МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ГЕМЛИБРА

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005110- 040419
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер

ЛП-005110

Торговое наименование

Гемлибра

Международное непатентованное наименование

Эмицизумаб

Лекарственная форма

Раствор для подкожного введения

Состав

1 флакон с 1 мл раствора для подкожного введения (30 мг/1 мл) содержит:
действующее вещество: эмицизумаб – 30 мг;
вспомогательные вещества: L-гистидин – 3.1 мг, L-аспарагиновая кислота до pH 6.0, L-аргинин – 26.1 мг, полоксамер 188 – 0.5 мг, вода для инъекций до 1 мл.

1 флакон с 0.4 мл раствора для подкожного введения (60 мг/0.4 мл) содержит:
действующее вещество: эмицизумаб – 60 мг;
вспомогательные вещества: L-гистидин – 1.2 мг, L-аспарагиновая кислота до pH 6.0, L-аргинин – 10.5 мг, полоксамер 188 – 0.2 мг, вода для инъекций до 0.4 мл.

1 флакон с 0.7 мл раствора для подкожного введения (105 мг/0.7 мл) содержит:
действующее вещество: эмицизумаб – 105 мг;
вспомогательные вещества: L-гистидин – 2.2 мг, L-аспарагиновая кислота до pH 6.0, L-аргинин – 18.3 мг, полоксамер 188 – 0.4 мг, вода для инъекций до 0.7 мл.

1 флакон с 1 мл раствора для подкожного введения (150 мг/1 мл) содержит:

действующее вещество: эмицизумаб – 150 мг;

вспомогательные вещества: L-гистидин – 3.1 мг, L-аспарагиновая кислота до pH 6.0, L-аргинин – 26.1 мг, полоксамер 188 – 0.5 мг, вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Прозрачная или опалесцирующая, от бесцветного до желтоватого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Антитела моноклональные.

Код АТХ

B02BX06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Эмицизумаб представляет собой биспецифичные гуманизированные моноклональные антитела на основе иммуноглобулина G4 (IgG4), продуцируемые клетками яичников китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК.

Эмицизумаб связывает активированный фактор IX с фактором X для восполнения функции отсутствующего активированного фактора VIII, который необходим для эффективного гемостаза.

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

Гемофилия А – это сцепленное с Х-хромосомой наследственное нарушение свертывания крови вследствие функционального дефицита FVIII, что приводит к кровоизлияниям в суставы, мышцы или внутренние органы, спонтанным или при случайных травмах, а также хирургических вмешательствах. Профилактика препаратом Гемлибра укорачивает активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ) и увеличивает показатель активности FVIII, определяемый по хромогенному методу с использованием других человеческих факторов свертывания.

Данные фармакодинамические маркеры не отражают истинный гемостатический эффект эмицизумаба *in vivo* (аЧТВ чрезмерно укорочено, показатель активности FVIII может быть завышен), однако они указывают на наличие у эмицизумаба прокоагулянтного эффекта.

Иммуногенность

При применении препарата Гемлибра возможно развитие иммунного ответа. Согласно данным объединенных клинических исследований у <5% пациентов результаты тестирования на антитела к препарату (АтП) были положительными. У <1% пациентов образовывались АтП с нейтрализующим потенциалом (на основании снижения показателей фармакокинетики по сравнению с ожидаемыми). Наличие АтП с нейтрализующим потенциалом может быть связано с потерей эффективности. У одного пациента с нейтрализующими АтП отмечалась потеря эффективности после 5 недель терапии; лечение эмицизумабом было прекращено. У пациентов с АтП и без АтП наблюдались схожие профили безопасности.

У пациентов с положительным результатом тестирования на АтП не отмечалось явлений гиперчувствительности/анафилаксии или изменения уровня эндогенного FIX или FX. Тенденции к увеличению частоты и тяжести реакций в месте введения после получения положительных результатов тестирования на АтП не было.

Результаты анализа иммуногенности, в частности, количество пациентов с положительным результатом ИФА на антитела к эмицизумабу, могут зависеть от различных факторов, таких как чувствительность и специфичность анализа, манипуляции с забранными образцами, время забора образцов, сопутствующие препараты и характер основного заболевания. Исходя из этих соображений, сравнение частоты обнаружения антител к эмицизумабу и частоты обнаружения антител к другим биологическим препаратам может оказаться неинформативным.

Доклинические данные по безопасности

Доклинические исследования не выявили специфических рисков для человека.

Канцерогенность, генотоксичность, репродуктивная токсичность

Не изучались.

Влияние на фертильность

Эмицизумаб не вызывал каких-либо токсикологических изменений в репродуктивных органах самцов и самок яванских маках при подкожном введении в дозе до 30 мг/кг/неделю продолжительностью до 26 недель, а также при внутривенном введении в дозах до 100 мг/кг/неделю в течение 4-х недель.

Прочее

Уровни цитокинов, высвобождающихся под действием эмицизумаба были аналогичны таковым для других антител, обладающих низким риском индукции цитокинов, в исследовании *in vitro* с использованием цельной крови здоровых взрослых добровольцев.

Фармакокинетика

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

Всасывание

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

Средние (± стандартное отклонение (СО)) 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. Устойчивые средние минимальные концентрации эмицизумаба в плазме в равновесном состоянии составляли 51.2 мкг/мл, 46.9 мкг/мл и 38.5 мкг/мл при применении препарата в поддерживающей дозе 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, соответственно (см. Рисунок 1 и Таблицу 1).

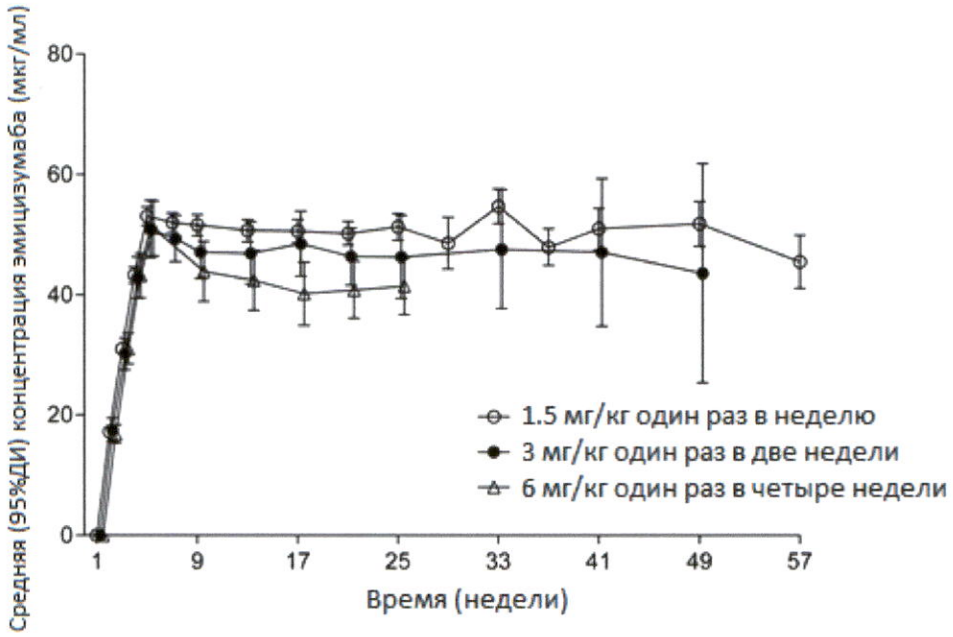


Рисунок 1. Средние (±95% доверительный интервал) минимальные концентрации эмицизумаба в плазме при применении поддерживающих доз препарата.

Средние (±СО) минимальная концентрация (C_{trough}), максимальная концентрация (C_{max}) и отношение C_{max}/C_{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 1.

Таблица 1. Средние (±СО) 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
$C_{max, ss}$ (мкг/мл)	55.1±15.9	58.3±16.4	67.0±17.7
$C_{avg, ss}$ (мкг/мл)	53.7 ±15.6	53.7 ±15.6	53.7 ±15.6
$C_{trough, ss}$ (мкг/мл)	51.2±15.2	46.9±14.8	38.5±14.2
Соотношение C_{max}/C_{trough}	1.08±0.03	1.26±0.12	1.85±0.47
$C_{avg, ss}$ = средняя концентрация в равновесном состоянии. $C_{max, ss}$ = максимальная концентрация в плазме в равновесном состоянии. $C_{trough, ss}$ = 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 2).

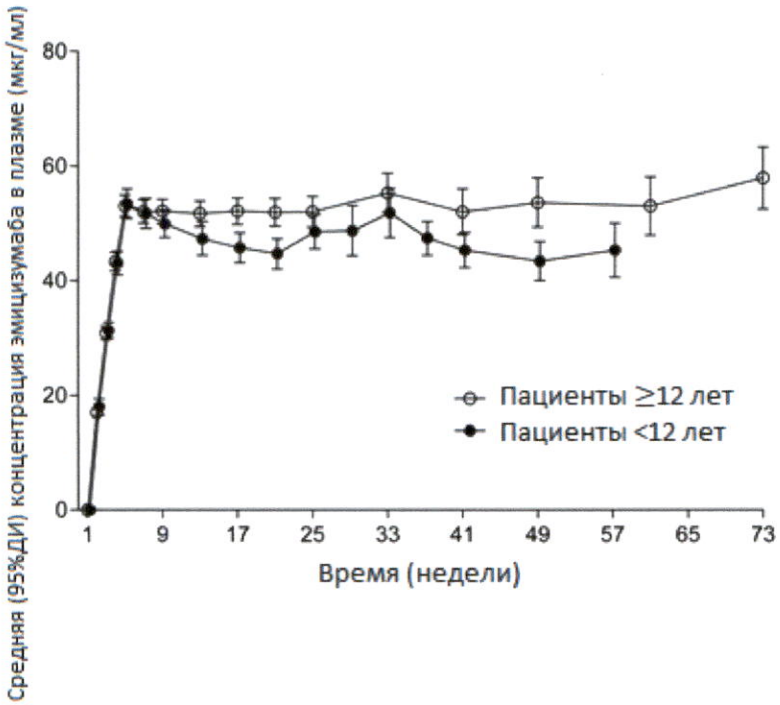


Рисунок 2. Средние концентрации эмицизумаба в плазме в зависимости от времени у пациентов ≥12 лет по сравнению с пациентами <12 лет в клинических исследованиях.

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.

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). Препарат не предназначен для внутривенного введения.

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

Метаболизм

Метаболизм эмицизумаба не изучался. Антитела IgG преимущественно подвергаются катаболизму путем лизосомального протеолиза, затем продукты распада антител (аминокислоты) выводятся или используются организмом.

Выведение

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 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 0.271 л/сутки, кажущийся период полувыведения – 26.9 дней.

Линейность дозы

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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Безопасность и эффективность препарата Гемлибра у пациентов с нарушением функции почек отдельно не изучались. Доступные данные по применению препарата Гемлибра у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести ограничены. Данные по применению препарата Гемлибра у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени отсутствуют. Препарат Гемлибра представляет собой моноклональное антитело и выводится из организма путем катаболизма, а не почками.

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 (клиренс креатинина ≥90 мл/мин) или нарушение функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина 60-89 мл/мин). Только у двух пациентов было нарушение функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-59 мл/мин). Ни у одного пациента не было нарушения функции почек тяжелой степени. Нарушение функции почек легкой или средней степени тяжести не оказывало влияния на фармакокинетику эмицизумаба.

Таким образом, считается, что изменение дозы у пациентов с нарушением функции почек не потребуется.

Пациенты с нарушением функции печени

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 отсутствуют. Препарат Гемлибра представляет собой моноклональное антитело и выводится из организма путем катаболизма, а не путем печеночного метаболизма. 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) ≤ верхней границы нормы (ВГН)) или нарушение функции печени легкой степени тяжести (билирубин ≤ВГН и АСТ >ВГН или билирубин <1.0-1.5 х ВГН и любая активность АСТ). Только у шести пациентов было нарушение функции печени средней степени тяжести (1.5 х ВГН <билирубин ≤3 х ВГН и любая активность АСТ). Нарушение функции печени легкой или средней степени тяжести не оказывало влияния на фармакокинетику эмицизумаба. Нарушение функции печени определяли согласно критериям Национального Института Онкологии для дисфункции печени.

Таким образом, считается, что изменение дозы у пациентов с нарушением функции печени не потребуется.

Пациенты детского возраста

Влияние возраста на фармакокинетику эмицизумаба оценивали в популяционном фармакокинетическом анализе у младенцев (от ≥1 месяца до <2 лет), детей (от ≥2 до <12

лет) и подростков (от 12 до <18 лет) с гемофилией А. Возраст не оказывал влияния на фармакокинетику эмицизумаба.

Пациенты пожилого возраста

Влияние возраста на фармакокинетику эмицизумаба оценивали в популяционном фармакокинетическом анализе, включавшего пациентов ≥65 – <77 лет. Относительная биодоступность препарата снижалась с увеличением возраста, однако клинически значимых различий в фармакокинетике эмицизумаба у пациентов <65 лет и пациентов ≥65 лет не отмечалось. Безопасность и эффективность применения препарата Гемлибра у пожилых пациентов отдельно не изучались. Клинические исследования препарата Гемлибра включали пациентов в возрасте ≥65 лет.

Раса

Популяционный фармакокинетический анализ у пациентов с гемофилией А показал, что раса не влияет на фармакокинетику эмицизумаба.

Показания к применению

Гемофилия А (наследственный дефицит фактора VIII) с ингибиторами фактора VIII в качестве рутинной профилактики для предотвращения или снижения частоты кровотечений.

Противопоказания

Гиперчувствительность к эмицизумабу или к любому вспомогательному веществу в анамнезе.

Беременность и период грудного вскармливания (эффективность и безопасность применения не изучались).

С осторожностью

Нарушение функции почек и печени тяжелой степени.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Контрацепция

Женщинам с детородным потенциалом следует использовать эффективные способы контрацепции во время терапии препаратом Гемлибра и в течение не менее 6 месяцев после последнего приема препарата.

Беременность

Клинические исследования у беременных женщин не проводились. Влияние на репродуктивную функцию у животных не изучалось. Неизвестно, может ли препарат Гемлибра при применении беременными женщинами оказывать повреждающее действие на плод или влиять на репродуктивную способность. Применение препарата Гемлибра при беременности противопоказано.

Период грудного вскармливания

Неизвестно проникает ли эмицизумаб в грудное молоко. Исследования по изучению влияния эмицизумаба на образование молока или его присутствия в грудном молоке не проводились. Человеческий IgG проникает в грудное молоко. Применение препарата Гемлибра в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

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

Лечение препаратами с шунтирующим механизмом действия (bypassing agents) следует прекратить за день до начала терапии препаратом Гемлибра. Профилактику фактором VIII можно продолжать в течение первых 7 дней терапии препаратом Гемлибра.

Рекомендуемый режим дозирования

Рекомендуемая 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:

- 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.

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

Способ применения

Препарат Гемлибра предназначен только для подкожного введения!

Препарат Гемлибра следует вводить с соблюдением надлежащих правил асептики.

Выбор места для инъекции следует ограничить рекомендованными участками: область живота, верхняя часть наружной поверхности плеча и бедро. Данные об инъекциях в другие участки тела отсутствуют.

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.

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.

Продолжительность лечения

Препарат Гемлибра предназначен для долгосрочной профилактики.

Коррекция дозы

Коррекция дозы препарата Гемлибра не рекомендуется.

Задержка приема или пропуск дозы

Если пациент пропустил плановую подкожную инъекцию препарата Гемлибра, его следует проинструктировать ввести пропущенную дозу как можно скорее, 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.

Дозирование в особых случаях

Пациенты детского возраста

Коррекция дозы у пациентов детского возраста не требуется.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов в возрасте ≥65 лет не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени не требуется.

Обращение 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.

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.

Руководство по использованию препарата

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

Шприц 1 мл

Прозрачный полипропиленовый или поликарбонатный, одноразовый, инъекционный, безлатексный, апирогенный, 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, апирогенный, 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, апирогенная, 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'').

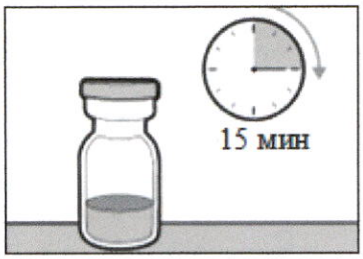
Инъекционная игла

Стерильная, безлатексная, апирогенная, 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 (⅜'') (предпочтительно) или 13 мм (½'') (максимально), с предохранителем (предпочтительно) или без него.

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

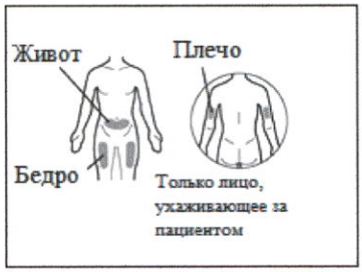
Если для введения назначенной дозы требуется извлечение препарата из нескольких флаконов в один шприц, см. информацию ниже (подраздел «Объединение флаконов»). Нельзя объединять флаконы, содержащие препарат в разной концентрации, в один шприц. После переноса из флакона в шприц лекарственный препарат следует использовать немедленно, так как он не содержит антимикробных консервантов.

Подготовка к использованию препарата



- Перед применением оставьте флакон нагреться при комнатной температуре в течение приблизительно 15 минут на чистой плоской поверхности вдали от прямых солнечных лучей.
- Не пытайтесь согревать флакон любым другим способом.
- Вымойте руки водой с мылом.

Выбор и подготовка места инъекции



- Тщательно обработайте намеченное место инъекции спиртовой салфеткой.
- Подождите примерно 10 секунд, пока обработанный участок подсохнет. Не касайтесь этой области до выполнения инъекции. Запрещается обмахивать или обдувать очищенный участок.

Инъекции рекомендуется производить:

- ✓ в переднюю и среднюю поверхность бедра;
- ✓ в нижнюю часть живота, за исключением области диаметром пять сантиметров непосредственно вокруг пупка;
- ✓ в верхнюю часть наружной поверхности плеча (только если инъекция производится лицом, ухаживающим за пациентом).

• Необходимо каждый раз менять место инъекции (при проведении инъекции рекомендуется отступать не менее чем на 2.5 сантиметра от области предыдущей инъекции).

• Следует избегать участков, которые могут подвергаться раздражению ремнем или поясом одежды. Не следует вводить препарат в родимые пятна, ткани рубцов, гематомы, в места с уплотнением, повреждением, в участки с чувствительной кожей, покраснением.

Важная информация об обращении со шприцем

• После удаления колпачка не прикасайтесь к иглам и не кладите их на какую-либо поверхность.

• После заполнения шприца раствором препарата он должен быть использован немедленно.

• Подкожная инъекция должна быть завершена не позднее чем через 5 минут после удаления колпачка с инъекционной иглы. Не следует вводить препарат, если Вы дотронулись иглой до какой-либо поверхности.

• Инструкции по утилизации использованных шприцев см. ниже в подразделе «Рекомендации по утилизации».

Важная информация после инъекции

• Не растирайте место введения после завершения инъекции.

• Если Вы увидели капли крови после завершения инъекции, следует надавить стерильным ватным или марлевым тампоном на место инъекции, как минимум, в течение 10 секунд, пока кровотечение не прекратится.

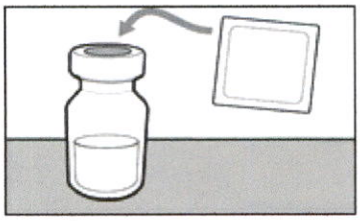
• Если у Вас возникла гематома (небольшое подкожное кровотечение), следует также приложить пакет со льдом и слегка надавить на этот участок. Если кровотечение не останавливается, обратитесь к медицинскому работнику.

Подготовка к введению препарата

Шаг 1. Снятие колпачка и очистка верхней части флакона



- Снимите колпачок с флакона.



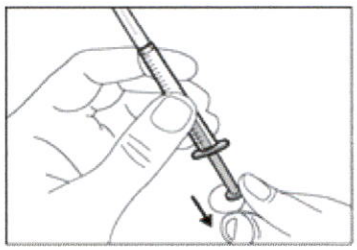
- Очистите верхнюю часть пробки флакона спиртовой салфеткой.
- Поместите колпачок от флакона в защищенный от проколов контейнер.

Шаг 2. Присоединение иглы для переноса к шприцу*



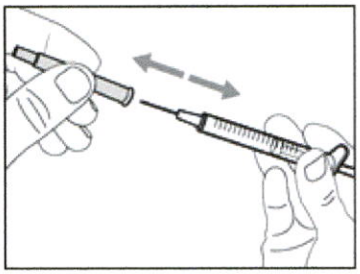
- **Надавите и поворачивайте иглу для переноса по часовой стрелке до тех пор**, пока она не будет полностью присоединена к шприцу.

* Здесь и далее на рисунках представлены шприц и иглы с соединением Луер-Лок. Однако, в случае, если шприц и/или иглы с соединением Луер-Лок недоступны, могут быть использованы шприц и/или иглы с соединением Луер-Слип. В случае использования шприца и/или игл с соединением Луер-Слип также см. соответствующие инструкции по применению, разработанные производителями, в отношении особенностей присоединения/отсоединения таких медицинских изделий.



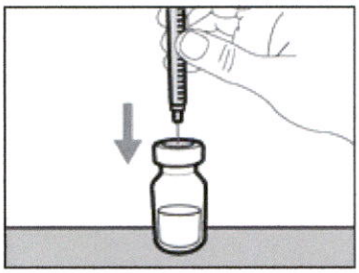
- Медленно оттяните поршень и наберите то количество воздуха, которое будет равно объему назначенной дозы.

Шаг 3. Снятие колпачка с иглы для переноса

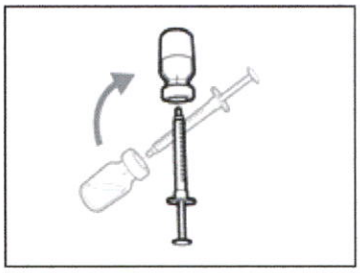


- Держите шприц за цилиндр, при этом игла для переноса должна быть направлена вверх.
- Аккуратно потяните за колпачок иглы для переноса. Движение должно быть направлено от себя. **Не выбрасывайте колпачок, положите его на плоскую поверхность.** Необходимо надеть колпачок на иглу для переноса после извлечения препарата из флакона.
- **Не прикасайтесь** к концу иглы и не помещайте ее на какую-либо поверхность после снятия колпачка.

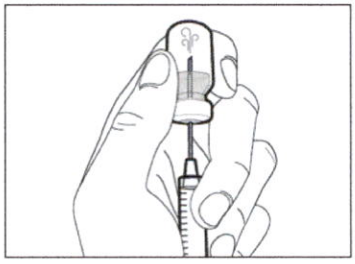
Шаг 4. Введение воздуха во флакон



- Поставьте флакон на плоскую рабочую поверхность и введите иглу для переноса, присоединенную к шприцу, непосредственно в центр пробки флакона.



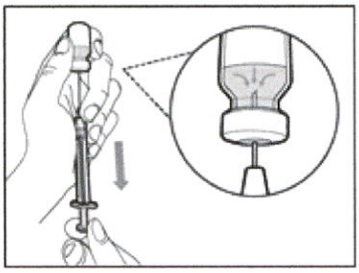
- Переверните флакон вместе с находящейся в нем иглой.



- Направьте иглу вверх и надавите на поршень, чтобы выпустить воздух из шприца **поверх раствора**.
- Удерживайте палец нажатым на поршне шприца.

- **Не вводите** воздух непосредственно в раствор, поскольку это может привести к образованию пузырьков воздуха.

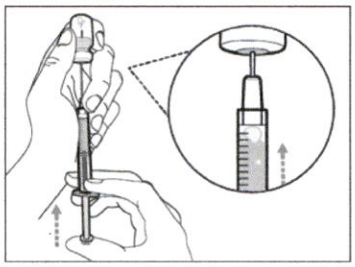
Шаг 5. Перенос препарата в шприц

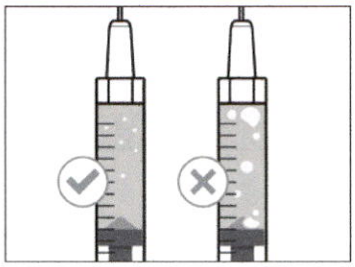


- Опустите конец иглы так, чтобы он **находился в растворе**.
- Медленно тяните поршень для заполнения шприца объемом раствора больше назначенной дозы.
- Будьте осторожны, чтобы не вытянуть поршень из шприца.

Важно! Если объем назначенной дозы больше объема препарата во флаконе **извлеките весь раствор из флакона** (см. подраздел **«Объединение флаконов»**).

Шаг 6. Удаление пузырьков воздуха





- Удерживая иглу во флаконе, проверьте шприц на предмет крупных пузырьков воздуха. Слишком большие пузырьки воздуха могут уменьшить дозу, которую необходимо получить.
- **Удалите большие пузырьки воздуха** следующим образом: аккуратно **постукивайте** пальцами по цилиндру шприца до тех пор, пока пузырьки воздуха не переместятся в верхнюю часть шприца. Переместите конец иглы **поверх раствора** и медленно надавите на поршень для удаления пузырьков воздуха из шприца.
- Если объем препарата в шприце равен или меньше назначенной дозы, переместите конец иглы, чтобы он **находился в растворе**, и медленно **оттягивайте** поршень до тех пор, пока в шприц не будет набран объем препарата **больше назначенной дозы**.
- Будьте осторожны, чтобы не вытянуть поршень из шприца.
- Следует повторять вышеуказанные шаги до тех пор, пока не будут удалены все большие пузырьки воздуха.

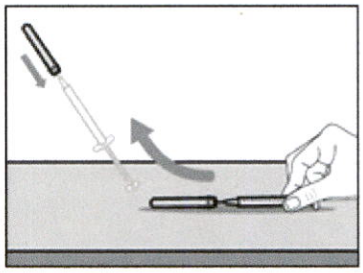
Примечание: Убедитесь, что набрано достаточное количество препарата в шприц для получения назначенной дозы, перед тем как перейти к следующему шагу. Если не удается

извлечь раствор из флакона полностью, переверните флакон вертикально, чтобы набрать оставшееся количество.

Нельзя использовать иглу для переноса, чтобы сделать инъекцию, так как это может нанести вред, а именно, привести к возникновению кровотечения и боли**!**

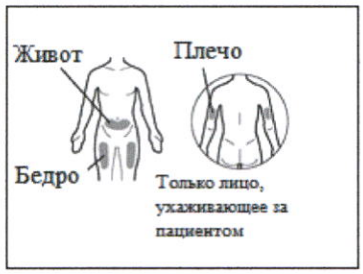
Введение препарата

Шаг 7. Закрытие колпачка на игле для переноса



- Извлеките иглу для переноса, присоединенную к шприцу, из флакона.
- **Одной рукой задвиньте** иглу для переноса в колпачок и **поднимите зачерпывающим движением** таким образом, чтобы колпачок закрывал иглу для переноса.
- После этого надавите **одной рукой** на колпачок по направлению к шприцу, чтобы полностью присоединить его, для предотвращения случайного укола иглой.

Шаг 8. Обработка места инъекции



- Выберите место инъекции и **обработайте** его спиртовой салфеткой.

Шаг 9. Удаление иглы для переноса



- Для извлечения иглы для переноса из шприца поверните ее против часовой стрелки и аккуратно потяните.
- Поместите использованную иглу для переноса в защищенный от проколов контейнер.

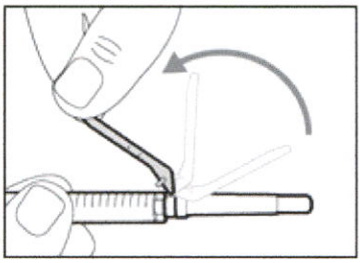
Шаг 10. Присоединение инъекционной иглы к шприцу**



- Надавите и поворачивайте инъекционную иглу по часовой стрелке до тех пор, пока она не будет полностью присоединена к шприцу.

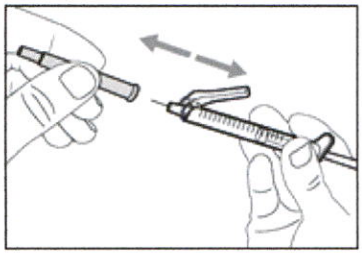
** Здесь и далее на рисунках представлена инъекционная игла с предохранителем. Однако, также допускается применение инъекционной иглы без предохранителя. В случае использования иглы без предохранителя также см. соответствующую инструкцию по применению, разработанную производителем, в отношении особенностей обращения с такой иглой.

Шаг 11. Смещение предохранителя с инъекционной иглы



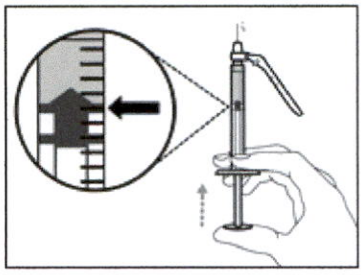
- Сдвиньте предохранитель с инъекционной иглы **по направлению к цилиндру шприца**.

Шаг 12. Снятие колпачка с инъекционной иглы



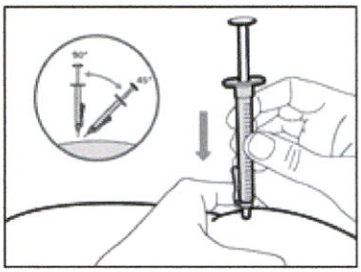
- Осторожно потяните колпачок инъекционной иглы по направлению от шприца.
- Поместите колпачок в защищенный от проколов контейнер.
- **Не прикасайтесь** к концу иглы и не допускайте соприкосновения какой-либо поверхности с концом иглы.
- Инъекция должна быть завершена не позднее чем через 5 минут после удаления колпачка с инъекционной иглы.

Шаг 13. Регулировка положения поршня до назначенной дозы



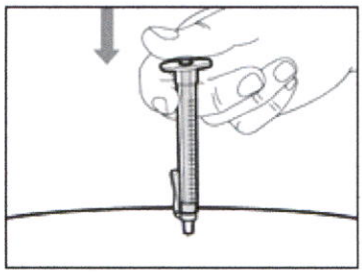
- Медленно надавливайте на поршень для достижения деления на шприце, соответствующего назначенной дозе.
- Убедитесь, что верхняя кромка поршня находится вровень с делением на шприце, соответствующим назначенной дозе.

Шаг 14. Подкожная инъекция



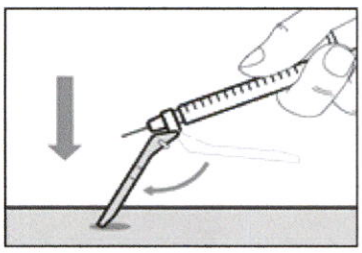
- Сожмите место инъекции и, **не нажимая** на поршень, быстрым твердым движением полностью введите иглу в кожную складку под **углом 45-90°**.
- Удерживая положение шприца, отпустите место инъекции.

Шаг 15. Введение препарата



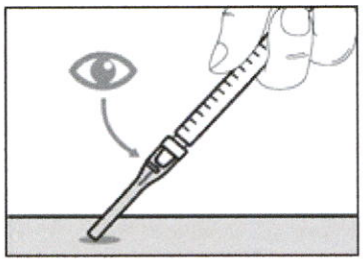
- Плавно нажимая на поршень, медленно введите весь лекарственный препарат.
- Извлеките иглу, присоединенную к шприцу, из места инъекции под тем же углом, под которым производилось введение.

Шаг 16. Закрытие инъекционной иглы предохранителем



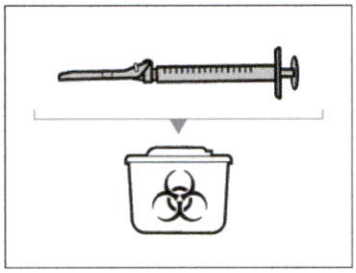
- Передвиньте предохранитель вперед на 90° по направлению от цилиндра шприца.

- Удерживая шприц одной рукой, **прижимайте предохранитель** к плоской поверхности быстрым твердым движением, до тех пор, пока не услышите щелчок.



- Если Вы не услышали щелчок, проверьте, закрывает ли предохранитель иглу полностью.
- Всегда держите пальцы за предохранителем и вдали от самой инъекционной иглы.
- **Не отсоединяйте** инъекционную иглу.

Шаг 17. Утилизация шприца и иглы



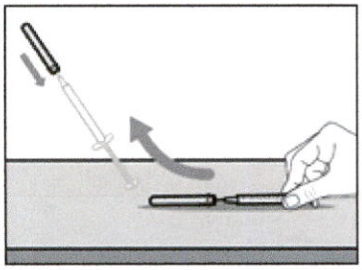
- Поместите все использованные иглы и шприцы в защищенный от проколов контейнер сразу после использования. Более подробная информация – см. подраздел «Рекомендации по утилизации».
- **Не пытайтесь** извлечь использованную инъекционную иглу из использованного шприца.
- **Не надевайте** повторно колпачок на инъекционную иглу.

Важно: всегда храните защищенный от проколов контейнер в недоступном для детей месте.

Объединение флаконов

Если необходимо использовать более 1 флакона для получения назначенной дозы, см. нижеперечисленные шаги после извлечения препарата из первого флакона.

Шаг А. Закрытие колпачка на игле для переноса



- Извлеките иглу для переноса, присоединенную к шприцу, из флакона.

- **Одной рукой** задвиньте иглу для переноса в колпачок и **поднимите зачерпывающим движением**, таким образом, чтобы колпачок закрывал иглу для переноса.
- После этого надавите **одной рукой** на колпачок по направлению к шприцу, чтобы полностью присоединить его, для предотвращения случайного укола иглой.

Шаг Б. Удаление иглы для переноса



- Для извлечения иглы для переноса из шприца поверните ее против часовой стрелки и аккуратно потяните.
- Поместите использованную иглу для переноса в защищенный от проколов контейнер.

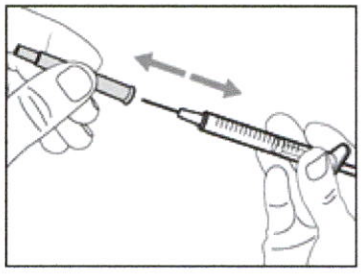
Шаг В. Присоединение новой иглы для переноса к шприцу



Примечание: Необходимо использовать новую иглу для переноса каждый раз при извлечении раствора из нового флакона.

- Надавите и поворачивайте **новую** иглу для переноса по часовой стрелке до тех пор, пока она не будет полностью присоединена к шприцу.
- Медленно оттяните поршень и наберите воздух в шприц.

Шаг Г. Снятие колпачка с иглы для переноса

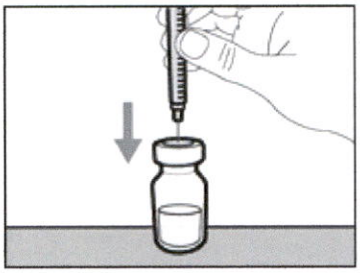


- Держите шприц за цилиндр, при этом игла для переноса должна быть направлена вверх.
- Аккуратно потяните за колпачок иглы для переноса. Движение должно быть направлено от себя. Не выбрасывайте колпачок; положите его на плоскую поверхность.

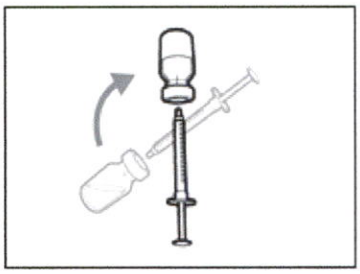
Необходимо надеть колпачок на иглу для переноса после извлечения препарата из флакона.

- **Не прикасайтесь** к концу иглы.

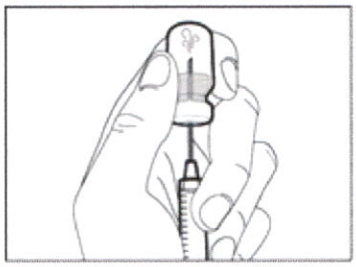
Шаг Д. Введение воздуха во флакон



- Поставьте флакон на плоскую рабочую поверхность и введите иглу для переноса, присоединенную к шприцу, непосредственно **в центр** пробки флакона.

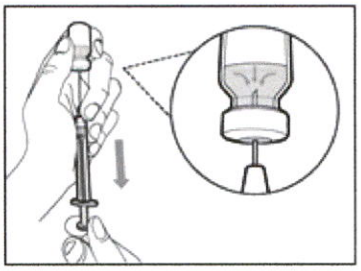


- Переверните флакон вместе с находящейся в нем иглой.



- Направьте иглу вверх и надавите на поршень, чтобы выпустить воздух из шприца **поверх раствора**.
- Удерживайте палец нажатым на поршне шприца.
- **Не вводите воздух** непосредственно в раствор, поскольку это может привести к образованию пузырьков воздуха.

Шаг Е. Перенос препарата в шприц



- Опустите конец иглы так, чтобы он находился **в растворе**.

- Медленно тяните поршень для того, чтобы заполнить шприц объемом раствора больше объема назначенной дозы.
- Будьте осторожны, чтобы не вытянуть поршень из шприца.

Примечание: Убедитесь, что набрано достаточное количество препарата в шприц для получения назначенной дозы, перед тем как перейти к следующему шагу. Если не удается извлечь раствор из флакона полностью, переверните флакон вертикально, чтобы набрать оставшееся количество.

Нельзя использовать иглу для переноса, чтобы сделать инъекцию, так как это может нанести вред, а именно, привести к возникновению кровотечения и боли!

Повторяйте шаги A-E с каждым дополнительным флаконом до тех пор, пока в шприц не будет набран объем препарата больше объема назначенной дозы. После этого, не вынимайте иглу для переноса из флакона и вернитесь к шагу 6. Завершите оставшиеся шаги.

Рекомендации по утилизации

Все использованные шприцы, флаконы, иглы, колпачки от флаконов и инъекционных игл должны быть помещены в защищенный от проколов контейнер сразу после использования. Иглы и шприцы нельзя использовать повторно.

Не следует утилизировать открытые иглы и шприцы с бытовыми отходами.

Если защищенный от проколов контейнер недоступен, можно использовать контейнер для сбора твердых бытовых отходов, который:

- сделан из прочного пластика;
- может быть закрыт плотной защищенной от проколов крышкой, чтобы острые предметы были изолированы;
- вертикальный и устойчивый в ходе использования;
- герметичен;
- промаркирован надлежащим образом для предупреждения о содержании опасных отходов.

Когда защищенный от проколов контейнер практически заполнен, необходимо следовать локальным правилам для корректной утилизации такого контейнера.

Нельзя помещать использованный контейнер для острых предметов в бытовые отходы, за исключением случаев, когда это допустимо по локальным правилам. Нельзя подвергать использованный контейнер для острых предметов переработке.

Побочное действие

Профиль безопасности оценен исходя из объединенных данных клинических исследований профилактики препаратом Гемлибра у взрослых (≥18 лет), подростков (от ≥12 лет – до <18 лет), детей (от ≥2 лет – до <12 лет) и младенцев (от ≥1 месяца до <2 лет) мужского пола с гемофилией А. Медиана длительности применения препарата составляла 34.1 недели (0.1-94.3 недели).

У 0.8% пациентов лечение препаратом Гемлибра было прекращено вследствие нежелательных реакций, а именно тромботической микроангиопатии, некроза кожи с одновременным тромбофлебитом поверхностных вен, а также головной боли.

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и <1%).

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – тромбоз кавернозного синуса.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – тромботическая микроангиопатия.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – тромбофлебит поверхностных вен.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – некроз кожи.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – артралгия; часто – миалгия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – реакции в месте введения; часто – пирексия.

Описание отдельных нежелательных реакций

Наиболее серьезными нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях препарата Гемлибра, были тромботическая микроангиопатия (ТМА) и тромботические явления, в том числе тромбоз кавернозного синуса и тромбофлебит поверхностных вен с одновременным некрозом кожи.

Тромботическая микроангиопатия

ТМА наблюдалась у <1% пациентов и у 9.7% пациентов, получивших, как минимум, одну дозу аКПК в клинических исследованиях. Отмечалось, что каждый из этих пациентов перед развитием явлений ТМА (проявляющихся в виде тромбоцитопении, микроангиопатической гемолитической анемии и острого повреждения почек при отсутствии тяжелого дефицита активности ADAMTS13 (металлопротеиназы, расщепляющей фактор Виллебранда)) получал среднюю кумулятивную дозу

активированного концентрата протромбинового комплекса (аКПК) >100 Ед/кг/24 ч в течение ≥24 ч одновременно с профилактикой препаратом Гемлибра. Один пациент возобновил прием препарата Гемлибра после разрешения ТМА без рецидива.

Тромботические явления

Серьезные тромботические явления наблюдались у <1% пациентов и у 6.5% пациентов, получивших, как минимум, одну дозу аКПК в клинических исследованиях. Сообщалось, что каждый из этих пациентов перед развитием тромботических явлений получал среднюю кумулятивную дозу аКПК >100 Ед/кг/24 ч в течение ≥24 ч одновременно с профилактикой препаратом Гемлибра. Один пациент возобновил прием препарата Гемлибра после разрешения тромботического явления без рецидива.

Описание терапии аКПК (объединенные данные клинических исследований)

Имеются данные о 82 случаях терапии аКПК*, 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 2). В остальных случаях тромботических явлений и ТМА не наблюдалось. Из всех случаев лечения аКПК 68% состояло из однократной инфузии ≤100 Ед/кг.

Таблица 2. Описание терапии аКПК* (объединенные данные клинических исследований).

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[а]
>48 ч	1	1	7[а, б, 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.

[а] Тромботическое явление.

[б] Тромботическая микроангиопатия.

Реакции в месте введения

В клинических исследованиях очень часто (21%) наблюдались реакции в месте введения, которые были несерьезными, легкой и средней степени тяжести, и в 95% случаев разрешились без лечения. Часто сообщаемыми симптомами были эритема в месте введения (11%), боль в месте введения (4%) и зуд в месте введения (3%).

Передозировка

Данные о передозировке препарата Гемлибра ограничены. Случайная передозировка может привести к гиперкоагуляции.

Пациентам, у которых произошла случайная передозировка, следует немедленно связаться со своим лечащим врачом. Необходимо тщательное наблюдение таких пациентов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Адекватных или хорошо контролируемых исследований лекарственных взаимодействий с препаратом Гемлибра не проводилось.

Опыт клинического применения свидетельствует о существовании лекарственного взаимодействия между препаратом Гемлибра и аКПК.

Согласно данным доклинических исследований при одновременном применении рекомбинантного активированного фактора VII (rFVIIa) или FVIII с препаратом Гемлибра существует вероятность гиперкоагуляции.

Эмицизумаб повышает способность крови к свертыванию, таким образом, доза фактора свертывания, которая требуется для достижения гемостаза, может быть ниже, чем без профилактики препаратом Гемлибра.

Влияние препарата Гемлибра на результаты анализов свертываемости крови

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

В рамках лабораторных анализов свертываемости крови, которые основаны на внутреннем пути свертывания (например, измерение аЧТВ), определяется общее время свертывания, которое включает в себя время, необходимое для активации FVIII (образование FVIIIa) под действием тромбина. При применении препарата Гемлибра активация под действием тромбина не требуется, поэтому результатом таких анализов 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.

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

В наборы для хромогенного анализа активности FVIII могут быть включены человеческие или бычьи коагуляционные белки. Наборы, в которых используются человеческие факторы свертывания, чувствительны к препарату Гемлибра, однако при их применении клинический гемостатический потенциал препарата Гемлибра может быть завышен. Напротив, наборы, в которых используются бычьи факторы свертывания, не чувствительны к препарату Гемлибра (не измеряют его активность), и их можно использовать для контроля активности эндогенного или введенного FVIII, или для измерения уровня ингибиторов FVIII.

Препарат Гемлибра 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 препарату Гемлибра.

В связи с длительным периодом полувыведения препарата Гемлибра влияние на результаты анализов свертываемости крови может сохраняться в течение 6 месяцев после введения последней дозы.

Особые указания

В медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование препарата Гемлибра и номер серии.

Пациентам/лицам, осуществляющим уход за пациентами, следует рекомендовать записывать номер серии препарата Гемлибра при его введении вне медицинского учреждения.

Тромботическая микроангиопатия, связанная с применением препарата Гемлибра и активированного концентрата протромбинового комплекса (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. Лечение ТМА включало поддерживающую терапию с или без проведения плазмафереза и гемодиализа. Признаки, подтверждающие улучшение, наблюдались в течение одной недели после прекращения применения аКПК. Такое быстрое клиническое улучшение не характерно для обычного клинического течения атипичного гемолитико-уремического синдрома и классических ТМА, таких как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

За пациентами, одновременно получающими 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. ниже рекомендации по дозированию препаратов шунтирующего действия (подраздел «Рекомендации по применению препаратов шунтирующего действия у пациентов, получающих профилактику препаратом Гемлибра»).

Тромбоэмболия, связанная с применением препарата Гемлибра и активированного концентрата протромбинового комплекса (аКПК)

В клиническом исследовании сообщалось о случаях развития тромботических явлений у пациентов, получавших профилактику препаратом Гемлибра, при введении средней кумулятивной дозы аКПК >100 Ед/кг/24 ч в течение ≥24 ч. Ни в одном из случаев не потребовалось проведения антикоагулянтной терапии, что не характерно для обычной тактики лечения тромботических явлений. Признаки улучшения состояния пациентов или разрешения явлений наблюдались после отмены аКПК.

За пациентами, одновременно получающими 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 дозированию 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. Если кровотечение не удается остановить с помощью начальной дозы аКПК до 50 Ед/кг, следует ввести дополнительные дозы аКПК под руководством или наблюдением медицинского работника, а 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 тромбоэмболии и риск кровотечения.

В клинических исследованиях не наблюдалось случаев ТМА или тромботических явлений при использовании только активированного рекомбинантного человеческого фактора VII (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.

Влияние на лабораторные показатели свертываемости крови

Препарат Гемлибра искажает результаты клоттинговых лабораторных анализов, основанных на внутреннем пути свертывания, в том числе результаты анализа на активированное время свертывания (АВС), анализ аЧТВ и все анализы, основанные на аЧТВ, в частности на одноэтапный анализ активности FVIII (см. Таблицу 3). В целом, результаты клоттинговых лабораторных анализов, основанных 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. Лабораторные анализы, на результаты которых влияет или не влияет применение препарата Гемлибра, приведены в Таблице 3.

Таблица 3. Анализы на свертываемость крови, на результаты которых влияет или не влияет применение препарата Гемлибра.

Результаты, искажающиеся при применении препарата Гемлибра	**Результаты, не искажающиеся при применении препарата Гемлибра**
- аЧТВ. - Бетесда тесты (клоттинговые) для определения титров ингибиторов FVIII. - Одноэтапные, основанные на аЧТВ, анализы одного из факторов свертывания крови (например, активность FVIII). - Основанный на аЧТВ анализ на устойчивость к действию активированного протеина С (APC-R). - Активированное время свертывания (АВС).	- 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. в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Особые группы пациентов

Пациенты детского возраста

Эффективность и безопасность препарата Гемлибра у пациентов детского возраста установлены. Применение препарата Гемлибра у пациентов детского возраста с гемофилией А изучалось в ходе нескольких клинических исследований, в которых участвовали подростки (от 12 до <18 лет), дети (от 2 до <12 лет) и младенцы (от 1 месяца до <2 лет). Результаты оценки безопасности и эффективности соответствовали таковым, наблюдавшимся у взрослых. Минимальные концентрации эмицизумаба в плазме крови в равновесном состоянии были сопоставимы у взрослых пациентов и пациентов детского возраста при применении эквивалентных доз, рассчитанных по массе тела.

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Данные о влиянии препарата Гемлибра на способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами отсутствуют.

Форма выпуска

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

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 1 ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой. На флакон наклеивают многослойную этикетку.
1 флакон с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

2 года 6 месяцев.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре 2-8°С в картонной пачке для защиты от света.

Не замораживать.

Не встряхивать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Чугай Фарма Мануфектуринг Ко. Лтд., Япония

Chugai Pharma Manufacturing Co. Ltd, 16-3 Kiyohara Kogyodanchi, Utsunomiya City, Tochigi, 321-3231, Japan

Фасовщик (первичная упаковка)

Чугай Фарма Мануфектуринг Ко. Лтд., Япония

Chugai Pharma Manufacturing Co. Ltd, 16-3 Kiyohara Kogyodanchi, Utsunomiya City, Tochigi, 321-3231, Japan

Упаковщик (вторичная/потребительская упаковка)

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

Выпускающий контроль качества

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

Претензии потребителей направлять в компанию ЗАО «Рош-Москва» по адресу:

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2

тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99

или через форму обратной связи на сайте:

www.roche.ru

Н.Н. Назарова

Руководитель Отдела регистрации и обеспечения качества ЛС