

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

NUWIK / НУВИК 250 IE, прашок и вехикулум за раствор за инјектирање  
NUWIK / НУВИК 500 IE, прашок и вехикулум за раствор за инјектирање  
NUWIK / НУВИК 1000 IE, прашок и вехикулум за раствор за инјектирање  
NUWIK / НУВИК 2000 IE, прашок и вехикулум за раствор за инјектирање

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Nuwiq 250 IE, прашок и вехикулум за раствор за инјектирање.

Секоја вијала содржи номинално 250 IE хуман коагулациски фактор VIII (rDNA), симоктоког алфа.

Nuwiq 250 IE содржи приближно 100 IE/ml хуман коагулациски фактор VIII (rDNA), симоктоког алфа по реконституција.

Nuwiq 500 IE, прашок и вехикулум за раствор за инјектирање.

Секоја вијала содржи номинално 500 IE хуман коагулациски фактор VIII (rDNA), симоктоког алфа.

Nuwiq 500 IE содржи приближно 200 IE/ml хуман коагулациски фактор VIII (rDNA), симоктоког алфа по реконституција.

Nuwiq 1000 IE, прашок и вехикулум за раствор за инјектирање.

Секоја вијала содржи номинално 1000 IE хуман коагулациски фактор VIII (rDNA), симоктоког алфа.

Nuwiq 1000 IE содржи приближно 400 IE/ml хуман коагулациски фактор VIII (rDNA), симоктоког алфа по реконституција.

Nuwiq 2000/IE, прашок и вехикулум за раствор за инјектирање.

Секоја вијала содржи номинално 2000 IE хуман коагулациски фактор VIII (rDNA), симоктоког алфа.

Nuwiq 2000 IE содржи приближно 800 IE/ml хуман коагулациски фактор VIII (rDNA), симоктоког алфа по реконституција.

Потенцијата (IE) се одредува со помош на хромогеничен тест на Европската фармакопеја. Специфичната активност на Nuwiq е приближно 9500 IE/mg протеин.

Симоктоког алфа (хуман коагулациски фактор VIII (rDNA)) е прочистен протеин кој има 1440 аминокиселини. Аминокиселинската секвенца е споредлива со 90 + 80 kDa форма на хуман плазма фактор VIII (т.е. избришан Б-домен). Nuwiq е произведен со рекомбинантна ДНК технологија во генетски модифицирани хумани ембрионални бубрежни (НЕК) 293F клетки. Во текот на производствениот процес и во крајниот лек не се додава никаков материјал добиен од животински или хумани извори.



Експципиенси со познато дејство:

Еден ml од реконституираниот раствор содржи 7.35 mg натриум (18.4 mg натриум по вијала).

За целосна листа на експципиенси, видете го делот 6.1.

### **3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА**

Прашок и вехикулум за раствор за инјектирање.

Прашок: бел до сиво-бел растресит прашок.

Растворувач: бистра, безбојна течност.

### **4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ**

#### **4.1. Терапевтски индикации**

Третман и профилакса на крварење кај пациенти со хемофилија А (конгенитален дефицит на факторот VIII).

Nuwiq може да се користи за сите возрасни групи.

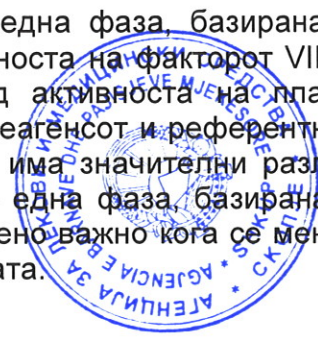
#### **4.2. Дозирање и начин на употреба**

Третманот треба да биде под надзор на лекар кој има искуство во третман на хемофилија.

##### Мониторинг на третманот

Во текот на третманот, се советува соодветно детерминирање на нивоата на факторот VIII како водич при одредувањето на дозата која ќе се примени, како и за фреквенцијата на повторување на инфузиите. Поединечни пациенти може да се разликуваат во нивниот одговор на факторот VIII, демонстрирајќи различни полуживоти и опоравувања. Дозата базирана на телесната тежина може да бара прилагодување кај пациентите со недоволна, односно преголема телесна тежина. Особено во случај на големи хируршки зафати, неопходен е прецизен мониторинг на заменската терапија преку коагулациска анализа (активноста на плазмениот фактор VIII).

Кога се користи *ин витро* анализа на коагулацијата, во една фаза, базирана на тромбопластинското време (aPTT) за одредување на активноста на факторот VIII во примероците од крв на пациентите, врз резултатите од активноста на плазма факторот VIII може значително да влијае и типот на aPTT реагенсот и референтниот стандард што се користи во анализа. Исто така, може да има значителни разлики помеѓу резултатите добиени од коагулациската анализа во една фаза, базирана на aPTT и од хромогената анализа според Ph. Eur. Ова е особено важно кога се менува лабораторијата и/или реагенсите што се користат во анализата.



### Дозирање

Дозата и времетраењето на супституционата терапија зависат од тежината на дефицитот на факторот VIII, од локацијата и степенот на крварење и од клиничката состојба на пациентот.

Бројот на единиците на применетиот фактор VIII е изразен во Меѓународните единици (IE), кои се поврзани со сегашниот стандард на СЗО за концентрат за производи од факторот VIII. Активноста на факторот VIII во плазмата се изразува или како процент (во однос на нормалната хумана плазма) или пожелно, во меѓународни единици (во врска со меѓународниот стандард за фактор VIII во плазмата).

Една меѓународна единица (IE) на активноста на факторот VIII е еквивалентна на количеството на фактор VIII во 1 ml нормална хумана плазма.

### Третман по потреба

Пресметката на потребната доза на фактор VIII се базира на емпириски наод според кој 1 IE фактор VIII по 1 kg телесна тежина ја зголемува активноста на факторот VIII во плазмата за приближно 2% од нормалната активност или 2 IE/dl. Потребната доза се определува со следнава формула:

Потребни единици = телесна тежина (kg) x посакуван пораст на факторот VIII (%) (IE/dl) x 0,5 (IE/kg по IE/dl)

Очекуван пораст на факторот VIII (% од нормалниот) = 2 x администрираните IE/телесна тежина (kg)

Количината што треба да се администрира и фреквенцијата на администрацијата секогаш треба да биде ориентирана кон клиничката ефикасност во индивидуалниот случај.

Во случај на следните хеморагични настани, активноста на факторот VIII не треба да падне под даденото ниво на активност во плазмата (во проценти од нормалната или IE/dl) во соодветниот период. Следната табела може да се користи како водич за дозирање при епизоди на крварење или при хируршки зафат.

| Степен на крварење/<br>Тип на хируршка<br>Процедура       | Потребно ниво на<br>фактор VIII (%) (IE / дл) | Интервал на дозирање (часови)<br>Временски период на<br>терапијата                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Крвавење</u>                                           |                                               |                                                                                                                                                                                 |
| Рана хемартроза, мускулно<br>крварење или орално крварење | 20 – 40                                       | Повторете ја на секои 12 – 24 часа,<br>најмалку 1 ден, додека епизодата<br>со крварењето на која укажува<br>болката, не се разреши или<br>додека не се постигне<br>оздравување. |
| Пообемни хемартрози, мускулно                             | 30 – 60                                       | Повторена инфузија на секои 12 –                                                                                                                                                |

крварење или хематом

24 часа, во текот на 3 до 4 дена или подолго, додека болката и акутната попреченост не се повлечат.

Животно загрижувачки хеморагии

60 - 100

Повторена инфузија секои 8 до 24 часа, се до отстранување на опасноста

Хируршки зафати

Помали хируршки зафати, вклучувајќи и вадење на заби

30 – 60

На секои 24 часа, најмалку 1 ден до заздравување.

Големи хируршки зафати

80 – 100

(пред и постоперативно)

Повторена инфузија на секои 8-24 часа до постигнување на соодвено заздравување на раната, а потоа додатни 7 дена терапија за одржување на нивото на активност на факторот VIII од 30% до 60% (IE/dl).

### Профилактика

За долгорочна профилактика кај пациенти со тешка хемофилија А, вообичаените дози се 20 до 40 IE од факторот VIII по килограм телесна маса во интервали од 2 до 3 дена. Дозниот режим може да се прилагодува во зависност од одговорот на пациентот.

Во одредени случаи, особено кај младите пациенти, може да се потребни пократки дозни интервали или повисоки дози.

### Педијатриска популација

Дозирањето е исто кај возрасните и кај децата и адолесцентите, но сепак, кај децата и адолесцентите може да е потребно да се установат пократки дозни интервали или повисоки дози. Тековно расположивите податоци прикажани се во деловите 4.8, 5.1 и 5.2.

### Начин на употреба

Nuwiq е наменет за интравенска употреба.

Се препорачува да не се администрира повеќе од 4 ml во минута.

За упатство за реконституција на лекот пред неговата употреба, видете во делот 6.6.

### **4.3. Контраиндикации**

Пречувствителност на активната супстанција или на било кој од ексципиентите наведени во делот 6.1.

### **4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба**

### Следливост



За да се подобри следливоста на биолошките медицински производи, треба јасно да се евидентираат името и бројот на серијата на администрираниот производ.

### Хиперсензитивност

Како и со било кој интравенски протеински производ, можни се реакции на хиперсензитивност од алергиски тип. Nuwiq, освен факторот VIII, содржи и траги од протеините на хуманите клетките од донорот. Ако се појават симптоми на хиперсензитивност, на пациентите треба да им се советува веднаш да се прекине употребата на лекот и да се јават кај нивниот лекар. Пациентите треба да бидат информирани за раните знаци на реакции на пречувствителност, кои вклучуваат осип, генерализирана уртикарија, стегане во градите, отежнато дишење, хипотензија и анафилакса.

Во случај на шок, треба да се примени стандарден медицински третман за шок.

### Инхибитори

Формирањето на неутрализирачки антитела (инхибитори) на факторот VIII е позната компликација во третманот на лицата со хемофилија А. Овие инхибитори се обично IgG имуноглобулини насочени против прокоагулантната активност на факторот VIII, кои се квантифицираат во Бетесда Единици (BU) по ml од плазмата, користејќи го модифицираниот тест. Ризикот од развој на инхибитори е во корелација со сериозноста на болеста и изложеноста на факторот VIII и овој ризик е највисок во првите 50 дена на изложеност, но продолжуваат во текот на животот иако ризикот е невообичаен.

Случаите на рекурентен инхибитор (низок титар) биле забележани по префрлување од еден производ на фактор VIII на друг, кај претходно третирани пациенти со повеќе од 100 дена на изложеност и кои имале претходна историја на развој на инхибитори. Поради тоа, се препорачува внимателно да се следат сите пациенти за појава на инхибитори по промена на производот.

Клиничката релевантност на развојот на инхибиторот ќе зависи од титарот на инхибиторот, при што инхибиторите со низок титар кои се минливи или задржуваат постојано низок титар, претставуваат помал ризик од недоволен клинички одговор отколку инхибиторите со висок титар.

Општо земено, сите пациенти третирани со производи на коагулациониот фактор VIII треба внимателно да се следат за развој на инхибитори со примена на соодветни клинички опсервации и лабораториски тестови. Ако очекуваните нивоа на активност на факторот VIII во плазмата не се постигнуваат или ако крварењето не се контролира со соодветната доза, треба да се изврши тестирање за присуство на инхибитор на фактор VIII. Кај пациенти со високо ниво на инхибитор, терапијата со фактор VIII не може да биде ефикасна и треба да се земат предвид други терапевтски опции. Менаџирањето со таквите пациенти треба да биде раководено од лекари со искуство во третманот на хемофилија и инхибитори на факторот VIII.



## Кардиоваскуларни настани

Кај пациенти со постоечки кардиоваскуларни фактори на ризик, супституциската терапија со FVIII може да го зголеми кардиоваскуларниот ризик

## Компликации поврзани со употребата на катетер

Ако е потребен уред за централен венски пристап (CVAD), треба да се разгледа ризикот од компликации поврзани со него, вклучувајќи локални инфекции, бактериемија и тромбоза на местото на поставеност на катетерот.

## Педијатриска популација

Наведените предупредувања и мерки на претпазливост се однесуваат и на возрасните и на децата и адолесцентите.

## Во врска со помошните супстанции, треба да се има во предвид присутната содржината на натриум.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по вијала, што е еквивалентно на 0,92% од препорачаниот максимален дневен внес од страна на СЗО, од 2 g за возрасен.

## **4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракција**

Не се изведени студии за интеракции со Nuwiq.

## **4.6. Плодност, бременост и лактација**

Студии за репродукција на животни не се спроведени со фактор VIII.

Врз основа на ретката појава на хемофилија А кај жени, нема достапно искуство во врска со употребата на фактор VIII за време на бременост и доење. Поради тоа, факторот VIII треба да се употребува за време на бременост и доење само ако е јасно индицирано. Нема достапни податоци во врска со влијанието врз плодноста.

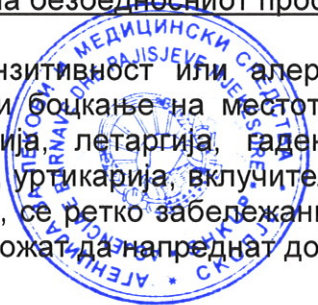
## **4.7. Ефекти на лекот врз способноста за возење и ракување со машини**

Nuwiq нема никакво влијание врз способноста за возење и ракување со машини.

## **4.8. Несакани дејства**

### Резиме на безбедносниот профил

Хиперсензитивност или алергиски реакции (кои може да вклучуваат ангиоедем, печење и боцање на местото на инфузијата, треска, црвенило, главоболка, осип, хипотензија, летаргија, гадење, немир, тахикардија, стегане во градниот кош, пецкање, уртикарија, вклучително и генерализирана уртикарија, повраќање, отежнато дишење), се ретко забележани со употребата на препарати на FVIII кои во одредени случаи можат да напреднат до тешка анафилакса (вклучувајќи шок).



Развој на неутрализирачки антитела (инхибитори) може да се случи кај пациенти со хемофилија А третирани со фактор VIII, вклучително и со Nuwiq. Доколку се појават вакви инхибитори, состојбата ќе се манифестира како недоволен клинички одговор. Во такви случаи, се препорачува да се контактира специјализиран центар за хемофилија.

#### Табела на несакани дејства на лекот

Табелата 1, прикажана подолу, е во согласност со системската класификација на органи според MedDRA (SOC и нивото на преферирано време). Фреквенциите се засноваат на извештаи од клинички испитувања со вкупно 355 уникатни субјекти со тешка хемофилија А, од кои 247 биле претходно третирани пациенти (PTPs) и 108 биле претходно нетретирани пациенти (PUPs).

Фреквенциите биле евалуирани според следнава конвенција: многу чести ( $\geq 1 / 10$ ); чести ( $\geq 1 / 100$  до  $< 1 / 10$ ); невообичаени ( $\geq 1 / 1.000$  до  $< 1 / 100$ ); ретки ( $\geq 1 / 10.000$  до  $< 1 / 1.000$ ); многу ретки ( $< 1 / 10.000$ ), непознато (не може да се процени од достапните податоци).

Во рамките на секоја група, несаканите дејства се прикажани по опаѓачки редослед на сериозноста.

**Табела 1. Фреквенција на несакани дејства во клинички студии**

| MedDRA стандардна класификација на системи на органи     | Несакани дејства                                                                              | Фреквенција                                                                          |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушувања на крвта и лимфниот систем                    | Анемија<br>Инхибиција на факторот VIII                                                        | Невообичаено*<br>Невообичаено (PTPs) <sup>#</sup><br>Многу често (PUPs) <sup>#</sup> |
|                                                          | Хеморагична анемија                                                                           | Невообичаено*                                                                        |
| Нарушувања на имуниот систем                             | Хиперсензитивност                                                                             | Често*                                                                               |
| Нарушувања на нервен систем                              | Вртоглавица<br>Главоболка<br>Парестезија                                                      | Невообичаено*<br>Невообичаено*<br>Невообичаено*                                      |
| Нарушувања на увото и лабиринтот                         | Вертиго                                                                                       | Невообичаено*                                                                        |
| Респираторни, торакални и медистијални нарушувања        | Диспнеа                                                                                       | Невообичаено*                                                                        |
| Нарушувања на гастроинтестинален систем                  | Сува уста                                                                                     | Невообичаено*                                                                        |
| Нарушувања на мускулно-скелетните и сврзните ткива       | Болка во грбот                                                                                | Невообичаено*                                                                        |
| Општи нарушувања и состојби на местото на администрација | Пирексија<br>Болка во градите<br>Инфламација на местото на инјектирање<br>Болка на местото на | Често*<br>Невообичаено*<br>Невообичаено*<br>Невообичаено*                            |



|            |                                                        |               |
|------------|--------------------------------------------------------|---------------|
|            | инјектирање<br>Нелагодност                             | Невообичаено* |
| Испитувања | Не-неутрализирачки<br>позитивни антитела (кај<br>PTPs) | Невообичаено* |

\* Пресметано како пациенти со несакани дејства од вкупниот број од 355 испитувани пациенти, од кои 247 претходно третирани пациенти (PTPs) и 108 претходно нетретирани пациенти (PUPs).

# Фреквенцијата се заснова на студии со сите FVIII производи кои вклучиле пациенти со тешка хемофилија А. PTPs = претходно третирани пациенти, PUPs = претходно нетретирани пациенти

#### Опис на избрани несакани дејства

Не-неутрализирачко анти-фактор VIII антитело било детектиран кај еден возрасен пациент (види Табела 1). Примерокот бил тестиран од страна на централната лабораторија при осум разредувања. Резултатот бил позитивен само при факторот на разредување 1, а титарот на антителата бил многу низок. Инхибиторна активност, мерено со модифицираната Бетесда анализа, не била откриена кај овој пациент. Клиничката ефикасност и *in-vivo* опоравувањето на Nuwiq не биле засегнати кај овој пациент.

#### Педијатриска популација

Фреквенцијата, типот и сериозноста на несаканите дејства кај децата и адолесцентите се претпоставува дека се исти како кај возрасните.

#### Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

### **4.9. Предозирање**

Не се забележани случаи на предозираност.

## **5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА**

### **5.1. Фармакодинамски својства**

Фармакотерапевтска група: Антихеморагичи: фактор на коагулација на крвта VIII  
ATC код: B02BD02



Комплексот фактор VIII / вон Вилебранд се состои од две молекули (фактор VIII и вон Вилебранд фактор) со различни физиолошки функции. Кога се употребува кај пациент со хемофилија, факторот VIII се врзува за факторот вон Вилебранд во циркулацијата на пациентот. Активираниот фактор VIII дејствува како кофактор за активиран фактор IX, забрзувајќи ја конверзијата на факторот X во активираниот фактор X. Активираниот фактор X го конвертира протромбинот во тромбин. Тромбинот потоа го конвертира фибриногенот во фибрин што овозможува да се формира згрутчување. Хемофилија А е наследно полово-поврзано пореметување на коагулацијата на крвта поради намалените нивоа на фактор VIII: C и резултира со профузно крвање во зглобовите, мускулите или внатрешните органи, било спонтано или како резултат на случајна или хируршка траума. Со заменска терапија се зголемуваат нивоата на фактор VIII во плазмата, со што привремено се овозможува корекција на дефицитот на факторот VIII и корекција на тенденциите кон крвање.

#### Возрасна и адолесцентна популација на возраст од 12 - 65 години

##### *Профилактика*

Во клиничка студија кај 32 возрасни пациенти со тешка хемофилија А, просечната потрошувачка на Nuwiq за профилактика била 468,7 IE/ kg/месец.

##### *Третирање на крвање*

Средната доза за третирање на појавени епизоди на крвање изнесувала 33,0 IE/kg кај овие пациенти кои биле на профилактика. Во друга клиничка студија, 22 возрасни пациенти биле третирани по потреба. Вкупно 986 епизоди на крвање биле третирани со средна доза од 30,9 IE/kg. Општо земено, помалите крвавења бараат малку пониски дози, додека за потешките крвавења се потребни до три пати повисоки средни дози.

##### Индивидуализирана профилактика

Индивидуализирана РК-базирана профилактика била евалуирана кај 66 возрасни RTPs со тешка хемофилија А. По стандардна фаза на профилактика од 1-3 месеци (дозирање секој втор ден или 3 пати неделно), 44 (67%) пациенти биле префрлени на режим на дозирање врз основа на нивната РК проценка, а 40 ја завршиле 6-месечната профилактика според назначената шема за дозирање и третман. Од овие пациенти, 34 (85%) биле третирани двапати неделно или помалку. 33 (82,5%) пациенти немале никакви крвавења, а 36 (90,0%) пациенти немале спонтано крвање. Просечната  $\pm$  SD на годишната стапка на крвање била  $1,2 \pm 3,9$ , а просечната  $\pm$  SD на дозата била  $52,2 \pm 12,2$  IE/kg по инјекција и  $99,7 \pm 25,6$  IE/kg неделно.

Забелешка, годишната стапка на крвање (ABR) не е споредлива помеѓу концентрати на различни фактори и помеѓу различни клинички студии.

##### Педијатриска популација

Податоци биле добиени од 29 претходно третирани деца меѓу 2 и 5 години, 31 дете меѓу 6 и 12 години и еден адолесцент од 14 години. Средната доза по профилактична инфузија изнесувала 37,8 IE/kg. Дваесет пациенти користеле средни дози поголеми од 45 IE/kg. Средната потрошувачка на Nuwiq за профилактика месечно изнесувала 521,9 IE/kg. Повисока средна доза на инфузија била потребна за лекување на крвавења кај деца (43,9 IE/kg) отколку кај возрасни (33,0 IE/kg) и потребна била повисока средна доза за лекување на умерени до големи отколку на помали



кравења (78,2 IE/kg наспроти 41,7 IE/kg). Помладите деца, генерално, бараат повисоки средни дози (6-12 години: 43,9 IE/kg, 2-5 години: 52,6 IE/kg). Овие податоци беа потврдени со долгорочно следење на 49 од овие деца кои биле третирани за дополнителен среден период од приближно 30 месеци (во опсег од 9,5 до 52 месеци); во овој период 45% од децата немале спонтано крвање.

Податоци од 108 претходно нетретирани пациенти со тешка хемофилија А (<1% FVIII:C) биле добиени во проспективна отворена клиничка студија. Кај поголемиот дел од пациентите, профилатичкиот третман бил започнат по појавата на првата епизода на крварење која барала третман.

## 5.2. Фармакокинетски својства

### Возрасна популација

**Табела 2. Фармакокинетските параметри на Nuwiq (доза: 50 IE/kg) кај возрасни, претходно третирани пациенти (возраст 18-65 години) со тешка хемофилија А (n = 20)**

| Фармакокинетски параметар    | Хромогена анализа                  |                   |
|------------------------------|------------------------------------|-------------------|
|                              | Средна $\pm$ Стандардна девијација | Медијана (опсег)  |
| AUC (час*IE/ml)              | 22.6 $\pm$ 8.0                     | 22.3 (8.4 – 38.1) |
| T <sub>1/2</sub> (во часови) | 14.7 $\pm$ 10.4                    | 12.5 (5.4 – 55.6) |
| IVR (%/IE/kg)                | 2.5 $\pm$ 0.4                      | 2.5 (1.7 – 3.2)   |
| CL (ml/час/kg)               | 3.0 $\pm$ 1.2                      | 2.7 (1.5 – 6.4)   |

AUC = Површина под кривата (FVIII:C), T<sub>1/2</sub> = Краен полуживот, IVR = Инкрементално *ин виво* обновување, CL = Клиренс, SD = Стандардна девијација

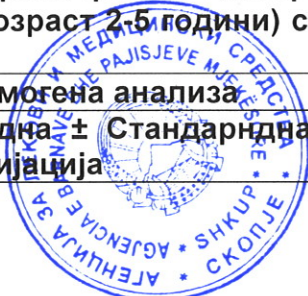
**Табела 3. Фармакокинетските параметри на Nuwiq (доза: 50 IE/kg) кај деца, претходно третирани (возраст 6-12 години) со тешка хемофилија А (n = 12)**

| Фармакокинетски параметар    | Хромогена анализа                  |                   |
|------------------------------|------------------------------------|-------------------|
|                              | Средна $\pm$ Стандардна девијација | Медијана (опсег)  |
| AUC (час*IE/ml)              | 13.2 $\pm$ 3.4                     | 12.8 (7.8 – 19.1) |
| T <sub>1/2</sub> (во часови) | 10.0 $\pm$ 1.9                     | 9.9 (7.6 – 14.1)  |
| IVR (%/IE/kg)                | 1.9 $\pm$ 0.4                      | 1.9 (1.2 – 2.6)   |
| CL (ml/час/kg)               | 4.3 $\pm$ 1.2                      | 4.2 (2.8 – 6.9)   |

AUC = Површина под кривата (FVIII:C), T<sub>1/2</sub> = Краен полуживот, IVR = Инкрементално *ин виво* обновување, CL = Клиренс, SD = Стандардна девијација

**Табела 4. Фармакокинетските параметри на Nuwiq (доза: 50 IE/kg) кај деца, претходно третирани пациенти (возраст 2-5 години) со тешка хемофилија А (n = 13)**

| Фармакокинетски параметар | Хромогена анализа                  |                  |
|---------------------------|------------------------------------|------------------|
|                           | Средна $\pm$ Стандардна девијација | Медијана (опсег) |



|                              |            |                   |
|------------------------------|------------|-------------------|
| AUC (час*IE/ml)              | 11.7 ± 5.3 | 10.5 (4.9 – 23.8) |
| T <sub>1/2</sub> (во часови) | 9.5 ± 3.3  | 8.2 (4.3 – 17.3)  |
| IVR (%/IE/kg)                | 1.9 ± 0.3  | 1.8 (1.5 – 2.4)   |
| CL (ml/час/kg)               | 5.4 ± 2.4  | 5.1 (2.3 – 10.9)  |

AUC = Површина под кривата (FVIII:C), T<sub>1/2</sub> = Краен полуживот,  
IVR = Инкрементално *ин vivo* обновување, CL = Клиренс, SD = Стандардна девијација

### Педијатриска популација

Како што е познато во литературата, закрепнувањето и полуживотот се пониски кај младите деца отколку кај возрасните, а клиренсот повисок, што може да се должи, делумно, на познатите повисоки плазматски волумени по килограм телесна тежина кај помладите пациенти.

### Подгрупи според телесната тежина

**Табела 5. Тежински прилагодени фармакокинетските параметри на Nuwiq (доза: 50 IE/kg) кај возрасни, претходно третирани пациенти (возраст 18-65-5 години) со тешка хемофилија А (n = 20)**

| Фармакокинетски параметар    | Сите (n = 20)                                    | Нормална телесна тежина (n = 14) | Пред-адипозно (n = 4) | Адипозно (n = 2)   |
|------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|--------------------|
|                              | Хромогена анализа Средна ± Стандардна девијација |                                  |                       |                    |
| AUC (час*IE/ml)              | 22.6 ± 8.0                                       | 20.4 ± 16.9                      | 24.9 ± 8.9            | 33.5 ± 6.5         |
| T <sub>1/2</sub> (во часови) | 14.7 ± 10.4                                      | 14.7 ± 12.1                      | 13.4 ± 5.9            | 17.2 ± 4.8         |
| INR (%/IE/kg)                | 2.5 ± 0.4                                        | 2.4 ± 0.4                        | 2.7 ± 0.4             | 2.8 ± 0.3          |
| CL (ml/час/kg)               | 3.0 ± 1.2                                        | 3.2 ± 1.3                        | 2.6 ± 1.0             | 1.8 ± 0.4          |
| Фармакокинетски параметар    | Хромогена анализа Медијана (опсег)               |                                  |                       |                    |
|                              |                                                  |                                  |                       |                    |
| AUC (час*IE/ml)              | 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 <sub>1/2</sub> (во часови) | 12.5 (5.4 – 55.6)                                | 12.3 (5.4 – 55.6)                | 11.2 (9.3 – 22.0)     | 17.2 (13.8 – 20.6) |
| INR (%/IE/kg)                | 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 (ml/час/kg)               | 2.7 (1.5 – 6.4)                                  | 2.8 (1.7 – 6.4)                  | 2.5 (1.6 – 3.7)       | 1.8 (1.5 – 2.0)    |

Нормална тежина: Индекс на телесна маса 18.5-25 kg/m<sup>2</sup>; Пред-адипозно: Индекс на телесна маса 25-30 kg/m<sup>2</sup>; Адипозно: Индекс на телесна маса > 30 kg/m<sup>2</sup>

### **5.3. Предклинички податоци за безбедност на лекот**

Во претклиничките студии, Nuwiq се користел за безбедно и ефикасно враќање на хемостазата кај кучиња со хемофилија. Студиите за токсикологија покажале дека локалната интравенска администрација и системската изложеност добро се поднесуваат од страна на лабораториските животни (стаорци и циномолтус мајмуни). Специфичните студии со долготрајна повторна администрација, како што се студиите за репродуктивната токсичност, хроничната токсичност и канцерогеноста, не се



вршени со Nuwiq поради имунолошкиот одговор на хетеролошките протеини кај сите не-човечки цицачи.

Не биле спроведени студии за мутагенниот потенцијал на Nuwiq.

*Ex vivo* евалуациите со употреба на комерцијален комплет за анализа за квантифицирање на Т-клеточниот одговор на терапевтските протеини, укажуваат на низок ризик од имуногеност.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

### 6.1. Листа на ексципиенси

#### Прашок:

Сахароза  
Натриум хлорид  
Калциум хлорид дихидрат  
Аргинин хидрохлорид  
Натриум цитрат дихидрат  
Полоксамер 188

#### Растворувач:

Вода за инјекции

### 6.2. Инкомпатибилности

Во отсуство на студии за компатибилност, овој лек не смее да се меша со други лекови.

Треба да се користат само приложените комплекти за инјектирање, бидејќи неуспехот во третманот може да се појави како последица на адсорпција на факторот VIII на коагулацијата на внатрешните површини на опремата за инјектирање.

### 6.3. Рок на употреба

#### Неотворена вијала

2 години.

За време на рокот на употреба, производот може да се чува на собна температура (до 25°C) одреден период, не подолг од 1 месец. Откако производот ќе се извади од фрижидер, тој не смее повторно да се врати во фрижидерот. Забележете го почетокот на чување на собна температура на кутијата на производот.

#### По реконституирањето

По реконституцијата, кога се чува на собна температура, хемиската и физичката стабилност за употреба биле докажани за рок од 24 часа.

Од микробиолошка гледна точка, производот треба да се користи веднаш по реконституцијата. Ако не се употреби веднаш, времето и условите за складирање пред употребата, се одговорност на корисникот.



Оставете го реконституираниот раствор на собна температура. Да не се чува во фрижидер по реконституцијата.

#### **6.4. Посебни мерки на претпазливост при чување**

Да се чува во фрижидер (2°C - 8°C).

Да не се замрзнува.

Чувајте ја вијалата во оригиналното пакување со цел да се заштити од светлина.

За чување на собна температура и условите за чување по реконституција на лекот, погледнете во точка 6.3.

#### **6.5. Природа и содржина на пакување**

Секое пакување содржи:

- 1 вијала со прашок со 250, 500, 1000 или 2000 IE симоктоког алфа во вијала од стакло од тип 1, затворена со обложен бромбутилен затворац и запечатена со капаче од алуминиум
- Растворувач: 1 претходно наполнет шприц од боросиликатно стакло кој содржи 2,5 ml вода за инјекции.
- 1 стерилен адаптер за вијала за реконституција со 1 игла пеперутка и 2 алкохолни туфери

#### **6.6. Посебни мерки на претпазливост за отстранување и друго ракување**

Прашокот треба да се реконституира само со испорачаниот растворувач (2,5 ml вода за инјекции) со помош на комплетот за инјектирање. Вијалата треба да се ротира нежно додека не се раствори целиот прашок. По реконституција, растворот треба да се врати назад во шприцот.

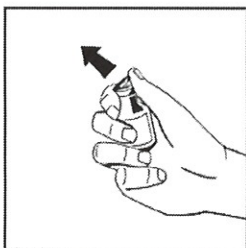
Реконституираниот лек треба да се провери визуелно за присуство на честички и дисколорација пред да се администрира. Реконституираниот лек е јасен, безбоен раствор, без страни честички и има pH од 6,5 до 7,5. Не користете раствори кои се заматени или имаат депозити.

#### **Инструкции за подготовка и администрација**

1. Оставете го шприцот со растворувачот (вода за инјекции) и прашокот во вијалата да постигнат собна температура. Можете да го направите тоа држејќи ги во ваши раце додека не се чувствуваат топли како нив. Не користете друг начин за загревање на вијалата и претходно наполнетиот шприц. Оваа температура треба да се одржува за време на реконституција.

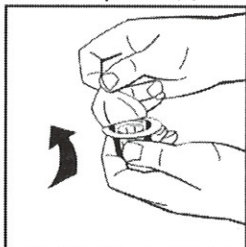
2. Извадете го пластичното капаче од врвот од вијалата со прашокот за да ги изложите централните делови на гумениот затворац. Не го вадете сивиот затворац или металниот прстен околу врвот на шишенцето.



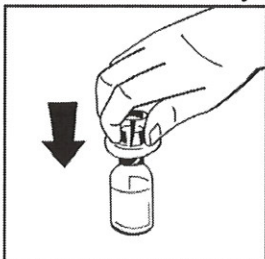


3. Избришете го горниот дел од вијалата со алкохол. Оставете алкохолот да се исуши.

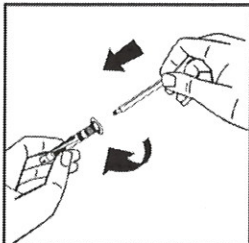
4. Излупете ја хартиената облога од комплетот со адаптерот. Не го вадете адаптерот од пакетот



5. Ставете ја вијалата со прашокот на рамна површина и држете ја. Земете го пакувањето со адаптерот и поставете го адаптерот над центарот на гумениот стопер на вијалата со прашок. Цврсто притиснете го адаптерот додека иглата на адаптерот не навлезе низ гумениот стопер. На тој начин адаптерот навлегува во вијалата.

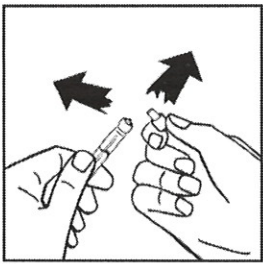


6. Излупете ја хартиената облога од пакувањето со претходно наполнетиот шприц. Држете го клипот на крајот и не допирајте го отворот. Прицврстете го навртниот крај на шипката на клипот за шприцот со растворувач. Свртете ја рачката на клипот во правец на стрелките на часовникот додека не почувствувате мал отпор.

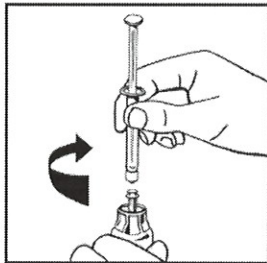


7. Откачете го заштитниот пластичен врв од шприцот со растворувач со притискање на перфорацијата на капачето. Не допирајте ја внатрешната страна на капачето или врвот на шприцот. Во случај растворот да не се употребува веднаш, затворете го наполнетиот шприц со сигурносниот пластичен врв и така чувајте го.

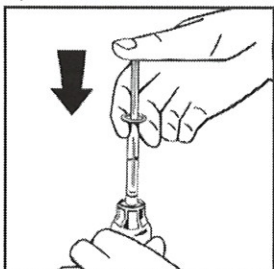




8. Отстранете го пакувањето од адаптерот и фрлете го. Цврсто поврзете го шприцот со растворувач со адаптерот, со вртење во насока на стрелките од часовникот додека не се почувствува отпор.



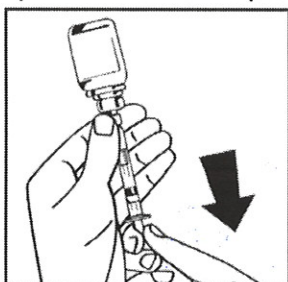
9. Полека инјектирајте го целиот растворувач во вијалата со прашок со притискање на клипот.



10. Без отстранување на шприцот, нежно движете ја или со кружни движења вртете ја вијалата неколку пати за да го растворите прашокот. Не тресете. Почекајте се додека прашокот не се раствори целосно.

11. Визуелно проверете го готовиот раствор за присуство на честички пред да се администрира. Растворот треба да биде бистар и безбоен, практично без видливи честички. Не користете раствори кои се заматени или имаат депозити.

12. Свртете ја вијалата прицврстена на шприцот наопаку, и полека извлекете го готовиот раствор во шприцот. Проверете дали целата содржина на вијалата е пренесена во шприцот.



13. Отстранете го наполнетиот шприц од адаптерот со вртење спротивно од стрелките на часовникот и исфрлете ја празна вијала.

14. Растворот сега е подготвен за непосредна употреба. Немојте да го ставате во фрижидер.



15. Исчистете го избраното место за инјектирање со еден од приложените алкохолни туфери.

16. Прикачете го приложениот сет за инфузија на шприцот.

Вметнете ја иглата од сетот за инфузија во одбраната вена. Ако сте користеле езмарх (еластична трака) за полесно да ја видите вената, оваа трака треба да се ослободи пред да започнете со инјектирање на растворот. Не смее да тече крв во шприцот поради ризикот од формирање на фибринско згрутчување.

17. Инјектирајте го растворот во вената бавно, не побрзо од 4 ml во минута.

Ако користите повеќе од една вијала со прашок за еден третман, повторно можете да ја користите истата игла. Адаптерот и шприцот се само за еднократна употреба.

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.

## **7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ**

СЕПТИМА ДООЕЛ

бул. 3-та Македонска бригада бр. 92

1000 Скопје, Р.С. Македонија

## **8. БРОЈ И ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ**

NUWIQ / НУВИК 250 IE: 11-1909/2 од 22.06.2018 година /

NUWIQ / НУВИК 500 IE: 11-1908/2 од 22.06.2018 година /

NUWIQ / НУВИК 1000 IE: 11-1907/2 од 22.06.2018 година /

NUWIQ / НУВИК 2000 IE: 11-1906/2 од 22.06.2018 година /

## **9. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Јуни 2023 година

