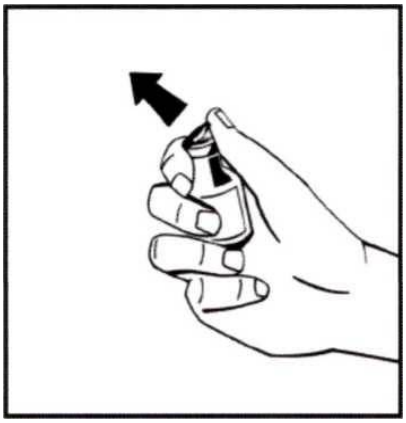
6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Лиофилизат восстанавливают только с помощью прилагаемого растворителя (2,5 мл воды для инъекций) и системы для растворения и введения.
Лекарственный препарат после восстановления представляет собой бесцветный, прозрачный или слегка опалесцирующий раствор без посторонних частиц с pH от 6,5 до 7,5.

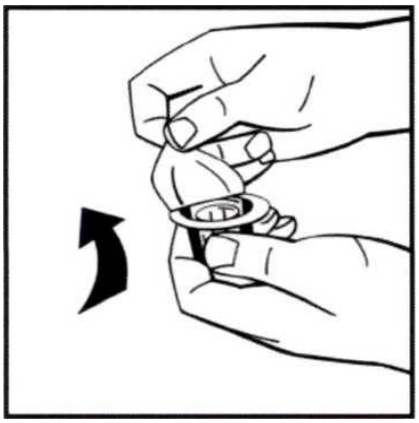
Инструкция по приготовлению и введению

1. Доведите шприц с растворителем (вода для инъекций) и закрытый флакон с лиофилизатом до комнатной температуры. Вы можете согреть их в руке. Не используйте никаких других способов нагревания. Следует поддерживать комнатную температуру препарата в процессе восстановления.
2. Удалите пластиковую flip-off крышку с флакона с лиофилизатом. Не снимайте алюминиевый колпачок и не извлекайте резиновую пробку.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2025 № 15851
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)



3. Протрите верх флакона дезинфицирующей спиртовой салфеткой. Дайте спирту высохнуть.
4. Удалите бумажное покрытие с упаковки адаптера для флакона. Не вынимайте адаптер из упаковки.

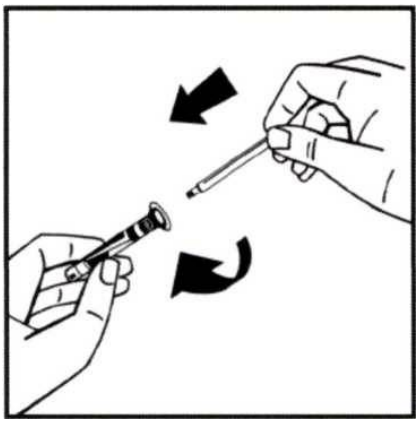


5. Поставьте флакон с лиофилизатом на ровную поверхность и удерживайте его. Поместите упаковку с адаптером острием вниз по центру резиновой пробки. Надавите на адаптер с усилием, чтобы игла проткнула пробку. Когда адаптер займет нужное положение, раздастся щелчок.



6. Снимите бумажное покрытие с упаковки шприца. Держите шток поршня за конец и не трогайте штифт. Вставьте шток поршня концом с резьбой в поршень шприца с растворителем. Поворачивайте шток поршня по часовой стрелке, пока не почувствуете легкое сопротивление.

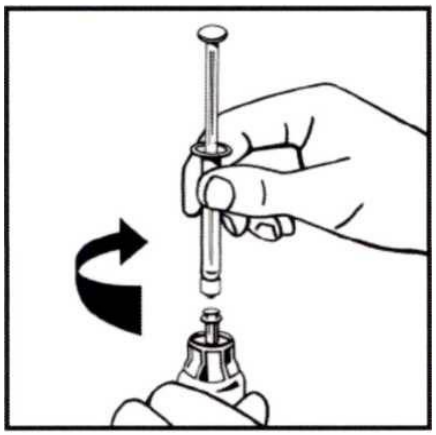
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2025 № 15851
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)



7. Отломите пластиковый колпачок с индикацией вскрытия от шприца с растворителем по перфорации колпачка. Не дотрагивайтесь до внутренней части колпачка или открывшегося конца шприца. Если раствор не будет сразу же использован, закройте шприц пластиковым колпачком на время хранения.

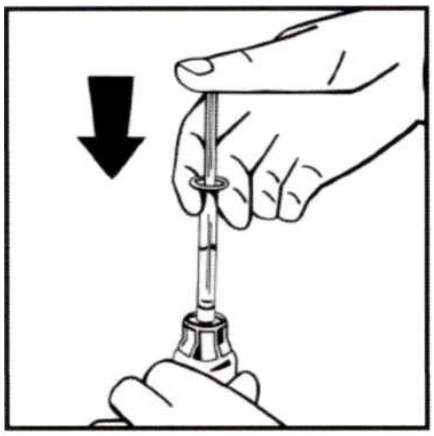


8. Снимите упаковку с адаптера для флакона и поместите в контейнер для отходов.
9. Надежно соедините шприц с растворителем с адаптером для флакона, поворачивая по часовой стрелке, пока не почувствуете сопротивление.

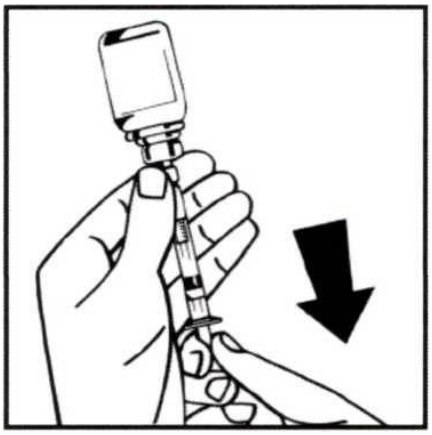


10. Нажимая на шток поршня, осторожно введите растворитель в флакон с лиофилизатом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2025 № 15851
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)



11. Не извлекая шприц, осторожно вращайте флакон или двигайте по кругу до полного растворения лиофилизата. Не встряхивайте флакон.
12. Перед введением обязательно осмотрите раствор на предмет наличия частиц и изменения цвета. Раствор должен быть прозрачным и бесцветным. Не используйте мутный раствор или раствор, в котором есть частицы.
13. Переверните флакон с присоединенным шприцом вверх дном и медленно введите раствор обратно в шприц. Убедитесь, что всё содержимое флакона перенесено в шприц.



14. Отсоедините заполненный шприц от адаптера флакона, поворачивая его против часовой стрелки, пустой флакон поместите в контейнер для отходов.
15. Раствор в шприце готов для введения. Не хранить в холодильнике после разведения.
16. Очистите место введения одной из прилагающихся дезинфицирующих салфеток.
17. Подсоедините к шприцу прилагающуюся систему для введения («иглу-бабочку»), Введите «иглу-бабочку» в выбранную вену. При использовании жгута для облегчения введения в вену иглы перед введением раствора необходимо снять жгут. Следует следить за тем, чтобы кровь не попала внутрь шприца, чтобы исключить риск образования фибриновых сгустков.
18. Медленно введите раствор в вену (со скоростью не более 4 мл/мин).

Если планируется использовать несколько флаконов с препаратом для одной процедуры введения, можно использовать ту же иглу для введения восстановленного препарата из других флаконов.
Адаптер флакона и шприц предназначены только для одноразового использования.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2025 № 15851
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швеция
Octapharma AB, Lars Forssells gata 23, Stockholm, 112 75

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
Представительство АООО «Октафарма Нордик АБ» (Швеция), 119002, г. Москва, Денежный пер., д. 11, стр. 1
Тел.: +7 495 785 45 55
Факс: +7 495 785 45 58
Адрес электронной почты: moscow@octapharma.com
Республика Армения
ЗАО «ФармаТек», ул. Раффи 111, 0064, Ереван
Тел.: +374 1074 36 20
Адрес электронной почты: pv@pharmatech.am

Республика Беларусь
Представительство акционерного общества «Октафарма АГ» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь, 220036, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 8, офис 503
Тел.: +375 44 733 16 93
Факс: +375 17 221 24 09
Адрес электронной почты: belarusoffice@octapharma.com

Республика Казахстан, Кыргызская Республика
Представительство «Октафарма АГ» в Республике Казахстан, 050051, г. Алматы, пр. Достык, д. 180, офис 42
Тел.: +7 727 220 71 23
Факс: +7 727 220 71 24
Адрес электронной почты: kazakhstanoffice@octapharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.06.2025 № 15851
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Нувик доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/