

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гемлибра, 30 мг/мл, раствор для подкожного введения

Гемлибра, 150 мг/мл, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Эмицизумаб представляет собой гуманизированное модифицированное моноклональное антитело на основе иммуноглобулина G4 (IgG4), с биспецифичной структурой, связывающей активированный фактор IX (FIXa) и фактор X (FX), продуцируемые клетками яичников китайского хомячка (СНО) по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2 Качественный и количественный состав

Действующее вещество: эмицизумаб.

Гемлибра, 30 мг/мл, раствор для подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 30 мг эмицизумаба.

Каждый флакон с 1 мл раствора для подкожного введения (30 мг/1 мл) содержит 30 мг эмицизумаба.

Гемлибра, 150 мг/мл, раствор для подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 150 мг эмицизумаба.

Каждый флакон с 0.4 мл раствора для подкожного введения (60 мг/0.4 мл) содержит 60 мг эмицизумаба.

Каждый флакон с 0.7 мл раствора для подкожного введения (105 мг/0.7 мл) содержит 105 мг эмицизумаба.

Каждый флакон с 1 мл раствора для подкожного введения (150 мг/1 мл) содержит 150 мг эмицизумаба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачная или опалесцирующая, от бесцветного до желтоватого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат Гемлибра показан к применению в качестве рутинной профилактики эпизодов кровотечений у взрослых и детей в возрасте с 0 лет (с момента рождения) с гемофилией А (наследственный дефицит фактора VIII (FVIII)):

- с ингибиторами FVIII;
- без ингибиторов FVIII:
- с тяжелой формой заболевания (FVIII <1%);
- со средней формой заболевания (FVIII $\geq 1\%$ и $\leq 5\%$) и тяжелым фенотипом кровотечений.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Лечение (в том числе рутинную профилактику) препаратами с шунтирующим механизмом действия (bypassing agents), например, активированным концентратом протромбинового комплекса (аКПК) или активированным рекомбинантным человеческим фактором VII (rFVIIa) следует прекратить за день до начала терапии препаратом Гемлибра (см. раздел 4.4).

Профилактику FVIII можно продолжать в течение первых 7 дней терапии препаратом Гемлибра.

Рекомендуемая нагрузочная доза составляет 3 мг/кг в виде подкожной инъекции один раз в неделю в течение первых 4-х недель, затем препарат вводят в поддерживающей дозе, начиная с 5-й недели:

- 1.5 мг/кг один раз в неделю или
- 3 мг/кг один раз в две недели или
- 6 мг/кг один раз в четыре недели.

Режим введения нагрузочной дозы одинаков и не зависит от режима введения поддерживающей дозы.

Поддерживающую дозу следует выбирать на основании пожеланий врача и пациента/лица, осуществляющего уход за пациентом, для обеспечения приверженности выбранному режиму терапии.

Дозу для пациента (в мг) и объем дозы (в мл) рассчитывается следующим образом:

- Нагрузочная доза (3 мг/кг) один раз в неделю в течение первых 4-х недель:
Масса тела пациента (кг) x доза (3 мг/кг) = общее количество (мг) эмициумаба для введения;
- Затем препарат вводят в поддерживающей дозе, начиная с 5-й недели, 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:
Масса тела пациента (кг) x доза (1.5, 3 или 6 мг/кг) = общее количество (мг) эмициумаба для введения.

Общий объем препарата Гемлибра для подкожного введения рассчитывают следующим образом:

Общее количество (мг) эмицизумаба для введения ÷ концентрация эмицизумаба во флаконе (мг/мл) = общий объем препарата Гемлибра (мл) для введения.

Нельзя объединять флаконы, содержащие препарат Гемлибра в разной концентрации (30 мг/мл и 150 мг/мл), в один шприц при определении общего объема вводимого препарата. Не следует вводить объем раствора препарата >2 мл за одну инъекцию.

Примеры

Масса тела пациента составляет 16 кг, выбран режим введения поддерживающей дозы 1.5 мг/кг один раз в неделю:

- Нагрузочная доза (первые 4 недели), пример: $16 \text{ кг} \times 3 \text{ мг/кг} = 48 \text{ мг}$ эмицизумаба необходимо для получения нагрузочной дозы.
- Для расчета объема препарата для введения, рассчитанную дозу 48 мг делят на 150 мг/мл: $48 \text{ мг эмицизумаба} \div 150 \text{ мг/мл} =$ необходимо ввести 0.32 мл препарата Гемлибра с концентрацией 150 мг/мл.
- Выбирают подходящую дозу и объем из имеющихся флаконов с разными дозировками.
- Поддерживающая доза (начиная с 5-й недели), пример: $16 \text{ кг} \times 1.5 \text{ мг/кг} = 24 \text{ мг}$ эмицизумаба необходимо для получения поддерживающей дозы.
- Для расчета объема препарата для введения, рассчитанную дозу 24 мг делят на 30 мг/мл: $24 \text{ мг эмицизумаба} \div 30 \text{ мг/мл} =$ необходимо вводить 0.8 мл препарата Гемлибра с концентрацией 30 мг/мл один раз в неделю.
- Выбирают подходящую дозу и объем из имеющихся флаконов с разными дозировками.

Масса тела пациента составляет 40 кг, выбран режим введения поддерживающей дозы 3 мг/кг один раз в две недели:

- Нагрузочная доза (первые 4 недели), пример: $40 \text{ кг} \times 3 \text{ мг/кг} = 120 \text{ мг}$ эмицизумаба необходимо для получения нагрузочной дозы.
- Для расчета объема препарата для введения, рассчитанную дозу 120 мг делят на 150 мг/мл: $120 \text{ мг эмицизумаба} \div 150 \text{ мг/мл} =$ необходимо ввести 0.8 мл препарата Гемлибра с концентрацией 150 мг/мл.
- Выбирают подходящую дозу и объем из имеющихся флаконов с разными дозировками.

- Поддерживающая доза (начиная с 5-й недели), пример: $40 \text{ кг} \times 3 \text{ мг/кг} = 120 \text{ мг}$ эмицизумаба необходимо для получения поддерживающей дозы.
- Для расчета объема препарата для введения, рассчитанную дозу 120 мг делят на 150 мг/мл: $120 \text{ мг эмицизумаба} \div 150 \text{ мг/мл} =$ необходимо вводить 0.8 мл препарата Гемлибра с концентрацией 150 мг/мл один раз в две недели.
- Выбирают подходящую дозу и объем из имеющихся флаконов с разными дозировками.

Масса тела пациента составляет 60 кг, выбран режим введения поддерживающей дозы 6 мг/кг один раз в четыре недели:

- Нагрузочная доза (первые 4 недели), пример: $60 \text{ кг} \times 3 \text{ мг/кг} = 180 \text{ мг}$ эмицизумаба необходимо для получения нагрузочной дозы.
- Для расчета объема препарата для введения, рассчитанную дозу 180 мг делят на 150 мг/мл: $180 \text{ мг эмицизумаба} \div 150 \text{ мг/мл} =$ необходимо ввести 1.20 мл препарата Гемлибра с концентрацией 150 мг/мл.
- Выбирают подходящую дозу и объем из имеющихся флаконов с разными дозировками.
- Поддерживающая доза (начиная с 5-й недели), пример: $60 \text{ кг} \times 6 \text{ мг/кг} = 360 \text{ мг}$ эмицизумаба необходимо для получения поддерживающей дозы.
- Для расчета объема препарата для введения, рассчитанную дозу 360 мг делят на 150 мг/мл: $360 \text{ мг эмицизумаба} \div 150 \text{ мг/мл} =$ необходимо вводить 2.4 мл препарата Гемлибра с концентрацией 150 мг/мл один раз в четыре недели.
- Выбирают подходящую дозу и объем из имеющихся флаконов с разными дозировками.

Продолжительность лечения

Препарат Гемлибра предназначен для долгосрочной профилактики.

Коррекция дозы

Коррекция дозы препарата Гемлибра не рекомендуется.

Задержка введения или пропуск дозы

Если пациент пропустил плановую подкожную инъекцию препарата Гемлибра, его следует проинструктировать – ввести пропущенную дозу как можно скорее, вплоть до дня введения очередной плановой дозы. Затем пациенту следует ввести следующую дозу в обычный запланированный день введения. Пациент не должен получать две дозы в один день для восполнения пропущенной дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов в возрасте ≥ 65 лет не рекомендуется (см. разделы 5.1 и 5.2).

Данные у пациентов старше 77 лет отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек или печени

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек или печени легкой степени тяжести не рекомендуется (см. раздел 5.2). Имеются ограниченные данные о применении препарата Гемлибра у пациентов с нарушением функции почек или печени средней степени тяжести. Применение эмицизумаба у пациентов с нарушением функции почек или печени тяжелой степени тяжести не изучалось.

Лечение в периоперационном периоде

В рамках клинических исследований пациенты не прекращали профилактическую терапию эмицизумабом на время хирургических вмешательств. Формальную оценку безопасности и эффективности эмицизумаба в условиях хирургического вмешательства не проводили.

Если в периоперационном периоде требуется применение препаратов шунтирующего действия (например, аКПК и rFVIIa) - см. рекомендации по режиму дозирования в разделе 4.4.

Если в периоперационном периоде требуется применение FVIII - см. раздел 4.5.

При мониторинге исходной гемостатической активности у пациента - см. раздел 4.4, в котором перечислены лабораторные анализы, результаты которых не искажает эмицизумаб.

Индукция иммунной толерантности

Безопасность и эффективность эмицизумаба у пациентов, одновременно проходящих индукцию иммунной толерантности, на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Дети

Коррекция дозы у пациентов детского возраста не рекомендуется (см. раздел 5.2). Данные у детей в возрасте до 1 года отсутствуют.

Способ применения

Препарат Гемлибра предназначен только для подкожного введения и его следует вводить с соблюдением надлежащих правил асептики (см. раздел 6.6).

Выбор места для инъекции следует ограничить рекомендованными участками: область живота, верхняя часть наружной поверхности плеча и бедро (см. раздел 5.2).

Подкожные инъекции препарата Гемлибра в верхнюю часть наружной поверхности плеча должны выполняться лицом, осуществляющим уход за пациентом, или медицинским работником.

Чередование мест инъекций может помочь предотвратить или уменьшить реакции в месте введения (см. раздел 4.8).

Не следует вводить препарат Гемлибра в родимые пятна, ткани рубцов, гематомы, в места с уплотнением или повреждением, в участки с чувствительной кожей, покраснением.

Препарат Гемлибра и другие препараты, также предназначенные для подкожного введения, предпочтительно вводить в разные анатомические области.

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

Препарат Гемлибра предназначен для применения под руководством медицинского работника. После надлежащего обучения технике подкожных инъекций пациент может вводить препарат Гемлибра самостоятельно. По усмотрению лечащего врача препарат Гемлибра может вводиться лицом, осуществляющим уход за пациентом.

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 листке-вкладыше.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Чтобы улучшить прослеживаемость биологических лекарственных препаратов, следует четко зафиксировать наименование и номер серии вводимого препарата.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА), связанная с применением препарата Гемлибра и аКПК

В клиническом исследовании сообщалось о явлениях ТМА у пациентов, получавших профилактику препаратом Гемлибра, при введении средней кумулятивной дозы аКПК >100 Ед/кг/24 ч в течение ≥ 24 ч (см. раздел 4.8). Лечение ТМА включало поддерживающую терапию с или без проведения плазмафереза и гемодиализа. Признаки, подтверждающие улучшение, наблюдались в течение одной недели после прекращения применения аКПК и прерывания терапии препаратом Гемлибра. Такое быстрое клиническое улучшение не характерно для обычного клинического течения атипичного гемолитико-уремического синдрома и классических ТМА, таких как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (см. раздел 4.8). После разрешения ТМА один пациент продолжил получать безопасное лечение препаратом Гемлибра.

Пациентов, одновременно получающих профилактику препаратом Гемлибра и аКПК, следует наблюдать на предмет развития ТМА. Лечащий врач должен немедленно отменить аКПК и прервать терапию препаратом Гемлибра при возникновении клинических симптомов и/или лабораторных показателей, соответствующих ТМА, и провести лечение в соответствии с клиническими показаниями. После полного разрешения ТМА лечащий врач и пациент/лицо, осуществляющее уход за пациентом, должны оценить соотношение пользы и риска возобновления профилактики препаратом Гемлибра на индивидуальной основе.

В случае если пациенту, получающему профилактику препаратом Гемлибра, показан препарат шунтирующего действия, см. приведенные ниже рекомендации по режиму дозирования препаратов шунтирующего действия.

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким риском развития ТМА (например, у пациентов с ТМА в личном или семейном анамнезе), а также у тех, кто одновременно получает лекарственные препараты, являющиеся известными факторами риска развития ТМА (например, циклоспорин, хинин, такролимус).

Тромбоэмболия, связанная с применением препарата Гемлибра и аКПК

В клиническом исследовании сообщалось о случаях развития серьезных тромботических явлений у пациентов, получавших профилактику препаратом Гемлибра, при введении средней кумулятивной дозы аКПК >100 Ед/кг/24 ч в течение ≥ 24 ч (см. раздел 4.8). Ни в одном из случаев не потребовалось проведения антикоагулянтной терапии. Признаки улучшения состояния пациентов или разрешения явлений наблюдались после отмены аКПК и прерывания терапии препаратом Гемлибра в течение одного месяца (см. раздел 4.8). После разрешения тромботического явления один пациент продолжил получать безопасное лечение препаратом Гемлибра.

Пациентов, одновременно получающих профилактику препаратом Гемлибра и аКПК, следует наблюдать на предмет развития тромбоэмболии. Лечащий врач должен немедленно отменить аКПК и прервать терапию препаратом Гемлибра при возникновении клинических симптомов, получении данных визуализирующих исследований и/или лабораторных показателей, соответствующих тромботическим явлениям, и провести лечение в соответствии с клиническими показаниями. После полного разрешения тромботического явления лечащий врач и пациент/лицо, осуществляющее уход за пациентом, должны оценить соотношение пользы и риска возобновления профилактики препаратом Гемлибра на индивидуальной основе.

В случае если пациенту, получающему профилактику препаратом Гемлибра, показан препарат шунтирующего действия, см. приведенные ниже рекомендации по режиму дозирования препаратов шунтирующего действия.

Рекомендации по применению препаратов шунтирующего действия у пациентов, получающих профилактику препаратом Гемлибра

Лечение препаратами шунтирующего действия следует отменить за день до начала терапии препаратом Гемлибра.

Лечащие врачи должны обсуждать точные дозы и график введения препаратов шунтирующего действия со всеми пациентами и/или лицами, осуществляющими уход за пациентами, если их применение требуется во время профилактики препаратом Гемлибра. Препарат Гемлибра повышает способность крови к свертыванию. Следовательно, необходимая доза препарата шунтирующего действия может быть ниже таковой, используемой при отсутствии профилактики препаратом Гемлибра. Длительность лечения препаратами шунтирующего действия и их дозирование будут зависеть от локализации и объема кровотечения, а также от клинического состояния пациента.

Применения аКПК следует избегать, за исключением случаев, когда другие варианты лечения/альтернативные средства недоступны. Если пациенту, получающему профилактику препаратом Гемлибра, показано применение аКПК, начальная доза аКПК не должна превышать 50 Ед/кг, также рекомендуется проведение мониторинга лабораторных показателей (включая, но не ограничиваясь мониторингом функции почек, анализом тромбоцитов и оценкой тромбоза). Если кровотечение не удастся остановить с помощью начальной дозы аКПК до 50 Ед/кг, следует ввести дополнительные дозы аКПК под руководством или наблюдением медицинского работника с учетом результатов мониторинга лабораторных показателей для диагностики ТМА или тромбоза, а также с подтверждением кровотечений перед повторным введением. Общая доза аКПК не должна превышать 100 Ед/кг за первые 24 часа лечения. При рассмотрении вопроса о продолжении терапии аКПК после введения максимальной дозы 100 Ед/кг в течение первых 24 часов лечащие врачи должны тщательно сопоставить риск развития ТМА и тромбоза и риск кровотечения.

В клинических исследованиях не наблюдалось случаев ТМА или тромботических явлений при использовании только rFVIIa у пациентов, получавших профилактику препаратом Гемлибра.

Следует соблюдать данные указания по дозированию препарата шунтирующего действия, как минимум, в течение 6 месяцев после прекращения профилактики препаратом Гемлибра (см. раздел 5.2).

Иммуногенность

В ходе клинических исследований нечасто отмечалось образование нейтрализующих антител к эмицизумабу с одновременным снижением концентрации эмицизумаба, что приводило к потере эффективности последнего (см. разделы 4.8 и 5.1). В случае клинических проявлений потери эффективности (например, увеличения числа прорывных кровотечений) следует незамедлительно провести оценку для определения этиологии и рассмотреть другие варианты терапии в случае подозрения на наличие нейтрализующих антител к эмицизумабу.

Влияние эмицизумаба на результаты анализов свертываемости крови

Эмицизумаб восполняет кофакторную активность отсутствующего активированного фактора VIII (FVIIIa) в теназном комплексе.

В рамках лабораторных анализов свертываемости крови, которые основаны на внутреннем пути свертывания, в том числе измерение активированного времени свертывания (АВС), измерение активированного частичного тромбопластинового времени (аЧТВ), определяется общее время свертывания, которое включает в себя время, необходимое для активации FVIII (образование FVIIIa) под действием тромбина. При применении эмицизумаба активация под действием тромбина не требуется, поэтому результатом таких анализов, основанных на внутреннем пути, будет чрезмерно укороченное время свертывания. Чрезмерно укороченное время свертывания (по внутреннему пути) впоследствии будет искажать результаты всех анализов, основанных на аЧТВ и предназначенных для определения одного из факторов свертывания крови, таких как одноэтапный анализ активности FVIII (см. таблицу 1).

Однако результаты анализов одного из факторов свертывания крови при использовании хромогенного или иммунного методов не искажаются на фоне применения эмицизумаба, поэтому их можно использовать для контроля параметров свертывания в ходе терапии с учетом особенностей хромогенных анализов активности FVIII, описанных ниже.

Наборы для хромогенного анализа активности FVIII могут быть произведены с использованием человеческих или бычьих коагуляционных белков. Наборы, в которых используются человеческие факторы свертывания, чувствительны к эмицизумабу, однако при их применении клинический гемостатический потенциал эмицизумаба может быть завышен. Напротив, наборы, в которых используются бычьи факторы свертывания, не чувствительны к эмицизумабу (не измеряют его активность), и их можно использовать для контроля активности эндогенного или введенного FVIII, или для измерения уровня ингибиторов FVIII.

Эмицизумаб сохраняет активность в присутствии ингибиторов FVIII и, таким образом, при использовании клоттинговых тестов Бетесда для определения функционального ингибирования FVIII, будут наблюдаться ложноотрицательные результаты. Вместо них можно использовать тест Бетесда с использованием хромогенного анализа на основе бычьего FVIII, который не чувствителен к эмицизумабу.

Данные два фармакодинамических маркера не отражают истинный гемостатический эффект эмицизумаба *in vivo* (аЧТВ чрезмерно укорочено, показатель активности FVIII может быть завышен), однако они представляют относительное указание на наличие у эмицизумаба прокоагулянтного эффекта.

В целом, результаты клоттинговых лабораторных анализов, основанные на внутреннем пути свертывания, не следует использовать с целью мониторинга активности препарата Гемлибра, определения дозы препаратов заместительной терапии, содержащих факторы свертывания, или антикоагулянтных препаратов, или измерения титров ингибиторов FVIII. Следует соблюдать осторожность при использовании клоттинговых лабораторных анализов, основанных на внутреннем пути свертывания, поскольку неверная интерпретация их результатов может привести к недостаточно эффективному лечению пациентов с эпизодами кровотечений, что, в свою очередь, может потенциально привести к развитию тяжелых или жизнеугрожающих кровотечений.

Лабораторные анализы, на результаты которых влияет или не влияет применение эмицизумаба, приведены в таблице 1 ниже. В связи с длительным периодом полувыведения влияние на результаты анализов свертываемости крови может сохраняться в течение 6 месяцев после введения последней дозы (см. раздел 5.2).

Таблица 1. Анализы на свертываемость крови, на результаты которых влияет или не влияет применение эмицизумаба

Результаты, искажающиеся при применении эмицизумаба	Результаты, не искажающиеся при применении эмицизумаба
- аЧТВ. - Бетесда тесты (клоттинговые) для определения титров ингибиторов FVIII. - Одноэтапные, основанные на аЧТВ, анализы одного из факторов свертывания крови. - Основанный на аЧТВ анализ на устойчивость к действию активированного протеина С (APC-R). - ABC.	- Бетесда тесты (хромогенный анализ с использованием бычьих факторов свертывания) для определения титров ингибиторов FVIII. - Тромбиновое время. - Одноэтапные, основанные на измерении протромбинового времени (ПВ), анализы одного из факторов свертывания крови.

	- Хромогенные анализы одного из факторов свертывания крови, за исключением FVIII*. - Иммунные анализы (например, ELISA, турбидиметрический метод). - Генетические анализы факторов свертывания (например, анализ фактора V Лейдена, протромбина 20210).
--	--

* Важные положения касательно хромогенных анализов активности FVIII см. выше.

Дети

Данные у детей в возрасте до 1 года отсутствуют. Система гемостаза у новорожденных и младенцев является динамично развивающейся; следует учитывать относительные концентрации про- и антикоагулянтных белков при оценке соотношения пользы и риска, в том числе потенциального риска тромбоза (например, тромбоза при использовании центрального венозного катетера).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Адекватных или хорошо контролируемых исследований лекарственных взаимодействий с эмицизумабом не проводилось.

Опыт клинического применения свидетельствует о существовании лекарственного взаимодействия между эмицизумабом и аКПК (см. разделы 4.4 и 4.8).

Согласно данным доклинических исследований при одновременном применении rFVIIa или FVIII с эмицизумабом существует вероятность гиперкоагуляции. Эмицизумаб повышает способность крови к свертыванию, таким образом, доза rFVIIa или FVIII, которая требуется для достижения гемостаза, может быть ниже, чем без профилактики препаратом Гемлибра.

В случае развития тромботических осложнений лечащий врач должен рассмотреть возможность отмены rFVIIa или FVIII и прерывания профилактики препаратом Гемлибра в соответствии с клиническими показаниями. Дальнейшее лечение следует выстраивать с учетом клинической ситуации на индивидуальной основе.

- При принятии решения об изменении дозы следует учитывать период полувыведения лекарственных препаратов: в частности, прерывание введения эмицизумаба может не сразу дать желаемый эффект.
- При назначении факторов свертывания крови можно руководствоваться данными мониторинга с использованием хромогенного анализа активности FVIII, при этом можно рассмотреть вариант проведения анализа на наличие признаков тромбофилии.

Опыт одновременного применения антифибринолитиков с аКПК или rFVIIa у пациентов, получающих профилактику препаратом Гемлибра, ограничен. Однако следует учитывать возможность развития тромботических явлений, связанный с применением системных антифибринолитиков в комбинации с аКПК или rFVIIa у пациентов, получающих эмицизумаб.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам с детородным потенциалом, получающим препарат Гемлибра, следует использовать надежные методы контрацепции во время и вплоть до 6 месяцев после завершения терапии (см. раздел 5.2).

Беременность

Клинические исследования у беременных женщин не проводились. Влияние на репродуктивную функцию у животных не изучалось. Неизвестно, может ли эмицизумаб при применении беременными женщинами оказывать повреждающее действие на плод или влиять на репродуктивную способность. Препарат Гемлибра можно применять при беременности только в случаях, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Следует учитывать, что во время беременности и после родов повышается риск развития тромбоза и что некоторые осложнения беременности связаны с повышенным риском развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Лактация

Неизвестно, проникает ли эмицизумаб в грудное молоко. Исследования по изучению влияния эмицизумаба на образование молока или его присутствие в грудном молоке не проводились. Человеческий IgG проникает в грудное молоко. Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене/прерывании терапии препаратом Гемлибра, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для матери.

Фертильность

В исследованиях на животных не было получено данных, свидетельствующих о наличии прямых или опосредованных неблагоприятных эффектов, связанных с репродуктивной токсичностью (см. раздел 5.3). Данные о влиянии на фертильность у человека отсутствуют. Таким образом, влияние эмицизумаба на мужскую и женскую фертильность неизвестно.

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

Препарат Гемлибра не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности препарата Гемлибра основан на данных, полученных в рамках клинических исследований и при пострегистрационном применении. Наиболее серьезными нежелательными реакциями (НР), отмечавшимися в ходе клинических исследований препарата Гемлибра, были ТМА и тромботические явления, включая тромбоз кавернозного синуса (ТКС) и тромбоз поверхностных вен одновременно с некрозом кожи (см. ниже и раздел 4.4).

Наиболее частыми НР, которые отмечались у $\geq 10\%$ пациентов, получивших по крайней мере одну дозу препарата Гемлибра, были реакции в месте введения (19.4%), артралгия (14.2%) и головная боль (14.0%).

В общей сложности у трех (0.7%) пациентов в клинических исследованиях лечение препаратом Гемлибра было прекращено вследствие НР, а именно ТМА, некроза кожи с одновременным тромбофлебитом поверхностных вен, а также головной боли.

Табличное резюме нежелательных реакций

Следующие НР основаны на данных, которые были получены при пострегистрационном применении и объединенных данных, которые были получены в ходе пяти клинических исследований III фазы (исследования у взрослых и подростков [BH29884 -HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3 и BO39182 – HAVEN 4], исследование у детей [BH29992 -HAVEN 2] и исследование у всех возрастных групп пациентов [BO41423 –HAVEN 6]). Всего 444 пациента с гемофилией А получили, как минимум, одну дозу препарата Гемлибра в качестве рутинной профилактики (см. раздел 5.1). В клинических исследованиях принимали участие 307 (69.1%) взрослых (две пациентки были женского пола), 61 (13.7%) подростков (от ≥ 12 лет до < 18 лет), 71 (16%) детей (от ≥ 2 лет до < 12 лет) и 5 (1.1%) младенцев (от ≥ 1 месяца до < 2 лет). Медиана длительности применения препарата в рамках исследований составила 32.0 недели (0.1 – 94.3 недели).

НР согласно объединенным данным клинических исследований III фазы и пострегистрационного применения препарата Гемлибра сгруппированы в соответствии с системно-органный классификацией медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA (см. таблицу 2). Для описания частоты НР используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$).

Таблица 2. Резюме НР из объединенных клинических исследований HAVEN и
пострегистрационного применения препарата Гемлибра

Системно-органный класс (СОК)	НР (предпочтительный термин, MedDRA)	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	ТМА	Нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Очень часто
Нарушения со стороны сосудов	Тромбофлебит поверхностных вен	Нечасто
	ТКС ^а	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 мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгия	Очень часто
	Миалгия	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Реакции в месте введения	Очень часто
	Пирексия	Часто
	Снижение терапевтического ответа ^б	Нечасто
^а «Нарушения со стороны сосудов» является вторичным СОК для ТКС. ^б Сообщалось о случаях потери эффективности (снижения терапевтического ответа) в виде увеличения частоты прорывных кровотечений с развитием нейтрализующих антител к эмицизумабу и снижением концентрации эмицизумаба (см. «Описание отдельных нежелательных реакций» и разделы 4.4 и 5.1).		

Описание отдельных нежелательных реакций

ТМА

Согласно объединенным данным клинических исследований III фазы ТМА наблюдалась у <1% пациентов (3/444) и у 9.7% пациентов (3/31), получивших, как минимум, одну дозу аКПК. Все 3 явления ТМА развились при применении средней кумулятивной дозы аКПК >100 Ед/кг/24 ч в течение ≥24 ч в ходе лечения явления (см. раздел 4.4). У пациентов отмечались тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия и острое повреждение почек при отсутствии тяжелого дефицита активности ADAMTS13

(металлопротеиназы, расщепляющей фактор Виллебранда). Один пациент возобновил применение препарата Гемлибра после разрешения ТМА без рецидива.

Тромботические явления

Согласно объединенным данным клинических исследований III фазы серьезные тромботические явления наблюдались у <1% пациентов (2/444) и у 6.5% пациентов (2/31), получивших, как минимум, одну дозу аКПК при применении эмицизумаба. Оба серьезных тромботических явления развились при применении средней кумулятивной дозы аКПК >100 Ед/кг/24 ч в течение ≥ 24 ч в ходе лечения явления. Один пациент возобновил применение препарата Гемлибра после разрешения тромботического явления без рецидива (см. раздел 4.4).

Описание взаимодействия между эмицизумабом и аКПК в опорных клинических исследованиях

Имеются данные о 82 случаях терапии аКПК* у пациентов, получающих профилактику препаратом Гемлибра, из которых в 8 случаях (10%) пациенты получали среднюю кумулятивную дозу аКПК >100 Ед/кг/24 ч в течение ≥ 24 ч; в двух из 8 случаев отмечали тромботические явления, в трех из 8 случаев – ТМА (см. таблицу 3). В остальных случаях тромботических явлений и ТМА не наблюдалось. Из всех случаев лечения аКПК 68% состояло из однократной инфузии ≤ 100 Ед/кг.

Таблица 3. Описание терапии аКПК* (объединенные данные клинических исследований III фазы)

Длительность применения аКПК	Средняя кумулятивная доза аКПК в течение 24 ч (Ед/кг/24 ч)		
	<50	50 – 100	>100
<24 ч	9	47	13
24 – 48 ч	0	3	1 ^a
>48 ч	1	1	7 ^{a, б, б}
* Случай терапии аКПК – все дозы аКПК, полученные пациентом по любой причине, до момента 36 ч перерыва в лечении. Включает все случаи терапии аКПК, за исключением введения аКПК в первые 7 дней применения препарата Гемлибра и после 30 дней с момента его прекращения. ^a Тромботическое явление. ^б ТМА.			

Реакции в месте введения

Согласно данным объединенных клинических исследований III фазы очень часто (19.4%) наблюдались реакции в месте введения, которые были несерьезными, легкой и средней степени тяжести, и в 94.9% случаев разрешились без лечения. Наиболее часто

сообщаемыми симптомами были эритема в месте введения (10.6%), боль в месте введения (4.1%), зуд в месте введения (2.9%) и отек в месте введения (2.7%).

Иммуногенность

Согласно данным объединенных клинических исследований III фазы препарата Гемлибра нейтрализующие антитела к эмицизумабу с одновременным снижением концентрации эмицизумаба возникали нечасто (см. раздел 5.1). У одного пациента с нейтрализующими антителами к эмицизумабу и одновременным снижением концентрации эмицизумаба отмечалась потеря эффективности (манифестация в виде прорывного кровотечения) после 5 недель терапии. Данный пациент прекратил применение препарата Гемлибра (см. разделы 4.4 и 5.1).

Дети

Исследуемая популяция пациентов детского возраста включала в общей сложности 137 пациентов. Из них пять (3.6%) были младенцами (от ≥ 1 месяца до < 2 лет), 71 (51.8%) – детьми (от ≥ 2 лет до < 12 лет) и 61 (44.5%) – подростками (от ≥ 12 лет до < 18 лет). Профиль безопасности препарата Гемлибра у младенцев, детей, подростков и взрослых был в целом сопоставимым.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

тел. +374 (10) 20 05 05; +374 (60) 83 00 73

e-mail: info@ampra.am

www.pharm.am

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

тел. +375 (17) 299 55 14; факс +375 (17) 242 00 29

e-mail: rcpl@rceth.by

www.rceth.by

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. Амангелди Иманова, д. 13

тел. +7 (7172) 235 135

e-mail: farm@dari.kz

www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве

здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

тел. 0 800 800 26 26 «горячая линия»; +996 (312) 21 92 89

e-mail: dlsmi@pharm.kg

www.pharm.kg

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

тел. 8 (800) 550 99 03

e-mail: info@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

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 связаться со своим лечащим врачом. Необходимо тщательное наблюдение таких пациентов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гемостатические средства; витамин К и другие гемостатические средства; другие гемостатические средства системного действия.

Код АТХ: B02BX06

Механизм действия

Эмицизумаб представляет собой гуманизированное модифицированное моноклональное антитело на основе IgG4, с биспецифичной структурой.

Эмицизумаб связывает FIXa с FX для восполнения функции отсутствующего FVIIIa, который необходим для эффективного гемостаза.

Эмицизумаб не имеет структурного сходства или гомологичных последовательностей с FVIII и, соответственно, не индуцирует и не усиливает образование прямых ингибиторов FVIII.

Фармакодинамические эффекты

Профилактика препаратом Гемлибра укорачивает аЧТВ и увеличивает показатель активности FVIII, определяемый по хромогенному методу с использованием других человеческих факторов свертывания. Данные два фармакодинамических маркера не отражают истинный гемостатический эффект эмицизумаба *in vivo* (аЧТВ чрезмерно укорочено, показатель активности FVIII может быть завышен), однако они представляют относительное указание на наличие у эмицизумаба прокоагулянтного эффекта.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность препарата Гемлибра в качестве рутинной профилактики у пациентов с гемофилией А оценивали в пяти клинических исследованиях (три исследования у взрослых и подростков с гемофилией А с или без ингибиторов FVIII [HAVEN 1, HAVEN 3 и HAVEN 4], исследование у детей с гемофилией А с ингибиторами FVIII [HAVEN 2] и исследование у пациентов всех возрастных групп с легкой или средней формой гемофилии А без ингибиторов FVIII [HAVEN 6]).

Клинические исследования у взрослых и подростков с гемофилией А с или без ингибиторов FVIII

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

Исследование HAVEN 3 представляло собой рандомизированное, многоцентровое, открытое клиническое исследование III фазы с участием 152 взрослых и подростков мужского пола (в возрасте ≥ 12 лет и с массой тела > 40 кг) с тяжелой формой гемофилии А без ингибиторов FVIII, которые ранее получали либо эпизодическую («по мере необходимости»), либо профилактическую терапию FVIII. Пациенты получали препарат Гемлибра подкожно, в дозе 3 мг/кг один раз в неделю в течение первых четырех недель, а

затем либо в дозе 1.5 мг/кг один раз в неделю (группы А и D), либо в дозе 3 мг/кг один раз в две недели (группа В), либо не получали профилактическую терапию (группа С).

Пациенты из группы С могли быть переведены на терапию препаратом Гемлибра (в дозе 3 мг/кг один раз в две недели) по прошествии не менее 24 недель без профилактической терапии.

Для групп А и В титрование до поддерживающей дозы 3 мг/кг один раз в неделю допускалось через 24 недели для пациентов, у которых было два или более квалифицирующих кровотечения (т.е. спонтанные и клинически значимые кровотечения, возникшие в равновесном состоянии).

У пациентов из группы D доза могла быть повышена после второго квалифицирующего кровотечения. На момент первичного анализа пять пациентов прошли титрование с повышением поддерживающей дозы.

Восемьдесят девять пациентов, ранее получавших FVIII в качестве эпизодической терапии («по мере необходимости»), были рандомизированы в соотношении 2:2:1 в группы, получавшие препарат Гемлибра один раз в неделю (группа А; N = 36), один раз в две недели (группа В; N = 35) или не получавшие профилактической терапии (группа С; N = 18), со стратификацией по частоте кровотечений за предшествующие 24 недели (<9 или ≥9). Шестьдесят три пациента, ранее получавших профилактическую терапию FVIII, были включены в группу D, получавшую препарат Гемлибра (1.5 мг/кг один раз в неделю).

Первичная цель исследования заключалась в том, чтобы оценить у пациентов, ранее получавших эпизодическую терапию FVIII, эффективность профилактики препаратом Гемлибра один раз в неделю (группа А) или один раз в две недели (группа В) по сравнению с отсутствием профилактической терапии (группа С) на основе количества кровотечений, потребовавших терапии факторами свертывания крови (см. таблицу 4).

Другие цели исследования включали оценку рандомизированного сравнения групп А или В и группы С с точки зрения эффективности профилактики препарата Гемлибра в отношении снижения количества всех кровотечений, спонтанных кровотечений, кровотечений в суставах и кровотечений в целевых суставах (см. таблицу 4). Также оценивали предпочтения пациентов в отношении терапии с использованием опросника о предпочтениях.

Эффективность профилактики препаратом Гемлибра также сравнивали с предыдущей профилактической терапией FVIII (группа D) у пациентов, которые до включения в исследование участвовали в неинтервенционном исследовании (НИИ) (см. таблицу 5). В это сравнение были включены только пациенты из НИИ, поскольку данные о кровотечениях и терапии были собраны с тем же уровнем детализации, что и в

исследовании HAVEN 3. НИИ представляет собой наблюдательное исследование,

основной целью которого является сбор подробных клинических данных об эпизодах кровотечений и применении лекарственных препаратов для лечения гемофилии у пациентов с гемофилией А за рамками интервенционного исследования.

HAVEN 1 (BH29884)- пациенты (в возрасте ≥ 12 лет) с гемофилией А с ингибиторами FVIII

Исследование HAVEN 1 представляло собой рандомизированное, многоцентровое, открытое клиническое исследование с участием 109 подростков и взрослых мужского пола (в возрасте ≥ 12 лет) с гемофилией А с ингибиторами FVIII, которые ранее получали либо эпизодическую («по мере необходимости»), либо профилактическую терапию препаратами шунтирующего действия (аКПК и rFVIIa). В исследовании пациенты получали еженедельную профилактику препаратом Гемлибра (группы А, С и D) — 3 мг/кг один раз в неделю в течение 4 недель, а затем 1.5 мг/кг один раз в неделю — или не получали профилактическую терапию (группа В). Пациенты, рандомизированные в группу В, могли быть переведены на терапию препаратом Гемлибра по прошествии не менее 24 недель без профилактической терапии. Титрование дозы до 3 мг/кг один раз в неделю допускалось через 24 недели профилактики препаратом Гемлибра для пациентов, у которых возникло два или более квалифицирующих кровотечения (т.е. спонтанных и клинически значимых кровотечений, возникших в равновесном состоянии). На момент первичного анализа двум пациентам было проведено титрование поддерживающей дозы до 3 мг/кг один раз в неделю.

Пятьдесят три пациента, ранее получавших препараты шунтирующего действия в качестве эпизодической терапии («по мере необходимости»), были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы, получавшие профилактику препаратом Гемлибра один раз в неделю (группа А) или не получавшие профилактической терапии (группа В), со стратификацией по частоте кровотечений за предшествующие 24 недели (<9 или ≥ 9). Сорок девять пациентов, ранее получавших профилактическую терапию препаратами шунтирующего действия, были включены в группу С для получения профилактики препаратом Гемлибра. Семь пациентов, ранее получавших препараты шунтирующего действия в качестве эпизодической терапии («по мере необходимости»), которые участвовали в НИИ до включения в это исследование, но не могли быть включены в исследование HAVEN 1 до закрытия групп А и В, были включены в группу D для получения профилактики препаратом Гемлибра.

Первичная цель исследования заключалась в том, чтобы оценить у пациентов, ранее получавших препараты шунтирующего действия в качестве эпизодической терапии («по

мере необходимости»), терапевтический эффект еженедельной профилактики препаратом

Гемлибра по сравнению с отсутствием профилактической терапии (группа А по сравнению с группой В) в отношении количества кровотечений, потребовавших терапии факторами свертывания крови, с течением времени (минимум 24 недели или до даты прекращения участия в исследовании) (см. таблицу 6). Другими вторичными целями были рандомизированное сравнение между группами А и В в отношении эффективности еженедельной профилактики препаратом Гемлибра в отношении уменьшения количества всех кровотечений, спонтанных кровотечений, кровотечений в суставах и кровотечений в целевых суставах (см. таблицу 6), а также оценка связанного с состоянием здоровья качества жизни, сообщаемого пациентом (health-related quality of life, HRQoL) и состояния здоровья (см. таблицы 10 и 11). Среднее время экспозиции (+стандартное отклонение (CO)) у всех пациентов, участвовавших в исследовании, составило 21.38 недели (12.01). Среднее время экспозиции (+CO) составило 28.86 недели (8.37) в группе А, 8.79 (3.62) в группе В, 21.56 (11.85) в группе С и 7.08 (3.89) в группе D. В группе А один пациент выбыл из исследования до начала терапии препаратом Гемлибра.

В исследовании также оценивали эффективность еженедельной профилактики препаратом Гемлибра по сравнению с предшествующей эпизодической терапией («по мере необходимости») и профилактической терапией препаратами шунтирующего действия (отдельные сравнения) у пациентов, которые участвовали в НИИ до включения в данное исследование (группы А и С, соответственно) (см. таблицу 7).

HAVEN 4 (BO39182) - пациенты (в возрасте ≥ 12 лет) с гемофилией А с или без ингибиторов FVIII

Препарат Гемлибра оценивали в несравнительном, многоцентровом клиническом исследовании III фазы с участием 41 взрослого и подростка мужского пола (в возрасте ≥ 12 лет и с массой тела >40 кг) с гемофилией А с ингибиторами FVIII или с тяжелой формой гемофилии А без ингибиторов FVIII, которые ранее получали либо эпизодическую («по мере необходимости»), либо профилактическую терапию FVIII или препаратами шунтирующего действия. Пациенты получали профилактику препаратом Гемлибра — в дозе 3 мг/кг один раз в неделю в течение 4-х недель, и затем в дозе 6 мг/кг один раз в четыре недели.

Первичная цель исследования состояла в том, чтобы оценить эффективность профилактики препаратом Гемлибра в отношении поддержания адекватного контроля кровотечений, при введении один раз в четыре недели на основе кровотечений, по поводу которых была проведена терапия. Другие цели заключались в оценке клинической эффективности профилактики препаратом Гемлибра в отношении всех кровотечений,

спонтанных кровотечений, по поводу которых была проведена терапия, кровотечений в суставах, по поводу которых была проведена терапия, и кровотечений в целевых суставах, по поводу которых была проведена терапия (см. таблицу 8). Также оценивали предпочтения пациентов в отношении терапии с использованием опросника о предпочтениях.

HAVEN 6 (BO41423)- пациенты (всех возрастных групп) с легкой или средней формой гемофилии А без ингибиторов FVIII

Исследование HAVEN 6 представляло собой многоцентровое, открытое несравнительное исследование III фазы препарата Гемлибра, в котором принимали участие 71 пациент (всех возрастных групп), с легкой ($n = 20$ [28.2%]) или средней ($n=51$ [71.8%]) формой гемофилии А без ингибиторов FVIII, которым была показана профилактика, согласно оценке исследователя. Большинство пациентов были мужского пола (69 пациентов [97.2%]) и 2 пациентки были женского пола (2.8%). На момент включения в исследование 34 пациента (47.9%) получали эпизодическую терапию, и 37 пациентов (52.1%) получали профилактическую терапию FVIII. Пациенты получали препарат Гемлибра подкожно, в дозе 3 мг/кг один раз в неделю в течение первых 4-х недель, после чего пациент, согласно своим предпочтениям, мог выбрать один из следующих режимов поддерживающей терапии, начиная с 5-й недели: 1.5 мг/кг один раз в неделю ($n = 24$ [33.8%]), 3 мг/кг один раз в две недели ($n = 39$ [54.9%]) или 6 мг/кг один раз в четыре недели ($n = 8$ [11.3%]). Титрование с повышением дозы до 3 мг/кг один раз в неделю допускалось через 24 недели для пациентов, у которых возникло два или более квалифицирующих кровотечения (т. е. спонтанных и клинически значимых кровотечений, возникших в равновесном состоянии). На момент промежуточного анализа ни у одного пациента не было проведено титрования с повышением поддерживающей дозы.

Первичная цель исследования по эффективности заключалась в оценке эффективности профилактики препаратом Гемлибра на основе количества кровотечений, потребовавших терапии факторами свертывания крови, с течением времени (т. е. частота кровотечений, по поводу которых была проведена терапия, см. таблицу 9). Другие цели заключались в оценке эффективности профилактики препаратом Гемлибра на основе количества всех кровотечений, спонтанных кровотечений, кровотечений в суставах и кровотечений в целевых суставах с течением времени, а также оценки HRQoL, сообщаемой пациентами, с применением опросника Комплексный инструмент оценки проблем при гемофилии (Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Hemophilia, CATCH), с течением времени.

Результаты оценки эффективности

HAVEN 3

Результаты оценки эффективности профилактики препаратом Гемлибра, по сравнению с отсутствием профилактической терапии, в отношении частоты кровотечений, по поводу которых была проведена терапия, всех кровотечений, спонтанных кровотечений, по поводу которых была проведена терапия, кровотечений в суставах, по поводу которых была проведена терапия и кровотечений в целевых суставах, по поводу которых была проведена терапия, представлены ниже в таблице 4.

Таблица 4. HAVEN 3: Среднегодовая частота кровотечений (СГЧК) в группе профилактики препаратом Гемлибра по сравнению с группой, не получавшей профилактическую терапию, у пациентов в возрасте ≥ 12 лет без ингибиторов FVIII

Конечная точка	Группа С: Без 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)
Кровотечения, по поводу которых была проведена терапия			
СГЧК (95% ДИ)	38.2 (22.9; 63.8)	1.5 (0.9; 2.5)	1.3 (0.8; 2.3)
Процент уменьшения (ОР), значение p	Н/П	96% (0.04), <0.0001	97% (0.03), <0.0001
Процент пациентов с нулевым количеством кровотечений (95% ДИ)	0.0 (0.0; 18.5)	55.6 (38.1; 72.1)	60.0 (42.1; 76.1)
Медиана СГЧК (IQR)	40.4 (25.3; 56.7)	0 (0; 2.5)	0 (0; 1.9)
Все кровотечения			
СГЧК (95% ДИ)	47.6 (28.5; 79.6)	2.5 (1.6; 3.9)	2.6 (1.6; 4.3)
Процент уменьшения (ОР), значение p	Н/П	95% (0.05), <0.0001	94% (0.06), <0.0001
Процент пациентов с нулевым количеством кровотечений (95% ДИ)	0 (0.0; 18.5)	50 (32.9; 67.1)	40 (23.9; 57.9)
Спонтанные кровотечения, по поводу которых была проведена терапия			
СГЧК (95% ДИ)	15.6 (7.6; 31.9)	1.0 (0.5; 1.9)	0.3 (0.1; 0.8)
Процент уменьшения (ОР), значение p	Н/П	94% (0.06), <0.0001	98% (0.02), <0.0001
Процент пациентов с нулевым количеством кровотечений (95% ДИ)	22.2 (6.4; 47.6)	66.7 (49.0; 81.4)	88.6 (73.3; 96.8)
Кровотечения в суставах, по поводу которых была проведена терапия			
СГЧК (95% ДИ)	26.5 (14.67; 47.79)	1.1 (0.59; 1.89)	0.9 (0.44; 1.67)

Процент уменьшения (ОР), значение р	Н/П	96% (0.04), <0.0001	97% (0.03), <0.0001
Процент пациентов с нулевым количеством кровотечений (95% ДИ)	0 (0; 18.5)	58.3 (40.8; 74.5)	74.3 (56.7; 87.5)
Кровотечения в целевых суставах, по поводу которых была проведена терапия			
СГЧК (95% ДИ)	13.0 (5.2; 32.3)	0.6 (0.3; 1.4)	0.7 (0.3; 1.6)
Процент уменьшения (ОР), значение р	Н/П	95% (0.05), <0.0001	95% (0.05), <0.0001
Процент пациентов с нулевым количеством кровотечений (95% ДИ)	27.8 (9.7; 53.5)	69.4 (51.9; 83.7)	77.1 (59.9; 89.6)
ДИ = доверительный интервал; ОР = отношение рисков; IQR = межквартильный размах, от 25-го процентиля до 75-го процентиля; Н/П = неприменимо. ОР и ДИ приведены на основе модели отрицательной биномиальной регрессии, значение р приведено согласно стратифицированному тесту Вальда, сравнение частоты кровотечений между определенными группами. Группа С: включает только период без профилактики. Определения кровотечений адаптированы на основе критериев Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH). Кровотечения, по поводу которых была проведена терапия = кровотечения, по поводу которых была проведена терапия FVIII. Все кровотечения: кровотечения, по поводу которых была или не была проведена терапия FVIII. Включены только данные, полученные до титрования с повышением дозы, только для пациентов, у которых была повышена доза. Пациенты, получавшие эмицизумаб, начинали получать его с нагрузочной дозы 3 мг/кг в неделю в течение 4-х недель.			

В исследовании HAVEN 3 внутрииндивидуальный анализ показал, что профилактика препаратом Гемлибра приводила к статистически значимому ($p < 0.0001$) уменьшению (68%) частоты кровотечений для кровотечений, по поводу которых была проведена терапия, в сравнении с данными, полученными в период предыдущей профилактики с использованием FVIII, собранными в ходе НИИ до включения пациентов в это исследование (см. таблицу 5).

Таблица 5. HAVEN 3: Внутрииндивидуальное сравнение СГЧК (кровотечения, по поводу которых была проведена терапия) при профилактике препаратом Гемлибра по сравнению с предыдущей профилактической терапией FVIII

Конечная точка	Группа Dни: Предыдущая профилактика FVIII (N = 48)	Группа D: Гемлибра 1.5 мг/кг один раз в неделю (N = 48)
-----------------------	---	--

Медиана продолжительности периода оценки эффективности (недели)	30.1	33.7
Кровотечения, по поводу которых была проведена терапия		
СГЧК (95% ДИ)	4.8 (3.2; 7.1)	1.5 (1; 2.3)
Процент уменьшения (ОР), значение р	68% (0.32), <0.0001	
% пациентов с нулевым количеством кровотечений (95% ДИ)	39.6 (25.8; 54.7)	54.2 (39.2; 68.6)
Медиана СГЧК (IQR)	1.8 (0; 7.6)	0 (0; 2.1)
ОР и ДИ приведены на основе модели отрицательной биномиальной регрессии, значение р приведено согласно стратифицированному тесту Вальда, сравнение СГЧК между определенными группами. Данные НИИ для внутри индивидуального сравнения. Включены только пациенты, принимавшие участие в НИИ и в исследовании HAVEN 3. Включены только данные, полученные до титрования с повышением дозы, только для пациентов, у которых была повышена доза. Кровотечения, по поводу которых была проведена терапия = кровотечения, по поводу которых была проведена терапия FVIII. Определения кровотечений адаптированы на основе критериев ISTH. Несмотря на то что во время профилактики эмицизумабом наблюдалась более высокая степень приверженности терапии, чем в случае предшествующей профилактики FVIII, не было обнаружено различий в СГЧК у приверженных пациентов, получавших ≥80% или <80% доз во время профилактики FVIII в соответствии со стандартными инструкциями (данные следует интерпретировать с осторожностью ввиду небольшого размера выборки). Учитывая короткий период полувыведения FVIII, никакого эффекта предшествующей терапии после отмены препарата не ожидается. Первые пять доз эмицизумаба должны были вводиться исключительно под наблюдением для обеспечения безопасности и правильности методики введения. Как и в случае профилактической терапии FVIII, все последующие дозы эмицизумаба было разрешено вводить самостоятельно в домашних условиях. Все пациенты проходили лечение у экспертов в области лечения гемофилии, которые подтвердили, что пациентам, включенным во внутрииндивидуальное сравнение, была проведена профилактика FVIII в достаточном объеме, обеспечившая эквивалентную стандартную профилактику всем пациентам во всех центрах.		

HAVEN 1

Результаты оценки эффективности профилактики препаратом Гемлибра, по сравнению с отсутствием профилактической терапии, в отношении частоты кровотечений, по поводу которых была проведена терапия, всех кровотечений, спонтанных кровотечений, по поводу которых была проведена терапия, кровотечений в суставах, по поводу которых была проведена терапия и кровотечений в целевых суставах, по поводу которых была проведена терапия, представлены в таблице 6.

Таблица 6. HAVEN 1: СГЧК в группе профилактики препаратом Гемлибра по сравнению с группой, не получавшей профилактическую терапию, у пациентов в возрасте ≥ 12 лет с ингибиторами FVIII

Конечная точка	Группа В: Без профилактики	Группа А: Гемлибра 1.5 мг/кг один раз в неделю
	N = 18	N = 35
Кровотечения, по поводу которых была проведена терапия		
СГЧК (95% ДИ)	23.3 (12.33; 43.89)	2.9 (1.69; 5.02)
Процент уменьшения (ОР), значение р	87% (0.13), <0.0001	
Процент пациентов с нулевым количеством кровотечений (95% ДИ)	5.6 (0.1; 27.3)	62.9 (44.9; 78.5)
Медиана СГЧК (IQR)	18.8 (12.97; 35.08)	0 (0; 3.73)
Все кровотечения		
СГЧК (95% ДИ)	28.3 (16.79; 47.76)	5.5 (3.58; 8.60)
Процент уменьшения (ОР), значение р	80% (0.20), <0.0001	
Процент пациентов с нулевым количеством кровотечений (95% ДИ)	5.6 (0.1; 27.3)	37.1 (21.5; 55.1)
Спонтанные кровотечения, по поводу которых была проведена терапия		
СГЧК (95% ДИ)	16.8 (9.94; 28.30)	1.3 (0.73; 2.19)
Процент уменьшения (ОР), значение р	92% (0.08), <0.0001	
Процент пациентов с нулевым количеством кровотечений (95% ДИ)	11.1 (1.4; 34.7)	68.6 (50.7; 83.1)
Кровотечения в суставах, по поводу которых была проведена терапия		
СГЧК (95% ДИ)	6.7 (1.99; 22.42)	0.8 (0.26; 2.20)
Процент уменьшения (ОР), значение р	89% (0.11), 0.0050	
Процент пациентов с нулевым количеством кровотечений (95% ДИ)	50.0 (26.0; 74.0)	85.7 (69.7; 95.2)
Кровотечения в целевых суставах, по поводу которых была проведена терапия		
СГЧК (95% ДИ)	3.0 (0.96; 9.13)	0.1 (0.03; 0.58)
Процент уменьшения (ОР), значение р	95% (0.05), 0.0002	
Процент пациентов с нулевым количеством кровотечений (95% ДИ)	50.0 (26.0; 74.0)	94.3 (80.8; 99.3)

ОР и ДИ приведены на основе модели отрицательной биномиальной регрессии, значение p приведено согласно стратифицированному тесту Вальда, сравнение частоты кровотечений между определенными группами.

Группа В: включает только период без профилактики.

Определения кровотечений адаптированы на основе критериев ISTH.

Кровотечения, по поводу которых была проведена терапия = кровотечения, по поводу которых была проведена терапия препаратами шунтирующего действия.

Все кровотечения = кровотечения, по поводу которых была и не была проведена терапия препаратами шунтирующего действия.

Включены только данные, полученные до титрования с повышением дозы, только для пациентов, у которых была повышена доза.

Пациенты, получавшие эмицизумаб, начинали получать его с нагрузочной дозы 3 мг/кг один раз в неделю в течение 4-х недель.

В исследовании HAVEN 1 внутрииндивидуальный анализ показал, что профилактика препаратом Гемлибра приводила к статистически ($p = 0.0003$) и клинически (79%) значимому уменьшению частоты кровотечений для кровотечений, по поводу которых была проведена терапия, в сравнении с данными, полученными в период предыдущей профилактики с использованием препарата шунтирующего действия, собранными в ходе НИИ до включения пациентов в это исследование (см. таблицу 7).

Таблица 7. HAVEN 1: Внутрииндивидуальное сравнение СГЧК (кровотечения, по поводу которых была проведена терапия) при профилактике препаратом Гемлибра по сравнению с предыдущей профилактической терапией препаратом шунтирующего действия (пациенты из НИИ)

Конечная точка	Группа Сии: Предыдущая профилактика препаратом шунтирующего действия	Группа С: Гемлибра 1.5мг/кг один раз в неделю
	N= 24	N= 24
Кровотечения, по поводу которых была проведена терапия		
СГЧК (95% ДИ)	15.7 (11.08; 22.29)	3.3 (1.33; 8.08)
% уменьшения (ОР), значение p	79% (0.21), 0.0003	
Процент пациентов с нулевым количеством кровотечений (95% ДИ)	12.5 (2.7; 32.4)	70.8 (48.9; 87.4)
Медиана СГЧК (IQR)	12.0 (5.73; 24.22)	0.0 (0.00; 2.23)

ОР и ДИ приведены на основе модели отрицательной биномиальной регрессии, значение p приведено согласно стратифицированному тесту Вальда, сравнение СГЧК между определенными группами. Данные внутрииндивидуального сравнения из НИИ. Включены только пациенты, принимавшие участие в НИИ и в исследовании HAVEN 1. Включены только данные, полученные до титрования с повышением дозы, только для пациентов, у которых была повышена доза. Кровотечения, по поводу которых была проведена терапия: кровотечения, по поводу которых была проведена терапия препаратами шунтирующего действия. Определения кровотечений адаптированы на основе критериев ISTH. Несмотря на то, что во время профилактики эмицизумабом наблюдалась более высокая степень приверженности терапии, чем в случае предшествующей терапии препаратами шунтирующего действия, не было обнаружено различий в СГЧК у приверженных пациентов, получавших $\geq 80\%$ или $< 80\%$ доз во время профилактики препаратом шунтирующего действия в соответствии со стандартными инструкциями (данные следует интерпретировать с осторожностью ввиду небольшого размера выборки). Учитывая короткий период полувыведения препаратов шунтирующего действия, никакого эффекта предшествующей терапии после отмены препарата не ожидается. Первые пять доз эмицизумаба должны были вводиться исключительно под наблюдением для обеспечения безопасности и правильности методики введения. Как и в случае профилактической терапии препаратами шунтирующего действия, все последующие дозы эмицизумаба было разрешено вводить самостоятельно в домашних условиях.

HAVEN 4

Результаты первичного анализа оценки эффективности профилактики препаратом Гемлибра, вводимого один раз в четыре недели, в отношении частоты кровотечений, по поводу которых была проведена терапия, всех кровотечений, спонтанных кровотечений, по поводу которых была проведена терапия, кровотечений в суставах, по поводу которых была проведена терапия и кровотечений в целевых суставах, по поводу которых была проведена терапия, представлены в таблице 8. Сорок один пациент в возрасте ≥ 12 лет был включен в оценку эффективности при медиане продолжительности наблюдения 25.6 недели (диапазон: 24.1–29.4 недели).

Таблица 8. HAVEN 4: СГЧК в группе профилактики препаратом Гемлибра у пациентов в возрасте ≥ 12 лет с или без ингибиторов FVIII

	Гемлибра 6 мг/кг 1 p/4 нед.		
Конечные точки	^a СГЧК (95% ДИ)	^b Медиана СГЧК (IQR)	% пациентов с нулевым количеством кровотечений (95% ДИ)
N	41	41	41
Кровотечения, по поводу которых была проведена терапия	2.4 (1.4; 4.3)	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)
Спонтанные кровотечения, по поводу которых была проведена терапия	0.6 (0.3; 1.5)	0.0 (0.0; 0.0)	82.9 (67.9; 92.8)

Кровотечения в суставах, по поводу которых была проведена терапия	1.7 (0.8; 3.7)	0.0 (0.0; 1.9)	70.7 (54.5; 83.9)
Кровотечения в целевых суставах, по поводу которых была проведена терапия	1.0 (0.3; 3.3)	0.0 (0.0; 0.0)	85.4 (70.8; 94.4)
^a Вычислено на основе модели отрицательной биномиальной регрессии. ^b Вычисленное значение СГЧК. Определения кровотечений адаптированы на основе критериев ISTH. Кровотечения, по поводу которых была проведена терапия: кровотечения, по поводу которых была проведена терапия FVIII или rFVIIa. Все кровотечения: кровотечения, по поводу которых была и не была проведена терапия FVIII или rFVIIa. Пациенты, получавшие препарат Гемлибра, начинали получать его с нагрузочной дозы 3 мг/кг один раз в неделю в течение 4-х недель. 1 р/4 нед. = один раз в четыре недели для профилактики.			

HAVEN 6 (промежуточный анализ)

51 пациент со средней формой гемофилии А в возрасте от 2 до 56 лет был включен в оценку эффективности, при медиане продолжительности наблюдения 30.4 недели (диапазон: 17.4–61.7 недели). Промежуточные результаты оценки эффективности профилактики препаратом Гемлибра у пациентов со средней формой гемофилии А (см. раздел 4.1) в отношении частоты кровотечений, по поводу которых была проведена терапия, всех кровотечений, спонтанных кровотечений, по поводу которых была проведена терапия, кровотечений в суставах, по поводу которых была проведена терапия и кровотечений в целевых суставах, по поводу которых была проведена терапия, представлены в таблице 9.

Таблица 9. HAVEN 6: СГЧК при профилактике препаратом Гемлибра у пациентов со средней формой гемофилии А без ингибиторов FVIII

	^c Гемлибра 1.5 мг/кг 1 р/нед., 3 мг/кг 1 р/2 нед. или 6 мг/кг 1 р/4 нед.		
Конечные точки	^a СГЧК (95% ДИ)	^b Медиана СГЧК (IQR)	% пациентов с нулевым количеством кровотечений (95% ДИ)
N	51	51	51
Кровотечения, по поводу которых была проведена терапия	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]

Спонтанные кровотечения, по поводу которых была проведена терапия	0.1 [0.03; 0.30]	0.0 [0.00; 0.00]	94.1 [83.8; 98.8]
Кровотечения в суставах, по поводу которых была проведена терапия	0.3 [0.10; 0.84]	0.0 [0.00; 0.00]	90.2 [78.6; 96.7]
Кровотечения в целевых суставах, по поводу которых была проведена терапия	0.1 [0.02; 0.26]	0.0 [0.00; 0.00]	96.1 [86.5; 99.5]
^a Вычислено на основе модели отрицательной биномиальной регрессии. ^b Вычисленное значение СГЧК. Определения кровотечений адаптированы на основе критериев ISTH. Кровотечения, по поводу которых была проведена терапия: кровотечения, по поводу которых была проведена терапия FVIII. Все кровотечения: кровотечения, по поводу которых была и не была проведена терапия FVIII. Пациенты, получавшие эмицизумаб, начинали получать его с нагрузочной дозы 3 мг/кг один раз в неделю в течение 4-х недель. 1 р/нед. = один раз в неделю; 2 р/нед. = один раз в две недели; 4 р/нед. = один раз в четыре недели для профилактики. ^c 1.5 мг/кг 1 р/нед. (n = 16); 3 мг/кг 1 р/2 нед. (n = 30); 6 мг/кг 1 р/4 нед. (n = 5).			

Показатели исхода, связанные с состоянием здоровья

В клинических исследованиях HAVEN оценивали HRQoL и состояние здоровья с использованием показателей для оценки клинических исходов. В исследованиях HAVEN 1 и 2 использовали опросник для оценки качества жизни при гемофилии (Haem-A-QoL) для взрослых (≥ 18 лет) и его версию для подростков (Haemo-QoL-SF, от 8 до <18 лет) соответственно. Для этих опросников оценка физического здоровья (т. е. болезненные отеки, наличие боли в суставах, боль при движении, трудности при длительной ходьбе и потребность в большем количестве времени для подготовки) и общая оценка (сумма всех баллов) были установленными в протоколе конечными точками, представляющими интерес. В исследовании HAVEN 2 дополнительно использовали адаптированный опросник InhibQoL с оценкой аспектов нагрузки на лиц, осуществляющих уход (Adapted InhibQoL with Aspects of Caregiver Burden), чтобы получить информацию от лиц, осуществляющих уход, о HRQoL у педиатрических пациентов в возрасте <12 лет. В исследовании HAVEN 6 оценивали HRQoL у взрослых пациентов и пациентов детского возраста, а также у лиц, осуществляющих уход за пациентами детского возраста, с использованием опросника CATCH. Были рассмотрены домены восприятия риска и влияния гемофилии на повседневную деятельность, социальную активность, отдых и работу / учебу, а также степень загруженности и бремя терапии. Чтобы измерить изменение состояния здоровья были использованы индекс полезности (Index Utility Score)

и визуальная аналоговая шкала (ВАШ) из опросника из пяти пунктов с пятью уровнями оценки EuroQoL (EuroQoL Five-Dimension Five-Levels Questionnaire, EQ-5D-5L).

Показатели исхода, связанные с состоянием здоровья, в исследовании HAVEN 1

В данном исследовании значения общей оценки в исходном состоянии (среднее значение = 41.14 и 44.58 соответственно) и оценки по шкале состояния физического здоровья в исходном состоянии (среднее значение = 52.41 и 57.19 соответственно) были сопоставимыми в группе пациентов, получавших профилактику препаратом Гемлибра, и группе пациентов, не получавших профилактику. В таблице 10 представлены сводные данные по сравнительной оценке группы пациентов, получавших профилактику препаратом Гемлибра (группа А), и группы пациентов, не получавших профилактику (группа В), в отношении общей оценки по опроснику Наем-А-QoL и оценки по шкале состояния физического здоровья опросника Наем-А-QoL через 24 недели после начала терапии с коррекцией по исходному уровню. Было продемонстрировано, что еженедельное профилактическое введение препарата Гемлибра приводило к статистически и клинически значимому улучшению в сравнении с отсутствием профилактики в отношении предварительно определенных конечных точек – оценки по шкале состояния физического здоровья опросника Наем-А-QoL – при оценке на 25-й неделе.

Таблица 10. HAVEN 1: Изменение оценки физического здоровья по опроснику Наем-А-QoL и общей оценки при профилактике препаратом Гемлибра по сравнению с отсутствием профилактической терапии у пациентов в возрасте ≥ 18 лет с ингибиторами FVIII

Оценки по опроснику Наем-А-QoL на неделе 25	Группа В: Без профилактики (N = 14)	Группа А: Гемлибра А 1.5 мг/кг один раз в неделю (N = 25)
Общая оценка (диапазон от 0 до 100)		
Скорректированное среднее значение	43.21	29.2
Различие скорректированных средних значений (95% ДИ)	14.01 (5.56, 22.45)	
Оценка физического здоровья (диапазон от 0 до 100)		
Скорректированное среднее значение	54.17	32.61
Различие скорректированных средних значений (95% ДИ)	21.55 (7.89, 35.22)	
Значение p	0.0029	

Группа В: включает только период без профилактики.
 Включены только данные, полученные до титрования с повышением дозы, только для пациентов, у которых была повышена доза.
 Пациенты, получавшие эмицизумаб, начинали получать его с нагрузочной дозы 3 мг/кг один раз в неделю в течение 4-х недель.
 Шкала HRQoL включает диапазон от 0 до 100. Более низкие оценки отражают лучшее HRQoL.
 Клинически значимое различие: Общая оценка: 7 пунктов; Состояние физического здоровья: 10 пунктов. Анализы основаны на данных, полученных у респондентов как на исходном уровне, так и в рамках оценки на 25-й неделе.

Показатели исхода, касающиеся состояния здоровья, в исследовании HAVEN 1

В таблице 11 представлены сводные данные сравнения между группой пациентов, получавших профилактику препаратом Гемлибра (группа А), и группой пациентов, не получавших профилактику (группа В), в отношении общего индекса полезности по опроснику EQ-5D-5L и оценки по ВАШ через 24 недели после начала терапии с коррекцией по исходному уровню.

Таблица 11. HAVEN 1: Оценки по опроснику EQ-5D-5L у пациентов ≥ 12 лет на неделе 25

Оценки по опроснику EQ-5D-5L через 24 недели	Группа В: Без профилактики (N = 16)	Группа А: Гемлибра 1.5 мг/кг один раз в неделю (N = 29)
Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)		
Скорректированное среднее значение	74.36	84.08
Различие скорректированных средних значений (95% ДИ)	-9.72 (-17.62, -1.82)	
Общий индекс полезности		
Скорректированное среднее значение	0.65	0.81
Различие скорректированных средних значений (95% ДИ)	-0.16 (-0.25, -0.07)	
Группа В: включает только период без профилактики. Включены только данные, полученные до титрования с повышением дозы, только для пациентов, у которых была повышена доза. Пациенты, получавшие эмицизумаб, начинали получать его с нагрузочной дозы 3 мг/кг один раз в неделю в течение 4-х недель. Более высокие оценки указывают на лучшее качество жизни. Клинически значимое различие: ВАШ: 7 пунктов, общий индекс полезности: 0.07 пункта. Анализ основан на данных, полученных у респондентов как на исходном уровне, так и в рамках оценки на 25-й неделе.		

Показатели исхода, связанные с состоянием здоровья, в исследовании HAVEN 6

В исследовании HAVEN 6 HRQoL пациентов всех возрастных групп со средней формой гемофилии А оценивали на неделе 25 на основе опросника CATCH. Опросник CATCH

(версия 1.0) является валидированным инструментом, который оценивает влияние гемофилии и ее лечения. Существуют различные версии опросника для взрослых пациентов, пациентов детского возраста и лиц, осуществляющих уход за пациентами детского возраста.

Показатель HRQoL при профилактике препаратом Гемлибра оставался в целом стабильным, при этом постоянно наблюдалось улучшение по бремени терапии по опроснику CATCH во всей группе респондентов.

HAVEN 2 (BH29992) - пациенты детского возраста (возраст <12 лет или от 12 до 17 лет с массой тела <40 кг) с гемофилией А с ингибиторами FVIII

Была проведена оценка еженедельной профилактики препаратом Гемлибра в несравнительном, многоцентровом, открытом клиническом исследовании у пациентов детского возраста (возраст <12 лет или от 12 до 17 лет с массой тела <40 кг) с гемофилией А с ингибиторами FVIII. Пациенты получали профилактику препаратом Гемлибра в дозе 3 мг/кг один раз в неделю в течение первых 4-х недель, а затем 1.5 мг/кг один раз в неделю. В исследовании оценивали фармакокинетику, безопасность и эффективность, в том числе эффективность еженедельной профилактики препаратом Гемлибра по сравнению с предшествующей эпизодической и профилактической терапией препаратом шунтирующего действия у пациентов, которые принимали участие в НИИ до включения в это исследование (внутрииндивидуальное сравнение).

Результаты оценки эффективности (HAVEN 2 - промежуточный анализ)

На момент проведения промежуточного анализа эффективность оценивали у 59 пациентов детского возраста <12 лет, получавших еженедельную профилактику препаратом Гемлибра в течение не менее чем 12 недель, включая 38 пациентов в возрасте от 6 до <12 лет; 17 пациентов в возрасте от 2 до <6 лет и четырех пациентов в возрасте <2 лет. Были вычислены СГЧК и процент пациентов с нулевым количеством кровотечений (см. таблицу 12). Медиана продолжительности наблюдения для этих пациентов составила 29.6 недели (диапазон: 18.4–63.0 недели).

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

Конечная точка	Гемлибра 1.5 мг/кг один раз в неделю		
	^a СГЧК (95% ДИ) ^b N =59	^c Медиана СГЧК (IQR) ^b N =59	% пациентов с нулевым количеством кровотечений (95% ДИ) ^b N =59

Кровотечения, по поводу которых была проведена терапия	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)
Спонтанные кровотечения, по поводу которых была проведена терапия	0 (0; 0.2)	0 (0; 0)	98.3 (90.9; 100)
Кровотечения в суставах, по поводу которых была проведена терапия	0.2 (0.1; 0.4)	0 (0; 0)	89.8 (79.2; 96.2)
Кровотечения в целевых суставах, по поводу которых была проведена терапия	0.1 (0; 0.7)	0 (0; 0)	96.6 (88.3; 99.6)
^a Вычислено на основе модели отрицательной биномиальной регрессии. ^b Данные об эффективности для получавших терапию пациентов в возрасте <12 лет, которые принимали участие в исследовании HAVEN 2 не менее 12 недель (n = 59), поскольку исследование было направлено в первую очередь на изучение эффекта терапии в зависимости от возраста. ^c Вычисленное значение СГЧК. Определения кровотечений адаптированы на основе критериев ISTH. Кровотечения, по поводу которых была проведена терапия: кровотечения, по поводу которых была проведена терапия препаратами шунтирующего действия. Все кровотечения: кровотечения, по поводу которых была и не была проведена терапия препаратами шунтирующего действия. Пациенты, получавшие эмицизумаб, начинали получать его с нагрузочной дозы 3 мг/кг один раз в неделю в течение 4-х недель.			

Во внутрииндивидуальном анализе еженедельная профилактика препаратом Гемлибра привела к клинически значимому (98%) снижению частоты кровотечений, по поводу которых была проведена терапия, у 18 пациентов детского возраста, которые получали профилактику препаратом Гемлибра в течение не менее чем 12 недель, по сравнению с частотой кровотечений, полученной для этих пациентов в НИИ до включения в исследование (см. таблицу 13).

Таблица 13. HAVEN 2: Внутрииндивидуальное сравнение СГЧК (кровотечения, по поводу которых была проведена терапия) при профилактике препаратом Гемлибра по сравнению с предыдущей профилактической терапией препаратом шунтирующего действия

Конечная точка	Предыдущая терапия препаратами шунтирующего действия* (N = 18)	Гемлибра 1.5 мг/кг еженедельно (N = 18)
----------------	--	---

Кровотечения, по поводу которых была проведена терапия		
СГЧК (95% ДИ)	19.8 (15.3; 25.7)	0.4 (0.15; 0.88)
Уменьшение в % (ОР)	98% (0.02)	
Процент пациентов с нулевым количеством кровотечений (95% ДИ)	5.6 (0.1; 27.3)	77.8 (52.4; 93.6)
Медиана СГЧК (IQR)	16.2 (11.49; 25.78)	0.0 (0.00; 0.00)
*15 из 18 пациентов ранее получали профилактическую терапию препаратом шунтирующего действия; 3 пациента получали предшествующие эпизодическую терапию («по требованию») препаратами шунтирующего действия. ОР и ДИ приведены на основе модели отрицательной биномиальной регрессии, значение p приведено согласно стратифицированному тесту Вальда, сравнение СЧКГ между определенными группами. Данные для внутрииндивидуального сравнения из НИИ. Были включены только пациенты, которые принимали участие в НИИ и в исследовании HAVEN 2. Определения кровотечений адаптированы на основе критериев ISTH. Кровотечения, по поводу которых была проведена терапия: кровотечения, по поводу которых была проведена терапия препаратами шунтирующего действия. Пациенты, получавшие эмицизумаб, начинали получать его с нагрузочной дозы 3 мг/кг один раз в неделю в течение 4-х недель. Несмотря на то, что во время профилактики эмицизумабом наблюдалась более высокая степень приверженности терапии, чем в случае предшествующей терапии препаратами шунтирующего действия, не было обнаружено различий в СГЧК у приверженных пациентов, получавших $\geq 80\%$ или $< 80\%$ доз во время профилактики препаратами шунтирующего действия в соответствии со стандартными инструкциями (данные следует интерпретировать с осторожностью ввиду небольшого размера выборки). Учитывая короткий период полувыведения препаратов шунтирующего действия, никакого эффекта предшествующей терапии после отмены препарата не ожидается. Первые пять доз эмицизумаба должны были вводиться исключительно под наблюдением для обеспечения безопасности и правильности методики введения. Как и в случае профилактической терапии препаратами шунтирующего действия, все последующие дозы эмицизумаба было разрешено вводить самостоятельно в домашних условиях.		

Результаты оценки показателей исхода, связанных с состоянием здоровья, у пациентов детского возраста

Показатели исхода, связанные с состоянием здоровья, в исследовании HAVEN 2

В исследовании HAVEN 2 HRQoL для пациентов в возрасте от ≥ 8 до < 12 лет оценивали на 25-й неделе на основе опросника Наемо-QoL-SF для детей (см. таблицу 14). Опросник Наемо-QoL-SF является валидным и надежным средством оценки HRQoL.

HRQoL для пациентов в возрасте < 12 лет также оценивали на 25-й неделе на основе адаптированного опросника InhibQoL с оценкой аспектов нагрузки на лиц, осуществляющих уход, заполненного лицами, осуществляющими уход (см. таблицу 14). Адаптированный опросник InhibQoL является валидным и надежным средством оценки HRQoL.

Таблица 14. HAVEN 2: Изменение к неделе 25 по сравнению с исходным уровнем оценки физического здоровья у пациентов (в возрасте <12 лет) после профилактики препаратом Гемлибра, сообщаемое пациентами и лицами, осуществляющими уход

	Оценка по опроснику Наето-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 относительно исходного значения (95% ДИ) (n = 15)	-21.7 (-37.1 – -6.3)
	Адаптированный опросник InhibQoL с оценкой аспектов нагрузки на лиц, осуществляющих уход
Оценка физического здоровья (от 0 до 100)^a	
Средняя исходная оценка (95% ДИ) (n=54)	37.2 (31.5–42.8)
Среднее изменение относительно исходного значения (95% ДИ) (n = 43)	-32.4 (от -38.6 – -26.2)
^a Более низкие оценки (оценки с отрицательным изменением) отражают лучшее функционирование. Анализы основаны на данных, полученных у респондентов как на исходном уровне, так и в рамках оценки на 25-й неделе.	

Хирургические вмешательства и процедуры в клинических исследованиях HAVEN

Опыт применения препаратов шунтирующего действия или FVIII во время хирургических вмешательств и процедур ограничен. Необходимость применения препарата шунтирующего действия или FVIII во время хирургических вмешательств и процедур определялась исследователем.

В случае прорывного кровотечения пациентам, получающим профилактическую терапию эмицизумабом, следует назначать доступные варианты лечения. Рекомендации по применению препаратов шунтирующего действия приведены в разделе 4.4.

Иммуногенность

Как и применении других белковых лекарственных средств, при применении эмицизумаба возможно развитие иммунного ответа. Согласно объединенным данным клинических исследований, у 739 пациентов проводили анализ на наличие антител к эмицизумабу, при этом у 36 (4.9%) пациентов результат был положительным. У 19 (2.6%) пациентов антитела к эмицизумабу были нейтрализующими в условиях *in vitro*. У 15 из этих 19 пациентов нейтрализующие антитела к эмицизумабу не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику или эффективность препарата Гемлибра, при этом у 4 (0.5%) пациентов отмечалось снижение концентрации эмицизумаба. У 1 (0.1%) пациента с нейтрализующими антителами к эмицизумабу и одновременным снижением

концентрации эмицизумаба наблюдалась потеря эффективности после 5 недель терапии препаратом Гемлибра. Данный пациент прекратил лечение препаратом Гемлибра. В целом профиль безопасности препарата Гемлибра у пациентов с антителами к эмицизумабу (в том числе нейтрализующими) соответствовал таковому у пациентов без антител к эмицизумабу (см. разделы 4.4 и 4.8).

Пациенты пожилого возраста

Применение препарата Гемлибра у пациентов ≥ 65 лет с гемофилией А подтверждается данными исследований HAVEN 1, HAVEN 3, HAVEN 4 и HAVEN 6. На основании ограниченных данных не было выявлено каких-либо доказательств, свидетельствующих о различии в эффективности или безопасности терапии у пациентов ≥ 65 лет.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетику эмицизумаба определяли посредством некомпартментного анализа данных, полученных у здоровых добровольцев, и популяционного фармакокинетического анализа данных, полученных у 389 пациентов с гемофилией А.

Абсорбция

Полупериод всасывания после подкожного введения препарата пациентам с гемофилией А составил 1.6 дней.

Средние ($\pm$ CO) минимальные концентрации эмицизумаба в плазме достигали значений 52.6 ± 13.6 мкг/мл на 5-й неделе после многократных подкожных инъекций препарата в дозе 3 мг/кг один раз в неделю пациентам с гемофилией А.

Расчетные средние ($\pm$ CO) минимальная концентрация (C_{trough}), максимальная концентрация (C_{max}) и отношение $C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$ в равновесном состоянии при применении рекомендуемых поддерживающих доз 1.5 мг/кг один раз в неделю, 3 мг/кг один раз в две недели и 6 мг/кг один раз в четыре недели представлены в таблице 15.

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

Параметр	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
$C_{\text{max, ss}}$ (мкг/мл)	54.9 ± 15.9	58.1 ± 16.5	66.8 ± 17.7
$C_{\text{avg, ss}}$ (мкг/мл)	53.5 ± 15.7	53.5 ± 15.7	53.5 ± 15.7
$C_{\text{trough, ss}}$ (мкг/мл)	51.1 ± 15.3	46.7 ± 16.9	38.3 ± 14.3
Соотношение $C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$	1.08 ± 0.03	1.26 ± 0.12	1.85 ± 0.47
$C_{\text{avg, ss}}$ = средняя концентрация в равновесном состоянии. $C_{\text{max, ss}}$ = максимальная концентрация в плазме в равновесном состоянии. $C_{\text{trough, ss}}$ = минимальная концентрация в равновесном состоянии.			

Фармакокинетические параметры получены из популяционной фармакокинетической модели.

У пациентов ≥ 12 лет (взрослые/подростки) и < 12 лет (дети) после применения препарата в дозе 3 мг/кг один раз в неделю в течение 4-х недель, а затем в поддерживающей дозе 1.5 мг/кг один раз в неделю наблюдались сходные профили фармакокинетики (см. рисунок 1).

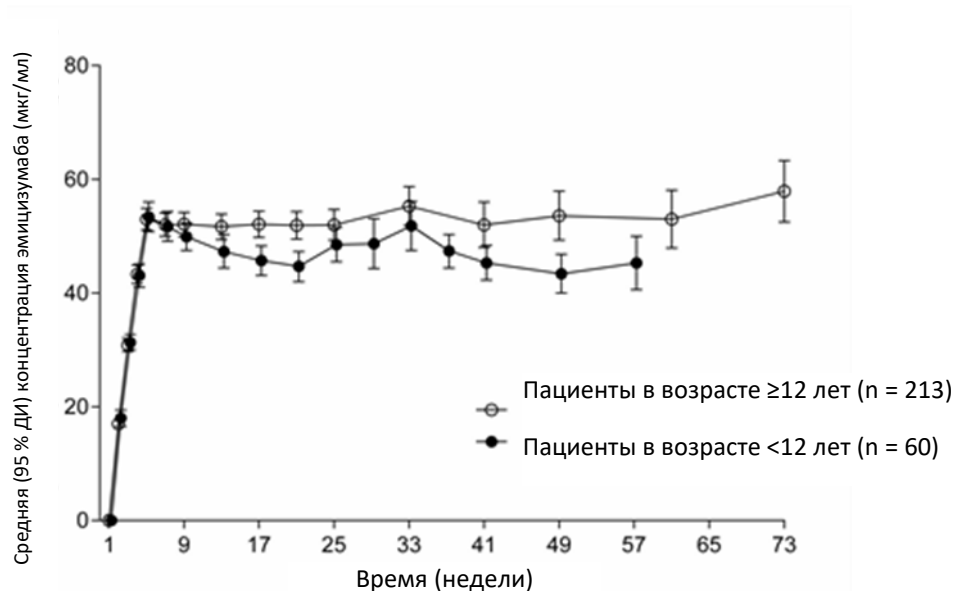


Рисунок 1. Средние ($\pm 95\%$ ДИ) концентрации эмицизумаба в плазме в зависимости от времени у пациентов ≥ 12 лет (исследования HAVEN 1 и HAVEN 3) по сравнению с пациентами < 12 лет (исследование HAVEN 2).

У здоровых добровольцев абсолютная биодоступность после подкожного введения препарата в дозе 1 мг/кг варьировала от 80.4% до 93.1% в зависимости от места введения. Профили фармакокинетики после подкожного введения эмицизумаба в область живота, верхнюю часть наружной поверхности плеча и бедро были сходными. Препарат можно вводить поочередно в указанные области (см. раздел 4.2).

Распределение

После однократного внутривенного введения эмицизумаба в дозе 0.25 мг/кг здоровым добровольцам объем распределения в равновесном состоянии составил 106 мл/кг (т.е. 7.4 л для взрослого человека с массой тела 70 кг).

У пациентов с гемофилией А после многократных подкожных инъекций кажущийся объем распределения, рассчитанный согласно данным популяционного фармакокинетического анализа, составил 10.4 л.

Биотрансформация

Метаболизм эмицизумаба не изучался. Антитела IgG преимущественно подвергаются катаболизму путем лизосомального протеолиза, затем выводятся или используются организмом.

Элиминация

После внутривенного введения эмицизумаба в дозе 0.25 мг/кг здоровым добровольцам общий клиренс составил 3.26 мл/кг/сутки (т.е. 0.228 л/сутки у взрослого с массой тела 70 кг); средний терминальный период полувыведения – 26.7 дней.

После однократного подкожного введения здоровым добровольцам период полувыведения составлял примерно 4 – 5 недель.

После многократных подкожных инъекций препарата пациентам с гемофилией А кажущийся клиренс составил 0.272 л/сутки, кажущийся период полувыведения – 26.8 дней.

Линейность (нелинейность)

Эмицизумаб демонстрировал пропорциональную дозе фармакокинетику у пациентов с гемофилией А при подкожном введении в диапазоне доз 0.3 – 6 мг/кг один раз в неделю. Экспозиция ($C_{avg, ss}$) сопоставима при введении многократных доз 1.5 мг/кг один раз в неделю, 3 мг/кг один раз в две недели и 6 мг/кг один раз в четыре недели.

Почечная недостаточность

Специальных исследований по изучению влияния нарушения функции почек на фармакокинетику эмицизумаба не проводилось.

Большинство пациентов с гемофилией А, вошедших в популяционный анализ фармакокинетики, имели нормальную функцию почек ($n = 332$, клиренс креатинина ≥ 90 мл/мин) или нарушение функции почек легкой степени тяжести ($n = 27$, клиренс креатинина 60 – 89 мл/мин). Нарушение функции почек легкой степени тяжести не оказывало влияние на фармакокинетику эмицизумаба. Имеются ограниченные данные по применению препарата Гемлибра у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести ($n = 2$, клиренс креатинина 30 – 59 мл/мин). Ни у одного пациента не было нарушения функции почек тяжелой степени тяжести. Нельзя сделать выводы о влиянии нарушения функции почек средней или тяжелой степени тяжести на фармакокинетику эмицизумаба.

Эмицизумаб представляет собой моноклональное антитело и выводится путем катаболизма, а не путем почечной экскреции, и, таким образом, ожидается, что изменение дозы у пациентов с нарушением функции почек не потребуется.

Печеночная недостаточность

Специальных исследований по изучению влияния нарушения функции печени на фармакокинетику эмицизумаба не проводилось. Большинство пациентов с гемофилией А, вошедших в популяционный анализ фармакокинетики, имели нормальную функцию печени (билирубин и аспартатаминотрансфераза (АСТ) $\leq$ верхней границы нормы (ВГН), $n=300$) или нарушение функции печени легкой степени тяжести (билирубин $\leq$ ВГН и АСТ $>$ ВГН или билирубин $< 1.0 - 1.5 \times$ ВГН и любая активность АСТ, $n = 51$). Только у шести пациентов было нарушение функции печени средней степени тяжести ($1.5 \times$ ВГН $<$ билирубин $\leq 3 \times$ ВГН и любая активность АСТ). Нарушение функции печени легкой степени тяжести не оказывало влияние на фармакокинетику эмицизумаба (см. раздел 4.2). Безопасность и эффективность препарата Гемлибра у пациентов с нарушением функции печени отдельно не изучались. Пациенты с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести принимали участие в клинических исследованиях. Данные по применению препарата Гемлибра у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести отсутствуют.

Препарат Гемлибра представляет собой моноклональное антитело и выводится из организма путем катаболизма, а не путем печеночного метаболизма, и, таким образом, ожидается, что изменение дозы у пациентов с нарушением функции печени не потребуется.

Лица пожилого возраста

Влияние возраста на фармакокинетику эмицизумаба оценивали в популяционном фармакокинетическом анализе, включавшего 13 пациентов в возрасте $\geq 65 - < 77$ лет. Относительная биодоступность препарата снижалась с увеличением возраста, однако клинически значимых различий в фармакокинетики эмицизумаба у пациентов < 65 лет и пациентов ≥ 65 лет не отмечалось.

Раса

Популяционный фармакокинетический анализ у пациентов с гемофилией А показал, что раса не влияет на фармакокинетику эмицизумаба. Коррекции дозы на основании данного демографического фактора не требуется.

Пол

Данные у женщин-пациенток слишком ограничены, чтобы сделать какие-либо выводы.

Другие особые группы пациентов

Согласно результатам моделирования, менее частое введение эмицизумаба пациентам с гипоальбуминемией и низкой массой тела для их возраста приводит к снижению экспозиции эмицизумаба; симуляции показали, что клинически значимый контроль

кровотечений все же принесет пользу этим пациентам. Ни один пациент с такими характеристиками не был включен в клинические исследования.

Дети

Влияние возраста на фармакокинетику эмицизумаба оценивали в популяционном фармакокинетическом анализе у 5 младенцев (от ≥ 1 месяца до < 2 лет), 55 детей (< 12 лет) и 50 подростков (от 12 до < 18 лет) с гемофилией А. Возраст не оказывал влияния на фармакокинетику эмицизумаба у пациентов детского возраста.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические исследования не выявили специфических рисков для человека на основании исследований острой токсичности и токсичности при многократном введении, включая конечные точки фармакологической безопасности и конечные точки репродуктивной токсичности.

Фертильность

Эмицизумаб не вызывал каких-либо изменений в репродуктивных органах самцов и самок яванских макаков при применении самой высокой тестируемой дозы 30 мг/кг/неделю (эквивалентной 11-кратной экспозиции у человека при применении самой высокой дозы 3 мг/кг/неделю на основании показателя площади под кривой «концентрация-время», AUC).

Тератогенность

Отсутствуют какие-либо данные о потенциальных побочных эффектах эмицизумаба в отношении эмбриофетального развития.

Реакции в месте введения

У животных после подкожного введения препарата отмечались обратимое кровоизлияние, периваскулярная инфильтрация мононуклеарными клетками, дегенерация/некроз подкожной клетчатки и набухание эндотелия в подкожной клетчатке.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-гистидин

L-аспарагиновая кислота

L-аргинин

Полоксамер 188

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Препарат Гемлибра следует хранить в холодильнике (2 – 8 °C). После извлечения из холодильника невскрытые флаконы можно хранить при комнатной температуре (ниже 30 °C) не более 7 дней.

После хранения при комнатной температуре невскрытые флаконы могут быть снова помещены в холодильник. Общее суммарное время хранения препарата при комнатной температуре не должно превышать 7 дней.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2 – 8 °C в картонной пачке для защиты от света.

Не замораживать.

Не встряхивать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 30 мг/1 мл или 60 мг/0.4 мл, или 105 мг/0.7 мл, или 150 мг/1 мл препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс I ЕФ), укупоренный пробкой из бутылкаучука, ламинированного фторполимером, обжатым алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой. На флакон наклеивают многослойную этикетку.

1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

В случае упаковки на ООО «Добролек»: на пачку наносятся защитные этикетки контроля первого вскрытия.

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

Препарат Гемлибра представляет собой стерильный, не содержащий консервантов, готовый к использованию и не требующий разведения раствор для подкожного введения, от бесцветного до бледно-желтого цвета.

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.

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

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 в руководстве по использованию в листке-вкладыше.

Не следует вводить объем препарата >2 мл за одну инъекцию.

Нельзя объединять флаконы, содержащие препарат в разной концентрации, в один шприц.

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

Рекомендуемые критерии для шприцев и игл представлены с целью правильного и безопасного введения препарата Гемлибра.

Данные критерии основаны на особенностях введения (например, точность дозирования, подкожный путь введения), характеристиках препарата Гемлибра (например, вязкость препарата) и совместимости препарата Гемлибра и материалами игл и шприцев.

Шприц 1 мл

Прозрачный полипропиленовый или поликарбонатный, одноразовый, инъекционный, безлатексный, апиrogenный, стерильный шприц с канюлей Луер-Лок (в случае, если шприц с канюлей Луер-Лок недоступен, может быть использован шприц с канюлей Луер-Слип) и градуировкой 0.01 мл.

Шприц 2 – 3 мл

Прозрачный полипропиленовый или поликарбонатный, одноразовый, инъекционный, безлатексный, апиrogenный, стерильный шприц с канюлей Луер-Лок (в случае, если шприц с канюлей Луер-Лок недоступен, может быть использован шприц с канюлей Луер-Слип) и градуировкой 0.1 мл.

Игла для переноса

Стерильная, безлатексная, апиrogenная, одноразовая игла из нержавеющей стали с соединением Луер-Лок (в случае, если игла с соединением Луер-Лок недоступна, может быть использована игла с соединением Луер-Слип) калибра 18G, с длиной 26 мм (1'') – 40 мм (1½'').

Инъекционная игла

Стерильная, безлатексная, апиrogenная, одноразовая игла из нержавеющей стали с соединением Луер-Лок (в случае, если игла с соединением Луер-Лок недоступна, может быть использована игла с соединением Луер-Слип) калибра 26G (приемлемый диапазон: 25 – 27G), с длиной 9 мм (¾'') (предпочтительно) или 13 мм (½'') (максимально), с предохранителем (предпочтительно) или без него.

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

Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности

Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Уничтожение неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности должно проводиться в соответствии с локальными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4058 Basel, Switzerland

тел./факс: + 41 61 68 6880192

www.roche.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Армения

ООО «4 А»

0060, г. Ереван, Квартал Саят Новы, д. 8/3

тел. +374 (91) 79 66 88

e-mail: gayaneh.ghazaryan@gmail.com

Республика Беларусь

ИООО «Рош Продактс Лимитед»

220030, г. Минск, ул. Свердлова, д. 2, 1 этаж, помещение 20

тел. +375 740 740 97 41

e-mail: belarus.safety@roche.com

Республика Казахстан

ТОО «Рош Казахстан»

050051, г. Алматы, Медеуский район, пр. Достык, д. 210

тел. +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com / kaz.quality@roche.com

Кыргызская Республика

Агентский офис «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»

720055, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 127/1, 8 этаж, каб. 808

тел. +996 (312) 29 92 92

e-mail: cholpon.galieva@gmail.com

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»

107031, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. +7 (495) 229 29 99

e-mail: moscow.reception@roche.com

В случае упаковки на ООО «Добролек»

115446, г. Москва, Коломенский проезд, д. 13А

тел. +7 (499) 951 04 86

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001088)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 02.08.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Гемлибра доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org>.