

000047

До реєстраційного посвідчення

№ UA/16971/04 від 04.10.2018  
*01*

### ІНФОРМАЦІЯ

про застосування лікарського засобу

**НовоЕйт®**

**250 МО, 500 МО, 1000 МО, 1500 МО, 2000 МО та 3000 МО**

Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій

#### Якісний та кількісний склад

Туроктоког альфа.

Кожний флакон номінально містить 250, 500, 1000, 1500, 2000 або 3000 МО людського фактора коагуляції VIII (рДНК), туроктокогу альфа.

Після відновлення препарат НовоЕйт® містить приблизно 62,5, 125, 250, 375, 500 або 750 МО/мл людського фактора коагуляції VIII (рДНК), туроктокогу альфа.

Активність (МО) визначають за допомогою хромогенного аналізу згідно з Європейською Фармакопеєю. Специфічна активність препарату НовоЕйт® становить приблизно 8300 МО/мг білка.

Туроктоког альфа (людський фактор коагуляції VIII (рДНК)) являє собою очищений білок, що складається з 1445 амінокислот і має молекулярну масу близько 166 кДа. Його виготовляють за допомогою технології рекомбінантної ДНК у клітинах яєчників китайського хом'яка (СНО) і отримують без додавання будь-яких білків людського або тваринного походження в процесі культивування клітин, очищення або виробництва готового препарату.

Туроктоког альфа – це рекомбінантний людський фактор коагуляції VIII з усіченим В-доменом (В-домен складається із 21 амінокислоти В-домену дикого типу) без будь-яких інших модифікацій у послідовності амінокислот.

Допоміжна речовина з відомим ефектом: 0,31 ммоль натрію (7 мг) в 1 мл відновленого розчину. Повний перелік допоміжних речовин наведено в розділі *Перелік допоміжних речовин*.

#### Лікарська форма

Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій.

Порошок або розсипчаста маса білого або злегка жовтого кольору.

Прозорий та безбарвний розчин для ін'єкцій.

#### Клінічні характеристики

##### Терапевтичні показання

Лікування та профілактика кровотеч у пацієнтів з гемофілією А (вродженим дефіцитом фактора VIII).

Препарат НовоЕйт® можна застосовувати пацієнтам усіх вікових груп.

##### Дозування та спосіб застосування

Лікування слід починати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофілії.

*Пацієнти, які раніше не отримували лікування*

На сьогоднішній день безпечність та ефективність препарату НовоЕйт® у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, не встановлено. Дані відсутні.

*Автоматизований сервіс*  
ТОВ "Хелскал Ресурси та Сервіси"  
Бориспільська Каміюна *В.Т.*

##### Дозування

*Дифектор ТОВ "Хелскал Ресурси та Сервіси"*  
*Інформація В.Т. *Т.Т.**

13.09.18

Дозування і тривалість замісної терапії залежать від тяжкості дефіциту фактора VIII, локалізації та обсягу кровотечі та клінічного стану пацієнта.

Кількість одиниць фактора VIII, які вводяться, виражають у міжнародних одиницях (МО), пов'язаних із поточним стандартом ВООЗ для препаратів фактора VIII. Активність фактора VIII у плазмі крові виражають у відсотках (відносно нормального рівня в плазмі) або в міжнародних одиницях (МО) (відносно міжнародного стандарту для фактора VIII у плазмі крові).

Одна міжнародна одиниця (МО) активності фактора VIII еквівалентна кількості фактора VIII в одному мілілітрі плазми крові здорової людини.

#### Лікування за потреби

Розрахунок потрібної дози фактора VIII здійснюють на основі емпіричних даних, згідно з якими 1 МО фактора VIII на кілограм маси тіла підвищує активність фактора VIII у плазмі крові на 2 МО/дл. Потрібну дозу визначають за такою формулою:

Потрібна кількість одиниць (МО) = маса тіла (кг) × потрібне підвищення рівня фактора VIII (%) (МО/дл) × 0,5 (МО/кг на МО/дл).

Кількість, яку необхідно ввести, а також частота введення завжди повинні забезпечувати клінічну ефективність в кожному конкретному випадку.

У разі перелічених нижче геморагічних явищ активність фактора VIII не повинна падати нижче даного рівня активності в плазмі крові (у % від норми або МО/дл) упродовж відповідного періоду. Наведеною нижче таблицею можна користуватися як довідником із дозування у випадках кровотеч та хірургічних втручань.

Таблиця 1. Довідник із дозування у випадках кровотеч та хірургічних втручань

Ступінь тяжкості кровотечі/тип хірургічного втручання	Потрібний рівень фактора VIII (%) (МО/дл)	Частота введення (години)/тривалість терапії (дні)
<b>Кровотеча</b>		
<i>Легка</i> Ранні стадії гемартрозу, крововилив у м'язи або кровотеча в ротовій порожнині	20–40	Повторювати кожні 12–24 години щонайменше протягом 1 доби, до зупинки кровотечі (що визначають за боєм) або загоєння
<i>Помірної тяжкості</i> Більш виражений гемартроз, крововилив у м'язи або гематома	30–60	Повторювати ін'єкцію кожні 12–24 години протягом 3–4 діб або довше до усунення болю та гострої втрати функцій
<i>Масивна</i> Кровотечі, що становлять загрозу для життя	60–100	Повторювати ін'єкцію кожні 8–24 години, доки загрозу не буде усунено
<b>Хірургічне втручання</b>		
<i>Малоінвазивна операція</i> У тому числі видалення зуба	30–60	Кожні 24 години щонайменше протягом 1 доби, до загоєння
<i>Масивна операція</i>	80–100 (до та після операції)	Повторювати ін'єкцію кожні 8–24 години до достатнього загоєння рани, після чого продовжувати терапію ще принаймні протягом 7 діб, щоб підтримувати активність фактора VIII на рівні 30–60 % (МО/дл)

Профілактика

Відсутність необхідності у профілактиці фактора VIII у пацієнта з гомозиготним дефіцитом фактора VIII (геморагічна пурпура Шенлейна-Генова).  
 Тіломер А Т *SMK*

13.09.18

Для тривалої профілактики кровотеч у пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А звичайна рекомендована доза становить 20–40 МО фактора VIII на кілограм маси тіла через день або 20–50 МО фактора VIII на кілограм маси тіла тричі на тиждень. У ряді випадків, зокрема в пацієнтів молодшої вікової групи, можуть знадобитися коротші інтервали між введенням або вищі дози.

#### Моніторинг лікування

Упродовж курсу лікування рекомендується здійснювати належне визначення рівнів фактора VIII з метою корекції необхідної дози та частоти повторення ін'єкцій. Зокрема, у випадках масивних хірургічних втручань необхідний точний моніторинг замісної терапії шляхом виконання аналізу на згортання крові (активність фактора VIII у плазмі). В окремих пацієнтів може спостерігатися різна відповідь на фактор VIII, з досягненням різних ступенів відновлення фактора VIII *in vivo* та різними періодами напіввиведення.

#### Хірургічне втручання

Досвід застосування препарату у випадках хірургічних втручань у дітей відсутній.

#### Пацієнти літнього віку

Досвід застосування препарату в пацієнтів віком >65 років відсутній.

#### Діти

Для тривалої профілактики кровотеч у пацієнтів віком до 12 років звичайна рекомендована доза становить 25–50 МО фактора VIII на кілограм маси тіла через день або 25–60 МО фактора VIII на кілограм маси тіла тричі на тиждень. Рекомендовані дози для педіатричних пацієнтів старше 12 років такі самі, як і для дорослих пацієнтів.

#### Спосіб застосування

Внутрішньовенне введення.

Рекомендована швидкість введення препарату НовоЕйт® становить 1–2 мл/хв. Швидкість введення залежить від рівня комфорту пацієнта.

Інструкції щодо відновлення лікарського засобу перед введенням наведено в розділі *Інструкції щодо застосування препарату НовоЕйт®*.

#### Протипоказання

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, указаних у розділі *Список допоміжних речовин*.

Встановлена алергічна реакція на білок хом'яка.

#### Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні

##### Гіперчутливість

Препарат НовоЕйт® може спричиняти реакції гіперчутливості алергічного типу. Препарат містить білки хом'яка в залишкових кількостях, що в деяких пацієнтів може викликати алергічні реакції. У разі появи симптомів гіперчутливості пацієнт повинен негайно припинити лікування препаратом НовоЕйт® і звернутися до свого лікаря. Пацієнтів слід попереджати про те, що ранніми ознаками реакцій гіперчутливості можуть бути алергічне висипання, генералізована кропив'янка, відчуття стиснення у грудній клітці, свистяче дихання, артеріальна гіпотензія та анафілаксія.

У разі шоку слід застосувати стандартну протишокову медикаментозну терапію.

##### Інгібітори

Утворення нейтралізуючих антитіл (інгібіторів) до фактора VIII є відомим ускладненням лікування пацієнтів з гемофілією А. Зазвичай ці інгібітори являють собою імуноглобуліни G (IgG), спрямовані проти прокоагулянтної активності фактора VIII, яку вимірюють в одиницях Бетезда (БО) в 1 мл плазми крові за допомогою модифікованого аналізу. Ризик утворення інгібіторів корелює з тяжкістю захворювання, а також із експозицією фактору VIII; цей

Активність фактора VIII  
 ТОВ «Хемекс Фармацевтикс Сербія»  
 Булеварна Камарина  
 Делови центар ТОВ «Хемекс Фармацевтикс Сербія» Тамарка В.Т. 13.09.18

ризик найвищий протягом перших 20 днів лікування препаратом. Зрідка інгібітори можуть утворюватися і після перших 100 днів лікування.

Випадки рецидивів утворення інгібіторів (у низьких титрах) спостерігалися після переходу з одного препарату фактора VIII на інший у пацієнтів, які раніше отримали більш як 100 днів лікування і мали в анамнезі утворення інгібіторів. Тому рекомендується забезпечити ретельне спостереження за усіма пацієнтами на предмет утворення інгібіторів після будь-якого переходу з одного препарату на інший.

Клінічне значення утворення інгібіторів залежить від титру інгібітора: низькі титри інгібіторів, що є транзиторними, або стабільно низькі титри асоціюються з нижчим ризиком недостатньої клінічної відповіді, ніж високі титри інгібіторів.

Як правило, усі пацієнти, які отримували лікування препаратами фактора коагуляції VIII, потребують ретельного моніторингу на предмет утворення інгібіторів, що складається з належного клінічного спостереження та лабораторного обстеження. Якщо не вдається досягнути очікуваного рівня активності фактора VIII у плазмі крові, або якщо кровотечу не вдається спинити, застосувавши відповідну дозу, слід виконати аналіз на присутність інгібіторів фактора VIII. У пацієнтів з високими рівнями інгібіторів терапія фактором VIII може бути неефективною, тому слід розглянути інші варіанти лікування. Лікування таких пацієнтів слід здійснювати під керівництвом лікаря, який має досвід лікування пацієнтів з гемофілією та наявністю інгібіторів фактора VIII.

Настійливо рекомендується записувати назву та номер серії препарату щоразу, коли пацієнту вводиться препарат НовоЕйт<sup>®</sup>, щоб зафіксувати зв'язок між пацієнтом і серією лікарського засобу.

#### *Застереження, пов'язані з допоміжними речовинами*

Після відновлення цей лікарський засіб містить 0,31 ммоль (7 мг) натрію в 1 мл відновленого розчину. Це слід враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти з обмеженням вмісту натрію.

#### *Діти*

Наведені застереження та запобіжні заходи стосуються як дорослих, так і педіатричних пацієнтів.

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії**

Дослідження взаємодії з препаратом НовоЕйт<sup>®</sup> не проводилися.

#### **Репродуктивна функція, вагітність та годування груддю**

Дослідження впливу на репродуктивну функцію препарату НовоЕйт<sup>®</sup> на тваринах не проводилися. Враховуючи рідкісність гемофілії А у жінок, досвід застосування фактора VIII під час вагітності та годування груддю відсутній. Тому НовоЕйт<sup>®</sup> слід застосовувати під час вагітності та годування груддю лише за наявності чітких показань.

#### **Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами**

НовоЕйт<sup>®</sup> не впливає на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами.

#### **Небажані ефекти**

##### *Стислий огляд профілю безпеки*

Зрідка спостерігаються гіперчутливість або алергічні реакції (що можуть проявлятися у вигляді ангіоневротичного набряку, печіння та поколювання у місці інфузії, ознобу, гіперемії, генералізованої кропив'янки, головного болю, алергічного висипання, артеріальної гіпотензії, летаргії, нудоти, неспокою, тахікардії, відчуття тяжкості в грудній клітці, поколювання, блювання, свистячого дихання), які в деяких випадках можуть прогресувати до тяжкої анафілаксії (включаючи шок).

*Активований інфекцією*

ТОВ "Хелікс" Реципінтні Сербія  
Бачинське Капачини

Директор ТОВ "Хелікс" Реципінтні Сербія

13.09.18

Утворення антитіл до білків хом'яка і виникнення пов'язаних з цим реакцій гіперчутливості спостерігалось дуже рідко.

У пацієнтів з гемофілією А, які отримують лікування фактором VIII, в тому числі препаратом НовоЕйт<sup>®</sup>, можливе утворення нейтралізуючих антитіл (інгібіторів), див. *Фармакодинамічні властивості*. Якщо утворюються інгібітори, цей стан може проявлятися у вигляді недостатньої клінічної відповіді. У таких випадках рекомендується звернутися до спеціалізованого центру з лікування гемофілії.

#### Таблиця побічних реакцій

Наведену нижче таблицю складено згідно з класифікацією Медичного словника для нормативно-правової діяльності (MedDRA) (рівень категорій «система-орган-клас» (СОК) і термінів, яким надається перевага).

Частоту оцінювали за такими критеріями: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  і  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  і  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\ 000$  і  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ); частота невідома (не може бути визначена на основі наявних даних).

В межах кожної частотної категорії небажані реакції представлено в порядку зменшення серйозності.

**Таблиця 2. Частота небажаних побічних реакцій лікарського засобу у клінічних дослідженнях**

Система-орган-клас	Частота*	Побічна реакція
Розлади з боку крові та лімфатичної системи	Нечасто (ПРОЛ)****	Інгібування фактора VIII
Розлади з боку психіки	Нечасто	Безсоння
Розлади з боку нервової системи	Нечасто	Головний біль, запаморочення
Розлади з боку серця	Нечасто	Синусова тахікардія
Розлади з боку судин	Нечасто	Артеріальна гіпертензія, лімфедема
Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів	Часто	Підвищення рівнів печінкових ферментів**
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Нечасто	Висипання
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Нечасто	Тугорухомість м'язів та суглобів, артропатія, біль у кінцівках, біль у м'язах та кістках
Загальні розлади та реакції у місці введення препарату	Часто	Реакції в місці ін'єкції***
	Нечасто	Підвищена втомлюваність, відчуття жару, периферичний набряк, підвищення температури тіла
Відхилення від норми, виявлені за результатами обстежень	Нечасто	Підвищення частоти серцевих скорочень
Травми, отруєння та ускладнення процедур	Нечасто	Забій

\* Розраховано на основі загальної кількості окремих пацієнтів в усіх клінічних дослідженнях (214).

\*\* Підвищення рівнів печінкових ферментів, у тому числі аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази, гамма-глутаматтрансферази та білірубину.

\*\*\* Реакції в місці введення препарату, в тому числі еритема, екстравазація та свербіння в місці ін'єкції.

\*\*\*\* Частоту визначено на основі даних досліджень усіх препаратів фактора VIII за участю пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А. ПРОЛ = пацієнти, які раніше отримували лікування.

Директор лікарні "Сербіє" Травнек В.Т. 13.09.18  
 Директор лікарні "Сербіє" Травнек В.Т. 13.09.18  
 Директор лікарні "Сербіє" Травнек В.Т. 13.09.18  
 Директор лікарні "Сербіє" Травнек В.Т. 13.09.18

### Опис окремих побічних реакцій

Під час програми клінічних досліджень препарату НовоЕйт® було зареєстровано всього 30 побічних реакцій у 19 з 214 пацієнтів, які отримували лікування препаратом НовоЕйт®. Найбільш частими побічними реакціями були реакції в місці введення препарату та підвищення рівнів печінкових ферментів. Із 30 побічних реакцій, 2 спостерігалися в 1 з 31 пацієнта віком до 6 років, жодної реакції в пацієнтів віком від 6 до 18 років, та 28 побічних реакцій у 18 зі 127 дорослих пацієнтів.

### Діти

У клінічних дослідженнях за участю 63 педіатричних пацієнтів віком від 0 до 12 років та 24 підлітків віком від 12 до 18 років з тяжкою формою гемофілії А не спостерігалось відмінностей у профілі безпеки препарату НовоЕйт® між педіатричними і дорослими пацієнтами.

### Передозування

Повідомлень про симптоми передозування рекомбінантного фактора коагуляції VIII не було.

### Фармакологічні властивості

#### Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: антигеморагічні засоби, фактори коагуляції крові.

Код АТХ: B02BD02.

#### Механізм дії

Препарат НовоЕйт® містить туроктоког альфа, людський фактор коагуляції VIII (pДНК) із вкороченим В-доменом. Цей глікопротеїн має таку саму будову, що і людський фактор VIII після активації, та такі самі посттрансляційні модифікації, що і молекули, отримані з плазми крові. Як було встановлено, ділянки сульфатування тирозину, присутні у позиції Tyr1680 (природній довголанцюговий), що є важливими для зв'язування з фактором фон Віллебранда, є повністю сульфатованими в молекулі туроктокогу альфа. Після введення пацієнту з гемофілією фактор VIII зв'язується з ендogenous фактором фон Віллебранда у кровоносному руслі. Комплекс фактор VIII/ фактор фон Віллебранда складається з двох молекул (фактора VIII і фактора фон Віллебранда), які мають різні фізіологічні функції. Активованій фактор VIII діє як кофактор для активованого фактора IX, прискорюючи перетворення фактора X на активований фактор X. Активованій фактор X перетворює протромбін на тромбін. Після цього тромбін перетворює фібриноген на фібрин, в результаті чого формується кров'яний згусток. Гемофілія – це зчеплене зі статтю спадкове порушення згортання крові внаслідок зниження рівнів фактора VIII:C, що призводить до профузних крововиливів у суглоби, м'язи або внутрішні органи, які виникають як спонтанно, так і в результаті травми чи хірургічного втручання. У результаті замісної терапії рівні фактора VIII у плазмі крові зростають, завдяки чому досягається тимчасова корекція дефіциту фактора і схильності до кровотеч.

#### Клінічна ефективність

З метою оцінювання безпеки та ефективності препарату НовоЕйт® для профілактики та лікування кровотеч у пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А (активність фактора VIII  $\leq 1\%$ ), які раніше вже отримували лікування, було проведено 3 багатоцентрових неконтрольованих відкритих дослідження. У дослідженнях загалом брали участь 213 пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат: 150 підлітків та дорослих пацієнтів без інгібіторів віком старше 12 років ( $\geq 150$  днів лікування) та 63 педіатричні пацієнти без інгібіторів віком до 12 років ( $\geq 50$  днів лікування). 187 із 213 пацієнтів у подальшому взяли участь у розширеному дослідженні безпеки. Було доведено, що лікування препаратом НовоЕйт® є безпечним і дозволяє досягнути цільових гемостатичного та профілактичного ефектів. За час клінічних досліджень за фази у пацієнтів, які раніше вже отримували лікування, із загальною експозицією понад 54 000 діб (що відповідає 342 пацієнто-рокам) не спостерігалось утворення інгібіторів фактора VIII. З 1377 зареєстрованих кровотеч, що спостерігалися в 177 з 213 пацієнтів, 1244 (90,3 %) випадків кровотечі було зупинено після 1–2 інфузій препарату НовоЕйт®.

Автоматизовані реферати  
 ТОВ "Хемекс Фармасуї Селфіс" /  
 Багатоцентрові дослідження  
 Дефектний ТОВ "Хемекс Фармасуї Селфіс" /  
 Таблиця 1. А.Т. 13.09.18

Таблиця 3. Застосування туроктокогу альфа та загальна частота успішного лік, ~~в~~ ~~н~~ ~~н~~ ~~н~~ ~~н~~ ~~н~~

	Діти молодшої вікової групи (0–<6 років)	Діти старшої вікової групи (6–<12 років)	Підлітки (12–<18 років)	Дорослі (≥18 років)	Загальна
Кількість пацієнтів	31	32	24	126	213
Доза, що застосовувалася для профілактики, на 1 пацієнта (МО/кг МТ) Середнє значення (СВ) Мін.; макс.	40,1 (8,5) 26,5; 57,3	36,6 (9,0) 24,9; 57,9	27,0 (7,6) 20,5; 46,9	26,9 (6,9) 20,0; 50,8	30,3 (9,2) 20,0; 57,9
Доза, що застосовувалася для лікування кровотечі (МО/кг МТ) Середнє значення (СВ) Мін.; макс.	44,4 (17,9) 25,9; 193,8	40,0 (10,4) 25,5; 65,5	28,2 (10,2) 12,4; 76,8	33,8 (11,9) 9,3; 104,0	34,5 (12,6) 9,3; 193,8
Частота успішного лікування*, %	92,9 %	88,9 %	79,7 %	85,6 %	85,9 %

МТ: Маса тіла; СВ: стандартне відхилення

\*Успішним вважали лікування з результатом «чудово» або «добре».


Усього було виконано 14 хірургічних втручань у 14 пацієнтів: 13 масивних операцій та 1 малоінвазивна операція. Під час усіх хірургічних втручань було досягнуто задовільного гемостазу; про неефективність лікування не повідомлялося.

#### Фармакокінетичні властивості

Усі фармакокінетичні дослідження препарату НовоЕйт® проводилися за участю пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А (фактор VIII ≤1 %), які раніше вже отримували лікування. Аналіз зразків плазми виконували за допомогою двох методів: одностадійного аналізу коагулюючої активності та хромогенного аналізу.

У міжнародному дослідженні були задіяні 36 лабораторій, активність препарату НовоЕйт® в аналізі ФVIII:С оцінювали та порівнювали з представленим на ринку рекомбінантним препаратом ФVIII повної довжини. Дослідження показало порівнянні та стабільні результати для обох препаратів, а також можливість достовірного визначення препарату НовоЕйт® у плазмі крові без потреби в розробці окремого стандарту.

Фармакокінетичні показники після однократного введення препарату НовоЕйт® наведено в Таблиці 4 за даними одностадійного аналізу коагулюючої активності та в Таблиці 5 за даними хромогенного аналізу.

Автоматизовані реферати  
ТОВ «Келікс» Реферати Сервіс  
Багмарева Кашієна  
Директор ТОВ «Келікс» Реферати Сервіс  
Тіфетек В.Т. 

13.09.18

**Таблиця 4. Фармакокінетика препарату НовоЕйт® після однократного введення пацієнтам із тяжкою формою гемофілії А (фактор VIII  $\leq 1$  %), аналіз коагулюючої активності**

Показник	0–<6 років	6–<12 років	$\geq 12$ років
	n=14	n=14	n=33
	Середнє значення (СВ)	Середнє значення (СВ)	Середнє значення (СВ)
Приріст рівня (МО/мл)/(МО/кг)	0,018 (0,007)	0,020 (0,004)	0,022 (0,004)
AUC ((МО*год.)/мл)	9,92 (4,11)	11,09 (3,74)	15,26 (5,77)
CL (мл/год./кг)	6,21 (3,66)	5,02 (1,68)	3,63 (1,09)
t <sub>1/2</sub> (год.)	7,65 (1,84)	8,02 (1,89)	11,00 (4,65)
V <sub>ss</sub> (мл/кг)	56,68 (26,43)	46,82 (10,63)	47,40 (9,21)
C <sub>max</sub> (МО/мл)	1,00 (0,58)	1,07 (0,35)	1,226 (0,41)
Середній час утримання (год.)	9,63 (2,50)	9,91 (2,57)	14,19 (5,08)

**Таблиця 5. Фармакокінетика препарату НовоЕйт® після однократного введення пацієнтам із тяжкою формою гемофілії А (фактор VIII  $\leq 1$  %), хромогенний аналіз**

Показник	0–<6 років	6–<12 років	$\geq 12$ років
	n=14	n=14	n=33
	Середнє значення (СВ)	Середнє значення (СВ)	Середнє значення (СВ)
Приріст рівня (МО/мл)/(МО/кг)	0,022 (0,006)	0,025 (0,006)	0,029 (0,006)
AUC ((МО*год.)/мл)	12,23 (4,36)	14,37 (3,48)	19,63 (7,73)
CL (мл/год./кг)	4,59 (1,73)	3,70 (1,00)	2,86 (0,94)
t <sub>1/2</sub> (год.)	9,99 (1,71)	9,42 (1,52)	11,22 (6,86)
V <sub>ss</sub> (мл/кг)	55,46 (23,53)	41,23 (6,00)	38,18 (10,24)
C <sub>max</sub> (МО/мл)	1,12 (0,31)	1,25 (0,27)	1,63 (0,50)
Середній час утримання (год.)	12,06 (1,90)	11,61 (2,32)	14,54 (5,77)

Фармакокінетичні показники були порівняними в дітей віком до 6 років та дітей віком від 6 до 12 років. Спостерігалися деякі відмінності у фармакокінетичних показниках препарату НовоЕйт® між дітьми та дорослими пацієнтами. Вищий кліренс (CL) та коротший період напіввиведення (t<sub>1/2</sub>), що спостерігалися в дітей порівняно з дорослими пацієнтами з гемофілією А, можуть частково пояснюватися більшим об'ємом плазми на кілограм маси тіла в пацієнтів молодшого віку.

#### Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані, отримані зі стандартних досліджень фармакологічної безпеки та токсичності з багатократним введенням препарату свідчать про відсутність особливих проблем для людей.

#### Фармацевтичні характеристики

##### Перелік допоміжних речовин

##### Порошок:

Натрію хлорид, L-гістидин, сахароза, полісорбат 80, L-метіонін, кальцію хлориду дигідрат, натрію гідроксид та кислота хлористоводнева.

##### Розчинник:

Натрію хлорид та вода для ін'єкцій.

Акціонерне товариство "Кемікал Фармацевтикс Сербія"

Будиневачке Конфекције Београд

Директор ТОВ "Кемікал Фармацевтикс Сербія"

Інженер В.Т.

*[Підпис]*

13.09.18



**Несумісність**

Оскільки дослідження сумісності не проводилися, цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

**Термін придатності**

Протягом терміну придатності препарат можна зберігати при температурі  $\leq 30^{\circ}\text{C}$  тільки впродовж періоду, тривалість якого не перевищує 9 місяців. Як тільки препарат дістали з холодильника, його не можна повертати назад у холодильник. Будь ласка, зазначте дату початку зберігання при температурі  $\leq 30^{\circ}\text{C}$  на картонній упаковці препарату.

Не застосовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, вказаного на картонній упаковці, флаконі та на маркуванні попередньо наповненого шприца. Датою закінчення терміну придатності є останній день відповідного місяця.

Слід зберігати флакон у зовнішній картонній упаковці з метою захисту від світла.

**Після відновлення:**

Було продемонстровано, що відновлений препарат залишається хімічно та фізично стабільним протягом 24 годин після відновлення за умови зберігання при температурі  $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$  та протягом 4 годин за умови зберігання при температурі  $\leq 30^{\circ}\text{C}$ . З мікробіологічної точки зору лікарський засіб слід застосовувати негайно після відновлення. Якщо препарат не застосовується відразу після відновлення, то відповідальність за дотримання термінів та умов його зберігання перед застосуванням несе користувач, а термін зберігання не повинен перевищувати 4 години при температурі  $\leq 30^{\circ}\text{C}$  або 24 години при температурі  $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ , за винятком випадків, коли відновлення проводилося у контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Будь-який невикористаний препарат, що зберігався при температурі  $\leq 30^{\circ}\text{C}$  більш як 4 години, підлягає утилізації.

**Особливі запобіжні заходи для зберігання**

Зберігати в холодильнику ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). Не заморожувати.

Вимоги щодо зберігання при температурі  $\leq 30^{\circ}\text{C}$  та після відновлення лікарського засобу наведено в розділі *Термін придатності*.

**Тип та вміст первинної упаковки**

Кожна упаковка препарату НовоЕйт® 250–3000 МО, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій, містить:

- 1 скляний флакон (І типу) з порошком та пробкою із хлорбутилкаучуку,
- 1 стерильний перехідник для флакона, призначений для відновлення,
- 1 попередньо наповнений шприц, що містить 4 мл розчинника, з обмежувачем ходу поршня (поліпропіленовий), гумовий поршень (бромбутиловий) та ковпачок наконечника з пробкою (бромбутилова),
- 1 шток поршня (поліпропіленовий).

**Власник реєстраційного посвідчення**

A/T Ново Нордіск	[Novo Nordisk A/S
Ново Алле	Novo Alle
ДК-2880 Багсваерд	DK-2880 Bagsværd
Данія	Denmark]

**НовоЕйт®****250 МО, 500 МО, 1000 МО, 1500 МО, 2000 МО та 3000 МО**

Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій

*НовоЕйт® – торговельна марка, що належить компанії Ново Нордіск ХелсКеа АГ [Novo Nordisk Health Care AG], Швейцарія.*

© 2018

A/T Ново Нордіск [Novo Nordisk A/S]

Антибіотикотерапія інфекційних захворювань  
 100-ХелсКеа Кемпффарма ГмбХ, Швейцарія  
 Боснієцька Країна  
 А. Д. ... Venclare a. P. ... Serbija Тамара В.Т. 13.09.18

**Інструкції щодо застосування препарату НовоЕйт®**

ПЕРЕД ЗАСТОСУВАННЯМ ПРЕПАРАТУ НОВОЕЙТ® УВАЖНО ПРОЧИТАЙТЕ ЦІ ІНСТРУКЦІЇ.

Препарат НовоЕйт® постачається у вигляді порошку. Перед ін'єкцією (введенням) його необхідно відновити, розчинивши розчинником, який постачається в шприці. Розчинник являє собою розчин натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %). Відновлений розчин препарату НовоЕйт® необхідно вводити у вену (виконувати внутрішньовенну ін'єкцію). Вміст цієї упаковки призначений для відновлення та введення препарату НовоЕйт®. Крім цього, необхідно мати набір для інфузії (система трубок та «голка-метелик»), стерильні тампони зі спиртом, марлеві серветки та пластир. Ці засоби не входять до упаковки препарату НовоЕйт®.

**Не застосовуйте обладнання без належного попереднього навчання, проведеного лікарем або медичною сестрою.**

**Обов'язково вимийте руки та переконайтеся в чистоті зони навколо.**

Під час приготування та введення препарату у вену важливо дотримуватися правил асептики. У разі недотримання правил асептики у кров можуть потрапити патогенні мікроорганізми та спричинити її інфікування.

**Не відкривайте упаковку, доки не будете готові до застосування препарату.**

**Не використовуйте обладнання, яке впало або пошкоджене. Використайте нову упаковку.**

**Не використовуйте обладнання після закінчення терміну його придатності.** Використайте нову упаковку. Кінцеву дату терміну придатності надруковано після слів «Придатний до» на зовнішній картонній упаковці, на флаконі, на перехіднику та на попередньо наповненому шприці.

**Не використовуйте обладнання, якщо підозрюєте порушення його стерильності.** Використайте нову упаковку.

**Не утилізуйте жоден із предметів в упаковці до закінчення введення відновленого розчину.**

**Обладнання призначене лише для одноразового застосування.**

**Вміст**

Одна упаковка містить:

- 1 флакон з порошком НовоЕйт®,
- 1 перехідник для флакона,
- 1 попередньо наповнений шприц з розчинником,
- 1 шток поршня (розташований під шприцом).

**Огляд**

Автоматизована фабрика "Радістек" Сербія  
 ТОВ "Хемекс" Багешевачке Камарине  
 Директор ТОВ "Хемекс" Радістек Сербія  
 Степан В. Т. ЗМ

13.09.18

## 1. Підготовка флакона і шприца

- Візьміть потрібну кількість упаковок препарату НовоЕйт®.
  - Перевірте дату закінчення терміну придатності.
  - Перевірте назву, дозування та колір упаковки, щоб переконатися в тому, що застосовуєте потрібний препарат.
  - Вимийте руки і добре їх висушіть за допомогою чистого рушника або на повітрі.
  - Візьміть флакон, перехідник для флакона та попередньо наповнений шприц із картонної упаковки. Залиште шток поршня в картонній упаковці.
  - Нагрійте флакон та попередньо наповнений шприц до кімнатної температури. Це можна зробити, тримаючи їх у долонях, доки не відчуєте, що вони такої ж температури, як і долоні.
  - Не використовуйте жодний інший спосіб для нагрівання флакона та попередньо наповненого шприца.
- Зніміть пластиковий ковпачок із флакона. Не використовуйте флакон, якщо пластиковий ковпачок прилягає до нього нещільно або відсутній.
  - Протріть гумову пробку стерильним тампоном зі спиртом і зачекайте кілька секунд, поки вона висохне, щоб, наскільки можливо, забезпечити її стерильність.
  - Не торкайтеся гумової пробки пальцями, щоб на неї не потрапили патогенні мікроорганізми.

## 2. Приєднання перехідника до флакона

- Зніміть захисну наклейку із перехідника для флакона. Не використовуйте перехідник для флакона, якщо захисна наклейка не герметична або розірвана.
- Не виймайте перехідник для флакона із захисного ковпачка пальцями. Якщо торкнутися до шипа на перехіднику для флакона, на нього можуть потрапити патогенні мікроорганізми з пальців.

- Поставте флакон на рівну й тверду поверхню.
- Відкрутіть захисний ковпачок і натягніть перехідник на флакон.

Після цього не знімайте перехідник із флакона.

Автомобільний сервіс  
 ТОВ "Келекс Репуліторі Сервіс"  
 Вул. Шевченка, 10  
 Дніпропетровськ, Україна  
 Директор ТОВ "Келекс Репуліторі Сервіс"  
 М. Т. [підпис]

13.09.18

- Злегка стисніть захисний ковпачок великим та вказівним пальцями, як показано на рисунку.
- Зніміть захисний ковпачок із перехідника для флакона.**  
**Будьте обережні, щоб не зняти з флакона перехідник для флакона разом з ковпачком.**

### 3. Приєднання штока поршня і шприца

- Візьміть шток поршня за широкий верхній кінець і вийміть із картонної упаковки. **Не торкайтеся боків та різьби штока поршня.** Якщо торкнутися боків або різьби, на них можуть потрапити патогенні мікроорганізми з пальців.
  - Одразу приєднайте шток поршня до шприца, угвинчуючи його за годинникову стрілкою в поршень всередині попередньо наповненого шприца до появи відчуття опору.
  - **Зніміть ковпачок** із попередньо наповненого шприца, нахилиючи його донизу, доки він не відломиться по лінії перфорації.
  - **Не торкайтеся наконечника шприца під ковпачком шприца.** Якщо торкнутися наконечника шприца, на нього можуть потрапити патогенні мікроорганізми з пальців.
- Не використовуйте попередньо наповнений шприц, якщо ковпачок прилягає нещільно або відсутній.**
- **Щільно прикрутіть попередньо наповнений шприц** до перехідника для флакона до появи відчуття опору.

### 4. Відновлення порошку розчинником

- **Утримуйте попередньо наповнений шприц, злегка нахиливши його так, щоб флакон з порошком був спрямований донизу.**
- **Натисніть на шток поршня, щоб увести весь розчинник у флакон.**

Авторизований представник  
 ТОВ "Хмель Ресурси Сервіс"  
 Бульварне Кам'яне Бар  
 Директор ТОВ "Хмель Ресурси Сервіс"  
 Степан В. П. *[підпис]*

- Утримуйте шток поршня в нижньому положенні і злегка обертайте флакон до повного розчинення порошку.

**Не струшуйте флакон, щоб уникнути утворення піни.**

- **Перевірте відновлений розчин.** Він повинен бути прозорим або злегка опалесцентним (дещо мутним). **Якщо видно частки або зміну кольору, не використовуйте розчин.** Використайте нову упаковку.

Препарат НовоЕйт® рекомендується застосовувати одразу після відновлення. Це пов'язано з тим, що внаслідок зберігання розчин може втратити стерильність і спричинити розвиток інфекцій.

**Якщо неможливо застосувати відновлений розчин НовоЕйт® одразу, його слід застосувати протягом 4 годин за умови зберігання при температурі  $\leq 30$  °C або протягом 24 годин за умови зберігання при температурі 2–8 °C.** Зберігайте відновлений розчин у флаконі з приєднаними перехідником для флакона та шприцом.

**Не заморожуйте відновлений розчин НовоЕйт® і не зберігайте його в шприцах.**

**Не зберігайте розчин без попередньої консультації з лікарем.**

**Захищайте відновлений розчин НовоЕйт® від дії прямого світла.**

Якщо для отримання потрібної дози необхідно використати більш як один флакон, повторіть кроки від А до J з усіма іншими флаконами, перехідниками для флаконів та попередньо наповненими шприцями, доки не отримаєте потрібну дозу.

#### 5. Застосування відновленого розчину

- Утримуйте шток шприца в повністю натиснутому положенні.
- Переверніть шприц так, щоб флакон розташувався догори дном.
- Відпустіть шток шприца і дозвольте йому вільно рухатися назад. Шприц заповнюватиметься відновленим розчином.
- Злегка відтягніть шток поршня донизу, щоб втягнути весь відновлений розчин у шприц.
- Якщо необхідно застосувати лише частину всього вмісту флакона, скористайтесь шкалою, нанесеною на шприц, щоб набрати в шприц вказану лікарем або медичною сестрою кількість відновленого розчину. Якщо у шприці з'явилися бульбашки повітря, їх потрібно витіснити назад у флакон.

Тримаючи флакон догори дном, легенько посту-

*Використовувати тільки разом з НовоЕйтом  
ТОВ, Калюка Рівненська Сербія  
Використовувати тільки разом з НовоЕйтом  
Філія ТОВ, Хмельницька Рівненська Сербія*

*Транш В.Т. 13.09.11*

кайте по стінкам шприца, щоб усі бульбашки повітря піднялись вгору.

- **Повільно натисніть на шток поршня**, щоб усі бульбашки вийшли.

- **Відкрутіть перехідник з флаконом.**

- **Не торкайтесь наконечника шприца.** Якщо торкнутися наконечника шприца, на нього можуть потрапити патогенні мікроорганізми з пальців.

#### 6. Виконання ін'єкції відновленого розчину

Тепер розчин НовоЕйт<sup>®</sup> готовий для введення у вену.

- Вводьте відновлений розчин, дотримуючись вказівок лікаря або медичної сестри.

- Вводьте розчин повільно, протягом 2–5 хвилин.

- Не змішуйте препарат НовоЕйт<sup>®</sup> з жодними іншими розчинами для внутрішньовенного введення або іншими лікарськими засобами.

Введення розчину через центральний венозний катетер або постійний порт:

- Дотримуйтеся чистоти та правил асептики. Конкретні вказівки можна отримати в лікаря або медичної сестри.

- Якщо перед введенням або після введення препарату НовоЕйт<sup>®</sup> необхідно промити інфузійну систему, застосуйте для цього розчин натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій.

#### Утилізація

- **Після ін'єкції утилізуйте** весь невикористаний розчин НовоЕйт<sup>®</sup>, шприц з інфузійною системою, флакон з перехідником для флакона та інші використані матеріали, дотримуючись указівок фармацевта та вимог з безпеки.

Не утилізуйте використане обладнання разом зі звичайними побутовими відходами.

**Не розбирайте обладнання перед утилізацією.**

**Не використовуйте обладнання повторно.**

Автомобільний сервіс  
ТОВ «Хемекс Ресурси Сервіс»  
Бул. Шевченка, Кам'яні Води

Директор ТОВ «Хемекс Ресурси Сервіс»  
Інженер В.Т. [підпис]

13.09.18

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника (Третяк В.Г.), інформації про застосування лікарського засобу

До реєстраційного посвідчення  
№ \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_

UA/16971/01/01 від 04.10.2018

## ДОДАТОК I КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

▼ Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дозволить швидко ідентифікувати нову інформацію з безпеки. Просимо медичних працівників повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції. Як повідомляти про побічні реакції наведено у розділі 4.8.

### 1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

НовоЕйт 250 МО, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій  
НовоЕйт 500 МО, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій  
НовоЕйт 1000 МО, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій  
НовоЕйт 1500 МО, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій  
НовоЕйт 2000 МО, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій  
НовоЕйт 3000 МО, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій

### 2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

НовоЕйт 250 МО, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій.  
Кожний флакон з порошком номінально містить 250 МО людського фактора коагуляції VIII (рДНК), туроктокогу альфа.  
Після відновлення препарат НовоЕйт містить приблизно 62,5 МО/мл людського фактора коагуляції VIII (рДНК), туроктокогу альфа.

НовоЕйт 500 МО, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій.  
Кожний флакон з порошком номінально містить 500 МО людського фактора коагуляції VIII (рДНК), туроктокогу альфа.  
Після відновлення препарат НовоЕйт містить приблизно 125 МО/мл людського фактора коагуляції VIII (рДНК), туроктокогу альфа.

НовоЕйт 1000 МО, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій.  
Кожний флакон з порошком номінально містить 1000 МО людського фактора коагуляції VIII (рДНК), туроктокогу альфа.  
Після відновлення препарат НовоЕйт містить приблизно 250 МО/мл людського фактора коагуляції VIII (рДНК), туроктокогу альфа.

НовоЕйт 1500 МО, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій.  
Кожний флакон з порошком номінально містить 1500 МО людського фактора коагуляції VIII (рДНК), туроктокогу альфа.  
Після відновлення препарат НовоЕйт містить приблизно 375 МО/мл людського фактора коагуляції VIII (рДНК), туроктокогу альфа.

НовоЕйт 2000 МО, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій.

Директор "Чеська Регістрарна Служба"  
Jánek B. T. *[Signature]*

13.09.18

Кожний флакон з порошком номінально містить 2000 МО людського фактора коагуляції VIII (рДНК), туроктокогу альфа.

Після відновлення препарат НовоЕйт містить приблизно 500 МО/мл людського фактора коагуляції VIII (рДНК), туроктокогу альфа.

НовоЕйт 3000 МО, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій.

Кожний флакон з порошком номінально містить 3000 МО людського фактора коагуляції VIII (рДНК), туроктокогу альфа.

Після відновлення препарат НовоЕйт містить приблизно 750 МО/мл людського фактора коагуляції VIII (рДНК), туроктокогу альфа.

Активність (МО) визначають за допомогою хромогенного аналізу згідно з Європейською Фармакопеею. Специфічна активність препарату НовоЕйт становить приблизно 8300 МО/мг білка.

Туроктоког альфа (людський фактор коагуляції VIII (рДНК)) являє собою очищений білок, що складається з 1445 амінокислот і має молекулярну масу близько 166 кДа. Його виготовляють за допомогою технології рекомбінантної ДНК у клітинах ячників китайського хом'яка (СНО) і отримують без додавання будь-яких людського або тваринного походження в процесі культивування клітин, очищення або виробництва готового препарату.

Туроктоког альфа – це рекомбінантний людський фактор коагуляції VIII з усіченим В-доменом (В-домен складається із 21 амінокислоти В-домену дикого типу) без будь-яких інших модифікацій у послідовності амінокислот.

Допоміжна речовина з відомим ефектом:

0,31 ммоль натрію (7 мг) в 1 мл відновленого розчину.

Повний перелік допоміжних речовин наведено в розділі 6.1.

### 3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій.

Порошок або розсипчаста маса білого або злегка жовтого кольору.

Прозорий та безбарвний розчин для ін'єкцій.

### 4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

#### 4.1 Терапевтичні показання

Лікування та профілактика кровотеч у пацієнтів з гемофілією А (вродженим дефіцитом фактора VIII).

Препарат НовоЕйт можна застосовувати пацієнтам усіх вікових груп.

#### 4.2 Дозування та спосіб застосування

Лікування слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофілії.

Пацієнти, які раніше не отримували лікування

Безпека та ефективність препарату НовоЕйт у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, на сьогоднішній день не встановлені. Дані відсутні.

Ліцензійний препарат рекомбінантний фактор коагуляції VIII (рДНК) "НовоЕйт"  
 ТОВ "Хемекс Фармація" Сербія  
 Бучинське Камієво Београд  
 Директор ТОВ "Хемекс Фармація" Сербія  
 Милош В.Т. *[підпис]* 13.09.18



Дозування

Дозування та тривалість замісної терапії залежать від ступеня дефіциту фактора VIII, від локалізації та тяжкості кровотечі, а також від клінічного стану пацієнта.

Кількість введених одиниць фактора VIII виражається у міжнародних одиницях (МО); це пов'язано з чинним стандартом ВООЗ для препаратів фактора VIII. Активність фактора VIII у плазмі крові виражається у відсотках (відносно нормального рівня у плазмі крові людини) або у міжнародних одиницях (відносно міжнародного стандарту для фактора VIII у плазмі крові).

Одна міжнародна одиниця (МО) активності фактора VIII еквівалентна такій кількості фактора VIII в 1 мл нормальної плазми крові людини.

Лікування за необхідності

Розрахунок необхідної дози фактора VIII базується на емпіричних даних, згідно з якими 1 міжнародна одиниця (МО) фактора VIII на кг маси тіла підвищує активність фактора VIII в плазмі крові на 2 МО/дл. Необхідну дозу визначають за наступною формулою:

Необхідна кількість одиниць = маса тіла (кг) x бажане підвищення рівня фактора VIII (%) (МО/дл) x 0,5 (МО/кг на 1 МО/дл).

Кількість, яку необхідно ввести, і частота застосування завжди повинні визначатися у кожному випадку індивідуально, орієнтуючись на клінічну ефективність.

У разі виникнення наступних геморагічних явищ, активність фактора VIII за відповідний період не повинна знижуватися нижче встановленого рівня активності у плазмі (у % від норми або МО/дл). Наступну таблицю можна використовувати як керівництво з дозування при кровотечах та хірургічному втручанні:

Таблиця 1. Керівництво з дозування при кровотечах та хірургічному втручанні

Ступінь кровотечі/тип хірургічного втручання	Необхідний рівень фактора VIII (% або МО/дл)	Частота дозування (години)/тривалість терапії (дні)
<u>Кровотеча</u>		
Початковий гемартроз, крововилив у м'язи або кровотеча у ротовій порожнині	20–40	Повторювати кожні 12–24 години щонайменше 1 день до припинення кровотечі, що визначають за відсутністю болю, або до загоювання
Більш виражений гемартроз, крововилив у м'язи або гематома	30–60	Повторювати інфузію кожні 12–24 години протягом 3–4 днів або довше до усунення болю та гострої втрати функцій
Кровотечі, що становлять загрозу для життя	60–100	Повторювати інфузію кожні 8–24 години до зникнення загрози для життя

Авторизований представник  
ТОВ "Кемекс Ресурсіс" Сербія  
Бадичевська Канфінка з Београда

Директор ТОВ "Кемекс Ресурсіс" Сербія  
Жилешик В.Т. *[підпис]*

13.09.18

<u>Хірургічні втручання</u>		
<i>Малі хірургічні втручання, у тому числі видалення зуба</i>	30–60	Кожні 24 години щонайменше 1 день до загоювання
<i>Великі хірургічні втручання</i>	80–100 (до та після операції)	Повторювати інфузію кожні 8–24 години до достатнього загоювання рани, після чого продовжувати терапію ще протягом принаймні 7 днів з метою підтримання активності фактора VIII на рівні від 30 % до 60 % (МО/дл)

#### Профілактика

Для довготривалої профілактики кровотеч у пацієнтів з тяжкою гемофілією А, звичайна рекомендована доза становить 20–40 МО фактора VIII на кг маси тіла через день або 20–50 МО фактора VIII на кг маси тіла 3 рази на тиждень. У деяких випадках, особливо у пацієнтів молодшого віку, можуть бути необхідними коротші інтервали між введенням препарату або вищі дози.

#### Моніторинг лікування

Протягом курсу лікування рекомендується проводити належне визначення рівнів фактора VIII з метою корекції дози, що вводиться, та частоти повторних ін'єкцій. Зокрема, у разі великих хірургічних втручань необхідно проводити ретельний моніторинг замісної терапії за допомогою аналізу на згортання крові (визначення активності фактора VIII у плазмі крові). Відповідь на лікування фактором VIII в окремих пацієнтів може відрізнятися, досягаючи різних рівнів *in vivo* відновлення та демонструючи різну тривалість періоду напіввиведення.

#### Хірургічне втручання

Досвід застосування препарату при хірургічних втручаннях у дітей відсутній.

#### Особи літнього віку

Досвід застосування препарату пацієнтам віком > 65 років відсутній.

#### Діти

Для довготривалої профілактики кровотечі у пацієнтів віком до 12 років рекомендуються дози 25–50 МО фактора VIII на кг маси тіла через день або 25–60 МО фактора VIII на кг маси тіла 3 рази на тиждень. Рекомендації щодо дозування препарату дітям віком старше 12 років такі самі, як і для дорослих пацієнтів.

#### Спосіб застосування

Внутрішньовенне введення.

Рекомендована швидкість інфузії препарату НовоЕйт становить 1–2 мл/хв. Швидкість слід визначати за рівнем комфорту пацієнта.

Інструкції щодо відновлення лікарського засобу перед введенням – див. розділ 6.6.

#### **4.3 Протипоказання**

Активуювачем нефектором

ТОВ «Харківське Регіональне Сервіс»

Булварне Конференція

Директор ТОВ «Харківське Регіональне Сервіс»

Міланок В. Т.

Відомо

«Сервіс»

13.09.18

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перерахованих у розділі 6.1.

Встановлена алергічна реакція на білок хом'яка.

#### 4.4 Спеціальні застереження та особливі запобіжні заходи при застосуванні

##### Гіперчутливість

При застосуванні препарату НовоЕйт можливі реакції гіперчутливості алергічного типу. Препарат містить слідові кількості білків хом'яка, що у деяких пацієнтів може спричинити алергічні реакції. Якщо з'являються симптоми гіперчутливості, пацієнтам слід рекомендувати негайно припинити застосування лікарського засобу і звернутися до свого лікаря. Пацієнтів необхідно поінформувати про ранні ознаки реакцій гіперчутливості, до яких належать алергічне висипання, генералізована кропив'янка, відчуття стиснення у грудній клітці, свистяче дихання, артеріальна гіпотензія та анафілаксія.

У випадку шоку слід розпочати стандартне протишокове медикаментозне лікування.

##### Інгібітори

Утворення нейтралізуючих антитіл (інгібіторів) до фактора VIII є відомим ускладненням при лікуванні осіб з гемофілією А. Ці інгібітори зазвичай є імуноглобулінами IgG, спрямованими проти прокоагулянтної активності фактора VIII, що кількісно визначаються в одиницях Бетезда (БО) на 1 мл плазми за допомогою модифікованого аналізу. Ризик утворення інгібіторів корелює з тяжкістю захворювання, а також з експозицією фактору VIII, і є найвищим протягом перших 20 днів експозиції. У рідких випадках інгібітори можуть утворюватися після перших 100 днів експозиції.

Випадки повторного утворення інгібіторів (низький титр) спостерігалися після переходу з одного препарату фактора VIII на інший у пацієнтів, які раніше отримували лікування протягом більш як 100 днів експозиції, і в анамнезі яких відзначалося утворення інгібіторів. Тому рекомендується проводити ретельний моніторинг усіх пацієнтів на предмет утворення інгібіторів після будь-якого переходу з одного препарату на інший.

Клінічна значущість утворення інгібітору залежатиме від його титру. При низькому титрі інгібіторів, які можуть бути тимчасово присутні або залишаються постійно у низькому титрі, існує менший ризик розвитку недостатньої клінічної відповіді, ніж у разі високих титрів інгібіторів.

Загалом необхідно проводити ретельний моніторинг усіх пацієнтів, які отримують лікування препаратами фактора коагуляції VIII, на предмет утворення інгібіторів шляхом відповідного клінічного спостереження та проведення лабораторних аналізів. Якщо не вдається досягти очікуваного рівня активності фактора VIII у плазмі крові або якщо не вдається контролювати кровотечу за допомогою відповідної дози, слід провести дослідження на наявність інгібіторів фактора VIII. У пацієнтів з високими рівнями інгібіторів терапія фактором VIII може бути неефективною, а тому слід розглянути інші методи лікування. Лікування таких пацієнтів повинне проводитися під наглядом лікарів, які мають досвід лікування пацієнтів з гемофілією та наявністю інгібіторів фактора VIII.

Лікувальний наслідок  
 ТОВ "Хемекс Ресурси" Сербія  
 Бадичева Канфран  
 Директор ТОВ "Хемекс Ресурси" Сербія  
 Франко В.Т. *[підпис]*

13.09.18

Наполегливо рекомендується щоразу при введенні препарату НовоЕйт пацієнту записувати назву та номер партії препарату з метою встановлення зв'язку між пацієнтом і партією лікарського засобу.

#### Застереження, пов'язані з допоміжними речовинами

Після відновлення цей лікарський засіб містить 0,31 ммоль натрію (7 мг) в 1 мл відновленого розчину. Це слід враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти з обмеженим вживанням натрію.

#### Ускладнення, пов'язані з катетером

Якщо необхідно встановити центральний венозний катетер, слід враховувати ризик пов'язаних з катетером ускладнень, у тому числі місцевих інфекцій, бактеріємії та тромбозу місця катетеризації.

#### Діти

Наведені застереження та запобіжні заходи стосуються як дорослих, так і дітей.

### 4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Дослідження взаємодії з препаратом НовоЕйт не проводилися.

### 4.6 Репродуктивна функція, вагітність і годування груддю

Дослідження впливу препарату НовоЕйт на репродуктивну функцію тварин не проводилися. Оскільки гемофілія А у жінок виникає рідко, досвід застосування фактора VIII під час вагітності та годування груддю відсутній. Тому фактор VIII слід застосовувати під час вагітності та годування груддю тільки за наявності чітких показань.

### 4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами

Препарат НовоЕйт не впливає на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами.

### 4.8 Небажані ефекти

#### Резюме профілю безпеки

Гіперчутливість або алергічні реакції (що можуть включати ангіоневротичний набряк, печіння та поколювання у місці інфузії, озноб, припливи, генералізовану кропив'янку, головний біль, алергічне висипання, артеріальну гіпотензію, летаргію, нудоту, занепокоєння, тахікардію, відчуття стиснення у грудній клітці, поколювання, блювання, свистяче дихання) спостерігалися рідко, а у деяких випадках вони можуть прогресувати до тяжкої анафілаксії (включаючи шок).

Утворення антитіл до білків хом'яка і виникнення пов'язаних з цим реакцій гіперчутливості спостерігалося дуже рідко.

У пацієнтів з гемофілією А, які отримують препарати фактора VIII, включаючи НовоЕйт (див. розділ 5.1), можуть утворюватися нейтралізуючі антитіла (інгібітори). У випадку утворення таких інгібіторів, цей стан проявиться у вигляді недостатньої клінічної

Автоматизована перевірка  
 ТОВ "Хелікс" Регістрація "Селвіс"®  
 Баумієвська Кам'янка  
 Директор ТОВ "Хелікс" Регістрація "Селвіс"®  
 Інформація Р.Т. *John*

13.09.18

відповіді. У таких випадках рекомендується звернутися до спеціалізованого центру з лікування гемофілії.

#### Табличний перелік побічних реакцій

У таблиці нижче побічні явища представлені відповідно до класифікації за класами систем органів (КСО та за рівнями термінів переважного використання) Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA).

Частота визначена наступним чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ); частота невідома (неможливо оцінити на основі наявних даних).

У межах кожної групи за частотою побічні реакції представлені в порядку зменшення їх серйозності.

Таблиця 2. Частота побічних реакцій лікарського засобу у клінічних дослідженнях

Клас системи органів	Частота*	Побічна реакція
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Нечасто (ППП)****	Пригнічення фактора VIII
Психічні порушення	Нечасто	Безсоння
Порушення з боку нервової системи	Нечасто	Головний біль, запаморочення
Кардіологічні порушення	Нечасто	Синусова тахікардія
Порушення з боку судинної системи	Нечасто	Артеріальна гіпертензія, лімфедема
Порушення з боку гепатобіліарної системи	Часто	Підвищення рівнів печінкових ферментів**
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Нечасто	Висипання
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	Нечасто	Ригідність м'язів та суглобів, артропатія, біль у кінцівках, біль у м'язах та кістках
Загальні порушення та реакції у місці введення препарату	Часто	Реакції у місці ін'єкції***
	Нечасто	Підвищена втомлюваність, відчуття жару, периферичний набряк, гіпертермія
Відхилення від норми, виявлені при дослідженнях	Нечасто	Підвищена частота серцевих скорочень
Травми, отруєння та ускладнення процедур	Нечасто	Забій

\* Розраховано на основі загальної кількості окремих пацієнтів в усіх клінічних дослідженнях (214).

\*\* Підвищення рівнів печінкових ферментів включає в себе підвищення рівнів аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гаммаглутамілтрансферази та білірубину.

\*\*\* Реакції у місці ін'єкції включають в себе еритему у місці ін'єкції, екстравазацію та свербіж у місці ін'єкції.

\*\*\*\* Частота ґрунтується на дослідженнях всіх препаратів, що містять фактор VIII, у пацієнтів з тяжкою гемофілією А. ППП = попередньо проліковані пацієнти.

#### Опис окремих побічних реакцій

Алкогольовий синдром  
 ТОВ "Кемекс Регіональні Селвіс" /  
 Бухгалтерський Канцелярський Бюро  
 Директор ТОВ "Кемекс Регіональні Селвіс"  
 Титаренко В.Т. [підпис] 13.09.18

У ході усіх клінічних досліджень препарату НовоЕйт повідомляли усього про 30 побічних реакцій у 19 з 214 пацієнтів, які отримували лікування препаратом НовоЕйт. Найбільш часто повідомлюваними побічними реакціями були реакції у місці ін'єкції та підвищення рівнів печінкових ферментів. Із 30 побічних реакцій, 2 спостерігалися у 1 із 31 пацієнта віком до 6 років, жодної – у пацієнтів віком від 6 до 18 років, і 28 спостерігалися у 18 зі 127 дорослих пацієнтів.

#### Діти

У клінічних дослідженнях за участю 63 дітей віком від 0 до 12 років та 24 підлітків віком від 12 до 18 років з тяжкою формою гемофілії А не спостерігалося відмінностей у профілі безпеки препарату НовоЕйт у дітей та дорослих пацієнтів.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дає змогу продовжувати контроль за співвідношенням користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень, наведену у Додатку V.

### 4.9 Передозування

Про симптоми передозування рекомбінантного фактора коагуляції VIII не повідомлялось.

## 5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

### 5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: антигеморагічні засоби, фактор коагуляції крові VIII; код АТХ: B02BD02.

#### Механізм дії

Препарат НовоЕйт містить туроктоког альфа, людський фактор коагуляції VIII (рДНК) з усіченим В-доменом. Цей глікопротеїн має таку саму будову, що і людський фактор VIII у стані активації, та такі самі посттрансляційні модифікації, що і молекула, виділена із плазми крові. Встановлено, що ділянка сульфатування тирозину, розташована на Tyr1680 (нативної повної довжини), яка є важливою для зв'язування з фактором фон Віллебранда, повністю сульфатується у молекулі туроктокогу альфа. При введенні пацієнту з гемофілією фактор VIII зв'язується з ендогенним фактором фон Віллебранда у системі кровообігу пацієнта. Комплекс фактор VIII/фактор фон Віллебранда складається з двох молекул (фактора VIII та фактора фон Віллебранда) з різними фізіологічними функціями. Активованій фактор VIII діє як кофактор для активованого фактора IX, прискорюючи перетворення фактора X на активований фактор X. Активований фактор X перетворює протромбін на тромбін. Після чого тромбін перетворює фібриноген на фібрин, в результаті чого формується згусток крові. Гемофілія – це пов'язане зі статтю спадкове порушення згортання крові внаслідок зниження рівнів фактора VIII:C, що призводить до профузних крововиливів у суглоби, м'язи або внутрішні органи, як спонтанних, так і в результаті травм чи хірургічних втручань. Завдяки замісній терапії плазматичні рівні фактора VIII підвищуються, що забезпечує тимчасову корекцію дефіциту фактора та зменшення схильності до кровотеч.

Активованій фактор VIII  
 ТОВ «Хелоска Регіональні Сервіси»  
 Бульварне Каньйон 8, Велес  
 Директор ТОВ «Хелоска Регіональні Сервіси»  
 Тифанек В.Т. [підпис]

13.09.18



результати є порівнянними та узгодженими для обох препаратів, а препарат НовоЕйт можна достовірно визначати у плазмі крові без необхідності в окремому стандарті для препарату НовоЕйт.

Фармакокінетичні показники препарату НовоЕйт після введення одноразової дози за результатами аналізу коагулюючої активності крові наведені у Таблиці 4, а за результатами хромогенного аналізу – у Таблиці 5.

Таблиця 4. Фармакокінетика туроктокогу альфа у пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А (ФVIII  $\leq 1$  %) після введення одноразової дози, аналіз коагулюючої активності крові

Показник	0 – <6 років	6 – <12 років	$\geq 12$ років
	n=14	n=14	n=33
	Середнє значення (СВ)	Середнє значення (СВ)	Середнє значення (СВ)
Приріст рівня (МО/мл)/(МО/кг)	0,018 (0,007)	0,020 (0,004)	0,022 (0,004)
AUC ((МО*год)/мл)	9,92 (4,11)	11,09 (3,74)	15,26 (5,77)
CL (мл/год/кг)	6,21 (3,66)	5,02 (1,68)	3,63 (1,09)
$t_{1/2}$ (год)	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)
$C_{max}$ (МО/мл)	1,00 (0,58)	1,07 (0,35)	1,226 (0,41)
Середній час утримання (год)	9,63 (2,50)	9,91 (2,57)	14,19 (5,08)

Таблиця 5. Фармакокінетика туроктокогу альфа у пацієнтів з тяжкою формою гемофілії А (ФVIII  $\leq 1$  %) після введення одноразової дози, хромогенний аналіз

Показник	0 – <6 років	6 – <12 років	$\geq 12$ років
	n=14	n=14	n=33
	Середнє значення (СВ)	Середнє значення (СВ)	Середнє значення (СВ)
Приріст рівня (МО/мл)/(МО/кг)	0,022 (0,006)	0,025 (0,006)	0,029 (0,006)
AUC ((МО*год)/мл)	12,23 (4,36)	14,37 (3,48)	19,63 (7,73)
CL (мл/год/кг)	4,59 (1,73)	3,70 (1,00)	2,86 (0,94)
$t_{1/2}$ (год)	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)
$C_{max}$ (МО/мл)	1,12 (0,31)	1,25 (0,27)	1,63 (0,50)
Середній час утримання (год)	12,06 (1,90)	11,61 (2,32)	14,54 (5,77)

Фармакокінетичні показники були порівнянними у дітей віком до 6 років та у дітей віком від 6 до 12 років. Спостерігалися деякі відмінності фармакокінетичних показників препарату НовоЕйт у дітей та дорослих пацієнтів. Вищий кліренс та коротший  $t_{1/2}$  у дітей порівняно з дорослими пацієнтами з гемофілією А можуть частково пояснюватися більшим об'ємом плазми крові на кілограм маси тіла у пацієнтів молодшого віку.

### 5.3 Доклінічні дані з безпеки

Австралийський регулятор  
 ТОВ "Ваннес Реліз" Сервіс  
 Бюро медико-кадрової безпеки  
 Директор ТОВ "Ваннес Реліз" Сервіс  
 Інженер В.Т. Жу  
 10  
 13.09.18



Доклінічні дані свідчать про відсутність особливих ризиків для людини згідно з результатами стандартних фармакологічних досліджень безпеки та досліджень токсичності повторних доз.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

### 6.1 Перелік допоміжних речовин

#### Порошок:

Натрію хлорид  
L-гістидин  
Сахароза  
Полісорбат 80  
L-метіонін  
Кальцію хлориду дигідрат  
Натрію гідроксид  
Кислота хлористоводнева

#### Розчинник:

Натрію хлорид  
Вода для ін'єкцій

### 6.2 Несумісність

Оскільки дослідження сумісності не проводилися, цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

### 6.3 Термін придатності

#### Флакон, що не відкривався:

30 місяців

Протягом терміну придатності препарат можна зберігати при кімнатній температурі ( $\leq 30$  °C) тільки впродовж періоду, тривалість якого не перевищує 9 місяців. Після того, як препарат дістали з холодильника, його не можна знову повертати у холодильник. Будь ласка, зазначте дату початку зберігання при кімнатній температурі на картонній упаковці препарату.

Слід зберігати флакон у зовнішній картонній упаковці з метою захисту від світла.

#### Після відновлення:

Було продемонстровано, що відновлений препарат залишається хімічно та фізично стабільним протягом 24 годин за умови зберігання при температурі 2–8 °C та протягом 4 годин за умови зберігання при кімнатній температурі  $\leq 30$  °C.

З мікробіологічної точки зору лікарський засіб слід застосовувати негайно після відновлення. Якщо препарат не застосовується відразу після відновлення, то відповідальність за дотримання термінів та умов його зберігання несе користувач, а термін зберігання, як правило, не повинен перевищувати 4 години при кімнатній температурі ( $\leq 30$  °C) або 24 години при температурі 2–8 °C, за винятком випадків, коли відновлення проводилося у контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Львівський центр сервісу  
ТОВ «Каміон Ресурси Сервісу»  
Бориславська Каміон, *Велик*  
Директор ТОВ «Каміон Ресурси Сервісу»  
Мешко В.Т. *MP*

13.09.18

Будь-який невикористаний препарат, що зберігався при кімнатній температурі більш як 4 години, повинен бути утилізований.

#### 6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Зберігати у холодильнику (2–8 °С). Не заморожувати.

Інформацію щодо зберігання при кімнатній температурі та умови зберігання після відновлення лікарського засобу наведено у розділі 6.3.

#### 6.5 Тип та вміст упаковки

Кожна упаковка препарату НовоЕйт 250 МО, 500 МО, 1000 МО, 1500 МО, 2000 МО та 3000 МО, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій, містить:

- 1 скляний флакон (I типу) з порошком та пробкою із хлорбутилкаучуку,
- 1 стерильний перехідник для флакона, призначений для розведення,
- 1 попередньо наповнений шприц, що містить 4 мл розчинника, з обмежувачем ходу поршня (поліпропіленовий), гумовий поршень (бромбутиловий) та ковпачок наконечника з пробкою (бромбутилова),
- 1 шток поршня (поліпропіленовий).

#### 6.6 Особливі запобіжні заходи при утилізації та іншому поводженні з препаратом

Препарат НовоЕйт вводиться внутрішньовенно після відновлення порошку розчинником, що постачається у шприці. Після відновлення розчин повинен бути прозорим або злегка опалесцентним. Не можна застосовувати розчин, якщо він мутний або містить осад.

Вам також знадобиться набір для інфузії (система трубок та «голка-метелик»), стерильні тампони, просочені спиртом, марлеві серветки і пластирі. Ці пристрої та матеріали не входять в упаковку препарату НовоЕйт.

Слід обов'язково дотримуватися правил асептики.

#### Відновлення:

A)

Вийміть флакон, перехідник для флакона та попередньо наповнений шприц з картонної упаковки. Залиште шток поршня в упаковці. Доведіть флакон та попередньо наповнений шприц до кімнатної температури. Це можна зробити, тримаючи їх у долонях, поки не відчуєте, що вони такої ж температури, як Ваші долоні. Не вдавайтеся до жодних інших способів, щоб зігріти флакон та попередньо наповнений шприц.

Автоматизованою фармацією  
ТОВ «Хелікс» Річчестер, Сербія  
Бориславович Камарова  
Директор ТОВ «Хелікс» Річчестер, Сербія  
Т.Т. В.Т. *[підпис]*  
13.09.18

B)

Зніміть пластикову кришку з флакона. Не можна використовувати флакон, якщо пластикова кришка нещільно прилягає або відсутня. Протріть гумову пробку флакона стерильним спиртовим тампоном і зачекайте кілька секунд перед використанням, щоб вона висохла.

C)

Зніміть захисний папір з перехідника для флакона. Не можна використовувати перехідник для флакона, якщо захисний папір прилягає негерметично або порваний.

Не можна витягати перехідник для флакона із захисного ковпачка пальцями.

D)

Переверніть захисний ковпачок і насадіть перехідник на флакон. Після приєднання не знімайте перехідник із флакона.

E)

Злегка стисніть захисний ковпачок великим та вказівним пальцями, як показано на рисунку. Зніміть захисний ковпачок з перехідника для флакона.

F)

Візьміть шток поршня за широкий кінець і відразу приєднайте шток поршня до шприца, вкручуючи його за годинниковою стрілкою у поршень всередині попередньо наповненого шприца, доки не відчуєте опір.

Автомедікація інфекцій  
 ТОВ «Камскел Регістрація Сервіс»  
 Бульварна Камірна  
 Діагност ТОВ «Камскел Регістрація Сервіс»  
 Іваненко В.Т. *[Signature]* 13

«Сервіс»

13.09.18

G)

Зніміть ковпачок з попередньо наповненого шприца, відгинаючи його донизу, доки він не відірветься по лінії перфорації. Не торкайтеся канюлі шприца під ковпачком.

H)

Щільно накрутіть попередньо наповнений шприц на перехідник для флакона, доки не відчуєте опір.

I)

Тримайте попередньо наповнений шприц нахиленим таким чином, щоб флакон був спрямований донизу. Натисніть на шток поршня, щоб ввести весь розчинник у флакон.

J)

Утримуйте шток поршня натиснутим і обережно обертайте флакон, доки не розчиниться весь порошок. Не струшуйте флакон, щоб уникнути утворення піни.

Рекомендується застосовувати препарат НовоЕйт відразу після відновлення. Інформацію щодо умов зберігання відновленого лікарського засобу див. у розділі 6.3.

Якщо необхідна більша доза, повторіть кроки А–J з використанням інших флаконів, перехідників для флаконів та попередньо наповнених шприців.

Львівська обласна лікарня  
 ТОВ "Хемосек Ресурсітмоді Сервіс"  
 Бульварна Кам'янка 14  
 Львів  
 Львівська ТОВ "Хемосек Ресурсітмоді Сервіс"  
 Ільківська В.Т. 13.09.18

Введення відновленого розчину:

К)

Утримуйте шток поршня повністю натиснутим. Переверніть шприц із флаконом догори дном. Припиніть тиснути на шток поршня і дозвольте йому самостійно рухатися назад, поки відновлений розчин заповнює шприц. Злегка відтягніть шток поршня, щоб втягнути у шприц відновлений розчин.

Якщо згідно із вказівками Вашого лікаря або медичної сестри Вам потрібна лише частина вмісту флакона, скористайтеся позначками на шприці, щоб бачити, скільки відновленого розчину Ви набрали.

Утримуючи флакон догори дном, злегка постукайте по шприцу, щоб бульбашки повітря піднялися вгору. Повільно натискайте на шток поршня, поки не вийдуть усі бульбашки повітря.

L)

Відкрутіть перехідник з флаконом.

Тепер препарат НовоЕйт готовий для введення. Виберіть підходящу ділянку і повільно введіть препарат НовоЕйт у вену протягом 2–5 хвилин.

Утилізація

Після ін'єкції безпечно утилізуйте весь невикористаний розчин препарату НовоЕйт, шприц із набором для інфузії, флакон з перехідником для флакона та інші відходи, дотримуючись вказівок Вашого фармацевта.

Не викидайте перелічені вище матеріали у контейнер зі звичайним побутовим сміттям.

**7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ**

A/T Ново Нордіск	[Novo Nordisk A/S
Ново Алле	Novo Alle
ДК-2880 Багсваерд	DK-2880 Bagsværd
Данія	Denmark]

Автоматизований сервісний центр  
 ТОВ "Унітек Рісурсетіф Сервісес"  
 Будинковий комплекс "Бізнес"

Директор ТОВ "Унітек Рісурсетіф Сервісес"  
 Іваненко В.Т. *[підпис]* 13.09.18