

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гемлибра (Hemlibra®)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гемлибра 30 мг/мл раствор для подкожного введения
Гемлибра 150 мг/мл раствор для подкожного введения
Тип и содержимое упаковки см. раздел 6.5



МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ
Эмицизумаб (Emicizumab)

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Препарат Гемлибра 30 мг/мл раствор для подкожного введения
1 мл раствора содержит 30 мг эмицизумаба*
Каждый флакон емкостью 1 мл содержит 30 мг эмицизумаба в концентрации 30 мг/мл.

Препарат Гемлибра 150 мг/мл раствор для подкожного введения
1 мл раствора содержит 150 мг эмицизумаба*
1 флакон емкостью 0.4 мл содержит 60 мг эмицизумаба в концентрации 150 мг/мл.
1 флакон емкостью 0.7 мл содержит 105 мг эмицизумаба в концентрации 150 мг/мл.
1 флакон емкостью 1 мл содержит 150 мг эмицизумаба в концентрации 150 мг/мл.

* Эмицизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное модифицированное антитело на основе иммуноглобулина G4 (IgG4), которое получают с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием линии клеток млекопитающих — клеток яичника китайского хомячка (СНО).
Полный список вспомогательных веществ в см. Разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

ОПИСАНИЕ

Прозрачная или опалесцирующая, от бесцветного до желтоватого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Гемлибра показан в качестве рутинной профилактики для предотвращения или снижения частоты кровотечений у взрослых и детей с гемофилией А (врожденный дефицит фактора VIII):

- с ингибиторами к фактору VIII.
- без ингибиторов к фактору VIII, у которых:
 - тяжелая форма заболевания (FVIII <1 %)
 - средняя форма заболевания (FVIII ≥ 1 % и ≤ 5 %) с тяжелым фенотипом кровотечений

Препарат Гемлибра может быть использован во всех возрастных группах.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Терапию следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения гемофилии и/или нарушений свертываемости крови.

Режим дозирования

Лечение (в том числе обычную профилактику) препаратами с шунтирующим механизмом действия (например, концентратом факторов активированного протромбинового комплекса [aPCC] и рекомбинантным активированным фактором VII [rFVIIa]) следует прекратить за день до начала терапии препаратом Гемлибра. (см. Раздел 4.4).

Профилактика с помощью фактора VIII (FVIII) может быть продолжена в течение первых 7 дней лечения препаратом Гемлибра.

Рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг один раз в неделю в течение первых 4 недель (нагрузочная доза) с последующей поддерживающей дозой 1.5 мг/кг один раз в неделю, 3 мг/кг каждые две недели или 6 мг/кг каждые четыре недели, все дозы вводят в виде подкожной инъекции.

Нагрузочная доза является одинаковой, независимо от режима поддерживающей дозы.

Режим поддерживающей дозы следует выбирать в зависимости от предпочтения врача и пациента/лица, осуществляющего уход за пациентом, для обеспечения соблюдения режима лечения.

Дозу (в мг) и объем (в мл) для подкожного введения следует рассчитывать следующим образом:

- Нагрузочная доза (3 мг/кг) один раз в неделю в течение первых 4 недель:
Масса тела пациента (кг) x доза (3 мг/кг) = общее количество (мг) подлежащего введению эмицизумаба
- Затем следует поддерживающая доза с 5-й недели, 1.5 мг/кг один раз в неделю, 3 мг/кг каждые две недели или 6 мг/кг каждые четыре недели:
Масса тела пациента (кг) x доза (1.5; 3 или 6 мг/кг) = общее количество (мг) подлежащего введению эмицизумаба

Общий объем препарата Гемлибра, вводимого подкожно, рассчитывают следующим образом:

Общее количество (мг) вводимого эмицизумаба ÷ концентрация флакона (мг/мл) = общий объем подлежащего введению препарата Гемлибра (мл).

В одном шприце не следует комбинировать различные концентрации препарата Гемлибра (30 мг/мл и 150 мг/мл) для достижения общего объема, подлежащего введению.



Не следует вводить объем, превышающий 2 мл на инъекцию.

Примеры:

Пациент с массой тела 16 кг, получающий поддерживающую дозу 1.5 мг/кг один раз в неделю:

- Пример нагрузочной дозы (первые 4 недели): $16 \text{ кг} \times 3 \text{ мг/кг} = 48 \text{ мг}$ эмицизумаба, необходимого для нагрузочной дозы.
- Для расчета объема, подлежащего введению, делят рассчитанную дозу 48 мг на 150 мг/мл: $48 \text{ мг эмицизумаба} \div 150 \text{ мг/мл} = 0.32 \text{ мл}$ вводимой концентрации препарата Гемлибра 150 мг/мл.
- Выбирают подходящую дозу и объем из имеющихся дозировок флаконов.
- Пример поддерживающей дозы (начиная с 5-й недели): $16 \text{ кг} \times 1.5 \text{ мг/кг} = 24 \text{ мг}$ эмицизумаба, необходимого для ударной дозы.
- Для расчета объема, подлежащего введению, делят рассчитанную дозу 24 мг на 30 мг/мл: $24 \text{ мг эмицизумаба} \div 30 \text{ мг/мл} = 0.8 \text{ мл}$ концентрации препарата Гемлибра 30 мг/мл, подлежащей введению 1 раз в неделю.
- Выбирают подходящую дозу и объем из имеющихся дозировок флаконов.

Пациент с массой тела 40 кг, получающий поддерживающую дозу 3 мг/кг один раз в две недели:

- Пример нагрузочной дозы (первые 4 недели): $40 \text{ кг} \times 3 \text{ мг/кг} = 120 \text{ мг}$ эмицизумаба, необходимого для нагрузочной дозы.
- Для расчета объема, подлежащего введению, делят рассчитанную дозу 120 мг на 150 мг/мл: $120 \text{ мг эмицизумаба} \div 150 \text{ мг/мл} = 0.8 \text{ мл}$ концентрации, подлежащей введению, препарата Гемлибра 150 мг/мл.
- Выбирают подходящую дозу и объем из имеющихся дозировок флаконов.
- Пример поддерживающей дозы (начиная с 5-й недели): $40 \text{ кг} \times 3 \text{ мг/кг} = 120 \text{ мг}$ эмицизумаба, необходимого для поддерживающей дозы.
- Для расчета объема, подлежащего введению, делят рассчитанную дозу 120 мг на 150 мг/мл: $120 \text{ мг эмицизумаба} \div 150 \text{ мг/мл} = 0.8 \text{ мл}$ концентрации препарата Гемлибра 150 мг/мл, подлежащей введению один раз в две недели.
- Выбирают подходящую дозу и объем из имеющихся дозировок флаконов.

9937 - 2024

Пациент с массой тела 60 кг, получающий поддерживающую дозу 6 мг/кг один раз в четыре недели:

- Пример нагрузочной дозы (первые 4 недели): $60 \text{ кг} \times 3 \text{ мг/кг} = 180 \text{ мг}$ эмицизумаба, необходимого для нагрузочной дозы.
- Для расчета подлежащего введению объема делят рассчитанную дозу 180 мг на 150 мг/мл: $180 \text{ мг эмицизумаба} \div 150 \text{ мг/мл} = 1.20 \text{ мл}$ подлежащей введению концентрации препарата Гемлибра 150 мг/мл.
- Выбирают подходящую дозу и объем из имеющихся дозировок флаконов.
- Пример поддерживающей дозы (начиная с 5-й недели): $60 \text{ кг} \times 6 \text{ мг/кг} = 360 \text{ мг}$ эмицизумаба, необходимого для поддерживающей дозы.
- Для расчета подлежащего введению объема делят рассчитанную дозу 360 мг на 150 мг/мл: $360 \text{ мг эмицизумаба} \div 150 \text{ мг/мл} = 2.4 \text{ мл}$ подлежащей введению один раз в четыре недели концентрации препарата Гемлибра 150 мг/мл.
- Выбирают подходящую дозу и объем из имеющихся дозировок флаконов.

Продолжительность лечения

Препарат Гемлибра предназначен для долгосрочного профилактического лечения.

Коррекция дозы

Рекомендации по коррекции дозы препарата Гемлибра отсутствуют.

Задержка приема или пропуск дозы

На случай пропуска запланированной подкожной инъекции препарата Гемлибра пациента следует предупредить о необходимости принять пропущенную дозу как можно быстрее вплоть до дня, предшествующего дню введения следующей запланированной дозы. Затем пациент должен получить следующую дозу в обычный запланированный день введения дозы. Пациент не должен получать две дозы в один и тот же день для восполнения пропущенной дозы.

Особые группы пациентов

Дети

Для детей коррективная доза не рекомендована (см. Раздел 5.2). Данные о пациентах младше 1 года отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

Пациентам ≥ 65 лет коррективная доза не рекомендована (см. Разделы 5.1 и 5.2). Данные о пациентах старше 77 лет отсутствуют.

Почечная и печеночная недостаточность

Пациентам с почечной или печеночной недостаточностью легкой степени тяжести коррективная доза не рекомендована (см. Раздел 5.2). Имеется ограниченный объем данных о применении препарата Гемлибра у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью средней степени тяжести. Исследования эмицизумаба у пациентов с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью не проводились.

Периоперационное ведение пациента

Оценка безопасности и эффективности эмицизумаба не была официально выполнена в хирургической ситуации. В клинических исследованиях пациенты подвергались хирургическому вмешательству без прерывания профилактического лечения эмицизумабом. Если в периоперационный период требуются препараты с шунтирующим механизмом (например, aPCC и rFVIIa), необходимо следовать руководству по применению препаратов с шунтирующим механизмом действия в Разделе 4.4. Если в периоперационный период требуется применение FVIII, см. Раздел 4.5.

При проведении мониторинга гемостатической активности у пациента, информация о нечувствительных к эмицизумабу лабораторных тестах представлена в Разделе 4.4.

Индукция иммунологической толерантности (ИИТ)

Безопасность и эффективность эмицизумаба у пациентов, получающих индукцию иммунологической толерантности, еще не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Гемлибра предназначен только для подкожного применения, и его следует вводить с использованием стандартных асептических методов работы (см. Раздел 6.6).

Введение следует ограничить рекомендуемыми местами введения: область живота, верхняя наружная часть плеча и бедра (см. Раздел 5.2).

Подкожное введение препарата Гемлибра в верхнюю наружную часть плеча, должно выполняться лицом, осуществляющим уход за пациентом или медицинским работником.

Чередование мест инъекций может помочь предотвратить или уменьшить реакции в месте инъекции (см. Раздел 4.8). Подкожное введение препарата Гемлибра не следует выполнять в участки с покрасневшей или чувствительной кожей, в места с кровоподтеками или уплотнениями, а также в области родимых пятен или рубцов.

Во время терапии препаратом Гемлибра другие лекарственные средства для подкожного введения следует, предпочтительно, вводить в другие анатомические области.

Введение, выполняемое пациентом и/или лицом, осуществляющим уход за пациентом

Препарат Гемлибра предназначен для применения под руководством медицинского работника. После надлежащего обучения методам подкожного введения пациент может самостоятельно вводить препарат Гемлибра, либо введение может выполнять лицо, осуществляющее уход за пациентом, если лечащий врач определит, что такой вариант является уместным.

Лечащий врач и лицо, осуществляющее уход за пациентом, должны оценить возможность самостоятельного введения препарата Гемлибра ребенком. Однако, самостоятельное введение препарата детьми в возрасте до 7 лет не рекомендовано.

Подробные инструкции по введению препарата Гемлибра см. в разделе 6.6 и в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или одному из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

В целях улучшения прослеживаемости биологических лекарственных средств, следует четко записать название и номер серии вводимого препарата.

Тромботическая микроангиопатия, связанная с приемом препарата Гемлибра и активированного концентрата протромбинового комплекса

Зарегистрированы случаи тромботической микроангиопатии (ТМА) на основании клинического исследования пациентов, получавших профилактику препаратом Гемлибра при введении в среднем кумулятивного количества >100 Ед./ кг/ 24 часа активированного концентрата протромбинового комплекса (аРСС) в течение 24 часов или более (см. Раздел 4.8). Лечение случаев ТМА включало поддерживающую терапию с плазмаферезом и гемодиализом или без них. Доказательства улучшения были отмечены в течение одной недели после прекращения приема аРСС и прерывания приема препарата Гемлибра. Данное быстрое улучшение отличается от обычного клинического течения, наблюдаемого при атипичном гемолитическом уремическом синдроме и классических ТМА, таких как тромбоцитопеническая пурпура (см. Раздел 4.8). Один пациент возобновил прием препарата Гемлибра после устранения ТМА и продолжил лечение.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

9937 - 2024

Следует осуществлять наблюдение за состоянием пациентов, получающих профилактику препаратом Гемлибра, с целью обнаружения развития у них ТМА при введении аРСС. Врач должен немедленно прекратить введение аРСС и прервать терапию препаратом Гемлибра при появлении клинических симптомов и/или получении лабораторных данных, указывающих на ТМА, и назначить терапию согласно клиническим показаниям. Врачи и пациенты/ лица, осуществляющие уход за пациентом, должны взвесить преимущества и риски возобновления профилактики препаратом Гемлибра после полного устранения ТМА на индивидуальной основе. В случае если пациенту, получающему профилактику препаратом Гемлибра, назначен прием препарата с шунтирующим механизмом, см. ниже указания по дозированию при применении препаратов с шунтирующим механизмом действия.

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким риском развития ТМА (например, ТМА в анамнезе пациента или семейном анамнезе) или пациентов, принимающих сопутствующие лекарственные средства, которые, как известно, представляют фактор риска развития ТМА (например, циклоспорин, хинин, такролимус).

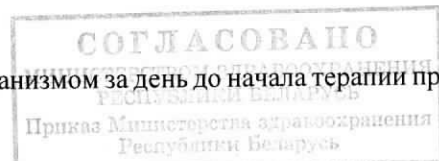
Тромбоэмболия, связанная с приемом препарата Гемлибра и активированного концентрата протромбинового комплекса

В клинических испытаниях пациентов, принимающих препарат Гемлибра, сообщалось о серьезных тромботических явлениях при назначении в среднем кумулятивного количества >100 Ед./кг/24 часа аРСС в течение 24 часов или более (см. Раздел 4.8). Случаев, требующих применения антикоагулянтной терапии, не наблюдалось. После прекращения приема аРСС и прерывания введения препарата Гемлибра, отмечались доказательства улучшения или выздоровления в течение одного месяца (см. Раздел 4.8). Один пациент возобновил прием препарата Гемлибра после устранения тромботического явления и благополучно продолжил лечение.

Следует осуществлять наблюдение за состоянием пациентов, получающих профилактику препаратом Гемлибра, с целью обнаружения развития у них тромбоэмболии при введении аРСС. Врач должен немедленно прекратить введение аРСС и прервать терапию препаратом Гемлибра при появлении клинических симптомов, результатов диагностических исследований с визуализацией и/или лабораторных данных, указывающих на тромботическое явление и назначить терапию согласно клиническим показаниям. Врачи и пациенты/ лица, осуществляющие уход за пациентом, должны взвесить преимущества и риски возобновления профилактики препаратом Гемлибра после полного устранения тромботического явления на индивидуальной основе. В случае если пациенту, получающему профилактику препаратом Гемлибра, назначен прием препарата с шунтирующим механизмом, см. ниже указания по дозированию при применении препаратов с шунтирующим механизмом действия.

Руководство по использованию препаратов с шунтирующим механизмом действия у пациентов, получающих профилактику препаратом Гемлибра.

Следует прекратить терапию препаратами с шунтирующим механизмом за день до начала терапии препаратом Гемлибра.



Врачи должны обсудить со всеми пациентами и/или лицами, осуществляющими уход за пациентом, точную дозу и график применения препаратов с шунтирующим механизмом, если это необходимо при получении профилактики препаратом Гемлибра.

Препарат Гемлибра увеличивает потенциал коагуляции у пациента. Таким образом, требуемая доза препарата с шунтирующим механизмом может быть ниже используемой без профилактики препаратом Гемлибра. Доза и продолжительность терапии препаратами с шунтирующим механизмом зависят от места и степени кровотечения и клинического состояния пациента. Следует избегать использования аРСС при наличии других вариантов/альтернатив лечения. В случае назначения аРСС пациенту, получающему профилактику препаратом Гемлибра, не следует превышать начальную дозу 50 Ед/кг и рекомендуется проводить лабораторное наблюдение (в том числе, но не ограничиваясь, наблюдение за состоянием почек, анализ тромбоцитов и оценка тромбоза). При отсутствии контроля кровотечения

при приеме начальной дозы аРСС до 50 Ед./кг, следует ввести дополнительные дозы аРСС под медицинским руководством или контролем с учетом лабораторного мониторинга с целью диагностики ТМА или тромбоэмболии и проверки наличия кровотечений до повторного введения дозы. Общая доза аРСС не должна превышать 100 Ед./кг в первые 24 часа лечения. Лечащие врачи должны тщательно взвесить риск ТМА и тромбоэмболии в сравнении риска кровотечения при рассмотрении возможности назначения терапии аРСС более 100 Ед./кг в первые 24 часа.

В ходе клинических исследований не наблюдалось случаев ТМА или тромботических явлений при применении только активированного рекомбинантного человеческого FVII (rFVIIa) у пациентов, получавших профилактику препаратом Гемлибра.

В течение 6 месяцев после прекращения профилактики препаратом Гемлибра (см. Раздел 5.2) следует соблюдать рекомендацию по дозированию препаратов с шунтирующим механизмом.

Иммуногенность

Случаи выработки нейтрализующих антител к эмицизумабу со снижением концентрации эмицизумаба, приводящим к потере эффективности, в ходе клинических исследований наблюдались редко (см. разделы 4.8 и 5.1). Следует незамедлительно подвергнуть пациентов с клиническими признаками потери эффективности (например, повышение частоты прорывных кровотечений) оценке на предмет этиологии, а также рассмотреть другие варианты лечения при подозрении на наличие нейтрализующих антител к эмицизумабу.

Влияние эмицизумаба на коагуляционные пробы

Эмицизумаб заменяет кофакторную активность активированного фактора VIII (FVIIIa) в теназном комплексе. Лабораторные коагуляционные пробы, основанные на внутреннем свертывании, включая время активированного свертывания (ACT), активированное частичное тромбопластиновое время (например, aPTT), измеряют общее время свертывания, включая время, необходимое для активации FVIII до FVIIIa тромбином. Такие пробы на основе внутреннего пути приведут к получению сокращенного времени свертывания за счет эмицизумаба, который не требует активации тромбином. Слишком короткое время внутреннего свертывания затем будет нарушать все анализы с одним фактором на основе aPTT, такие как однофазный анализ активности FVIII (см. Раздел 4.4, таблица 1). Тем не менее, эмицизумаб не влияет на однофакторные анализы с использованием хромогенных или иммунологических методов, и данные методы могут использоваться для контроля параметров коагуляции во время лечения с конкретными особенностями анализа хромогенной активности FVIII, как описано ниже.

Определение активности хромогенного фактора VIII может быть выполнено с использованием белков коагуляции человека или крупного рогатого скота. Анализы, содержащие факторы коагуляции человека, реагируют на эмицизумаб, но могут переоценить клинический гемостатический потенциал эмицизумаба. Напротив, анализы, содержащие факторы коагуляции крупного рогатого скота, не чувствительны к эмицизумабу (без измерения активности) и могут использоваться для мониторинга эндогенной или инфузируемой активности фактора VIII или для измерения ингибиторов анти-FVIII.

Эмицизумаб сохраняет активность в присутствии ингибиторов против фактора VIII и, таким образом, будет давать ложноотрицательный результат в анализах на основе свертывания согласно Бетесда-анализу для функционального ингибирования фактора VIII. Вместо этого может быть использован хромогенный Бетесда-анализ с использованием хромогенного теста фактора VIII на основе крупного рогатого скота, который не чувствителен к эмицизумабу.

Эти два фармакодинамических маркера не отражают истинного гемостатического эффекта эмицизумаба *in vivo* (aPTT чрезмерно сокращается, а активность фактора VIII может быть переоценена), но обеспечивают относительный показатель прокоагулянтного эффекта эмицизумаба.

Таким образом, результаты лабораторных испытаний на основе внутреннего свертывания у пациентов, получавших препарат Гемлибра, не должны использоваться для контроля его активности, определения дозы для замещения фактора или антикоагуляции или титров ингибиторов фактора VIII. Следует со-

блюдают осторожность при использовании лабораторных анализов на основе внутреннего свертывания, поскольку неправильное толкование их результатов может привести к недостаточной терапии пациентов, испытывающих эпизоды кровотечения, которые могут привести к тяжелым или угрожающим жизни кровотечениям.

Лабораторные тесты, подверженные и не подверженные воздействию эмицизумаба, представлены в Таблице 1. ниже. В связи с длительным периодом полувыведения данное влияние на коагуляционные пробы может сохраняться до 6 месяцев после приема последней дозы (см. Раздел 5.2).

Таблица 1 Результаты коагуляционных проб, на результаты которых влияет или не влияет применение препарата Гемлибра.

Результаты, на которые влияет эмицизумаб	Результаты, на которые не влияет эмицизумаб
- Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). - Бетесда тесты (клоттинговые) для определения титров ингибиторов FVIII. - Одноэтапные, основанные на АЧТВ, измерения одного из факторов свертывания крови. - Анализ на устойчивость к действию активированного протеина С (APC-R), основанный на АЧТВ. - Активированное время свертывания крови (ACT).	- Бетесда тесты (хромогенный анализ с использованием бычьих факторов свертывания) для определения титров ингибиторов FVIII. - Тромбиновое время (ТВ). - Одноэтапные однофакторные анализы на основе измерения тромбинового времени (ТВ). - Хромогенные однофакторные анализы, за исключением FVIII¹. - Иммунные анализы (например, ИФА, турбидиметрические методы). - Генетические тесты факторов свертывания (например, анализ фактора V Лейдена протромбина 20210).

¹ Важные положения касательно хромогенных анализов активности FVIII, см. Раздел 4.4

Дети

Данные относительно детей <1 года отсутствуют. Развивающаяся гемостатическая система у новорожденных и грудных детей динамична и развивается, а относительные концентрации про- и антикоагулянтных белков у этих пациентов следует принимать во внимание при проведении оценки риска, включая потенциальный риск тромбоза (например, тромбоз, связанный с центральным венозным катетером).

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия
Полноценное и должным образом контролируемое исследование взаимодействия лекарственных средств с эмицизумабом не проводилось.

Клинический опыт свидетельствует о наличии лекарственного взаимодействия между эмицизумабом и aPCC (см. Разделы 4.4 и 4.8).

Согласно доклиническим экспериментам, существует вероятность гиперкоагуляции rFVIIa или FVIII с эмицизумабом. Эмицизумаб увеличивает потенциал коагуляции. В связи с этим, доза rFVIIa или FVIII, необходимая для достижения гемостаза, может быть ниже, чем при использовании без профилактики препаратом Гемлибра.

В случае развития тромботических осложнений лечащий врач должен рассмотреть вариант отмены введения FVIIa или FVIII и прерывания профилактики препаратом Гемлибра согласно клиническим показаниям. Дальнейшее лечение следует осуществлять с учетом индивидуальных клинических обстоятельств.

- При принятии решения об изменении дозы следует учитывать период полувыведения препаратов; в частности, прерывание терапии эмицизумабом может не дать немедленного эффекта.
- Мониторинг с помощью хромогенного анализа FVIII может предоставить данные, на основании которых будет осуществляться введение факторов коагуляции, при этом можно рассмотреть вариант проведения анализа на тромбофилические характеристики.

Опыт при одновременном введении антифибринолитиков с аРСС или rFVIIa у пациентов, получающих профилактику препаратом Гемлибра, ограничен. Однако следует учитывать возможность тромботических событий при использовании системных антифибринолитиков в комбинации с аРСС или rFVIIa у пациентов, получающих эмицизумаб.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом / Контрацепция

Женщинам с детородным потенциалом, получающим Гемлибра, следует использовать эффективную контрацепцию во время лечения препаратом Гемлибра и не менее 6 месяцев после прекращения терапии (см. Раздел 5.2).

Беременность

Клинические исследования относительно применения эмицизумаба беременными женщинами отсутствуют. Репродуктивные исследования на животных с использованием препарата Гемлибра не проводились. Неизвестно, может ли эмицизумаб оказать вредное воздействие на плод при введении беременной женщине или повлиять на репродуктивную способность. Препарат Гемлибра следует использовать во время беременности, только если потенциальная польза для матери перевешивает потенциальный риск для плода, учитывая, что во время беременности и после родов риск тромбоза увеличивается и что несколько осложнений беременности связаны с повышенным риском диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

Лактация

Неизвестно проникает ли эмицизумаб в грудное молоко. Исследования по изучению влияния эмицизумаба на образование молока или его присутствия в грудном молоке не проводились. Известно, что человеческий IgG проникает в грудное молоко. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении/ воздержании от терапии препаратом Гемлибра с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Результаты исследований репродуктивной токсичности на животных не указывают на прямое или косвенное отрицательное воздействие (см. Раздел 5.3). Данные по фертильности у людей, отсутствуют. Таким образом, влияние эмицизумаба на мужскую и женскую репродуктивную функцию неизвестно.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Гемлибра не влияет или оказывает незначительное влияние на способность вождения транспортных средств и управления механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

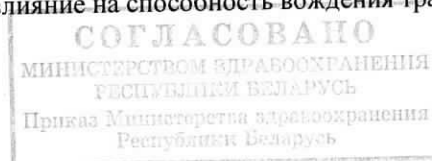
Наиболее серьезные нежелательные лекарственные реакции (НЛР), о которых сообщалось на основании клинических исследований препарата Гемлибра: тромботическая микроангиопатия (ТМА) и тромботические явления, в том числе тромбоз кавернозного синуса (ТКС) и тромбоз поверхностных вен, сопровождаемый некрозом кожи (см. далее и раздел 4.4).

Наиболее частые НЛР, зарегистрированные у $\geq 10\%$ пациентов, получивших, по крайней мере, одну дозу препарата Гемлибра: реакции в месте введения препарата (19,4 %), артралгия (14,2 %) и головная боль (14,0%).

В общей сложности три пациента (0,7 %) в клинических испытаниях, получавших профилактику препаратом Гемлибра, прекратили лечение по причине НЛР, а именно ТМА, некроза кожи, сопровождаемого поверхностным тромбофлебитом и головной болью.

Резюме в форме таблицы нежелательных реакций

Следующие нежелательные лекарственные реакции (НЛР) основаны на объединенных данных пяти



9937 - 2024

клинических исследований III фазы (исследования взрослых и подростков [BH29884 - HAVEN 1, BH30071 - HAVEN 3 и BO39182 - HAVEN 4], исследование во всех возрастных группах [BO41423 - HAVEN 6] и педиатрического исследование [BH29992 - HAVEN 2]), в котором в общей сложности 444 пациента, страдающие гемофилией А, получили по меньшей мере одну дозу препарата Гемлибра в качестве обычной профилактики (см. раздел 5.1).

Триста семь (69,1%) участников клинического исследования были взрослыми (из них две женщины), 61 (13,7%) – подростками (от ≥ 12 до <18 лет), 71 (16,0%) – детьми (от ≥ 2 до <12 лет) и пятеро (1,1%) были младенцами и детьми младшего возраста (от 1 месяца до <2 лет). Средняя продолжительность введения лекарственного средства в рамках исследований составила 32 недели (диапазон: от 0,1 до 94,3 недели).

Нежелательные реакции (НР) пациентов, получавших препарат Гемлибра в клинических исследованиях фазы III, представлены согласно системно-органному классу MedDRA (таблица 2). Соответствующие категории частоты возникновения каждой НР представлены следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $1/100$, но $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$), редко (от $\geq 1/10000$, но $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$) и неизвестно (на основании имеющихся данных частоту определить невозможно).

Таблица 2. Краткое изложение нежелательных лекарственных реакций на основании объединенных исследований HAVEN в отношении препарата Гемлибра

Системно-органный класс (СОК)	Нежелательные реакции (предпочтительный термин, MedDRA)	Частота возникновения
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромботическая микроангиопатия	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Очень часто
Нарушения со стороны сосудов	Поверхностный тромбофлебит	Нечасто
	Тромбоз кавернозного синуса ^a	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Некроз кожи	Нечасто
	Ангioneвротический отек	Нечасто
	Крапивница	Часто
	Сыпь	Часто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгия	Очень часто
	Миалгия	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Реакция в месте введения препарата	Очень часто
	Гипертермия	Часто
	Снижение терапевтического ответа ^b	Нечасто

^a Сосудистые нарушения являются вторичным СОК при тромбозе кавернозного синуса.
^b Потеря эффективности (снижение терапевтического ответа) проявляется увеличением прорывных кровотечений, сообщалось о нейтрализующих антителах против эмицизумаба с уменьшением концентрации эмицизумаба (см. Описание отдельных нежелательных лекарственных реакций, разделы 4.4 и 5.1).

Описание отдельных нежелательных лекарственных реакций

Тромботическая микроангиопатия

В клинических исследованиях фазы III тромботическая микроангиопатия (ТМА) отмечалась у менее 1% пациентов (3/ 444) и у 9.7% пациентов (3/31), которые получили по меньшей мере одну дозу аРСС при приеме эмицизумаба. Все 3 ТМА произошли, когда в среднем во время терапии (см. Раздел 4.4) было назначено в общей сложности кумулятивное количество >100 Ед./ кг/ 24 часа аРСС в течение 24 часов или более. У пациентов отмечалась тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая



анемия и острая почечная недостаточность, без острого дефицита активности ADAMTS13. Один пациент возобновил прием препарата Гемлибра после купирования ТМА рецидива.

Тромботические явления

В клинических исследованиях фазы III тяжелые тромботические явления отмечались менее чем у 1% пациентов (2/444) и у 6.5% пациентов (2/31), которые получали, по меньшей мере, одну дозу аРСС при приеме эмицизумаба. Оба серьезных тромботических события произошли, когда в среднем во время терапии было назначено в общей сложности кумулятивное количество >100 Ед./кг/ 24 часа аРСС в течение 24 часов или более. Один пациент возобновил прием препарата Гемлибра после устранения тромботического явления без рецидива (см. раздел 4.4).

Характеристика взаимодействия эмицизумаба и терапии аРСС в опорных клинических исследованиях
Отмечалось 82 случая терапии аРСС* у пациентов, получавших профилактику препаратом Гемлибра, из которых в восьми случаях (10%) в среднем суммарное количество введенного аРСС составляло >100 Ед./кг/24 часа в течение суток или более; два из восьми случаев были связаны с тромботическими явлениями, а три из восьми случаев были связаны с ТМА (таблица 3). ТМА или тромботические события не были связаны с остальными случаями терапии аРСС. Из всех случаев терапии аРСС 68% состояли только из одной инфузии <100 Ед./кг.

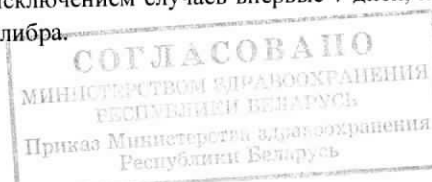
Таблица 3. Характеристика терапии аРСС в объединенной III фазе клинических исследований

Продолжительность терапии аРСС	Среднее суммарное количество аРСС в течение 24 часов (Ед./кг/24 часа)		
	<50	50–100	>100
<24 часов	9	47	13
24–48 часов	0	3	1 ^b
>48 часов	1	1	7 ^{a,а,а,b}

* Пример аРСС-лечения определяют, как все дозы аРСС, полученные пациентом, независимо от причины, до 36-часового перерыва в терапии. Включает все случаи терапии аРСС, за исключением случаев впервые 7 дней, и случаев, которые произошли через 30 дней после отмены препарата Гемлибра.

^aТромботическая микроангиопатия

^bТромботическое явление



Реакции в месте введения препарата

Реакции в месте введения препарата (ISR) сообщались очень часто (19,4%) на основании клинических исследований. Сообщалось, что все ISR, наблюдаемые в клинических исследованиях препарата Гемлибра, были несерьезными и имели легкую и умеренную степени тяжести, а 94,9 % разрешались без лечения. Наиболее часто сообщаемыми симптомами ISR были покраснение кожи в месте инъекции (10,6%), боль в месте инъекции (4,1%), зуд в месте инъекции (2,9 %) и отечность в месте инъекции (2,7%).

Иммуногенность

В объединенных клинических исследованиях фазы III препарата Гемлибра выработка нейтрализующих анти-эмицизумаб антител, связанная со снижением концентрации эмицизумаба, встречалась редко (см. раздел 5.1). У одного пациента, у которого выработались нейтрализующие анти-эмицизумаб антитела при снижении уровня концентрации эмицизумаба, наблюдалась потеря эффективности, проявляющаяся в виде прорывного кровотечения) через пять недель применения препарата, с последующим прекращением лечения препаратом Гемлибра (см. разделы 4.4 и 5.1).

Дети

Исследуемая популяция пациентов детского возраста насчитывает в общей сложности 137 пациентов, из которых 5 (3,6 %) младенцы и дети, начинающие ходить (от 1 месяца до ≤ 2 лет), 71 (51,8%) - дети (от ≥ 2 лет до ≤ 12 лет) и 61 (44,5%) - подростки (от 12 до ≤ 18 лет).

Профиль безопасности препарата Гемлибра в целом был сопоставим среди младенцев, детей, подростков и взрослых.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by <http://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Данные о передозировке препарата Гемлибра ограничены.

Симптомы

Случайная передозировка может привести к гиперкоагуляции.

Лечение

Пациентам, у которых произошла случайная передозировка, следует немедленно обратиться к своему врачу. Необходимо тщательное наблюдение таких пациентов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: прочие гемостатические средства. Код АТХ: B02BX06

Механизм действия

Эмицизумаб представляет собой биспецифичное гуманизированное моноклональное модифицированное антитело на основе иммуноглобулина G4 (IgG4).

Эмицизумаб объединяет активированный фактор IX и фактор X для восстановления функции отсутствующего активированного фактора VIII, который необходим для эффективного гемостаза.

Эмицизумаб не обладает каким-либо структурным сходством с фактором VIII и не имеет с ним гомологичных последовательностей, в связи с чем, не вызывает и не усиливает развитие прямых ингибиторов к фактору VIII.

Фармакодинамика

Профилактическая терапия препаратом Гемлибра сокращает аРТТ и увеличивает регистрируемую активность фактора VIII (посредством хромогенного анализа с факторами коагуляции крови человека). Эти два фармакодинамических маркера не отражают истинного гемостатического эффекта эмицизумаба *in vivo* (аРТТ чрезмерно уменьшен, а регистрируемая активность фактора VIII может быть переоценена), но обеспечивают относительный показатель прокоагулянтного эффекта эмицизумаба.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность препарата Гемлибра при рутинной профилактике у пациентов с гемофилией А была оценена в рамках пяти клинических исследований (три исследования с участием взрослых и подростков с гемофилией А с ингибиторами к фактору VIII или без таковых (HAVEN 1, HAVEN 3 и HAVEN 4), одно исследование среди пациентов детского возраста с гемофилией А с ингибиторами к фактору



9937 - 2024

VIII (HAVEN 2), а также исследование у пациентов всех возрастных групп с гемофилией А легкой или умеренной степени тяжести без ингибиторов к фактору VIII [HAVEN 6]).

Клинические исследования с участием взрослых и подростков с гемофилией А с ингибиторами к FVIII или без ингибиторов к FVIII

Пациенты (в возрасте ≥ 12 лет с массой тела > 40 кг) с гемофилией А без ингибиторов к FVIII (исследование BH30071 - HAVEN 3)

Исследование HAVEN 3 было рандомизированным, многоцентровым открытым клиническим исследованием фазы III с участием 152 взрослых и подростков (в возрасте ≥ 12 лет и > 40 кг) с тяжелой гемофилией А без ингибиторов FVIII, которые ранее получали либо эпизодическое (по необходимости), либо профилактическое лечение FVIII. Пациенты получали препарат Гемлибра подкожно, 3 мг/кг один раз в неделю в течение первых четырех недель, затем 1.5 мг/кг один раз в неделю (Группы А и D) или 3 мг/кг каждые две недели (Группа В) в течение последующего периода времени либо не получали профилактическое лечение (Группа С). Пациенты в Группе С могли перейти на препарат Гемлибра (3 мг/кг каждые две недели) после окончания, по крайней мере, 24 недель отсутствия профилактики. Для групп А и В допускалось повышение дозы до 3 мг/кг еженедельно через 24 недели для пациентов, у которых отмечалось два или более квалифицированных кровотечения (то есть, спонтанные и клинически значимые кровотечения, возникающие в равновесном состоянии). Пациенты группы D могли повысить дозу после второго квалифицированного кровотечения. На момент проведения первичного анализа для пяти пациентов было осуществлено повышение поддерживающей дозы.

Восемьдесят девять пациентов, ранее эпизодически получавших («по требованию») FVIII, были рандомизированы в соотношении 2: 2: 1 для приема препарата Гемлибра один раз в неделю (Группа А, N = 36) каждые две недели (Группа В; N = 35) или без профилактики (Группа С; N = 18), со стратификацией по частоте кровотечения за предшествующие 24 недели (< 9 или ≥ 9). Шестьдесят три пациента, ранее получавшие FVIII в профилактических целях, были зачислены в Группу D для приема препарата Гемлибра (1.5 мг/кг один раз в неделю).

Основная цель исследования состояла в том, чтобы оценить эффективность еженедельного профилактического приема препарата Гемлибра, у пациентов, ранее эпизодически получавших FVIII, еженедельно (Группа А) или каждые две недели (Группа В) по сравнению с отсутствием профилактики (Группа С) в зависимости от количества кровотечений, требующих лечения фактором коагуляции (см. таблицу 4). Другие цели исследования включали оценку рандомизированного сравнения Групп А и В и Группы С на предмет эффективности профилактики препаратом Гемлибра при снижении количества всех кровотечений, спонтанных кровотечений, суставных кровотечений и кровотечений в суставах-мишенях (см. Таблицу 4) а также оценку методов лечения, предпочитаемых пациентами, с помощью опросного листа для оценки предпочтений.

Эффективность профилактики препаратом Гемлибра также сравнивали с предыдущей профилактической терапией FVIII (Группа D) у пациентов, которые принимали участие в неинтервенционном исследовании (НИИ) до включения в исследование (см. Таблицу 5). В это сравнение были включены только пациенты НИИ, поскольку данные о кровотечении и лечении были собраны с той же степенью детализации, что и в HAVEN 3.

НИИ представляет собой наблюдательное исследование, основная цель которого заключается в сборе подробных клинических данных об эпизодах кровотечения и использовании препаратов для лечения гемофилии у пациентов с гемофилией А. за рамками условий интервенционного исследования.

Пациенты (в возрасте ≥ 12 лет) с гемофилией А с ингибиторами фактора VIII (исследование BH29884 - HAVEN 1)

Исследование HAVEN 1 - рандомизированное многоцентровое открытое клиническое исследование - было проведено с участием 109 подростков и взрослых мужчин (в возрасте ≥ 12 лет) с гемофилией А с

9937 - 2024

ингибиторами фактора VIII, которые ранее получали либо эпизодическое, либо профилактическое лечение препаратами с шунтирующим механизмом (aPCC и rFVIIa) В исследовании пациенты получали еженедельно профилактику препаратом Гемлибра (Группы А, С и D) - 3 мг/кг один раз в неделю в течение четырех недель, затем 1.5 мг/кг один раз в неделю в течение последующих периодов или не получали профилактики (Группа В). Пациенты, рандомизированные в Группу В, могли перейти на профилактику препаратом Гемлибра после завершения, по крайней мере, 24 недель без профилактики. Повышение дозы до 3 мг/кг один раз в неделю разрешалось через 24 недели профилактики препаратом Гемлибра пациентам, которые перенесли два или более квалифицированных кровотечения (то есть спонтанные и проверенные клинически значимые кровотечения, возникающие в равновесном состоянии). Во время первичного анализа двум пациентам повысили поддерживающую дозу до 3 мг/кг один раз в неделю.

Пятьдесят три пациента, ранее эпизодически получавшие («по требованию») препараты с шунтирующим механизмом, были рандомизированы в соотношении 2:1 для профилактического приема препарата Гемлибра (Группа А) или без назначения профилактики (Группа В) со стратификацией согласно частоте кровотечения, за предшествующие 24 недели (<9 или ≥ 9).

Сорок девять пациентов, ранее получавших препараты с шунтирующим механизмом в профилактических целях, были зачислены в Группу С для получения профилактики препаратом Гемлибра. Семь пациентов, ранее эпизодически получавших («по требованию») препараты с шунтирующим механизмом, которые принимали участие в НИИ до включения в данное исследование, но не смогли быть включены в HAVEN 1 до закрытия Групп А и В, были зачислены в Группу D для получения профилактики препаратом Гемлибра.

Основная задача исследования заключалась в оценке - среди пациентов, ранее эпизодически получавших («по требованию») препараты с шунтирующим действием - эффекта лечения при еженедельной профилактике препаратом Гемлибра по сравнению с отсутствием профилактики (Группа А против Группы В) на количество кровотечений, требующих лечения факторами коагуляции, в динамике (минимум 24 недели или до даты прекращения приема) (см. таблицу 6). Другими вторичными целями рандомизированного сравнения Групп А и В были оценка эффективности еженедельной профилактики препаратом Гемлибра в снижении количества всех кровотечений, спонтанных кровотечений, суставных кровотечений и кровотечений в суставах-мишенях (см. Таблицу 6), а также оценка качества жизни, обусловленного состоянием здоровья (HR QoL) и состояния здоровья пациентов (см. Таблицы 9 и 10). Среднее время экспозиции (+ SD) для всех пациентов в исследовании было 21.38 недель (12.01). Для каждой группы лечения среднее время экспозиции (+ SD) составляло 28.86 недель (8.37) для Группы А, 8.79 (3.62) для Группы В, 21.56 (11.85) для Группы С и 7.08 (3.89) для Группы D. Один пациент в Группе А выбыл из исследования до начала приема препарата Гемлибра.

В исследовании также оценивали эффективность еженедельной профилактики препаратом Гемлибра по сравнению с предыдущими эпизодическим («по требованию») и профилактическим приемом препаратов с шунтирующим механизмом (отдельные сравнения) у пациентов, которые принимали участие в НИИ до регистрации (Группы А и С соответственно) (см. Таблицу 7).

Пациенты (в возрасте ≥ 12 лет) с гемофилией А с ингибиторами фактора VIII или без них (исследование BO39182 - HAVEN 4)

Препарат Гемлибра исследовали в одностороннем, многоцентровом клиническом исследовании фазы III с участием 41 взрослого мужчины и подростков мужского пола (в возрасте ≥ 12 лет и >40 кг) с гемофилией А с ингибиторами FVIII или с тяжелой формой гемофилии А без ингибиторов к FVIII, которые ранее получали либо эпизодические («по требованию»), либо профилактическое лечение препаратами с шунтирующим механизмом или FVIII. Пациенты получали профилактику препаратом Гемлибра - 3 мг/кг один раз в неделю в течение четырех недель, затем 6 мг/кг каждые четыре недели в последующие периоды.

Основная цель исследования состояла в том, чтобы оценить эффективность профилактики препаратом Гемлибра, вводимого каждые 4 недели, в контроле кровотечений на основании пролеченных кровоте-

9937 - 2024

чений. Другие цели заключались в оценке клинической эффективности профилактики препаратом Гемлибра всех кровотечений, пролеченных спонтанных кровотечений, пролеченных внутрисуставных кровотечений и пролеченных кровотечений в суставах-мишенях (см. Таблицу 8). Также провели оценку методов лечения, предпочитаемых пациентами, с помощью опросного листа для оценки предпочтений.

Пациенты всех возрастных групп с гемофилией А легкой или умеренной степени тяжести без ингибиторов к фактору VIII (исследование BO41423 – HAVEN 6)

Исследование HAVEN 6 - многоцентровое открытое несравнительное клиническое исследование III фазы с участием 71 пациента, получавшего эмицизумаб (во всех возрастных группах) с гемофилией А легкой ($n = 20$ (28,2%)) или умеренной степени тяжести ($n = 51$ (71,8%)) без ингибиторов к FVIII), которому показано профилактическое введение лекарственного средства, согласно оценке исследователя. Большинство пациентов были мужского пола (69 пациентов (97,2%)), а 2 пациента – женского (2,8%). На момент включения в исследование 34 пациента (47,9%) получали эпизодическое, а 37 пациентов (52,1%) - профилактическое лечение FVIII. Пациенты получали препарат Гемлибра подкожно в дозе 3 мг/кг один раз в неделю в течение первых четырех недель, после чего в зависимости от предпочтений пациента, начиная с 5-й недели, назначался один из следующих режимов поддерживающей терапии: 1,5 мг/кг один раз в неделю ($n = 24$ (33,8%)), 3 мг/кг раз в две недели ($n = 39$ (54,9%)) либо 6 мг/кг раз в четыре недели ($n = 8$ (11,3%)). Допускалось повышение дозы до 3 мг/кг в неделю через 24 недели для пациентов, у которых наблюдалось два или более квалифицированных кровотечения (т. е. спонтанных и клинически значимых кровотечений, возникающих в равновесном состоянии). На момент проведения промежуточного анализа ни у одного из пациентов повышение поддерживающей дозы не выполнялось.

Первичной конечной точкой эффективности исследования являлась оценка эффективности профилактики препаратом Гемлибра на основе количества кровотечений, требующих лечения факторами свертывания крови в динамике (т. е. частоты возникновения пролеченных кровотечений, см. таблицу 9). Другие конечные точки заключались в оценке эффективности профилактики препаратом Гемлибра на основе количества всех кровотечений, спонтанных кровотечений, суставных кровотечений, а также кровотечений в суставах-мишенях в динамике, а также оценку показателей HRQoL, зарегистрированных пациентами, с использованием опросника инструмента комплексной оценки проблем при гемофилии (CATCH) в динамике.

Данные исследований эффективности HAVEN 3



Результаты изучения эффективности профилактики препаратом Гемлибра по сравнению с отсутствием профилактики в отношении частоты пролеченных кровотечений, всех кровотечений, пролеченных спонтанных кровотечений, пролеченных суставных кровотечений и пролеченных кровотечений в суставах-мишенях представлены в Таблице 4 ниже.

Таблица 4. Исследование HAVEN 3: Частота развития кровотечений в годовом исчислении при профилактике препаратом Гемлибра в сравнении с отсутствием профилактики у пациентов в возрасте ≥ 12 лет без ингибиторов к фактору VIII

Конечная точка	Группа С: Отсутствие профилактики (N = 18)	Группа А: Гемлибра 1.5 мг/кг один раз в неделю (N = 36)	Группа В: Гемлибра 3 мг/кг один раз в 2 недели (N = 35)
Пролеченные кровотечения			
ГИК (95% ДИ)	38.2 (22.9; 63.8)	1.5 (0.9; 2.5)	1.3 (0.8; 2.3)
% снижения (ОЧ), р-значение	Н/П	96% (0.04), < 0.0001	97% (0.03), < 0.0001
% пациентов с 0 кровотечениями (95% ДИ)	0.0 (0.0; 18.5)	55.6 (38.1; 72.1)	60.0 (42.1; 76.1)
Медиана ГИК (ИКД)	40.4 (25.3; 56.7)	0 (0; 2.5)	0 (0; 1.9)
Все кровотечения			

Конечная точка	Группа С: Отсутствие профи- лактики (N = 18)	Группа А: Гемлибра 1.5 мг/кг один раз в неделю (N = 36)	Группа В: Гемлибра 3 мг/кг один раз в 2 недели (N = 35)
ГИК (95% ДИ)	47.6 (28.5; 79.6)	2.5 (1.6; 3.9)	2.6 (1.6; 4.3)
% снижения (ОЧ), р-значение	Н/П	95% (0.05), < 0.0001	94% (0.06), < 0.0001
% пациентов с 0 кровотечениями (95% ДИ)	0 (0.0; 18.5)	50 (32.9; 67.1)	40 (23.9; 57.9)
Пролеченные спонтанные кровотечения			
ГИК (95% ДИ)	15.6 (7.6; 31.9)	1.0 (0.5; 1.9)	0.3 (0.1; 0.8)
% снижения (ОЧ), р-значение	Н/П	94% (0.06), < 0.0001	98% (0.02), < 0.0001
% пациентов с 0 кровотечениями (95% ДИ)	22.2 (6.4; 47.6)	66.7 (49.0; 81.4)	88.6 (73.3; 96.8)
Пролеченные суставные кровотечения			
ГИК (95% ДИ) а	26.5 (14.67; 47.79)	1.1 (0.59; 1.89)	0.9 (0.44; 1.67)
% снижения (ОЧ), р-значение	Н/П	96% (0.04), < 0.0001	97% (0.03), < 0.0001
% пациентов с 0 кровотечениями (95% ДИ)	0 (0; 18.5)	58.3 (40.8; 74.5)	74.3 (56.7; 87.5)
Пролеченные кровотечения в суставах-мишенях			
ГИК (95% ДИ) а	13.0 (5.2; 32.3)	0.6 (0.3; 1.4)	0.7 (0.3; 1.6)
% снижения (ОЧ), р-значение	Н/П	95% (0.05), < 0.0001	95% (0.05), < 0.0001
% пациентов с 0 кровотечениями (95% ДИ)	27.8 (9.7; 53.5)	69.4 (51.9; 83.7)	77.1 (59.9; 89.6)
Отношение частот и доверительный интервал (ДИ) получены на основании модели отрицательной биномиальной регрессии (NBR) и р-значения согласно стратифицированному критерию Вальда, посредством которого сравнивается частота кровотечений между указанными группами. Группа С: включает только период без профилактики. Определения кровотечений адаптированы на основании критериев Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза (ISTH). Пролеченные кровотечения = кровотечения, пролеченные с помощью FVIII Все кровотечения = кровотечения, пролеченные и не пролеченные с помощью FVIII. Включены данные только за период до увеличения дозы для пациентов, доза которых была увеличена. Пациенты, подвергнутые воздействию эмицизумаба, начинали лечение с ударной дозы 3 мг/кг/неделя в течение 4 недель. ГИК = годовая интенсивность кровотечений; ДИ = доверительный интервал; ОЧ = отношение частот; ИКД = интерквартильный диапазон, от 25-го перцентиля до 75-го перцентиля; Н/П = не применимо.			

Согласно результатам индивидуального анализа пациентов, в клиническом исследовании HAVEN 3, профилактика препаратом Гемлибра привела к статистически значимому ($p < 0.0001$) снижению (68 %) частоты пролеченных кровотечений по сравнению с показателем предшествующей профилактики с помощью FVIII, который был получен в НИИ до включения в данное исследование (см. Таблицу 5).

Таблица 5. Исследование HAVEN 3: Индивидуальное сравнение частоты развития кровотечений в годовом исчислении (пролеченные кровотечения) при профилактике препаратом Гемлибра в сравнении с предшествующей профилактикой FVIII

Конечная точка	Группа D НИИ: Предшествующая про- филактика FVIII (N = 48)	Группа D: Гемлибра 1.5 мг/кг один раз в неделю (N = 48)
Медиана периода оценки эффективности (в неделях)	30.1	33.7
Пролеченные кровотечения		
ГИК (95% ДИ) а	4.8 (3.2; 7.1)	1.5 (1; 2.3)
% снижения (ОЧ), р-значение	68% (0.32), < 0.0001	
% пациентов с 0 кровотечениями (95% ДИ)	39.6 (25.8; 54.7)	54.2 (39.2; 68.6)
Медиана ГИК (ИКД)	1.8 (0; 7.6)	0 (0; 2.1)

9937 - 2024

Отношение частот и доверительный интервал (ДИ) получены на основании модели отрицательной биномиальной регрессии (NBR) и р-значения согласно стратифицированному критерию Вальда, посредством которого сравнивается ГИК между указанными группами.

Индивидуальные сравнительные данные пациентов из НИИ. Включены только пациенты, которые участвовали в НИИ и в исследовании HAVEN 3.

Включены данные только за период до увеличения дозы для пациентов, доза которых была увеличена.

Пролеченные кровотечения = кровотечения, пролеченные с помощью FVIII. Определения кровотечений адаптированы на основании критериев Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза (ISTH). ГИК = годичная интенсивность кровотечений; ДИ = доверительный интервал; ОЧ = отношение частот; ИКД = интерквартильный диапазон, от 25-го перцентиля до 75-го перцентиля.

Хотя во время профилактики эмицизумабом наблюдался более высокий уровень соблюдения режима терапии, чем в случае предшествующей профилактики с помощью FVIII, не была обнаружена какая-либо разница в показателе ГИК у пациентов, которые соблюдали режим терапии в случае $\geq 80\%$ или $< 80\%$ доз во время профилактики с помощью FVIII согласно стандартным требованиям инструкции по применению препарата (данные следует интерпретировать с осторожностью ввиду малых размеров выборки).

Поскольку период полувыведения FVIII является коротким, считается, что после отмены препарата эффект влияния предшествующей терапии отсутствует.

Лишь первые пять доз эмицизумаба должны были вводиться под наблюдением для обеспечения безопасности и правильности метода инъекционного введения препарата. Аналогично профилактике с помощью FVIII, все последующие дозы эмицизумаба разрешалось вводить самостоятельно дома.

Лечение всех пациентов осуществляли эксперты в области лечения гемофилии, которые подтвердили, что пациенты, включенные в индивидуальную сравнительную оценку, получали надлежащую профилактику с помощью FVIII, что свидетельствует об эквивалентном стандартном профилактическом уходе среди всех центров исследования и пациентов.

HAVEN 1

Результаты изучения эффективности профилактики препаратом Гемлибра по сравнению с отсутствием профилактики в отношении частоты развития пролеченных кровотечений, всех кровотечений, пролеченных спонтанных кровотечений, пролеченных суставных кровотечений и пролеченных кровотечений в суставах-мишенях представлены в Таблице 6.

Таблица 6. HAVEN 1: Частота развития кровотечений в годовом исчислении при профилактике препаратом Гемлибра в сравнении с отсутствием профилактики у пациентов в возрасте ≥ 12 лет с ингибиторами к фактору VIII

Конечная точка	Группа В: отсутствие профилактики	Группа А: 1.5 мг/кг препарата Гемлибра один раз в неделю
	N=18	N=35
Пролеченные кровотечения		
ГИК (95% ДИ)	23.3 (12.33; 43.89)	2.9 (1.69; 5.02)
% снижения (ОЧ), р-значение	87% (0.13), < 0.0001	
% пациентов с 0 кровотечениями (95% ДИ)	5.6 (0.1; 27.3)	62.9 (44.9; 78.5)
Медиана ГИК (ИКД)	18.8 (12.97; 35.08)	0 (0; 3.73)
Все кровотечения		
ГИК (95% ДИ)	28.3 (16.79; 47.76)	5.5 (3.58; 8.60)
% снижения (ОЧ), р-значение	80% (0.20), < 0.0001	
% пациентов с 0 кровотечениями (95% ДИ)	5.6 (0.1; 27.3)	37.1 (21.5; 55.1)
Пролеченные спонтанные кровотечения		
ГИК (95% ДИ)	16.8 (9.94; 28.30)	1.3 (0.73; 2.19)

9937 - 2024

% снижения (ОЧ), р-значение	92% (0.08), < 0.0001	
% пациентов с 0 кровотечениями (95% ДИ)	11.1 (1.4; 34.7)	68.6 (50.7; 83.1)
Пролеченные суставные кровотечения		
ГИК (95% ДИ)	6.7 (1.99; 22.42)	0.8 (0.26; 2.20)
% снижения (ОЧ), р-значение	89% (0.11), 0.0050	
% пациентов с 0 кровотечениями (95% ДИ)	50.0 (26.0; 74.0)	85.7 (69.7; 95.2)
Пролеченные кровотечения в суставах-мишенях		
ГИК (95% ДИ)	3.0 (0.96; 9.13)	0.1 (0.03; 0.58)
% снижения (ОЧ), р-значение	95% (0.05), 0.0002	
% пациентов с 0 кровотечениями (95% ДИ)	50.0 (26.0; 74.0)	94.3 (80.8; 99.3)
Отношение частот и доверительный интервал (ДИ) получены на основании модели отрицательной биномиальной регрессии (NBR) и р-значения согласно стратифицированному критерию Вальда, посредством которого сравнивается частота кровотечений между указанными группами. Группа В: включает только период без профилактики. Определения кровотечения адаптированы на основании критериев ISTH. Пролеченные кровотечения = кровотечения, пролеченные препаратами обходного действия. Все кровотечения = кровотечения, пролеченные и не пролеченные препаратами обходного действия. Включены данные только за период до увеличения дозы для пациентов, доза которых была увеличена. Пациенты, подвергнутые воздействию эмицизумаба, начинали лечение с ударной дозы 3 мг/кг/неделя в течение 4 недель. ГИК = годовая интенсивность кровотечений; ДИ = доверительный интервал; ОЧ = отношение частот; ИКД = интерквартильный диапазон, от 25-го процентиля до 75-го процентиля.		

Согласно результатам индивидуального анализа пациентов, из исследования HAVEN 1, профилактика препаратом Гемлибра приводила к статистически значимому ($p=0.0003$) и клинически значимому снижению (79 %) частоты кровотечений в случае пролеченных кровотечений по сравнению с показателем предшествующей профилактики препаратами обходного действия, полученным в НИИ до включения в исследование (см. Таблицу 7).

Таблица 7. HAVEN 1: Индивидуальное сравнение частоты развития кровотечений в готовом исчислении (пролеченные кровотечения) при профилактике препаратом Гемлибра в сравнении с предшествующей профилактикой препаратами обходного действия (пациенты НИИ)

Конечная точка	Группа С _{ни} : предше- ствующая профилактика препаратами обходного действия	Группа С: Гемлибра 1.5 мг/кг один раз в неделю
	N=24	N=24
Пролеченные кровотечения		
ГИК (95% ДИ)	15.7 (11.08; 22.29)	3.3 (1.33; 8.08)
% пациентов с 0 кровотечениями (95% ДИ)	12.5 (2.7; 32.4)	70.8 (48.9; 87.4)
Медиана ГИК (ИКД)	12.0 (5.73; 24.22)	0.0 (0.00; 2.23)
% снижения (ОЧ), р-значение	79% (0.21), 0.0003	
Отношение частот и доверительный интервал (ДИ) получены на основании модели отрицательной биноми- альной регрессии (NBR) и р-значения согласно стратифицированному критерию Вальда, посредством кото- рого сравнивается ГИК между указанными группами.		

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министрства здравоохранения
 Республики Беларусь

9937 - 2024

Индивидуальные сравнительные данные пациентов из НИИ.

Включены только пациенты, которые участвовали в НИИ и в исследовании HAVEN 1.

Включены данные только за период до увеличения дозы для пациентов, доза которых была увеличена. Пролеченные кровотечения = кровотечения, пролеченные с помощью препаратов обходного действия. Определения кровотечений адаптированы на основании критериев ISTH.

ГИК = годовая интенсивность кровотечений; ДИ = доверительный интервал; ОЧ = отношение частот; ИКД = интерквартильный диапазон, от 25-го перцентиля до 75-го перцентиля.

Хотя во время профилактики эмицизумабом наблюдался более высокий уровень соблюдения режима терапии, чем в случае предшествующей профилактики препаратом обходного действия (ПОД), не была обнаружена какая-либо разница в показателе ГИК у пациентов, которые соблюдали режим терапии в случае $\geq 80\%$ или $< 80\%$ доз во время профилактики с помощью ПОД согласно стандартным требованиям инструкции по применению препарата (данные следует интерпретировать с осторожностью ввиду малых размеров выборки).

Поскольку период полувыведения препаратов обходного действия является коротким, считается, что после их отмены эффект влияния предшествующей терапии отсутствует.

Лишь первые пять доз эмицизумаба должны были вводиться под наблюдением для обеспечения безопасности и правильности метода инъекционного введения препарата. Аналогично профилактике с помощью ПОД, все последующие дозы эмицизумаба разрешалось вводить самостоятельно дома.

HAVEN 4

Результаты первичного анализа эффективности профилактического приема препарата Гемлибра с кратностью приема один раз в четыре недели с учетом частоты пролеченных кровотечений, всех кровотечений, пролеченных спонтанных кровотечений, пролеченных суставных кровотечений и пролеченных кровотечений в суставах-мишенях представлены в Таблице 8. Выполнили оценку эффективности у сорока одного пациента в возрасте ≥ 12 лет с медианой времени наблюдения, составляющей 25.6 недели (диапазон 24.1–29.4 недели).

Таблица 8. HAVEN 4: Частота развития кровотечений в годовом исчислении при профилактике препаратом Гемлибра у пациентов в возрасте ≥ 12 лет с ингибиторами к фактору VIII или без них

Конечные точки	Гемлибра 6 мг/кг один раз в 4 недели		
	^a ГИК (95% ДИ)	^b Медиана ГИК (ИКД)	% отсутствия кровотечений (95% ДИ)
N	41	41	41
Пролеченные кровотечения	2.4 (1.4; 4.3)	0.0 (0.0; 2.1)	56.1 (39.7; 71.5)
Все кровотечения	4.5 (3.1; 6.6)	2.1 (0.0; 5.9)	29.3 (16.1; 45.5)
Пролеченные спонтанные кровотечения	0.6 (0.3; 1.5)	0.0 (0.0; 0.0)	82.9 (67.9; 92.8)
Пролеченные суставные кровотечения	1.7 (0.8; 3.7)	0.0 (0.0; 1.9)	70.7 (54.5; 83.9)
Пролеченные кровотечения в суставах-мишенях	1.0 (0.3; 3.3)	0.0 (0.0; 0.0)	85.4 (70.8; 94.4)

^a Расчет с использованием модели отрицательной биномиальной регрессии (NBR).
^b Рассчитанный ГИК
 Определения кровотечения адаптированы на основании критериев ISTH.
 Пролеченные кровотечения: кровотечения, пролеченные с помощью FVIII или rFVIIa
 Все кровотечения = кровотечения, пролеченные и не пролеченные с помощью FVIII или rFVIIa.
 Пациенты, подвергнутые воздействию эмицизумаба, начинали лечение с ударной дозы 3 мг/кг/неделя в течение 4 недель.

9937 - 2024

ГИК = годовая интенсивность кровотечений; ДИ = доверительный интервал; ИКД = интерквартильный диапазон, от 25-го перцентиля до 75-го перцентиля; Q4W = профилактика один раз в четыре недели

HAVEN 6 (промежуточный анализ)

Была выполнена оценка эффективности у 51 пациента с гемофилией А умеренной степени тяжести в возрасте от 2 до 56 лет с медианным временем наблюдения, составляющим 30,4 недели (диапазон 17,4–61,7). Результаты промежуточного анализа эффективности профилактического введения препарата Гемлибра у пациентов с гемофилией А умеренной степени тяжести (см. раздел 4.1) в отношении частоты пролеченных кровотечений, всех кровотечений, пролеченных спонтанных кровотечений, пролеченных суставных кровотечений и пролеченных кровотечений в суставах-мишенях представлены в Таблице 9.

Таблица 9. HAVEN 6: Частота развития кровотечений в годовом исчислении при профилактике препаратом Гемлибра у пациентов с гемофилией А умеренной степени тяжести без ингибиторов к фактору VIII

Конечные точки	Гемлибра в дозе 1,5 мг/кг QW, 3 мг/кг Q2W либо 6 мг/кг Q4W		
	^a ГИК (95% ДИ)	^b Медиана ГИК (ИКД)	% отсутствия кровотечений (95%ДИ)
N	51	51	51
Пролеченные кровотечения	0,9 (0,43; 1,89)	0,0 (0,00; 0,00)	78,4 (64,7; 88,7)
Все кровотечения	2,6 (1,81; 3,81)	1,7 (0,00; 3,90)	43,1 (29,3; 57,8)
Пролеченные спонтанные кровотечения	0,1 (0,03; 0,30)	0,0 (0,00; 0,00)	94,1 (83,8; 98,8)
Пролеченные суставные кровотечения	0,3 (0,10; 0,84)	0,0 (0,00; 0,00)	90,2 (78,6; 96,7)
Пролеченные кровотечения в суставах-мишенях	0,1 (0,02; 0,26)	0,0 (0,00; 0,00)	96,1 (86,5; 99,5)

^a Расчет с использованием модели отрицательной биномиальной регрессии (NBR).
^b Рассчитанный ГИК
Определения кровотечения адаптированы на основании критериев ISTH.
Пролеченные кровотечения: кровотечения, пролеченные с использованием FVIII.
Все кровотечения: кровотечения, пролеченные и не пролеченные с использованием FVIII.
Пациенты, получавшие эмицизумаб, начинали лечение с нагрузочной дозы 3 мг/кг/неделя в течение 4 недель.
ГИК = годовая интенсивность кровотечений; ДИ = доверительный интервал; ИКД = интерквартильный диапазон, от 25-го перцентиля до 75-го перцентиля; Q4W = профилактика один раз в четыре недели
QW = профилактическое введение один раз в неделю; Q2W = профилактическое введение один раз в две недели; Q4W = профилактическое введение один раз в четыре недели.
^c 1,5 мг/кг QW (n = 16); 3 мг/кг Q2W (n = 30); 6 мг/кг Q4W (n = 5)

Оценка исходов, связанных с состоянием здоровья, у взрослых и подростков

В рамках клинических исследований HAVEN оценивались показатели HRQoL и состояние здоровья с использованием критериев оценки клинических исходов. В рамках исследований HAVEN 1 и 2 использовался опросник «Качество жизни при гемофилии» (Haem-A-QoL) для взрослых (≥ 18 лет) и его версия для подростков (Haemo-QoL-SF, от 8 до <18 лет) соответственно, при этом представляющими интерес конечными точками, которые были предусмотрены протоколом, являлись показатели оценки физического здоровья (т. е. болезненные отеки, наличие боли в суставах, боли при движении, затруднения при ходьбе на большие расстояния и потребность в большем количестве времени, чтобы подготовиться) и показатели общей оценки (сумма всех показателей). В рамках исследования HAVEN 2 дополнительно использовался Адаптированный опросник InhibQoL с учетом аспектов бремени для лиц,

9937 - 2024

осуществляющих уход за пациентом, для получения сведений о показателях HRQoL у пациентов в возрасте <12 лет от лиц, осуществляющих уход. В исследовании HAVEN 6 оценивались показатели HRQoL у взрослых и детей, а также по данным лиц, осуществляющих уход за пациентами детского возраста, с использованием опросника CATCH. Были изучены области восприятия риска и влияния гемофилии на повседневную деятельность, социальную активность, отдых и работу/учебу, а также бремя переживаний и лечения. Для измерения изменений в состоянии здоровья были изучены показатели по шкале оценки полезности (IUS) и визуальной аналоговой шкале (ВАШ) из Европейского опросника оценки качества жизни по 5 категориям (EQ-5D-5L).

Результаты HAVEN 1, связанные с состоянием здоровья

В данном исследовании исходные общие оценки (среднее значение = 41.14 и 44.58 соответственно) и оценки согласно шкале физического здоровья (среднее значение = 52.41 и 57.19 соответственно) были схожими при профилактике препаратом Гемлибра и при отсутствии профилактики. В Таблице 10 приводится краткое описание сравнения группы, получавшей профилактику препаратом Гемлибра (Группа А), и группы, не получавшей профилактику (Группа В), в отношении общей оценки и оценки согласно шкале физического здоровья, в рамках Наем-А-QoL спустя 24 недели лечения с коррективкой относительно исходного уровня. Было продемонстрировано, что еженедельная профилактика препаратом Гемлибра обеспечивает статистически и клинически значимое улучшение по сравнению с отсутствием профилактики в отношении заранее определенной конечной точки — оценки согласно шкале физического здоровья, в рамках Наем-А-QoL при проведении оценки на 25-й неделе.

Таблица 10. HAVEN 1: Изменение показателя физического здоровья и общей оценки согласно Наем-А-QoL при профилактике препаратом Гемлибра по сравнению с отсутствием профилактики у пациентов в возрасте ≥ 18 лет с ингибиторами к фактору VIII

Наем-A-QoL на 25-й неделе	Группа В: отсутствие профилактики (N=14)	Группа А: Гемлибра 1.5 мг/кг один раз в неделю (N=25)
Оценка физического здоровья (диапазон 0–100)		
Скорректированное среднее значение	54.17	32.61
Разница в скорректированных средних (95% ДИ)	21.55 (7.89; 35.22)	
p-значение	0.0029	
Общая оценка (диапазон 0–100)		
Скорректированное среднее значение	43.21	29.2
Разница в скорректированных средних (95% ДИ)	14.01 (5.56; 22.45)	
Группа В: включает только период без профилактики. Включены данные только за период до увеличения дозы для пациентов, доза которых была увеличена. Пациенты, подвергнутые воздействию эмицизумаба, начинали лечение с ударной дозы 3 мг/кг/неделя в течение 4 недель. Диапазон шкалы Наем-QoL варьируются от 0 до 100; более низкие оценки отражают лучший HRQoL. Клинически значимая разница: Общая оценка: 7 баллов; физическое здоровье: 10 баллов. Анализ основан на данных от лиц, которые предоставили ответы во время проведения оценки в исходный момент времени и на 25-й неделе.		

Результаты HAVEN 1, связанные с состоянием здоровья

В Таблице 11 приведена сводная информация сравнения группы, получавшей профилактику препаратом Гемлибра (Группа А), и группы, не получавшей профилактики (Группа В), в отношении оценки индекса полезности согласно EQ-5D-5L и оценки согласно визуальной аналоговой шкале спустя 24 недели лечения с коррективкой относительно исходного уровня.

9937 - 2024

Таблица 11. HAVEN 1: Оценки согласно EQ-5D-5L у пациентов в возрасте ≥ 12 лет на 25-й неделе

Шкала оценки EQ-5D-5L через 24 недели	Группа В: отсутствие профилактики (N=16)	Группа А: Гемлибра 1.5 мг/кг один раз в неделю (N=29)
Визуальная аналоговая шкала		
Скорректированное среднее значение	74.36	84.08
Разница в скорректированных средних (95% ДИ)	-9.72 (-17.62, -1.82)	
Оценка индекса полезности		
Скорректированное среднее значение	0.65	0.81
Разница в скорректированных средних (95% ДИ)	-0.16 (-0.25, -0.07)	
Группа В: включает только период без профилактики. Включены данные только за период до увеличения дозы для пациентов, доза которых была увеличена. Пациенты, подвергнутые воздействию эмицизумаба, начинали лечение с ударной дозы 3 мг/кг/неделя в течение 4 недель. Более высокие оценки свидетельствуют о лучшем качестве жизни. Клинически значимая разница: VAS: 7 баллов, оценка индекса полезности: 0.07 балла.		
Анализ основан на данных от лиц, которые предоставили ответы во время проведения оценки в исходный момент времени и на 25-й неделе.		

Результаты исследования HAVEN 6, связанные с состоянием здоровья

В рамках исследования HAVEN 6 качество жизни пациентов всех возрастных групп с гемофилией А умеренной степени тяжести оценивалось на 25-й неделе на основе опросника CATCH. Опросник CATCH (версия 1.0) представляет собой валидированный инструмент для оценки влияния гемофилии и ее лечения. Существуют различные версии опросника для взрослых пациентов, детей и лиц, осуществляющих уход за пациентами детского возраста. Качество жизни, связанное со здоровьем, при профилактике препаратом Гемлибра преимущественно оставалось стабильным, при этом во всех группах респондентов постоянно наблюдалось улучшение в части бремени лечения по шкале CATCH.

Дети

Пациенты детского возраста (<12 лет или от 12 до 17 лет весом менее 40 кг) с гемофилией А с ингибиторами к фактору VIII (исследование BH29992 - HAVEN 2)

Еженедельную профилактику препаратом Гемлибра оценивали в однокрупном, многоцентровом открытом клиническом исследовании с участием пациентов детского возраста (<12 лет или от 12 до 17 лет, весом менее 40 кг) с гемофилией А с ингибиторами фактора VIII. Пациенты получали профилактику препаратом Гемлибра по 3 мг/кг один раз в неделю в течение первых 4 недель, а затем 1.5 мг/кг один раз в неделю в последующий период времени.

В исследовании оценивали фармакокинетику, безопасность и эффективность, в том числе эффективность еженедельной профилактики препаратом Гемлибра по сравнению с предшествующим эпизодическим и профилактическим приемом препаратов с шунтирующим механизмом для пациентов, которые принимали участие в НИИ до включения в исследование (индивидуальное сравнение).

Результаты изучения эффективности HAVEN 2 (промежуточный анализ)

Во время промежуточного анализа эффективность оценивали у 59 пациентов, которым было менее 12 лет, которые получали еженедельную профилактику препаратом Гемлибра в течение не менее 12 недель, включая четырех пациентов в возрасте <2 лет, 17 пациентов в возрасте от 2 до <6 лет, 38 пациентов в возрасте от 6 до <12 лет.

Были рассчитаны частота развития кровотечений в годовом исчислении (ГИК) и процент пациентов с отсутствием кровотечений (см. Таблицу 12). Медиана время наблюдения для этих пациентов составила

29.6 недели (диапазон: от 18.4 до 63.0 недель).

Таблица 12. HAVEN 2: Обзор данных по эффективности (промежуточный анализ)

Конечная точка	^a ГИК (95% ДИ) ^b N = 59	^c Медиана ГИК (IQR) ^b N = 59	% отсутствия кровотечений (95% ДИ) ^b N = 59
Пролеченные кровотечения	0.3 (0.1; 0.5)	0 (0; 0)	86.4 (75; 94)
Все кровотечения	3.8 (2.2; 6.5)	0 (0; 3.4)	55.9 (42.4; 68.8)
Пролеченные спонтанные кровотечения	0 (0; 0.2)	0 (0; 0)	98.3 (90.9; 100)
Пролеченные суставные кровотечения	0.2 (0.1; 0.4)	0 (0; 0)	89.8 (79.2; 96.2)
Пролеченные кровотечения в суставах-мишенях	0.1 (0; 0.7)	0 (0; 0)	96.6 (88.3; 99.6)

ГИК = годовая интенсивность кровотечений; ДИ = доверительный интервал; ИКД = интерквартильный диапазон, от 25-го перцентиля до 75-го перцентиля.
^a Расчет с использованием модели отрицательной биномиальной регрессии (NBR).
^b Данные по эффективности лечения пациентов в возрасте < 12 лет, которые участвовали в исследовании HAVEN 2 в течение не менее 12 недель (N = 59), поскольку исследование было направлено в первую очередь на изучение эффекта лечения в зависимости от возраста.
^c Рассчитанный ГИК
 Определения кровотечения адаптированы на основании критериев ISTH.
 Пролеченные кровотечения = кровотечения, пролеченные препаратами обходного действия.
 Все кровотечения = кровотечения, пролеченные и не пролеченные препаратами обходного действия.
 Пациенты, подвергнутые воздействию эмицизумаба, начинали лечение с ударной дозы 3 мг/кг/неделя в течение 4 недель.

Согласно результатам индивидуального анализа пациентов, еженедельная профилактика препаратом Гемлибра обеспечила клинически значимое снижение (98 %) частоты пролеченных кровотечений у 18 пациентов детского возраста, которых получали профилактику препаратом Гемлибра в течение не менее 12 недель, по сравнению с частотой развития кровотечений, которая наблюдалась у них в НИИ до включения в данное исследование (Таблица 13).



Таблица 13. HAVEN 2: Индивидуальное сравнение частоты развития кровотечений в годовом исчислении (пролеченные кровотечения) при профилактике препаратом Гемлибра в сравнении с предшествующей профилактикой препаратами обходного действия

Конечная точка	Предшествующее лечение препаратами обходного действия*(N = 18)	Профилактика препаратом Гемлибра (N = 18)
Пролеченные кровотечения		
ГИК (95% ДИ)	19.8 (15.3; 25.7)	0.4 (0.15; 0.88)
% снижения (ОЧ)	98% (0.02)	
% пациентов с 0 кровотечениями (95% ДИ)	5.6 (0.1; 27.3)	77.8 (52.4; 93.6)
Медиана ГИК (ИКД)	16.2 (11.49; 25.78)	0 (0; 0)
* Предшествующее профилактическое лечение для 15 из 18 пациентов; предшествующее эпизодическое (по необходимости) лечение для 3 субъектов. Отношение частот и доверительный интервал (ДИ) получены на основании модели отрицательной биномиальной регрессии (NBR) и р-значения согласно стратифицированному критерию Вальда, посредством которого сравнивается ГИК между указанными группами. Индивидуальные сравнительные данные пациентов из НИИ. Включены только пациенты, которые участвовали в НИИ и в исследовании HAVEN 2. Определения кровотечения адаптированы на основании критериев ISTH. Пролеченные кровотечения = кровотечения, пролеченные с помощью препаратов обходного действия. Пациенты, подвергнутые воздействию эмицизумаба, начинали лечение с ударной дозы 3 мг/кг/неделя в течение 4 недель. ГИК = годовая интенсивность кровотечений; ДИ = доверительный интервал; ОЧ = отношение частот; ИКД = интерквартильный диапазон, от 25-го перцентиля до 75-го перцентиля. Хотя во время профилактики эмицизумабом наблюдался более высокий уровень соблюдения режима терапии, чем в случае предшествующей профилактики препаратом обходного действия (ПОД), не была обнаружена какая-либо разница в показателе ГИК у пациентов, которые соблюдали режим терапии в случае $\geq 80\%$ или $< 80\%$ доз во время профилактики с помощью ПОД согласно стандартным требованиям инструкции по применению препарата (данные следует интерпретировать с осторожностью ввиду малых размеров выборки). Поскольку период полувыведения препаратов обходного действия является коротким, считается, что после их отмены эффект влияния предшествующей терапии отсутствует. Лишь первые пять доз эмицизумаба должны были вводиться под наблюдением для обеспечения безопасности и правильности метода инъекционного введения препарата. Аналогично профилактике с помощью ПОД, все последующие дозы эмицизумаба разрешалось вводить самостоятельно дома.		

Результаты, связанные с состоянием здоровья у детей

Результаты HAVEN 2, связанные с состоянием здоровья

В исследовании HAVEN 2 оценку HRQoL для пациентов в возрасте от ≥ 8 до < 12 лет проводили на 25-й неделе согласно опроснику Наемо-QoL-SF для детей (см. Таблицу 14). Наемо-QoL-SF — это достоверный и надежный инструмент для оценки HRQoL.

Оценка HRQoL для пациентов в возрасте < 12 лет также была выполнена на 25-й неделе на основании адаптированного опросника InhibQoL с учетом аспектов бремени для лиц, осуществляющих уход за пациентом, который заполнялся лицами, осуществляющими уход за пациентом (см. Таблицу 14). Адаптированный опросник InhibQoL — это достоверный и надежный инструмент для оценки HRQoL.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

9937 - 2024

Таблица 14. HAVEN 2: Изменение за период от исходного момента времени до 25-й недели в оценке физического здоровья пациентов (<12 лет) после профилактической терапии препаратом Гемлибра, которая сообщалась пациентами и лицами, осуществляющими уход за пациентами

	Haemo-QoL-SF
Оценка физического здоровья (диапазон от 0 до 100) ^a	
Средняя исходная оценка (95% ДИ) (n = 18)	29.5 (16.4–42.7)
Среднее изменение по сравнению с исходным значением (95% ДИ) (n = 15)	-21.7 (от -37.1 до -6.3)
Оценка физического здоровья (диапазон от 0 до 100) ^a	
	Адаптированный опросник InhibQoL с учетом аспектов бремени для лиц, осуществляющих уход за пациентом
Средняя исходная оценка (95% ДИ) (n = 54)	37.2 (31.5–42.8)
Среднее изменение по сравнению с исходным значением (95% ДИ) (n = 43)	-32.4 (от -38.6 до -26.2)
^a Более низкие оценки (оценки отрицательных изменений) отражают лучшее функционирование. Анализ основан на данных от лиц, которые предоставили ответы во время проведения оценки в исходный момент времени и на 25-й неделе.	

Имеется ограниченный опыт использования препаратов шунтирующего действия или FVIII во время хирургических операций и процедур. Применение препаратов шунтирующего действия или FVIII во время хирургических операций и процедур определялось исследователем.

В случае развития прорывного кровотечения ведение пациентов, получающих профилактическое лечение эмицизумабом, должно осуществляться с помощью доступных препаратов. Указания по использованию препаратов шунтирующего действия приведены в Разделе 4.4.

Иммуногенность

Как и в случае со всеми терапевтическими белками, у пациентов, получающих эмицизумаб, возможно развитие иммунного ответа. В рамках объединенных клинических исследований анализ на антитела к эмицизумабу был проведен в общей сложности 739 пациентам. У 36 пациентов (4,9%) был получен положительный результат анализа на антитела к эмицизумабу. У 19 пациентов (2,6%) антитела к эмицизумабу обладали нейтрализующим действием *in vitro*. Из этих 19 пациентов нейтрализующие антитела к эмицизумабу не оказывали клинически значимого воздействия на фармакокинетику или эффективность препарата Гемлибра у 15 пациентов, тогда как у четырех пациентов (0,5%) наблюдалось снижение концентрации эмицизумаба в плазме крови. У одного пациента (0,1%) с нейтрализующими антителами к эмицизумабу и снижением концентрации эмицизумаба в плазме крови наблюдалась потеря эффективности после пяти недель лечения, и терапия препаратом Гемлибра была прекращена. В целом профиль безопасности препарата Гемлибра у пациентов с антителами к эмицизумабу (включая нейтрализующие антитела) и у пациентов без таковых был схожим (см. разделы 4.4 и 4.8).

Пациенты пожилого возраста

Применение препарата Гемлибра пациентами в возрасте 65 лет и старше с гемофилией А опирается на исследования HAVEN 1, HAVEN 3 и HAVEN 4, проведенные среди взрослых и подростков. Исходя из ограниченных данных, отсутствуют доказательства, указывающие на разницу в эффективности или безопасности у пациентов в возрасте 65 лет и старше.

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетику эмицизумаба определяли путем некомпартментного анализа у здоровых субъектов и с использованием популяционного фармакокинетического анализа в базе данных, состоящей из 389 пациентов с гемофилией А.

Всасывание

После подкожного введения пациентам с гемофилией А, период всасывания на 50% составил 1,6 дней.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

9937 - 2024

После нескольких подкожных введений препарата в дозе 3 мг/кг один раз в неделю в течение первых 4 недель пациентам с гемофилией А средняя ($\pm$ SD) остаточная концентрация эмицизумаба в плазме крови достигала 52.6 ± 13.6 мкг/мл на 5-й неделе.

Прогнозируемые средние значения ($\pm$ SD) C_{trough} и C_{max} и отношения C_{max}/C_{trough} в равновесном состоянии для рекомендуемых поддерживающих доз 1.5 мг/кг один раз в неделю, 3 мг/кг один раз в две недели или 6 мг/кг один раз в четыре недели представлены в Таблице 15.

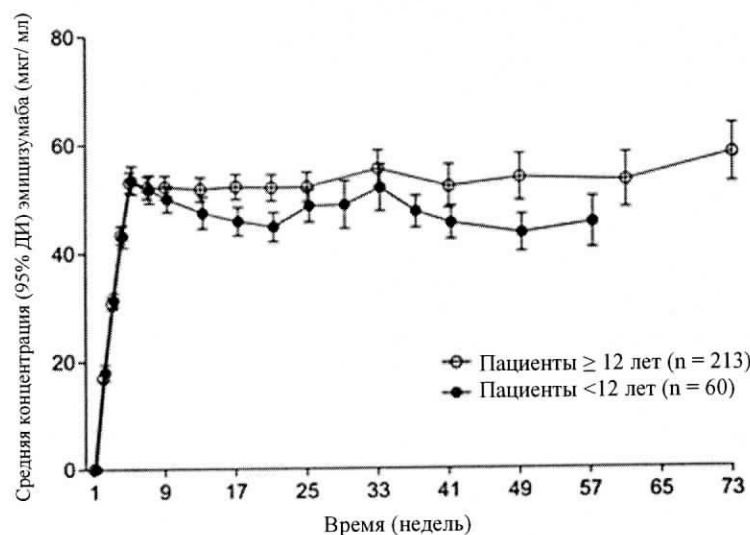
Таблица 15 Средние ($\pm$ SD) концентрации эмицизумаба в равновесном состоянии

Показатели	Поддерживающая доза		
	1.5 мг/кг один раз в неделю	3 мг/кг один раз в две недели	6 мг/кг один раз в четыре недели
$C_{max, pc}$ (мкг/мл)	54.9 ± 15.9	58.1 ± 16.5	66.8 ± 17.7
$C_{cp, pc}$ (мкг/мл)	53.5 ± 15.7	53.5 ± 15.7	53.5 ± 15.7
$C_{trough, pc}$ (мкг/мл)	51.1 ± 15.3	46.7 ± 16.9	38.3 ± 14.3
Отношение C_{max}/C_{trough}	1.08 ± 0.03	1.26 ± 0.12	1.85 ± 0.46

$C_{cp, pc}$ = средняя концентрация в равновесном состоянии; $C_{max, pc}$ = максимальная концентрация в плазме в равновесном состоянии; $C_{trough, pc}$ = остаточная концентрация в равновесном состоянии; QW = один раз в неделю; Q2W = один раз в две недели; Q4W = один раз в четыре недели. Фармакокинетические параметры, полученные на основании популяционной фармакокинетической модели.

Аналогичные ФК-профили наблюдались после введения препарата один раз в неделю (3 мг/кг/неделя в течение 4 недель, затем 1.5 мг/кг/неделю) у взрослых/подростков (≥ 12 лет) и детей (< 12 лет) (см. Рисунок 1).

Рисунок 1: Средние ($\pm 95\%$ ДИ) профили зависимости концентрации эмицизумаба в плазме крови от времени для пациентов в возрасте ≥ 12 лет (исследования HAVEN 1 и HAVEN 3) по сравнению с пациентами в возрасте < 12 лет (исследование HAVEN 2)



СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

У здоровых субъектов абсолютная биодоступность после подкожного введения 1 мг/кг составляла от 80.4% до 93.1% в зависимости от места введения. Аналогичные фармакокинетические профили наблюдались после подкожного введения в брюшную полость, верхнюю часть руки и бедра. Эмицизумаб можно вводить попеременно в данные анатомические области (см. Раздел 4.2).

9937 - 2024

Распределение

После однократного внутривенного введения 0.25 мг/кг эмицизумаба здоровым субъектам объем распределения в равновесном состоянии составлял 106 мл/кг (т.е. 7.4 л для взрослых 70 кг). Кажущийся объем распределения (V/F), оцененный на основании фармакокинетического анализа популяции, у пациентов с гемофилией А после введения нескольких доз эмицизумаба подкожно составил 10.4 л.

Метаболизм

Метаболизм эмицизумаба не изучали. IgG-антитела в основном катаболизируются посредством лизосомального протеолиза, а затем выводятся или повторно используются организмом.

Выведение

После внутривенного введения 0.25 мг/кг здоровым субъектам общий клиренс эмицизумаба составлял 3.26 мл/кг/сутки (то есть 0.228 л/сутки для взрослого человека весом 70 кг), а средний конечный период полувыведения составил 26.7 дней.

После однократной подкожной инъекции здоровым субъектам период полувыведения составлял приблизительно от 4 до 5 недель.

После нескольких подкожных инъекций у пациентов с гемофилией А выявленный клиренс составил 0.272 л/сутки, а период полувыведения - 26.8 дня.

Линейность дозы

Эмицизумаб продемонстрировал дозопропорциональную фармакокинетику у пациентов с гемофилией А после введения первой дозы препарата Гемлибра в диапазоне доз от 0.3 до 6 мг/кг. Экспозиция ($C_{avg, ss}$) многократных доз сопоставима между схемами лечения 1.5 мг/кг один раз в неделю, 3 мг/кг один раз в 2 недели и 6 мг/кг один раз в 4 недели.

Особые популяционные группы

Дети

Влияние возраста на фармакокинетику эмицизумаба оценивали в популяционном фармакокинетическом анализе, который включал 5 младенцев (от ≥ 1 месяца до < 2 лет), 55 детей (младше 12 лет) и 50 подростков (от 12 до < 18 лет) с гемофилией А.

Возраст не влиял на фармакокинетику эмицизумаба у пациентов детского возраста.

Пациенты пожилого возраста

Влияние возраста на фармакокинетику эмицизумаба оценивали в популяционном фармакокинетическом анализе, который включал тринадцать пациентов в возрасте 65 лет и старше (пациенты старше 77 лет отсутствовали). Относительная биодоступность снижалась по мере увеличения возраста, однако клинически значимых различий в фармакокинетики эмицизумаба между пациентами < 65 лет и пациентами ≥ 65 лет не наблюдалось.

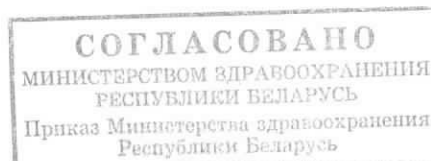
Раса

Фармакокинетические анализы популяции пациентов с гемофилией А показали, что раса не влияла на фармакокинетику эмицизумаба. Какая-либо корректировка дозы с учетом данного демографического фактора не требуется.

Почечная недостаточность

Специализированные исследования влияния почечной недостаточности на фармакокинетику эмицизумаба не проводились.

У большинства пациентов с гемофилией А в популяционном фармакокинетическом анализе отмечалась нормальная почечная функция ($N = 332$, клиренс креатинина [КК] ≥ 90 мл/мин) или почечная недостаточность легкой степени ($N = 27$, КК 60–89 мл/мин). Почечная недостаточность легкой степени не повлияла на фармакокинетику эмицизумаба. Имеется ограниченный объем данных о применении препарата Гемлибра у пациентов с почечной недостаточностью средней степени (только 2 пациента с КК 30–59 мл/мин). Данные об использовании препарата Гемлибра у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью отсутствуют. Невозможно сделать вывод о влиянии почечной недостаточности



средней и тяжелой степени на фармакокинетику эмицизумаба.

Эмицизумаб является моноклональным антителом и выводится путем катаболизма, а не почечной экскреции, поэтому ожидается, что изменения дозы для пациентов с почечной недостаточностью не требуется.

Печеночная недостаточность

Специализированные исследования влияния печеночной недостаточности на фармакокинетику эмицизумаба не проводились. Большинство пациентов с гемофилией А в популяционном фармакокинетическом анализе имели нормальную печеночную функцию (билирубин и АСТ $\leq$ ULN, N = 300) или легкую печеночную недостаточность (билирубин $\leq$ ULN и АСТ $>$ ULN или билирубин от 1.0 до $1.5 \times$ ULN и любой АСТ, N = 51). Только 6 пациентов имели умеренную печеночную недостаточность ($1.5 \times$ ULN $<$ билирубин $\leq 3 \times$ ULN и любой АСТ). Легкая печеночная недостаточность не влияла на фармакокинетику эмицизумаба (см. Раздел 4.2). Безопасность и эффективность эмицизумаба не были специально протестированы у пациентов с печеночной недостаточностью. Пациенты с легкой и умеренной печеночной недостаточностью были включены в клинические испытания. Данные об использовании препарата Гемлибра у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют.

Эмицизумаб является моноклональным антителом и выводится посредством катаболизма, а не метаболизма в печени, и изменение дозы не требуется для пациентов с печеночной недостаточностью.

Другие особые группы пациентов

Моделирование показывает, что менее частая кратность применения у пациентов с гипоальбуминемией и низкой массой тела приводят к снижению воздействия эмицизумаба. Использование симуляционных моделей позволяет предположить, что эти пациенты все же выиграют от клинически значимого контроля кровотечений. Ни один пациент с такими характеристиками не был включен в клинические испытания.

5.3 Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные не свидетельствуют о наличии каких-либо особых рисков для человека, согласно результатам исследований токсичности острой и повторной дозы, включая конечные точки фармакологической безопасности и конечные точки репродуктивной токсичности.

Репродуктивная функция

Эмицизумаб не вызывал какие-либо изменения в репродуктивных органах самцов или самок яванских макаков вплоть до самой высокой испытуемой дозы 30 мг/кг/неделю (что эквивалентно 11-кратному воздействию на человека при максимальной дозе 3 мг/кг/неделю на основании AUC).

Тератогенность

Отсутствуют какие-либо данные о потенциальном неблагоприятном воздействии эмицизумаба на эмбриофетальное развитие.

Реакции в месте введения препарата

У животных после подкожного введения отмечалось обратимое кровоизлияние, периваскулярная инфильтрация мононуклеарных клеток, дегенерация/некроз гиподермы и отек эндотелия в гиподерме.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Список вспомогательных веществ

Л-аргинин
Л-гистидин
Л-аспарагиновая кислота
Полоксамер 188

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

9937 - 2024

Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

Несовместимости между препаратом Гемлибра, шприцами из полипропилена или поликарбоната и иглами из нержавеющей стали не наблюдалось.

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3 Срок годности

Невскрытый флакон

2 года.

После извлечения из холодильника невскрытые флаконы можно хранить при температуре ниже 30 °C не более 7 дней.

После хранения при температуре ниже 30 °C невскрытые флаконы могут быть снова помещены в холодильник. Общее суммарное время хранения препарата при температуре ниже 30 °C не должно превышать 7 дней. Флаконы никогда не следует подвергаться воздействию температур выше 30 °C. Флаконы, которые хранили при температуре ниже 30 °C в течение более 7 дней или подвергали воздействию температур выше 30 °C, следует утилизировать.

Проколотый флакон и заполненный шприц

С микробиологической точки зрения, после переноса из флакона в шприц, лекарственный препарат следует использовать немедленно. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя.

6.4 Специальные меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2 °C - 8 °C).

Не замораживать. Не встряхивать.

Хранить флакон в картонной пачке для защиты от света.

Условия хранения после первого вскрытия лекарственного средства см. в разделе 6.3.

Условия отпуска

По рецепту.

6.5 Тип и содержимое упаковки

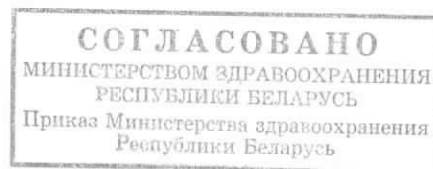
Раствор для подкожного введения 30 мг/мл, 150 мг/мл

Флакон бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ) по 30 мг/1 мл или 60 мг/0.4 мл, или 105 мг/0.7 мл, или 150 мг/1 мл препарата 1), закупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатым алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой (голубого цвета для 30 мг/1 мл, бордового цвета для 60 мг/0.4 мл, бирюзового цвета для 105 мг/0.7 мл и коричневого цвета для 150 мг/1 мл).

На флакон наклеивают многостраничную этикетку.

Один флакон с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

С целью контроля первого вскрытия на упаковку наносится защитная голографическая наклейка.



6.6 Особые меры предосторожности при обращении с препаратом и его утилизации

Препарат Гемлибра представляет собой стерильный, не содержащий консервантов, готовый к использованию и не требующий разведения раствор для подкожного введения.

Перед введением следует визуально проверить раствор на предмет механических включений и изменения окраски.

При наличии видимых механических включений или изменении окраски препарат нельзя использовать и необходимо утилизировать.

Не встряхивать.

Флаконы препарата Гемлибра в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» предназначены только для однократного применения.

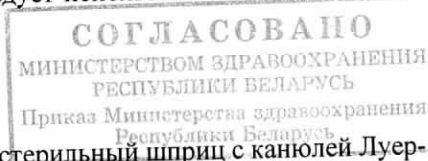
Для извлечения препарата Гемлибра из флакона и его подкожного введения необходимы шприц, игла для переноса, инъекционная игла, которые отвечают следующим критериям.

Руководство по использованию препарата

Для введения препарата объемом ≤ 1 мл следует использовать Шприц 1 мл, для введения препарата объемом > 1 мл и ≤ 2 мл следует использовать Шприц 2-3 мл.

Если для введения назначенной дозы требуется извлечение препарата из нескольких флаконов в один шприц, см. информацию ниже (подраздел «Объединение флаконов»). Нельзя объединять флаконы, содержащие препарат в разной концентрации.

После переноса из флакона в шприц лекарственный препарат следует использовать немедленно, так как он не содержит антимикробных консервантов.



Шприц 1 мл

Критерии: прозрачный полипропиленовый или поликарбонатный стерильный шприц с канюлей Луер-Лок и градуировка 0.01 мл.

Шприц 2-3 мл

Критерии: прозрачный полипропиленовый или поликарбонатный стерильный шприц с канюлей Луер-Лок и градуировка 0.01 мл.

Игла для переноса

Критерии: игла из нержавеющей стали с соединением Луер-Лок, калибра 18 G, с длиной 35 мм (1½ дюйма), предпочтительно с притупленным кончиком

Инъекционная игла

Критерии: игла из нержавеющей стали с соединением Луер-Лок, калибра 26 G (приемлемый диапазон калибра: 25-27), с длиной предпочтительно 9 мм (3/8 ") или максимально 13 мм (½"), предпочтительно с предохранителем.

Дополнительную информацию о введении см. в разделе 4.2.

Неиспользованное лекарственное средство или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

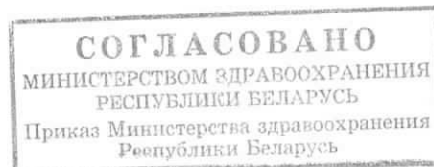
9937 - 2024

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
Тел: + 41 61 68 6880192
E-mail: basel.webmaster@roche.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

ИООО «Рош Продактс Лимитед»:
220030, г. Минск, ул. Свердлова 2, 1-й этаж, помещение 20
Тел. +375 740 740 9 741; факс +375 740 740 9 742.
E-mail: belarus.safety@roche.com

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ****9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕ-РЕГИСТРАЦИИ)****10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**