

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Тауарлар мен көрсетілетін
қызметтердің сапасы мен
қауіпсіздігін бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2019 ж. 21 қазанда
№ N024310, N024315, N024316,
N024317 бұйрықтарымен
БЕКІТІЛГЕН

▼ Бұл дәрілік зат қосымша мониторинг жүргізу нысаны болып табылады, бұл препараттың қауіпсіздігі жөніндегі жаңа ақпаратты жылдам анықтауға мүмкіндік береді. Біз денсаулық сақтау жүйесі қызметкерлерінен, күдік тудырған кез келген жағымсыз реакциялар туралы хабарлап отыруын өтінеміз

Дәрілік затты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық

ГЕМЛИБРА

Саудалық атауы
ГЕМЛИБРА

Халықаралық патенттелмеген атауы
Эмицизумаб

Дәрілік түрі
Инъекцияға арналған ерітінді 30 мг/1 мл, 60 мг/0.4 мл, 105 мг/0.7 мл, 150 мг/1 мл

Құрамы
Бір құтының ішінде
белсенді зат: 30.0 мг, 60.0 мг, 105.0 мг немесе 150.0 мг эмицизумаб,
қосымша заттар: L-гистидин, L-аспарагин қышқылы, L-аргинин,
полоксамер 188, инъекцияға арналған су

Сипаттамасы
Түссізден ақшыл-сары түске дейінгі бозаңданатын сұйықтық

Фармакотерапиялық тобы
Қан және қан түзу ағзалары. Геморрагияға қарсы препараттар. К дәрумені және басқа гемостатиктер. Басқа жүйелі гемостатиктер. Эмицизумаб.

АТХ коды В02ВХ06

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңірілуі

Препаратты А гемофилиясы бар пациенттерге тері астына енгізгеннен кейінгі сіңірілуінің жартылай кезеңі 1.6 күнді құрады.

Эмицизумабтың плазмадағы орташа ең төменгі концентрациялары (\pm стандартты ауытқуы, СА) алғашқы 4 апта ішінде жоғарылаған және препараттың А гемофилиясы бар пациенттерге аптасына бір рет 3 мг/кг дозадағы бірнеше реттік теріастылық инъекцияларынан кейін 5-ші аптада 52.6 ± 13.6 мкг/мл жеткен.

Ұсынылған, аптасына бір рет 1.5 мг/кг, 2 аптада бір рет 3 мг/кг немесе 4 аптада бір рет 6 мг/кг демеуші дозасын енгізгендегі тепе тең күйдегі болжамды орташа қалдықтық концентрациясы (C_{trough}), C_{max} және $C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$ арақатынасы (\pm СА) 1 кестеде келтірілген.

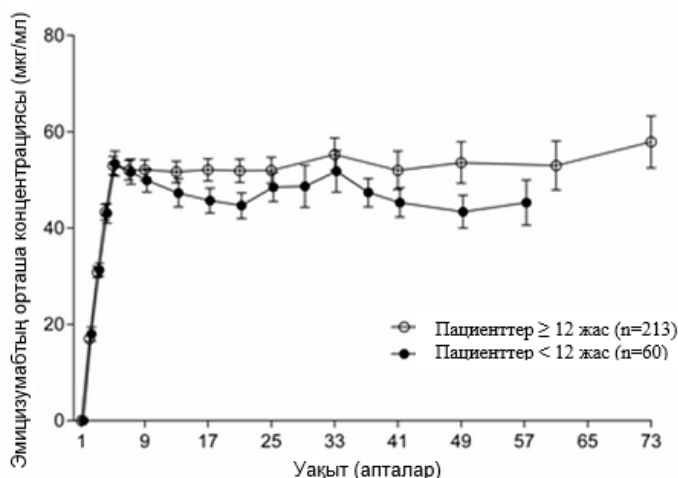
1 кесте. Эмицизумабтың тепе тең күйдегі орташа концентрациялары (\pm СА)

Параметрлер	Демеуші дозасы		
	Аптасына бір рет 1.5 мг/кг	2 аптада бір рет 3 мг/кг	4 аптада бір рет 6 мг/кг
$C_{\text{max, ss}}$ (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
$C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$	1.08 ± 0.03	1.26 ± 0.12	1.85 ± 0.46

$C_{\text{avg, ss}}$ = тепе тең күйдегі орташа концентрациясы ; $C_{\text{max, ss}}$ = плазмадағы тепе тең күйдегі ең жоғарғы концентрациясы; $C_{\text{trough, ss}}$ = тепе тең күйдегі қалдықтық концентрациясы.

Препаратты аптасына бір рет енгізгенде (4 апта бойы аптасына 3 мг/кг, кейіннен аптасына 1.5 мг/кг дозасы енгізілген) ересектердегі/жасөспірімдерде (≥ 12 жас) мен балаларда (< 12 жас) ұқсас ФК бейіндері байқалды (1 суретті қараңыз).

1 сурет. Эмицизумабтың ≥ 12 жас шамасындағы пациенттер мен < 12 жас шамасындағы балалардағы орташа концентрациясының динамикасы (СА $\pm 95\%$)



Дені сау еріктілерде препаратты 1 мг/кг дозада тері астына енгізгеннен кейінгі абсолюттік биожетімділігі енгізілген орнына байланысты 80.4%-дан 93.1%-ға дейін ауытқып отырған. Эмицизумабты іш аумағына, иықтың сыртқы бетінің үстіңгі бөлігіне және санға тері астына енгізгеннен кейінгі фармакокинетикасының бейіндері ұқсас болды. Препаратты аталған аумақтарға кезектестіріп енгізуге болады.

Таралуы

Эмицизумабты дені сау еріктілерге 0.25 мг/кг дозада вена ішіне бір рет енгізгеннен кейін, тепе-тең күйдегі таралу көлемі 106 мл/кг құрады (яғни, дене салмағы 70 кг ересек адам үшін 7.4 л).

А гемофилиясы бар пациенттерде бірнеше реттік теріастылық инъекцияларынан кейін, популяциялық фармакокинетикалық талдау деректеріне сәйкес есептеп шығарылған таралу көлемі 10.4 л құрады.

Метаболизмі

Эмицизумабтың метаболизмі зерттелген жоқ. IgG антиденелері көбінесе лизосомалық протеолиз жолымен катаболизмге ұшырайды, содан соң антиденелердің ыдырау өнімдері (аминқышқылдар) шығарылады немесе организмде пайдаланылады.

Шығарылуы

Эмицизумабты 0.25 мг/кг дозада дені сау еріктілерге вена ішіне енгізгеннен кейін, жалпы клиренсі тәулігіне 3.26 мл/кг құрады (яғни, дене салмағы 70 кг ересек адамда тәулігіне 0.228 л); жартылай шығарылуының орташа кезеңі – 26.7 күн.

Дені сау еріктілерге тері астына бір рет енгізгеннен кейін, жартылай шығарылу кезеңі шамамен 4-5 аптаны құрады.

Препараттың А гемофилиясы бар пациенттерге бірнеше реттік теріастылық инъекцияларынан кейін болжамды клиренсі 0.272 л, болжамды жартылай шығарылу кезеңі – 26.8 күнді құрады.

Дозасына тәуелділігі

Эмицизумаб А гемофилиясы бар пациенттерде аптасына бір рет 0.3-6 мг/кг дозалары ауқымында тері астына енгізгенде, фармакокинетикасының дозасына пропорционал екендігін көрсетті. Тепе-тең күйдегі орташа концентрациясы ($C_{avg, ss}$) аптасына бір рет 1.5 мг/кг, 2 аптада бір рет 3 мг/кг

немесе 4 аптада бір рет 6 мг/кг дозаларын енгізгенде салыстырымды.

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар жасындағы пациенттер

Жас шамасының эмицизумаб фармакокинетикасына әсері А гемофилиясы бар сәбилерде (≥ 1 айдан < 2 жасқа дейінгі), балалар (< 12 жас) мен жасөспірімдерде (12-17 жас) жүргізілген популяциялық фармакокинетикалық талдауда бағаланды. Жас шамасы эмицизумабтың фармакокинетикасына әсер етпеген.

Егде жастағы пациенттер

Жас шамасының эмицизумаб фармакокинетикасына әсері ≥ 65 – < 77 жас шамасындағы пациенттер қамтылған популяциялық фармакокинетикалық талдауда бағаланды. Препараттың клиренсі жас ұлғайған сайын арта түсті, алайда, < 65 жас шамасындағы пациенттер мен ≥ 65 жас шамасындағы пациенттерде эмицизумаб фармакокинетикасында клиникалық тұрғыдан елеулі айырмашылықтар білінген жоқ.

Нәсіл

А гемофилиясы бар пациенттердегі популяциялық фармакокинетикалық талдау, нәсілдің эмицизумаб фармакокинетикасына әсер етпейтіндігін көрсетті. Осы демографиялық факторды ескере отырып дозасын түзету қажет емес.

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер

Бүйрек функциясының ауырлығы жеңіл дәрежедегі бұзылулары эмицизумаб фармакокинетикасына әсер етпейді. Бүйрек функциясының ауырлығы орташа және ауыр дәрежедегі бұзылуларының эмицизумаб фармакокинетикасына ықпалын бағалау үшін деректер жеткіліксіз.

Гемлибра препараты моноклональді антидене болып табылады және организмнен бүйрек арқылы емес, катаболизм жолымен шығарылады. Сол себепті, бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде дозасын өзгерту қажет емес деп есептеледі.

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер

Бауыр функциясының ауырлығы жеңіл дәрежедегі бұзылуы эмицизумаб фармакокинетикасына әсер етпейді. Бауыр функциясының ауыр дәрежелі бұзылуы бар пациенттерде Гемлибра препаратының қолданылуы жөнінде деректер жоқ.

Гемлибра препараты моноклональді антидене болып табылады және организмнен бауырдағы метаболизмі жолымен емес, катаболизм жолымен шығарылады. Сол себепті, бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде дозасын өзгерту қажет емес деп есептеледі.

Фармакодинамикасы

Әсер ету механизмі

Эмицизумаб қытай атжалманының аналық без жасушаларынан рекомбинантты ДНҚ технологиясы бойынша өндірілетін G4 иммуноглобулині (IgG4) негізіндегі биспецификалық гуманизацияланған моноклональді антиденелер болып табылады.

Эмицизумаб тиімді гемостаз үшін қажетті белсендірілген VIII фактор

функциясының болмауының орнын толтыру үшін, белсендірілген IX факторын X факторымен байланыстырады.

Эмицизумабтың VIII фактормен (FVIII) құрылымдық ұқсастығы немесе гомологиялық бірізділігі жоқ, және, тиісінше, FVIII тікелей тежегіштерін индукцияламайды және түзілуін күшейтпейді.

A гемофилиясы – FVIII функционалдық тапшылығы салдарынан X-хромосомамен тіркескен қан ұюының тұқым қуалайтын бұзылуы, ол өздігінен немесе кездейсоқ жарақаттанған кезде, сондай-ақ, хирургиялық араласымдар кезінде буындарға, бұлшықеттерге немесе ішкі ағзаларға қан құйылуларға алып келеді. Гемлибра препаратымен жүргізілетін профилактика белсендірілген ішінара тромбопластиндік уақытты (БІТУ) қысқартады және адамның басқа ұю факторларын пайдалана отырып хромогендік әдіс бойынша анықталатын FVIII белсенділігінің көрсеткішін арттырады.

Аталған фармакодинамикалық маркерлер эмицизумабтың *in vivo* шынайы гемостатиктік әсерін көрсетпейді (БІТУ шамадан тыс қысқа, FVIII белсенділігінің көрсеткіші жоғары болуы мүмкін), алайда олар эмицизумабтың прокоагулянттық әсерінің барын көрсетеді.

Иммуногенділік

Гемлибра препаратын қолданғанда иммундық жауап дамуы мүмкін. Кейбір пациенттерде эмицизумабқа антиденелер, соның ішінде, бейтараптандыратын әсер беретін антиденелер анықталды.

Тиімділігі болмауының белгілері пайда болған жағдайда, емдеуді өзгерту мәселесін қарастыру керек.

Енгізген орындағы реакциялар

Препаратты тері астына енгізгенде қайтымды қан кету, периваскулярлық жасушалық инфильтрация, теріасты шелмайының дистрофиясы/некрозы және ісінуі білінген.

Қолданылуы

Барлық жас тобындағы пациенттерде келесі жағдайларда қан кетулерді болдырмау немесе жиілігін азайту үшін дағдылы профилактика ретінде:

- VIII фактор тежегіштерімен A гемофилиясында (тұқым қуалайтын VIII факторы тапшылығы)
- VIII фактор тежегіштерінен A гемофилиясының ауыр түрінде (тұқым қуалайтын VIII фактор тапшылығы, FVIII <1%)

Қолдану тәсілі және дозалары

Емдеуді гемофилияны және/немесе қан ұюының бұзылуларын емдеуде тәжірибесі бар дәрігердің қадағалауымен бастау керек.

Шунттайтын әсер беру механизмі бар (bypassing agents) препараттармен емдеуді Гемлибра препаратымен емдеуді бастағанға дейін бір күн бұрын тоқтату керек.

Ұсынылатын дозалау режимі

Ұсынылатын дозасы алғашқы 4 апта бойына аптасына бір рет тері астына 3 мг/кг (жүктемелік дозасы), содан соң аптасына бір рет 1.5 мг/кг немесе 2 аптада бір рет 3 мг/кг немесе 4 аптада бір рет 6 мг/кг (демеуші дозасы) құрайды.

Жүктемелік дозасын енгізу режимі демеуші дозасын енгізу режиміне байланыссыз, өзгеріссіз күйі қалады.

Демеуші дозасын енгізу режимін, емдеу курсы мен демеп отыру мақсатында, дәрігер мен пациент/пациентке күтім жасайтын адам таңдаған дозалау режиміне байланысты таңдау керек.

Гемлибра препаратының енгізілуі тиіс дозасын есептеп шығару:

- жүктемелік дозасы (3 мг/кг) аптасына бір рет:
Пациенттің салмағы (кг) x доза (3 мг/кг) = енгізілуі тиіс доза (мг)
- кейіннен аптасына бір рет 1.5 мг/кг, 2 аптада бір рет 3 мг/кг немесе 4 аптада бір рет 6 мг/кг демеуші дозалары, 5-інші аптадан бастап:
Пациенттің салмағы (кг) x доза (1.5; 3 немесе 6 мг/кг) = енгізілуі тиіс доза (мг)

Гемлибра препаратының енгізілуі тиіс жалпы көлемі:

Препараттың енгізілуі тиіс жалпы мөлшері (мг) ÷ препараттың концентрациясы (мг/мл) = препараттың енгізілуі тиіс жалпы көлемі (мл).

Енгізілуі тиіс дозасының жалпы көлемін алған кезде, препараттың түрлі концентрацияларын (30 мг/мл және 150 мг/мл) араластырмау керек.

Көлемі 2 мл асатын инъекциясын енгізбеу керек.

Мысалдар:

Пациенттің дене салмағы 16 кг, демеуші дозасы аптасына бір рет 1.5 мг/кг құраса:

- Жүктемелік дозасын (алғашқы 4 апта ішінде) есептеп шығарудың мысалы: 16 кг x 3 мг/кг = 48 мг эмицизумаб жүктемелік дозасы ретінде енгізілуі тиіс.
- Препараттың енгізілуі тиіс көлемін есептеп шығару үшін, есептеп шығарылған дозаны (48 мг) 150 мг/мл-ге бөледі: 48 мг эмицизумаб ÷ 150 мг/мл = 150 мг/мл концентрациялы 0.32 мл Гемлибра препараты.
- Сәйкесінше дозасы мен көлемін препараттың қолда бар түрінен таңдайды.
- Демеуші дозасы (5-інші аптадан бастап және ары қарай), мысалы, 16 кг x 1.5 мг/кг = 24 мг эмицизумаб демеуші доза ретінде енгізілуі тиіс.
- Препараттың енгізілуі тиіс көлемін есептеп шығару үшін, есептеп шығарылған дозаны (24 мг) 30 мг/мл-ге бөледі: 24 мг эмицизумаб ÷ 30 мг/мл = 30 мг/мл концентрациялы 0.8 мл Гемлибра препараты.
- Сәйкесінше дозасы мен көлемін препараттың қолда бар түрінен таңдайды.

Пациенттің дене салмағы 40 кг, демеуші дозасы 2 аптада бір рет 3 мг/кг құраса:

- Жүктемелік дозасын (алғашқы 4 апта бойы) есептеп шығарудың мысалы: $40 \text{ кг} \times 3 \text{ мг/кг} = 120 \text{ мг}$ эмицизумаб жүктемелік доза ретінде енгізілуі тиіс.
- Препараттың енгізілуі тиіс көлемін есептеп шығару үшін, есептеп шығарылған дозаны (120 мг) 150 мг/мл-ге бөледі: $120 \text{ мг эмицизумаб} \div 150 \text{ мг/мл} = 0.8 \text{ мл}$ Гемлибра препараты.
- Сәйкесінше дозасы мен көлемін препараттың қолда бар түрінен таңдайды.
- Демеуші дозасы (5-інші аптадан бастап және ары қарай), мысалы, $40 \text{ кг} \times 3 \text{ мг/кг} = 120 \text{ мг}$ эмицизумаб демеуші доза ретінде енгізілуі тиіс.
- Препараттың енгізілуі тиіс көлемін есептеп шығару үшін, есептеп шығарылған дозаны (120 мг) 150 мг/мл-ге бөледі: $120 \text{ мг эмицизумаб} \div 150 \text{ мг/мл} = 0.8 \text{ мл}$ Гемлибра препараты.
- Сәйкесінше дозасы мен көлемін препараттың қолда бар түрінен таңдайды.

Пациенттің дене салмағы 60 кг, демеуші дозасы 4 аптада бір рет 6 мг/кг құраса:

- Жүктемелік дозасын (алғашқы 4 апта бойына) есептеп шығарудың мысалы $60 \text{ кг} \times 3 \text{ мг/кг} = 180 \text{ мг}$ эмицизумаб жүктемелік доза ретінде енгізілуі тиіс.
- Препараттың енгізілуі тиіс көлемін есептеп шығару үшін, есептеп шығарылған дозаны (180 мг) 150 мг/мл-ге бөледі: $180 \text{ мг эмицизумаб} \div 150 \text{ мг/мл} = 1.20 \text{ мл}$ Гемлибра препараты.
- Сәйкесінше дозасы мен көлемін препараттың қолда бар түрінен таңдайды.
- Демеуші дозасы (5-інші аптадан бастап және ары қарай), мысалы, $60 \text{ кг} \times 6 \text{ мг/кг} = 360 \text{ мг}$ эмицизумаб демеуші доза ретінде енгізілуі тиіс.
- Препараттың енгізілуі тиіс көлемін есептеп шығару үшін, есептеп шығарылған дозаны (360 мг) 150 мг/мл-ге бөледі: $360 \text{ мг эмицизумаб} \div 150 \text{ мг/мл} = 2.4 \text{ мл}$ Гемлибра препараты.
- Сәйкесінше дозасы мен көлемін препараттың қолда бар түрінен таңдайды.

Емдеу ұзақтығы

Гемлибра препараты ұзақмерзімді профилактикаға арналған.

Дозасын түзету

Гемлибра препаратының дозасын түзету ұсынылмайды.

Қабылдауды кешіктіру немесе дозасын өткізіп алу

Егер пациент Гемлибра препаратының апта сайынғы жоспарлы теріастылық инъекциясын өткізіп алса, оған өткізіп алған дозасын кезекті жоспарлы дозасын енгізгенге дейін барынша тезірек енгізуге нұсқау беру

керек. Содан соң пациентке келесі дозасын әдеттегі жоспарлы енгізілетін күні енгізу керек. Пациент өткізіп алған дозасының орнын толтыру үшін екі есе дозасын қабылдамауы тиіс.

Ерекше жағдайлардағы дозасы

Балалар жасындағы пациенттер

Балалар жасындағы пациенттерде дозасын түзету ұсынылмайды. 1 жасқа дейінгі пациенттерде қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы деректер жоқ.

Егде жастағы пациенттер

≥65 жас шамасындағы пациенттерде дозасын түзету ұсынылмайды. Препаратты 77 жастан асқан пациенттерде қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы деректер жоқ.

Бүйрек және бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер

Бүйрек немесе бауыр функциясының ауырлығы жеңіл дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерде дозасын түзету ұсынылмайды. Препараттың бүйрек немесе бауыр функциясының ауырлығы орташа дәрежедегі бұзылулары кезінде қолданылуы туралы деректер шектеулі. Бүйрек немесе бауырдың ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде эмицизумабпен емдеудің қауіпсіздігі зерттелмеген.

Периоперациялық кезең

Периоперациялық кезеңде эмицизумабпен емдеудің қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелмеген. Эмицизумабпен профилактика жүргізілген пациенттер емдеуін тоқтатпай операциялық араласымды өткерген. Қажет болған жағдайда шунттайтын әсер беру механизмі бар препараттарды (мысалы, белсендірілген протромбин кешені концентраты және белсендірілген рекомбинантты VII факторды) тағайындау нұсқаулары, сондай-ақ, нәтижелеріне эмицизумабты қабылдау әсер етпейтін зертханалық тестілер туралы ақпарат «Айрықша нұсқаулар» бөлімінде келтірілген. Қажет болған жағдайда FVIII тағайындау жөніндегі нұсқаулар «Дәрілермен өзара әрекеттесуі» бөлімінде келтірілген.

Иммунологиялық толеранттылықты стимуляциялау (ИТС)

Иммунологиялық толеранттылықты стимуляциялаудың үздіксіз курсы қабылдап жүрген пациенттерде эмицизумабтың қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Деректер жоқ.

Қолдану тәсілі

Гемлибра препараты тек тері астына енгізуге арналған!

Гемлибра препаратын тиісінше асептика ережелерін сақтай отырып енгізу керек.

Инъекцияға арналған орынды таңдау ұсынылған бөліктермен шектелуі керек: іш аумағы, иықтың сыртқы бетінің үстіңгі бөлігі және сан.

Гемлибра препаратының иықтың сыртқы бетінің үстіңгі бөлігіне жасалатын теріастылық инъекцияларын пациентке күтім жасайтын адам, немесе медицина қызметкері жүргізуі тиіс.

Инъекция орындарын кезектестіріп отыру енгізген орындағы реакцияларды болдырмауға немесе азайтуға көмектесуі мүмкін.

Гемлибра препаратын туа біткен меңнің, тыртық тіндерінің, гематомалардың үстіне, тығызданған немесе зақымданған жерлерге, терісі сезімтал, қызарған бөліктерге енгізбеу керек.

Гемлибра препаратын және тері астына енгізуге арналған басқа да препараттарды әр түрлі анатомиялық аумақтарға енгізген дұрыс.

Препаратты пациенттің және/немесе пациентке күтім жасайтын адамның енгізуі

Гемлибра препараты медицина қызметкерінің басшылығымен қолдануға арналған. Теріастылық инъекциялар техникасын тиісінше үйренгеннен кейін пациент Гемлибра препаратын өз бетінше енгізе алады. Емдеуші дәрігердің шешімі бойынша, Гемлибра препаратын пациентке күтім жасайтын адамның енгізуіне болады.

Емдеуші дәрігер мен пациентке күтім жасайтын адам баланың Гемлибра препаратын өз бетінше енгізе алуы мүмкіндігіне баға беруі тиіс. Алайда, 7 жасқа дейінгі балалардың препаратты өз бетінше енгізуі ұсынылмайды.

Препаратпен жұмыс жасау

Гемлибра препараты стерильді, құрамында консерванттар жоқ, пайдалануға дайын және сұйылтуды қажет етпейтін, түссізден бозғылт-сары түске дейінгі тері астына енгізуге арналған ерітінді болып табылады. «Инъекцияға арналған ерітінді» дәрілік түріндегі Гемлибра препаратының құтылары тек бір рет қолдануға арналған.

Гемлибра препаратын тоңазытқышта (2-8 °C) сақтау керек. Тоңазытқыштан шығарып алғаннан кейін, ашылмаған құтыларды бөлме температурасында (30 °C-ден төмен) 7 күннен асырмай сақтауға болады.

Бөлме температурасында сақтағаннан кейін, ашылмаған құтыларды қайтадан тоңазытқышқа салуға болады. Препаратты бөлме температурасында сақтаудың жалпы жиынтық уақыты 7 күннен аспауы тиіс.

Құтыдан шприцке ауыстырғаннан кейін дәрілік препаратты дереу пайдалану керек, өйткені оның құрамында микробқа қарсы консерванттар болмайды.

Енгізер алдында ерітіндіде механикалық қосылыстардың бар-жоқтығын немесе түсінің өзгермегендігін көзбен қарап тексеру керек.

Көзге көрінетін механикалық қосылыстар болған немесе түсі өзгерген жағдайда, препаратты пайдалануға болмайды және жою қажет.

Препаратты пайдалану жөніндегі нұсқаулық

Гемлибра препаратын құтыдан шығарып алу және оны тері астына енгізу үшін келесі критерийлерге сәйкес келетін шприц, ауыстырып құюға арналған ине, инъекцияға арналған ине қажет (шприц пен инелер препаратқа қоса берілмейді, бөлек сатып алу қажет).

1 мл шприц

Полипропиленнен немесе поликарбонаттан жасалған мөлдір, бір реттік, инъекцияға арналған, латекссіз, апирогенді, Луер-Лок канюлясы бар (егер Луер-Лок канюлясы бар шприц қолжетімсіз болса, Луер-Слип канюлясы

бар шприцті пайдалануға болады) және 0.01 мл бөліктерге бөлінген стерильді шприц.

2-3 мл шприц

Полипропиленнен немесе поликарбонаттан жасалған мөлдір, бір реттік, инъекцияға арналған, латекссіз, апирогенді, Луер-Лок канюлясы бар (егер Луер-Лок канюлясы бар шприц қолжетімсіз болса, Луер-Слип канюлясы бар шприцті пайдалануға болады) және 0.1 мл бөліктерге бөлінген стерильді шприц.

Ауыстырып құюға арналған ине

Тот баспайтын болаттан жасалған, Луер-Лок жалғағышы бар (егер Луер-Лок жалғағышы бар ине болмаса, Луер-Слип жалғағышы бар инені пайдалануға болады) стерильді, латекссіз, апирогенді, 18G калибрлі, ұзындығы 26 мм (1'') - 40 мм (1½'') бір реттік ине.

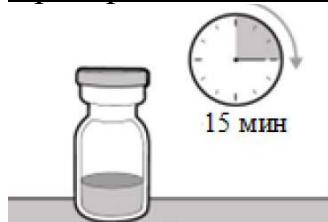
Инъекцияға арналған ине

Тот баспайтын болаттан жасалған, Луер-Лок жалғағышы бар (егер Луер-Лок жалғағышы бар ине болмаса, Луер-Слип жалғағышы бар инені пайдалануға болады), стерильді, латекссіз, апирогенді, 26G калибрлі (қолайлы ауқымы: 25-27G), ұзындығы 9 мм (¾'') (қолайлысы) немесе 13 мм (½'') (ең үлкені), сақтандырғышымен (қолайлысы) немесе онсыз бір реттік ине.

Көлемі ≤ 1 мл препаратты енгізу үшін 1 мл шприцті пайдалану керек, көлемі >1 мл және ≤ 2 мл препаратты енгізу үшін 2-3 мл шприцті пайдалану керек.

Егер тағайындалған дозасын енгізу үшін бірнеше құтыдағы препаратты бір шприцке алу қажет болса, төмендегі ақпаратты қараңыз («Құтыларды біріктіру» қосалқы бөлімі). Ішінде концентрациялары әр түрлі препарат бар құтыларды біріктіруге болмайды.

Препаратты пайдалануға дайындық



- Қолданар алдында құтыны тікелей түсетін күн сәулесінен аулаққа, таза тегіс жерге бөлме температурасында шамамен 15 минуттай жылытып қойыңыз.
- Құтыны кез келген басқа тәсілмен жылытуға әрекеттенбеңіз.
- **Қолыңызды сабындап сумен жуыңыз.**

Инъекция орнын таңдау және дайындау



- Көзделген спиртті сүрткімен мұқият тазалап сүртіңіз.
- Өңделген бөлік құрғағанша шамамен 10 секунд күте тұрыңыз. Инъекция жүргізілгенге дейін ол аумаққа қолыңызды тигізбеңіз. Өңделген бөлікті желпуге немесе үрлеуге

тыйым салынады.

Инъекцияны жүргізу ұсынылатын аумақтар:

- ✓ санның алдыңғы немесе ортаңғы беткейі;
 - ✓ кіндік айналасынан диаметрі тікелей бес сантиметр болатын аумақты қоспағанда, іштің төменгі бөлігі;
 - ✓ иықтың сыртқы бетінің үстіңгі бөлігі (тек егер, инъекцияны пациентке күтім жасайтын адам жүргізетін болса ғана).
- Әр ретте инъекция орнын ауыстырып отыру қажет (инъекция жүргізгенде алдыңғы инъекция аумағынан кемінде 2.5 сантиметр алшақ жүргізу ұсынылады).
 - Киімнің белдігінен немесе белбеуінен тітіркенуі мүмкін бөліктерге жүргізбеу керек. Препаратты туа біткен меңдердің, тыртық тіндерінің, гематомалардың үстіне, тығызданған, зақымданған жерлерге, терісі сезімтал, қызарған бөліктерге енгізбеу керек.

Шприцпен жұмыс жасау туралы маңызды ақпарат

- Қалпақшасын алып тастағаннан кейін инелерге қол тигізбеңіз және оларды қандай-да бір беткейлерге қоймаңыз.
- Шприцті препарат ерітіндісімен толтырғаннан кейін ол дереу пайдаланылуы тиіс.
- Теріастылық инъекция инъекцияға арналған иненің қалпақшасын алып тастағаннан кейін 5 минуттан кешікпей аяқталуы тиіс. Егер Сіз инені қандай-да бір беткейге тигізіп алсаңыз, препаратты енгізбеу керек.
- Пайдаланылған шприцтерді утилизациялау жөніндегі нұсқауларды төменнен «*Утилизациялау жөніндегі нұсқаулар*» қосалқы бөлімінен қараңыз.

Инъекциядан кейінгі маңызды ақпарат

- Инъекция аяқталғаннан кейін енгізілген орынды ысқыламаңыз.
- **Егер Сіз инъекция аяқталғаннан кейін қан тамшысын көрсеңіз, стерильді мақта немесе дәке тампонымен инъекция орнын кемінде 10 секунд бойы, қан кету тоқтағанша басып тұру керек.**
- Егер Сізде гематома (тері астының аздап қанталауы) туындаса, оған да мұз салынған пакет қою және ол жерді аздап басып тұру керек. Егер қан кету тоқтамаса, медицина қызметкеріне жүгініңіз.

Препаратты енгізуге дайындық

1 қадам. Құтының қалпақшасын ашу және үстіңгі бөлігін тазалау



- Құтының қалпақшасын ашыңыз.
- Құты тығынының үстіңгі бөлігін спиртті сүрткімен тазалап сүртіңіз.
- Құтының қалпақшасын тесілуден қорғалған контейнерге салыңыз.

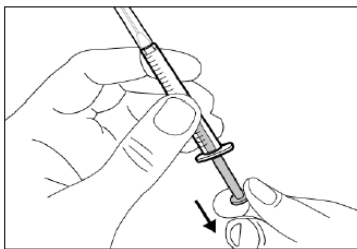
2 қадам. Ауыстырып құюға арналған инені шприцке жалғау*



Басыңыз және бұраңыз

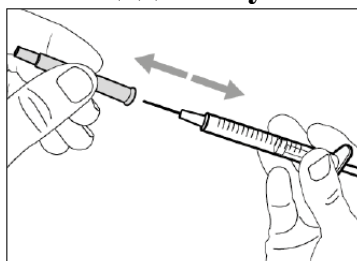
- Ауыстырып құюға арналған инені сағат тілі бойымен, шприцке толықтай жалғанғанша басыңыз және бұраңыз.

*Осында және ары қарай суреттерде Луер-Лок жалғағышы бар шприц және инелер көрсетілген. Алайда, егер Луер-Лок жалғағышы бар шприц және/немесе инелер қолжетімсіз болса, Луер-Слип жалғағышы бар шприц және/немесе инелерді пайдалануға болады. Луер-Слип жалғағышы бар шприц және/немесе инелер пайдаланылған жағдайда да ондай медициналық бұйымдарды жалғаудың/ажыратудың ерекшеліктеріне **Басыңыз және бұраңыз** сәйкесінше қолдану жөніндегі нұсқаулықтарды



- Поршенін жайлап тартыңыз және тағайындалған дозасының көлеміне тең болатын ауа сорып алыңыз.

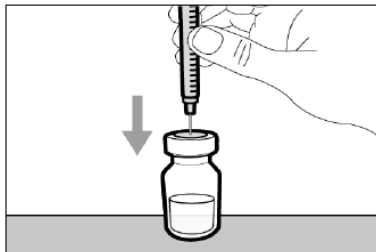
3 қадам. Ауыстырып құюға арналған иненің қалпақшасын ашу



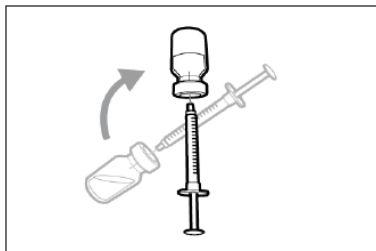
- Шприцті цилиндрінен ұстаңыз, бұл кезде ауыстырып құюға арналған ине жоғары қарап тұруы тиіс.
- Ауыстырып құюға арналған иненің қалпақшасын абайлап тартыңыз. Сыртқа қарай тартып қозғай отырып ашылуы тиіс. **Қалпақшасын лақтырып тастамаңыз, оны тегіс жерге қойыңыз.** Препаратты құтыдан шығарып алғаннан кейін, ауыстырып құюға арналған инеге қалпақшасын кигізу қажет.
- Қалпақшасын ашқаннан кейін иненің ұшына

қол тигізбеңіз және оны қандай-да бір беткейге қоймаңыз.

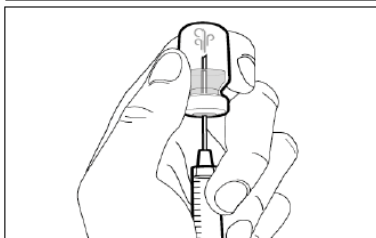
4 қадам. Құтыға ауа кіргізу



- Құтыны тегіс жұмыс беткейіне қойыңыз және ауыстырып құюға арналған инені тура құты тығынының ортасына енгізіңіз.

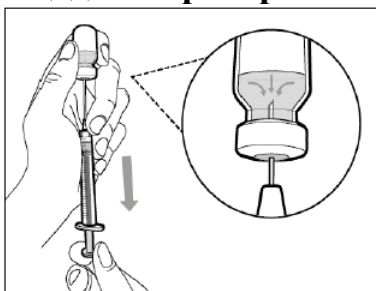


- Құтыны енгізулі тұрған инесімен бірге төңкеріңіз.



- Инені жоғары қаратыңыз және шприцтегі ауаны ерітіндінің үстіне шығару үшін поршенін басыңыз.
- Саусағыңызбен шприц поршенін басып ұстап тұрыңыз.
- Ауаны тікелей ерітіндіге жібермеңіз, өйткені ол ауа көпіршіктерінің түзілуіне алып келуі мүмкін.

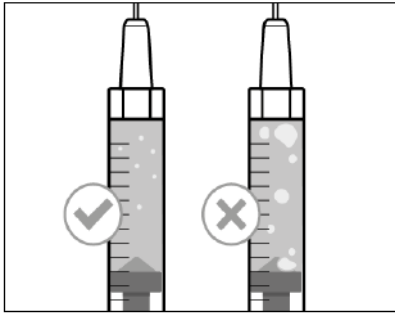
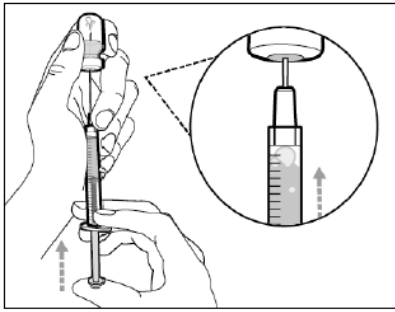
5 қадам. Препаратты шприцке ауыстырып құйып алу



- Иненің ұшын ерітіндіде тұратындай етіп батырыңыз.
- Шприцті тағайындалған дозадан көп көлемімен толтырып алу үшін, поршенін жайлап тартыңыз.
- Шприцтің поршенін суырып алмау үшін сақ болыңыз.

Маңызды! Егер тағайындалған дозасының көлемі препараттың құтыдағы көлемінен көп болса, **құтыдағы ерітіндіні түгел шығарып алыңыз** («Құтыларды біріктіру» қосалқы бөлімін қараңыз).

- **6 қадам. Ауа көпіршіктерін кетіру**



- Инені құтыда ұстап тұрып, шприцте үлкен ауа көпіршіктерінің бар-жоқтығын тексеріңіз. Тым үлкен ауа көпіршіктері қабылдануы қажет дозасын азайтуы мүмкін.
- **Үлкен ауа көпіршіктерін** келесі жолмен кетіріңіз: шприцтің цилиндрін ауа көпіршіктері шприцтің үстіңгі бөлігіне ауысқанға дейін саусағыңызбен абайлап **түртіңіз**. Иненің ұшын **ерітіндінің бетіне** келтіріңіз және шприцтегі ауа көпіршіктерін шығарып жіберу үшін, поршенін жаймен басыңыз.
- Егер шприцтегі препараттың көлемі тағайындалған дозасына тең немесе аз болса, иненің ұшын **ерітіндіге батып тұратындай етіп** жылжытыңыз, және поршенін, шприцке препараттың **тағайындалған дозадан көп** көлемі алынғанша жаймен **тартыңыз**.
- Шприцтің поршенін суырып алмау үшін сақ болыңыз.
- Жоғарыда көрсетілген қадамдарды, үлкен ауа көпіршіктері түгел кеткенге дейін қайталау керек.

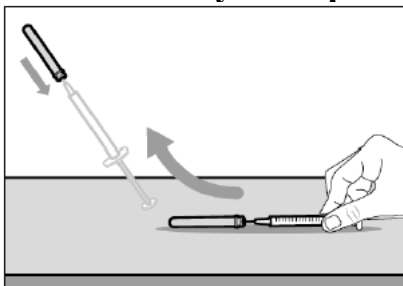
Ескертпе: Келесі қадамға өтпес бұрын, тағайындалған дозасын алу үшін шприцке препараттың жеткілікті мөлшері алынғанына көз жеткізіңіз. Егер ерітіндіні құтыдан түгелдей шығарып алуға мүмкіндік болмаса, қалған мөлшерін алу үшін құтыны тігінен төңкеріңіз.



Инъекция жүргізу үшін ауыстырып құюға арналған инені пайдалануға **болмайды**, өйткені ол зиян келтіруі, атап айтқанда, қан кету мен ауырсынудың туындауына алып келуі мүмкін!

Препаратты енгізу

- **7 қадам. Ауыстырып құюға арналған иненің қалпақшасын жабу**



- Ауыстырып құюға арналған, шприцке жалғанған инені құтыдан шығарып алыңыз.
- Ауыстырып құюға арналған инені қалпақшасына қарай **бір қолыңызбен жылжытыңыз** және, қалпақша ауыстырып құюға арналған инені жауатындай етіп **ырғап көтеріңіз**.

- Содан кейін байқаусызда ине шаншып алмау үшін, қалпақшасын **бір қолыңызбен** толық бекіту үшін шприцке қарай басыңыз.

8 қадам. Инъекция орнын өңдеу



- Инъекция орнын таңдаңыз және оны спиртті сүрткімен **тазалап сүртіңіз.**

9 қадам. Ауыстырып құюға арналған инені алып тастау



- Ауыстырып құюға арналған инені шприцтен шығарып алу үшін, оны сағат тіліне қарсы бұраңыз және абайлап тартыңыз.
- Ауыстырып құюға арналған, пайдаланылған инені түйреп алудан қорғайтын контейнерге салыңыз.

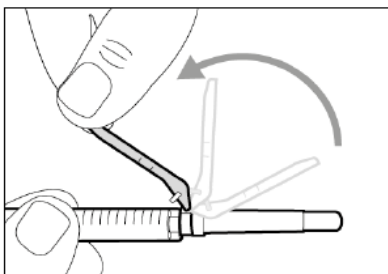
10 қадам. Инъекцияға арналған инені** шприцке жалғау



- Инъекцияға арналған инені шприцке қарай басыңыз және сағат тілі бойымен, ол шприцке толық жалғанғанға дейін бұрап бекітіңіз.

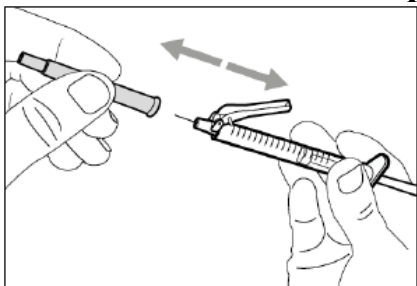
** Осында және ары қарай суреттерде инъекцияға арналған, сақтандырғышы бар ине келтірілген. Алайда, инъекцияға арналған, сақтандырғышсыз инені қолдануға да болады. Сақтандырғышсыз ине пайдаланылған жағдайда да, ондай инемен жұмыс жасаудың ерекшеліктеріне қатысты өндіруші әзірлеген, сәйкесінше қолдану жөніндегі нұсқаулықтарды қараңыз.

11 қадам. Инъекцияға арналған иненің сақтандырғышын жылжыту



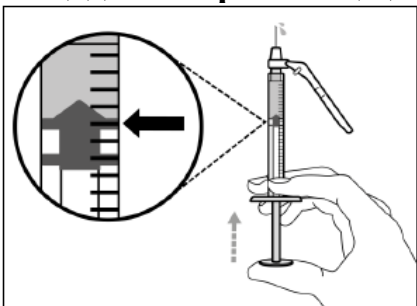
- Инъекцияға арналған иненің сақтандырғышын **шприцтің цилиндріне қарай** жылжытыңыз

12 қадам. Инъекцияға арналған иненің қалпақшасын ашу



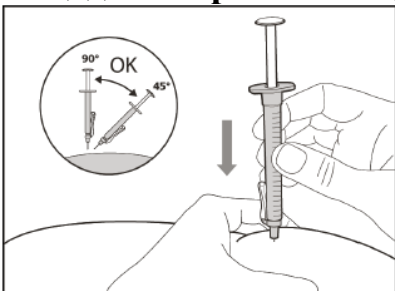
- Инъекцияға арналған иненің қалпақшасын шприцтен сыртқа қарай абайлап тартыңыз.
- Қалпақшаны түйреп алудан қорғайтын контейнерге салыңыз.
- Иненің ұшына **қолыңызды тигізбеңіз** және иненің ұшы қандай-да бір беткеймен жанасуына жол бермеңіз.
- Инъекция инъекцияға арналған иненің қалпақшасын алып тастағаннан кейін 5 минуттан кешікпей аяқталуы тиіс.

13 қадам. Поршеннің қалпын тағайындалған дозаға дейін келтіру



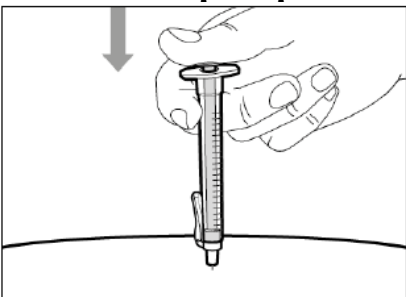
- Шприцтегі тағайындалған дозасына сәйкес келетін бөлікпен теңесуі үшін, поршенін жайлап баса беріңіз.
- Поршенінің үстіңгі жиегі шприцтегі тағайындалған дозасына сәйкес келетін бөлікпен теңесіп тұрғандығына көз жеткізіңіз.

14 қадам. Теріастылық инъекция



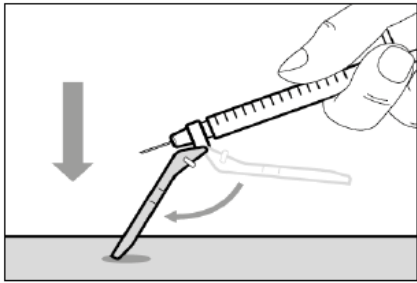
- Инъекция орнын қысып ұстап тұрыңыз және поршенін баспай, жылдам қатты қозғап, инені тері қыртысына 45-90° бұрыштап толығымен енгізіңіз.
- Шприцтің қалпында ұстап тұрып, инъекция орнын босатыңыз.

15 қадам. Препаратты енгізу

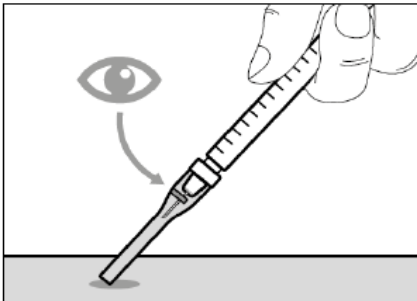


- Поршенін жаймен баса отырып, дәрілік препаратты түгедей баяу енгізіңіз
- Шприцке жалғанған инені инъекция орнынан енгізілген кезіндегідей бұрыштап ұстап шығарып алыңыз.

16 қадам. Инъекцияға арналған инені сақтандырғышпен жауып қою

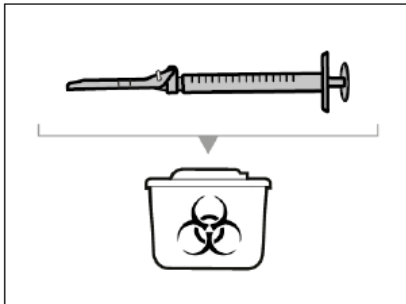


- Сақтандырғышын алға қарай, шприц цилиндрінен 90° бағытқа жылжытыңыз.
- Шприцті бір қолыңызбен ұстап тұрып, сырт еткен дыбысты естігенше **сақтандырғышын** қатты беткейге жылдам қатты қозғап **тақап тұрыңыз**.



- Егер Сіз сырт еткен дыбысты естімесеніз, сақтандырғышы инені түгелімен жауып тұрғандығын тексеріңіз.
- Саусақтарыңызды үнемі сақтандырғышының сыртында және инъекцияға арналған иненің өзінен аулақ ұстаңыз.
- Инъекцияға арналған инені **ажыратпаңыз**

17 қадам. Шприц пен инені утилизациялау

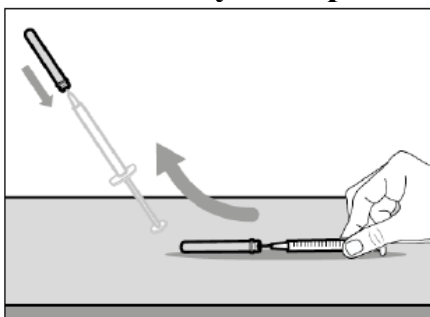


- Пайдаланылған барлық инелер мен шприцтерді пайдаланғаннан кейін бірден, түйреп алудан қорғайтын контейнерге салыңыз. Толығырақ ақпаратты – «Утилизациялау жөніндегі нұсқаулар» қосалқы бөлімінен қараңыз.
- Инъекцияға арналған пайдаланылған **инені** пайдаланылған шприцтен шығарып алуға **әрекеттенбеңіз**.
- Инъекцияға арналған иненің қалпақшасын қайтадан **кигізбеңіз**.
- **Маңызды:** тесілулерден қорғалған контейнерді әрдайым балалардың қолы жетпейтін жерде сақтаңыз.

Құтыларды біріктіру

Егер тағайындалған дозасын алу үшін 1 құтыдан артық пайдалану қажет болса, төменде атап келтірілген, препаратты бірінші құтыдан шығарып алғаннан кейінгі қадамдарды қараңыз.

А қадамы. Ауыстырып құюға арналған иненің қалпақшасын жабу



- Ауыстырып құюға арналған, шприцке жалғанған инені құтыдан шығарып алыңыз.
- Ауыстырып құюға арналған инені қалпақшасына қарай **бір қолыңызбен жылжытыңыз** және, қалпақша ауыстырып құюға арналған инені жауып қалатындай қылып **ырғап көтеріңіз**.

- Содан кейін байқаусызда ине шаншып алмау үшін, қалпақшасын **бір қолыңызбен** толық бекіту үшін шприцке қарай басыңыз.

Б қадамы. Ауыстырып құюға арналған инені алып тастау



- Ауыстырып құюға арналған инені шприцтен шығарып алу үшін, оны сағат тіліне қарсы бұраңыз және абайлап тартыңыз.
 - Ауыстырып құюға арналған пайдаланылған инені түйреп алудан қорғайтын контейнерге салыңыз.

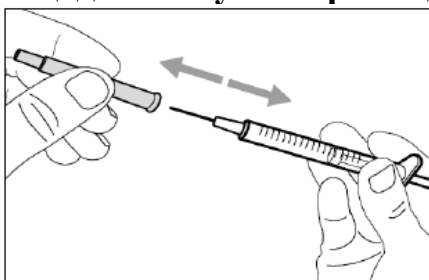
В қадамы. Ауыстырып құюға арналған жаңа инені шприцке жалғау



Ескертпе: Әрбір жаңа құтыдан ерітіндіні шығарып алған сайын, ауыстырып құюға арналған жаңа инені пайдалану қажет.

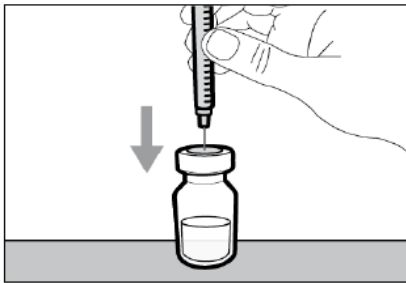
- Ауыстырып құюға арналған **жаңа** инені шприцке қарай басыңыз және сағат тілі бойымен, шприцке толық жалғанғанша бұраңыз.
- Поршенін баяу тартыңыз және шприцке ауа сорыңыз.

Г қадамы. Ауыстырып құюға арналған иненің қалпақшасын ашу

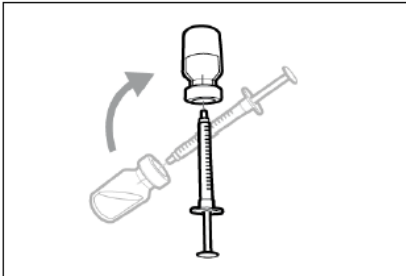


- Шприцті цилиндрінген ұстаңыз, бұл кезде ауыстырып құюға арналған ине жоғары қарап тұруы тиіс.
- Ауыстырып құюға арналған иненің қалпақшасын абайлап тартыңыз. Сыртқа қарай тартып қозғай отырып ашылуы тиіс. **Қалпақшасын лақтырып тастамаңыз, оны тегіс жерге қойыңыз.** Препаратты құтыдан шығарып алғаннан кейін, ауыстырып құюға арналған инеге қалпақшасын кигізу қажет.
- Қалпақшасын ашқаннан кейін иненің ұшына **қол тигізбеңіз.**

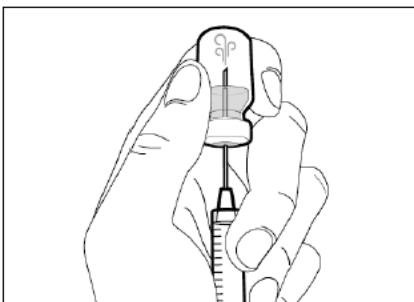
Д қадамы. Құтыға ауа кіргізу



- Құтыны тегіс жұмыс беткейіне қойыңыз және ауыстырып құюға арналған инені тура құты тығынының ортасына енгізіңіз.

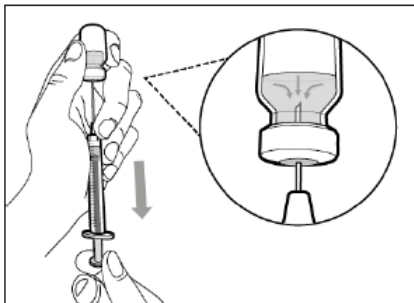


- Құтыны енгізулі тұрған инесімен бірге төңкеріңіз.



- Инені жоғары қаратыңыз және шприцтегі ауаны **ерітіндінің үстіне** шығару үшін поршенін басыңыз.
- Саусағыңызбен шприц поршенін басып ұстап тұрыңыз.
- **Ауаны тікелей ерітіндіге жіберменіз**, өйткені ол ауа көпіршіктерінің түзілуіне алып келуі мүмкін.

Е қадамы. Препаратты шприцке ауыстырып құйып алу



- Иненің ұшын ерітіндіде тұратындай қылып батырыңыз.
- Шприцті тағайындалған дозадан көп көлемімен толтырып алу үшін, поршенін жайлап тартыңыз.
- Шприцтің поршенін суырып алмау үшін сақ болыңыз.

Ескертпе: Келесі қадамға өтпес бұрын, тағайындалған дозасын алу үшін шприцке препараттың жеткілікті мөлшері алынғанына көз жеткізіңіз. Егер ерітіндіні құтыдан түгелдей шығарып алуға мүмкіндік болмаса, қалған мөлшерін алу үшін құтыны тігінен төңкеріңіз.



Ауыстырып құюға арналған инені инъекция жүргізу үшін пайдалануға **болмайды**, өйткені ол зиян келтіруі, атап айтқанда, қан кету мен ауырсынудың туындауына алып келуі мүмкін!

Әрбір қосымша құтымен жұмыс жасағанда, шприцке препараттың тағайындалған дозасының көлемінен көп көлемі алынғанға дейін А-Е қадамдарын қайталаңыз. Содан кейін, ауыстырып құюға арналған

инені құтыдан суырып алмаңыз және 6 қадамға қайта оралыңыз. Қалған қадамдарды аяқтаңыз.

Утилизациялау жөніндегі нұсқаулар

Пайдаланылған барлық шприцтер, құтылар, инелер, құтылар мен инъекцияға арналған инелердің қалпақшалары пайдаланылғаннан кейін бірден, түйреп алудан қорғайтын контейнерге салынуы тиіс. Инелер мен шприцтерді қайтадан пайдалануға болмайды.

Ашылған инелер мен шприцтерді тұрмыстық қалдықтармен бірге утилизациялауға болмайды.

Егер түйреп алудан қорғайтын контейнер болмаса, қатты тұрмыстық қалдықтарды салуға арналған:

- берік пластиктен жасалған;
- үшкір заттарды оқшаулау үшін, түйреп алудан қорғайтын қақпақпен тығыз жабылатын;
- пайдаланған кезде тігінен және орнықты тұратын;
- тұмшаланған;
- ішінде қауіпті қалдықтардың бар екендігін ескерту үшін тиісінше белгілермен таңбаланған контейнерді пайдалануға болады.

Түйреп алудан қорғайтын контейнер әбден толған кезде, ондай контейнерді дұрыс утилизациялау үшін жергілікті ережелерді басшылыққа алу қажет.

Жергілікті ережелер бойынша жол берілетін жағдайларда болмаса, үшкір заттарға арналған пайдаланылған контейнерді тұрмыстық қалдықтарға тастауға болмайды. Үшкір заттарға арналған пайдаланылған контейнерді қайта өңдеуге болмайды.

Жағымсыз әсерлері

Қауіпсіздік бейінінің қысқаша сипаттамасы

Анағұрлым ауыр жағымсыз реакциялар тромбоздық микроангиопатия (ТМА) және тромбоз құбылыстары, соның ішінде кавернозды синустың тромбозы және тері некрозымен бір мезгілде жүретін беткі веналардың тромбофлебиті болды.

Анағұрлым жиі кездескен жағымсыз реакциялар енгізген орындағы реакциялар, артралгия және бас ауыруы болды.

Кейбір пациенттерде жағымсыз реакциялардың, атап айтқанда ТМА, беткейлік веналардың тромбофлебитімен жүретін тері некрозының, сондай-ақ, бас ауыруының салдарынан, Гемлибра препаратымен емдеу тоқтатылған.

Жағымсыз реакциялар нормативтік-құқықтық қызметке арналған MedDRA медициналық сөздігінің ағзалар жүйелерінің кластарына сәйкес топтастырылған. Жағымсыз реакциялардың жиілігін сипаттау үшін келесі жіктеу пайдаланылады: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ - $< 1/10$ дейін), жиі емес ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$ дейін).

Өте жиі:

- бас ауыруы
- артралгия
- енгізген орындағы реакциялар

Жиі:

- диарея
- миалгия
- дене температурасының жоғарылауы

Жиі емес:

- тромбоздық микроангиопатия
- кавернозды синустың тромбозы
- беткейлік веналардың тромбофлебиті
- тері некрозы

Кейбір жағымсыз реакцияларының сипаттамасы

Тромбоздық микроангиопатия

Гемлибра препаратымен емдеу кезінде ТМА дамыған жағдайлар байқалған. Пациенттердің әрқайсысы ТМА құбылыстары дамуының алдында (ADAMTS13 (металлопротеиназа, Виллебрандтың ыдыратушы факторы) белсенділігінің ауыр тапшылығы жоқ кездегі тромбоцитопения, микроангиопатиялық гемолиздік анемия және бүйректің жедел зақымдануы түрінде көрініс беретін) Гемлибра препаратымен жүргізілетін профилактикамен бір мезгілде ≥ 24 сағат ішінде протромбин кешенінің белсендірілген концентратының (бПКК) >100 Бірл/кг/24 сағ орташа жинақталған дозасын қабылдаған. Бір пациентте ТМА симптомдары басылғаннан кейін Гемлибра препаратымен емдеу қайта жаңғыртылып, кейіннен қайталанулары болмаған.

Тромбоз құбылыстары

Гемлибра препаратымен ем қабылдаған пациенттерде ауыр тромбоз құбылыстары байқалған. Пациенттердің барлығы тромбоз құбылыстары дамуының алдында Гемлибра препаратымен профилактикамен бір мезгілде ≥ 24 сағат ішінде бПКК >100 Бірл/кг/24 сағ орташа жинақталған дозасын қабылдаған. Бір пациентте тромбоз құбылыстары басылғаннан кейін Гемлибра препаратымен емдеу қайта басталып, кейіннен қайталанулар болмаған.

Енгізген орындағы реакциялар

Енгізген орындағы реакциялар өте жиі байқалды, олар ауыр емес және, әдетте, ауырлығы жеңіл және орташа дәрежеде болды. Көпшілігі емдеусіз басылды. Анағұрлым жиі хабарланған симптомдар енгізген жердің қызаруы, енгізген жердің ауыруы және енгізген жердің қышынуы болды.

Балалар жасындағы пациенттер

Гемлибра препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі 1 айдан 18 жасқа дейінгі пациенттерде зерттелді. Препараттың қауіпсіздік бейіні ересектерде байқалған осындайға сәйкес келді.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- эмицизумабқа немесе қосымша заттарының кез келгеніне анамнездегі аса жоғары сезімталдық
- жүктілік және бала емізу кезеңі (қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігі зерттелмеген)

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Гемлибра препаратының дәрілермен өзара әрекеттесулері талапқа сай немесе жақсы бақыланатын зерттеулер жүргізілген жоқ.

Клиникада қолдану тәжірибесі Гемлибра препараты мен бПҚК арасында өзара дәрілік әрекеттестік барын көрсетіп отыр.

Белсендірілген рекомбинантты VII фактор (rFVIIa) мен FVIII Гемлибра препаратымен бір мезгілде қолданғанда, гиперкоагуляция ықтималдығы бар. Гемлибра препараты қанның ұюға қабілеттілігін арттырады, соған байланысты, гемостазға қол жеткізу үшін бПҚК Гемлибра препаратымен профилактика жүргізілмейтін кезде пайдаланылатын осындайынан төмен дозасы қажет болуы мүмкін.

Қантамырлық асқынулар дамыған жағдайда, клиникалық көрсетілімдері бойынша, rFVIIa немесе FVIII енгізуді тоқтату немесе Гемлибра препаратының профилактикалық мақсатта қолданылуын уақытша тоқтату тұру қажеттілігін қарастыру керек. Емдеуді ары қарай жалғастыру мәселесі әрбір жеке жағдайда клиникалық көріністі ескере отырып қарастырылуы тиіс.

- Дозасын өзгерту туралы шешім қабылдаған жағдайда, препараттың жартылай ыдырау кезеңін ескеру қажет; атап айтқанда, эмицизумабпен емдеуді тоқтату дереу әсер етпеуі мүмкін.
- Хромогендік талдауды пайдалана отырып FVIII белсенділігіне мониторинг қанның ұю факторларын енгізгенде жүргізу көмектесуі мүмкін, сонымен қатар, тромбофилия белгілерінің анықталуын қадағалау керек.

Гемлибра препаратын профилактикалық мақсаттарда қабылдап жүрген пациенттерде антифибринолитикалық препараттарды бПҚК немесе rFVIIa бірге қолдану тәжірибесі шектеулі. Алайда, Гемлибра препаратын қабылдап жүрген пациенттерге жүйелі антифибринолитиктерді бПҚК немесе rFVIIa біріктіріп бір мезгілде тағайындағанда, жағымсыз тромбоз құбылыстарының дамуы мүмкіндігін ескеру керек.

Айрықша нұсқаулар

Пациенттің медициналық құжаттамасында Гемлибра препаратының саудалық атауы мен серия нөмірі көрсетілуі керек.

Пациенттерге/пациенттерге күтім жасайтын адамдарға, Гемлибра препаратын медицина мекемесінен тыс жерде енгізген кезде, оның серия нөмірін жазып алуға кеңес беру керек.

Гемлибра препараты мен белсендірілген протромбин кешені концентратын (бПҚК) қолданумен байланысты тромбоздық микроангиопатия

Гемлибра препаратымен профилактиканы қабылдаған пациенттерде, ≥ 24 сағат ішінде бПКК >100 Бірл/кг/24 сағ орташа жинақталған дозасын енгізгенде ТМА құбылыстары туралы хабарланған. ТМА емдеу плазмаферез бен гемодиализ жүргізілетін немесе онсыз демеуші емді қамтыған. Жақсаруды білдіретін белгілер, бПКК қолдануды тоқтатқаннан кейін бір апта ішінде байқалған. Бұндай жылдам клиникалық жақсару әдеттен тыс гемолиздік-уремиялық синдром мен тромбоздық тромбоцитопениялық пурпура сияқты классикалық ТМА әдеттегі клиникалық ағымына тән емес.

Гемлибра препаратымен профилактиканы және бПКК бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерде ТМА дамуын қадағалау керек. ТМА сәйкес келетін клиникалық симптомдар және/немесе зертханалық көрсеткіштер туындаған жағдайда, емдеуші дәрігер бПКК дереу тоқтатуы және Гемлибра препаратымен емдеуді тоқтата тұруы, және клиникалық көрсеткіштерге сәйкес ем жүргізуі тиіс. ТМА толық басылғаннан кейін емдеуші дәрігер мен пациент/ пациентке күтім жасайтын адам, Гемлибра препаратымен профилактиканы жекелей негізде қайта бастаудың пайдасы мен қаупінің арақатынасына баға беруі тиіс.

Егер, профилактика үшін Гемлибра препаратын қабылдап жүрген пациентке, шунттайтын әсері бар препарат ұсынылса, төменнен шунттайтын әсері бар препараттарды дозалау жөніндегі нұсқауларды қараңыз (*«Профилактика үшін Гемлибра препаратын қабылдап жүрген пациенттерде шунттайтын әсері бар препараттарды қолдану жөніндегі нұсқаулар»* қосалқы бөлімі).

Препаратты ТМА даму қаупі жоғары (мысалы, анамнезінде ТМА бар немесе ТМА дамуына тұқым қуалайтын бейімділігі бар) пациенттерге тағайындағанда немесе ТМА дамуы қаупіне түрткі болуға қабілеттілігі белгілі препараттармен (мысалы, циклоспорин, хинин, такролимус) бір мезгілде тағайындағанда сақтық таныту керек.

Гемлибра препараты мен белсендірілген протромбин кешені концентратын (бПКК) қолданумен байланысты тромбоэмболия

Гемлибра препаратымен профилактика қабылдаған пациенттерде ≥ 24 сағат ішінде бПКК >100 Бірл/кг/24 сағ орташа жинақталған дозасын енгізгенде ауыр тромбоз құбылыстары дамыған жағдайлар туралы хабарланды. Жағдайлардың бірде біреуінде антикоагулянттық ем жүргізу қажет болмаған. Пациенттер жағдайының жақсаруының немесе құбылыстардың басылғанының белгілері бПКК тоқтатқаннан және Гемлибра препаратымен емдеуді тоқтатқаннан кейін 1 ай ішінде байқалған.

Гемлибра препаратымен профилактиканы және бПКК бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерде тромбоэмболияның дамуын қадағалау керек. Тромбоз құбылыстарына сәйкес келетін клиникалық симптомдар туындаған, көріністеу зерттеулерінің деректері және/немесе зертханалық көрсеткіштер алынған жағдайда, емдеуші дәрігер бПКК дереу тоқтатуы және Гемлибра препаратымен емдеуді тоқтата тұруы, және клиникалық көрсеткіштеріне сәйкес ем жүргізуі тиіс. Тромбоз құбылысы толық

басылғаннан кейін, емдеуші дәрігер мен пациент/пациентке күтім жасайтын адам Гемлибра препаратымен профилактиканы қайта бастаудың пайдасы мен қаупінің арақатынасына жекелей негізде баға беруі тиіс.

Егер Гемлибра препаратымен профилактика жүргізіліп жатқан пациентке шунттайтын әсері бар препаратты қолдану ұсынылса, шунттайтын әсері бар препараттарды дозалау жөніндегі төменде келтірілген нұсқауларды қараңыз.

Профилактика үшін Гемлибра препаратын қабылдап жүрген пациенттерде шунттайтын әсері бар препараттарды қолдану жөніндегі нұсқаулар

Шунттайтын әсері бар препараттармен емдеуді Гемлибра препаратымен емдеуді бастағанға дейін бір күн бұрын тоқтату керек.

Егер Гемлибра препаратымен профилактика кезінде шунттайтын әсері бар препараттарды қолдану қажет болса, емдеуші дәрігерлер олардың нақты дозалары мен енгізу кестесін барлық пациенттермен және/немесе пациенттерге күтім жасайтын адамдармен талқылауы тиіс.

Гемлибра препараты қанның ұюға қабілеттілігін арттырады. Сәйкесінше, шунттайтын әсері бар препараттың қажетті дозасы Гемлибра препаратымен профилактика жүргізілмейтін кезде пайдаланылған осындайынан төмен болуы мүмкін. Шунттайтын әсері бар препараттармен емдеудің ұзақтығы және олардың дозасы қан кетудің орналасқан жері мен көлеміне, сондай-ақ, пациенттің клиникалық жағдайына тәуелді болады.

Емдеудің басқа нұсқалары/баламалы дәрілер қолжетімсіз жағдайларда болмаса, БПКК қолданылуына жол бермеу керек. Егер профилактика үшін Гемлибра препаратын қабылдап жүрген пациентке БПКК қолдану көрсетілсе, БПКК бастапқы дозасы 50 Бірл/кг аспауы тиіс. Егер қан кетуді БПКК 50 Бірл/кг дейінгі бастапқы дозасының көмегімен тоқтату мүмкін болмаса, БПКК қосымша дозаларын медицина қызметкерінің басшылық етуімен немесе қадағалауымен енгізу керек, ал БПКК жалпы дозасы емдеудің алғашқы 24 сағаты ішінде 100 Бірл/кг аспауы тиіс.

Алғашқы 24 сағат ішінде 100 Бірл/кг ең жоғарғы дозасын енгізгеннен кейін БПКК емін жалғастыру мәселесін қарастырған кезде дәрігерлер ТМА мен тромбоздың даму қаупі мен қан кету қаупін мұқият салыстыруы тиіс.

Гемлибра препаратымен профилактика жүргізілген пациенттерде тек қана адамның белсендірілген рекомбинантты VII факторын (rFVIIa) пайдаланғанда, ТМА немесе тромбоз құбылыстары жағдайлары байқалған жоқ.

Шунттайтын әсері бар препараттарды дозалау жөнінде берілген нұсқауларды Гемлибра препаратымен профилактика тоқтатылғаннан кейін 6 ай бойы сақтау керек.

Қан ұюының зертханалық көрсеткіштеріне әсері

Гемлибра препараты теназалық кешендегі белсендірілген VIII фактордың (FVIIIa) кофакторлық белсенділігін алмастырады. Ұюдың ішкі жолына негізделген (мысалы, БІТУ өлшеуге) қан ұюын зертханалық талдаулар аясында, тромбиннің әсерінен FVIII белсенуі (FVIIIb түзілуі) үшін қажетті

уақытты қамтитын жалпы ұю уақыты анықталады. Гемлибра препаратын қолданғанда тромбиннің әсерінен белсендіру қажет болмайды, сондықтан ондай талдаулардың нәтижесінде ұю уақыты шамадан тыс қысқа болады. Ұю уақытының шамадан тыс қысқалығының (ішкі жол бойынша) салдарынан БІТУ-ге негізделген және қанның ұю факторларының біреуін анықтауға арналған, FVIII белсенділігінің бір сатылы талдауы сияқты барлық талдаулардың нәтижелері бұрмаланады (төмендегі кестені қараңыз). Алайда, хромогендік немесе иммундық әдістерді падаланғанда, Гемлибра препаратын қолдану аясында қанның ұю факторларының біреуін талдаулардың нәтижелері бұрмаланбайды, сондықтан емдеу барысында FVIII белсенділігін хромогендік талдаулардың төменде сипатталған ерекшеліктерін ескере отырып, оларды ұю параметрлерін бақылау үшін қолдануға болады.

FVIII белсенділігін хромогендік талдауға арналған жинақтарға адамның немесе бұқаның коагуляциялық ақуыздары кірістірілуі мүмкін. Адамның ұю факторлары пайдаланылатын жинақтар Гемлибра препаратына сезімтал, алайда оларды қолданғанда Гемлибра препаратының клиникалық гемостатикалық қабілеті жоғарылауы мүмкін. Керісінше, бұқаның ұю факторлары пайдаланылатын жинақтар Гемлибра препаратына сезімтал емес (оның белсенділігін өлшемейді), және оларды эндогендік немесе енгізілген FVIII белсенділігін бақылау үшін, немесе FVIII тежегіштерінің деңгейін өлшеу үшін пайдалануға болады.

Гемлибра препараты FVIII тежегіштері бар кезде белсенділігін сақтайды және, сол себепті, FVIII функционалдық тежелуін анықтауға арналған Бетесда клоттингілік тестілерін пайдаланғанда, жалған теріс нәтижелер байқалады. Олардың орнына Гемлибра препаратына сезімтал емес бұқаның FVIII негізіндегі хромогендік талдау пайдаланылатын Бетесда тестісін пайдалануға болады.

Аталған фармакодинамикалық маркерлер эмицизумабтың *in vivo* шынайы гемостатиктік әсерін көрсетпейді (БІТУ шамадан тыс қысқа, FVIII белсенділігінің көрсеткіші жоғары болуы мүмкін), алайда олар эмицизумабтың прокоагулянттық әсері барын көрсетеді.

Тұтас алғанда, ішкі ұю жолына негізделген клоттингілік зертханалық талдаулардың нәтижелерін, Гемлибра препаратының белсенділігін мониторингілеу, құрамында ұю факторлары бар орынбасушы ем препараттарының, немесе антикоагулянттық препараттардың дозасын анықтау, немесе FVIII тежегіштерінің титрлерін өлшеу мақсатында пайдаланбау керек. Сақтық таныту керек, өйткені, ішкі ұю жолына негізделген клоттингілік зертханалық талдаулар нәтижелерінің дұрыс интерпретацияланбауы препараттардың дұрыс дозаланбауына әкеп соқтыруы мүмкін және ауыр немесе өмірге қауіп төндіретін қан кетулерге алып келуі ықтимал.

Нәтижелеріне Гемлибра препаратын қолдану әсер ететін зертханалық талдаулар да төмендегі кестеде келтірілген. Гемлибра препаратының жартылай шығарылу кезеңінің ұзақтығына байланысты, қан ұюы

талдауларының нәтижелеріне әсері соңғы дозасын енгізгеннен кейін 6 ай бойы сақталуы мүмкін.

Кесте. Нәтижелеріне Гемлибра препаратын қолдану әсер ететін немесе әсер етпейтін қан ұюы талдаулары

Гемлибра препаратын қолданған кезде бұрмаланатын нәтижелер	Гемлибра препаратын қолданған кезде бұрмаланбайтын нәтижелер
<ul style="list-style-type: none"> – БІТВ. – FVIII теждегіштерінің титрлерін анықтауға арналған Бетесда тестілері (клоттингілік). – Қанның ұю факторларының біреуінің бір сатылы, БІТУ-ге негізделген талдаулары (мысалы, FVIII белсенділігі). – БІТУ-ге негізделген белсендірілген С протеинінің (APC-R) әсеріне төзімділікті талдау. – Белсенді ұю уақыты (БҰУ). 	<ul style="list-style-type: none"> – FVIII теждегіштерінің титрлерін анықтауға арналған Бетесда тестілері (бұқаның ұю факторларын пайдаланып жүргізілетін хромогендік талдау). – Тромбин уақыты. – Қан ұюы факторларының біреуінің бір сатылы, протромбин уақытын (ПУ) өлшеуге негізделген талдаулары. – Қанның ұю факторларының FVIII басқа біреуінің хромогендік талдаулары*. – Иммундық талдаулар (мысалы, ELISA, турбидиметриялық әдіс). – Ұю факторларының генетикалық талдаулары (мысалы, Лейденнің V факторын, протромбин 20210 талдау).

* FVIII белсенділігін хромогендік талдауларға қатысты маңызды ережелерді «Дәрілермен өзара әрекеттесуі» бөлімінен қараңыз.

Балалар жасындағы пациенттер

Препараттың 1 жасқа дейінгі пациенттерде қолданылғаны туралы деректер жоқ. Жаңа туған нәрестелер мен сәбилерде гемостаз жүйесі қарқынды және даму сатысында болады, соның салдарынан, пациенттердің аталған санатында тромбоз (мысалы, орталық вена катетерінің тромбозы) дамуының ықтимал қаупін қоса, пайдасы-қаупін бағалау кезінде, про- және антикоагулянттық ақуыздардың салыстырмалы концентрацияларын ескеру керек.

Жүктілік және лактация кезеңі

Контрацепция

Ұрпақ өрбіту функциясы сақталған әйелдер Гемлибра препаратымен емделу кезінде және емдеу аяқталғаннан кейін 6 ай бойы контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалануы тиіс.

Жүктілік

Жүкті әйелдерде клиникалық зерттеулер жүргізілген жоқ. Жануарлардың тұқым өрбіту функциясына әсері зерттелмеген. Гемлибра препаратының жүкті әйелдерде қолданылғанда шаранаға зақымдайтын әсер беретін-бермейтіндігі немесе ұрпақ өрбіту қабілетіне ықпал ететін-етпейтіндігі белгісіз. Гемлибра препаратын жүктілік кезінде қолдануға болмайды.

Лактация кезеңі

Эмицизумабтың емшек сүтіне өтетін-өтпейтіндігі белгісіз. Эмицизумабтың сүт түзілуіне әсерін немесе оның емшек сүтінде болатындығын зерттеулер жүргізілген жоқ. Адамның IgG емшек сүтіне өтеді. Гемлибра препаратын бала емізу кезінде қолдануға болмайды.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Препарат автомобиль басқару және механизмдермен жұмыс жасау қабілетіне әсер етпейді.

Артық дозалануы

Симптомдары. Гемлибра препаратының артық дозалануы жөніндегі деректер шектеулі. Байқаусызда артық дозалануы гиперкоагуляцияға алып келуі мүмкін.

Емі. Байқаусызда артық дозалануы орын алған пациенттер, дереу өзінің емдеуші дәрігерімен хабарласуы керек. Ондай пациенттерді мұқият қадағалау қажет.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Сыйымдылығы 3.0 мл, резеңке тығындармен тығындалып, фторлы полимермен қапталған және «flip-off» пластик қақпағы бар алюминий қалпақшамен қаусырылған I типті түссіз мөлдір боросиликат шыныдан жасалған құтыларға 1 мл-ден (30 мг/мл дозадағы), 0.4 мл-ден (60 мг/0.4 мл дозадағы), 0.7 мл-ден (105 мг/0.7 мл дозадағы) және 1 мл-ден (150 мг/мл дозадағы) құйылған.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау шарттары

Түпнұсқалық қаптамасында, 2 °C-ден 8 °C температурада сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды! Сілкуге болмайды!

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2.5 жыл

Қаптамасында көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Чугай Фарма Мануфактуринг Ко., Лтд., Уцуномия, Жапония

Қаптаушы

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Кайзераугст, Швейцария

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Базель, Швейцария

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Рош Қазақстан» ЖШС

050020, Қазақстан Республикасы,

Алматы қ., Луганский к-сі, 137 үй

Тел.: +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com