

УТВЕРЖДЕНА
Приказами Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и
безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от 21 октября 2019 г.
№ N024310, N024315, N024316,
N024317

▼ Данное лекарственное средство является предметом дополнительного мониторинга, что позволит быстро установить новую информацию о безопасности препарата. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

ГЕМЛИБРА

Торговое название
ГЕМЛИБРА

Международное непатентованное название
Эмицизумаб

Лекарственная форма
Раствор для инъекций 30 мг/1 мл, 60 мг/0.4 мл, 105 мг/0.7 мл, 150 мг/1 мл

Состав
Один флакон содержит
активное вещество: эмицизумаб 30.0 мг, 60.0 мг, 105.0 мг или 150.0 мг,
вспомогательные вещества: L-гистидин, L-аспарагиновая кислота, L-аргинин, полоксамер 188, вода для инъекций

Описание
Опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета

Фармакотерапевтическая группа
Кровь и органы кроветворения. Антигеморрагические препараты. Витамин К и другие гемостатики. Гемостатики системные другие. Эмицизумаб.
Код АТХ В02ВХ06

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

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

Средние минимальные концентрации (\pm стандартное отклонение, CO) эмицизумаба в плазме повышались в течение первых 4-х недель и 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.

Прогнозируемые средние остаточная концентрация (C_{trough}), C_{max} и соотношение $C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$ (\pm CO) в равновесном состоянии при введении рекомендованной поддерживающей дозы 1.5 мг/кг один раз в неделю, 3 мг/кг один раз в 2 недели или 6 мг/кг один раз в 4 недели приведены в Таблице 1.

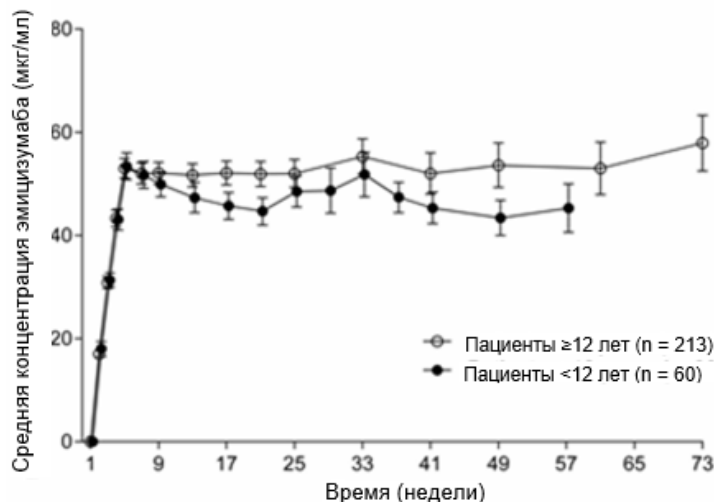
Таблица 1. Средние концентрации эмицизумаба в равновесном состоянии (\pm CO)

Параметры	Поддерживающая доза		
	1.5 мг/кг один раз в неделю	3 мг/кг один раз в 2 недели	6 мг/кг один раз в 4 недели
$C_{\text{max, ss}}$ (мкг/мл)	54.9 ± 15.9	58.1 ± 16.5	66.8 ± 17.7
$C_{\text{avg, ss}}$ (мкг/мл)	53.5 ± 15.7	53.5 ± 15.7	53.5 ± 15.7
$C_{\text{trough, ss}}$ (мкг/мл)	51.1 ± 15.3	46.7 ± 16.9	38.3 ± 14.3
$C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$	1.08 ± 0.03	1.26 ± 0.12	1.85 ± 0.46

$C_{\text{avg, ss}}$ = средняя концентрация в равновесном состоянии; $C_{\text{max, ss}}$ = максимальная плазменная концентрация в равновесном состоянии; $C_{\text{trough, ss}}$ = остаточная концентрация в равновесном состоянии.

Сходные ФК профили наблюдались при введении препарата один раз в неделю (3 мг/кг/неделя в течение 4 недель с последующим введением дозы 1.5 мг/кг/неделя) у взрослых/подростков (≥ 12 лет) и детей (< 12 лет) (см. Рисунок 1).

Рисунок 1. Динамика средней концентрации эмицизумаба (ДИ $\pm 95\%$) у пациентов ≥ 12 лет и детей < 12 лет



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).

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 0.272 л/сутки, кажущийся период полувыведения – 26.8 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. Средняя концентрация в равновесном состоянии ($C_{avg, ss}$) сравнима при введении доз 1.5 мг/кг один раз в неделю, 3 мг/кг один раз в 2 недели или 6 мг/кг один раз в 4 недели.

Особые группы пациентов

Пациенты детского возраста

Влияние возраста на фармакокинетику эмицизумаба оценивали в популяционном фармакокинетическом анализе у младенцев (в возрасте от ≥ 1 месяца до < 2 лет), детей (< 12 лет) и подростков (12-17 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. Клиренс препарата увеличивался с возрастом, однако клинически значимых различий в фармакокинетике эмицизумаба у пациентов < 65 лет и пациентов ≥ 65 лет не отмечалось.

Раса

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

Пациенты с нарушением функции почек

Нарушения функции почек легкой степени тяжести не оказывают влияния на фармакокинетику эмицизумаба. Для оценки влияния нарушений функции почек средней и тяжелой степени тяжести на фармакокинетику эмицизумаба недостаточно данных.

Препарат Гемлибра представляет собой моноклональное антитело и выводится из организма путем катаболизма, а не почками. Таким образом, считается, что изменение дозы у пациентов с нарушением функции почек не потребуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени легкой степени тяжести не оказывает влияния на фармакокинетику эмицизумаба. 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. Таким образом, считается, что изменение дозы у пациентов с нарушением функции печени не потребуется.

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 X-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. У некоторых пациентов были выявлены антитела к эмицизумабу, в том числе оказывавшие нейтрализующее действие.

В случае появления признаков отсутствия эффективности следует рассмотреть вопрос об изменении терапии.

Реакции в месте введения

При подкожном введении препарата были отмечены обратимое кровотечение, периваскулярная клеточная инфильтрация, дистрофия/некроз и отек подкожной жировой клетчатки.

Показания к применению

В качестве рутинной профилактики для предотвращения или снижения частоты кровотечений у пациентов всех возрастных групп при:

- гемофилии А (наследственный дефицит фактора VIII) с ингибиторами фактора VIII
- тяжелой форме гемофилии А (наследственный дефицит фактора VIII, FVIII <1%) без ингибиторов фактора VIII

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.

Рекомендуемый режим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг один раз в неделю в течение первых 4-х недель (нагрузочная доза), затем 1.5 мг/кг один раз в неделю или 3 мг/кг один раз в 2 недели или 6 мг/кг один раз в 4 недели (поддерживающая доза), подкожно.

Режим введения нагрузочной дозы остается неизменным независимо от режима введения поддерживающей дозы.

Режим введения поддерживающей дозы следует выбирать исходя из выбранного врачом и пациентом/лицом, осуществляющим уход за пациентом режима дозирования с целью поддержания курса терапии.

Расчет дозы препарата Гемлибра, подлежащей введению:

- нагрузочная доза (3 мг/кг) один раз в неделю:
Вес пациента (кг) x доза (3 мг/кг) = доза, подлежащая введению (мг)
- последующие поддерживающие дозы 1.5 мг/кг один раз в неделю, 3 мг/кг один раз в 2 недели или 6 мг/кг один раз в 4 недели, начиная с 5 недели: Вес пациента (кг) x доза (1.5; 3 или 6 мг/кг) = доза, подлежащая введению (мг)

Общий объем препарата Гемлибра, подлежащий введению:

Общее количество препарата, подлежащее введению (мг) ÷ концентрация препарата (мг/мл) = общий объем препарата, подлежащий введению (мл).
При наборе общего объема дозы, подлежащей введению, не следует смешивать различные концентрации препарата (30 мг/мл и 150 мг/мл).

Не следует вводить инъекции объемом свыше 2 мл.

Примеры:

Вес тела пациента составляет 16 кг, поддерживающая доза 1.5 мг/кг один раз в неделю:

- Пример расчета нагрузочной дозы (в течение первых 4 недель): $16 \text{ кг} \times 3 \text{ мг/кг} = 48 \text{ мг}$ эмицизумаба, подлежащего введению в качестве нагрузочной дозы.
- Для расчета объема препарата, подлежащего введению, делят вычисленную дозу (48 мг) на 150 мг/мл: $48 \text{ мг эмицизумаба} \div 150 \text{ мг/мл} = 0.32 \text{ мл}$ препарата Гемлибра с концентрацией 150 мг/мл.
- Выбирают соответствующую дозировку и объем из имеющейся в наличии формы выпуска препарата.
- Поддерживающая доза (начиная с 5-й недели и далее), например, $16 \text{ кг} \times 1.5 \text{ мг/кг} = 24 \text{ мг}$ эмицизумаба, подлежащего введению в качестве поддерживающей дозы.
- Для расчета объема препарата, подлежащего введению, делят вычисленную дозу (24 мг) на 30 мг/мл: $24 \text{ мг эмицизумаба} \div 30 \text{ мг/мл} = 0.8 \text{ мл}$ препарата Гемлибра с концентрацией 30 мг/мл.
- Выбирают соответствующую дозировку и объем из имеющейся в наличии формы выпуска препарата.

Вес тела пациента составляет 40 кг, поддерживающая доза 3 мг/кг один раз в 2 недели:

- Пример расчета нагрузочной дозы (в течение первых 4 недель): $40 \text{ кг} \times 3 \text{ мг/кг} = 120 \text{ мг}$ эмицизумаба, подлежащего введению в качестве нагрузочной дозы.
- Для расчета объема препарата, подлежащего введению, делят вычисленную дозу (120 мг) на 150 мг/мл: $120 \text{ мг эмицизумаба} \div 150 \text{ мг/мл} = 0.8 \text{ мл}$ препарата Гемлибра с концентрацией 150 мг/мл.
- Выбирают соответствующую дозировку и объем из имеющейся в наличии формы выпуска препарата.
- Поддерживающая доза (начиная с 5-й недели и далее), например, $40 \text{ кг} \times 3 \text{ мг/кг} = 120 \text{ мг}$ эмицизумаба, подлежащего введению в качестве поддерживающей дозы.
- Для расчета объема препарата, подлежащего введению, делят вычисленную дозу (120 мг) на 150 мг/мл: $120 \text{ мг эмицизумаба} \div 150 \text{ мг/мл} = 0.8 \text{ мл}$ препарата Гемлибра с концентрацией 150 мг/мл.
- Выбирают соответствующую дозировку и объем из имеющейся в наличии формы выпуска препарата.

Вес тела пациента составляет 60 кг, поддерживающая доза 6 мг/кг один раз в 4 недели:

- Пример расчета нагрузочной дозы (в течение первых 4 недель): $60 \text{ кг} \times 3 \text{ мг/кг} = 180 \text{ мг}$ эмицизумаба, подлежащего введению в качестве нагрузочной дозы.
- Для расчета объема препарата, подлежащего введению, делят вычисленную дозу (180 мг) на 150 мг/мл: $180 \text{ мг эмицизумаба} \div 150 \text{ мг/мл} = 1.20 \text{ мл}$ препарата Гемлибра с концентрацией 150 мг/мл.
- Выбирают соответствующую дозировку и объем из имеющейся в наличии формы выпуска препарата.
- Поддерживающая доза (начиная с 5-й недели и далее), например, $60 \text{ кг} \times 6 \text{ мг/кг} = 360 \text{ мг}$ эмицизумаба, подлежащего введению в качестве поддерживающей дозы.
- Для расчета объема препарата, подлежащего введению, делят вычисленную дозу (360 мг) на 150 мг/мл: $360 \text{ мг эмицизумаба} \div 150 \text{ мг/мл} = 2.4 \text{ мл}$ препарата Гемлибра с концентрацией 150 мг/мл.
- Выбирают соответствующую дозировку и объем из имеющейся в наличии формы выпуска препарата.

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 еженедельную 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 двойную дозу для восполнения пропущенной дозы.

Дозирование в особых случаях

Пациенты детского возраста

Коррекция дозы у пациентов детского возраста не рекомендуется. Данные о безопасности и эффективности применения препарата у пациентов в возрасте до 1 года отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов в возрасте ≥ 65 лет не рекомендуется. Данные о безопасности и эффективности применения препарата у пациентов в возрасте старше 77 лет отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек и печени

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек или печени легкой степени тяжести не рекомендуется. Данные о применении препарата при нарушениях функции почек или печени умеренной степени тяжести ограничены. Безопасность терапии эмицизумабом у пациентов с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью не изучалась.

Периоперационный период

Безопасность и эффективность терапии эмицизумабом в периоперационный период не изучалась. Пациенты, получавшие профилактику эмицизумабом, перенесли оперативное вмешательство, не прекращая лечения. Рекомендации при необходимости назначения препаратов с шунтирующим механизмом действия (например, активированного концентрата протромбинового комплекса и рекомбинантного активированного фактора VII), а также информация о лабораторных тестах, на результаты которых прием эмицизумаба не оказывает влияния, приведены в разделе изложены в разделе «Особые указания». Рекомендации при необходимости назначения FVIII приведены в разделе «Лекарственные взаимодействия».

Стимуляция иммунологической толерантности (СИТ)

Безопасность и эффективность эмицизумаба у пациентов, получающих непрерывный курс стимуляции иммунологической толерантности, не установлены. Данные отсутствуют.

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.

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.

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

Препарат Гемлибра следует хранить в холодильнике (2-8 °С). После извлечения из холодильника невскрытые флаконы можно хранить при комнатной температуре (ниже 30 °С) 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.

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

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.

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 и иглы не прилагаются к препарату, необходимо приобрести отдельно).

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").

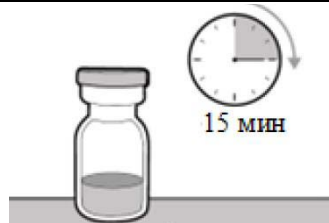
Инъекционная игла

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 (¾") (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.

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.

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 согреть 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

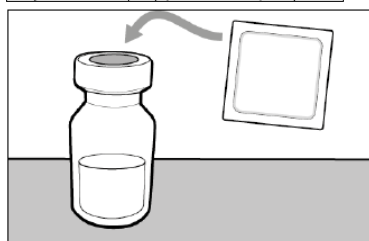
- Не растирайте место введения после завершения инъекции.
- **Если Вы увидели капли крови после завершения инъекции, следует надавить стерильным ватным или марлевым тампоном на место инъекции, как минимум, в течение 10 секунд, пока кровотечение не прекратится.**
- Если у Вас возникла гематома (небольшое 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

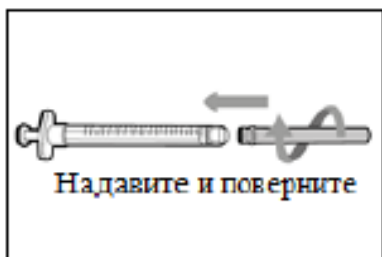


- Снимите колпачок с флакона.



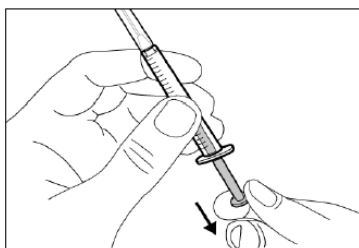
- Очистите верхнюю часть пробки флакона спиртовой салфеткой.
- Поместите колпачок от флакона в защищенный от проколов контейнер.

Шаг 2. Присоединение иглы для переноса к шприцу*



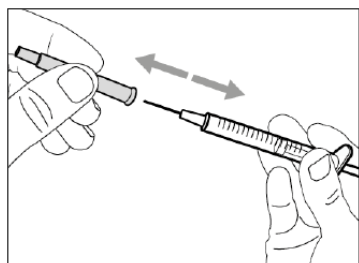
- **Надавите и поворачивайте иглу для переноса по часовой стрелке до тех пор, пока она не будет полностью присоединена к шприцу.**

* 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.



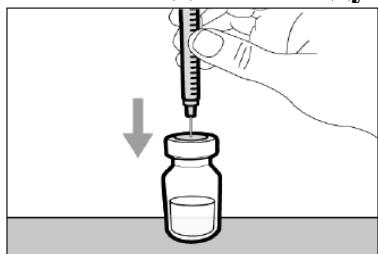
- Медленно оттяните поршень и наберите то количество воздуха, которое будет равно объему назначенной дозы.

Шаг 3. Снятие колпачка с иглы для переноса

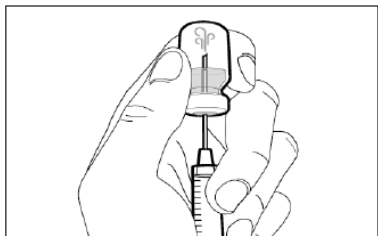
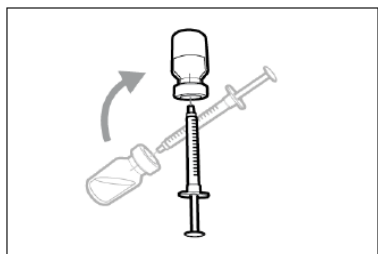


- Держите шприц за цилиндр, при этом игла для переноса должна быть направлена вверх.
- Аккуратно потяните за колпачок иглы для переноса. Движение должно быть направлено от себя. **Не выбрасывайте колпачок, положите его на плоскую поверхность.** Необходимо надеть колпачок на иглу для переноса после извлечения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

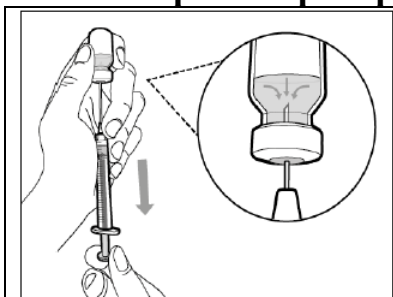


- Поставьте флакон на плоскую рабочую поверхность и введите иглу для переноса, присоединенную к шприцу, непосредственно в центр пробки флакона.



- 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.

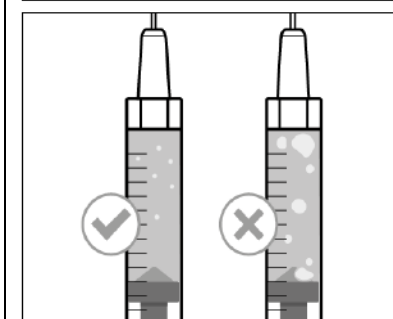
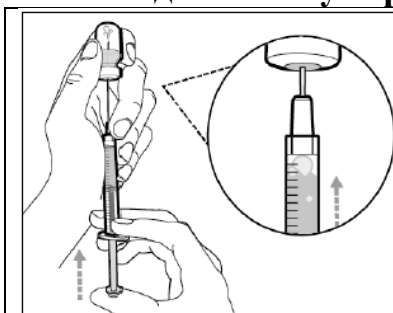
Шаг 5. Перенос препарата в шприц



- 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.

	<ul style="list-style-type: none"> • 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.
--	---

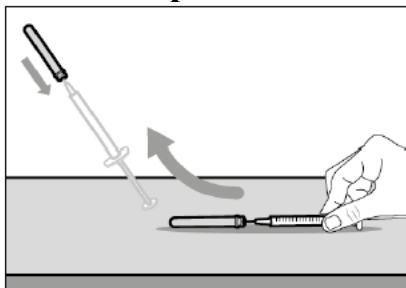
Примечание: Убедитесь, что набрано достаточное количество препарата в шприц для получения назначенной дозы, перед тем как перейти к следующему шагу. Если не удастся извлечь раствор из флакона полностью, переверните флакон вертикально, чтобы набрать оставшееся количество.



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



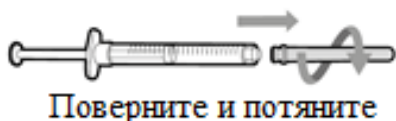
- Извлеките иглу для переноса, присоединенную к шприцу, из флакона.
- **Одной рукой задвиньте** иглу для переноса в колпачок и **поднимите** **зачерпывающим движением** таким образом, чтобы колпачок закрывал иглу для переноса.
- После этого надавите **одной рукой** на колпачок по направлению к шприцу,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

Шаг 8. Обработка места инъекции



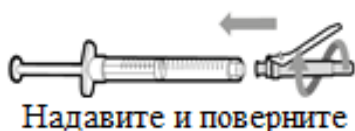
- Выберите место инъекции и **обработайте** его спиртовой салфеткой

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.

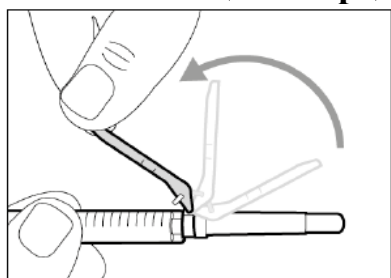
Шаг 10. Присоединение инъекционной иглы** к шприцу



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

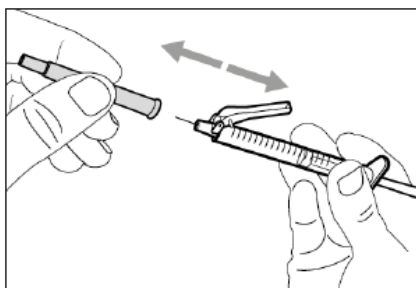
** Здесь и далее на рисунках представлена инъекционная игла с предохранителем. Однако, также допускается применение инъекционной иглы без предохранителя. В случае использования иглы без предохранителя также см. соответствующую инструкцию по применению, разработанную производителем, в отношении особенностей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

Шаг 11. Смещение предохранителя с инъекционной иглы



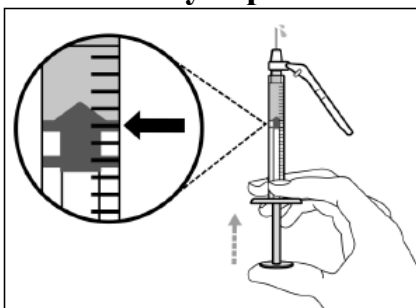
- Сдвиньте предохранитель с инъекционной иглы **по направлению к цилиндру шприца**

Шаг 12. Снятие колпачка с инъекционной иглы



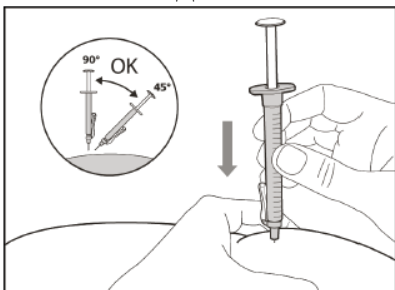
- Осторожно потяните колпачок инъекционной иглы по направлению от шприца.
- Поместите колпачок в защищенный от проколов контейнер.
- **Не прикасайтесь** к концу иглы и не допускайте соприкосновения какой-либо поверхности с концом иглы.
- Инъекция должна быть завершена не позднее чем через 5 минут после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

Шаг 13. Регулировка положения поршня до назначенной дозы



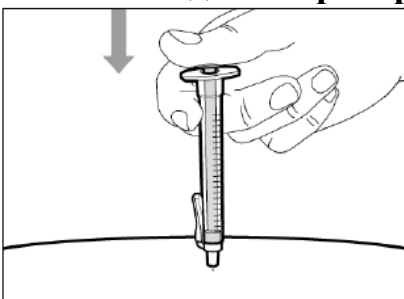
- Медленно надавливайте на поршень для достижения деления на шприце, соответствующего назначенной дозе.
- Убедитесь, что верхняя кромка поршня находится вровень с делением на шприце, соответствующим назначенной дозе.

Шаг 14. Подкожная инъекция



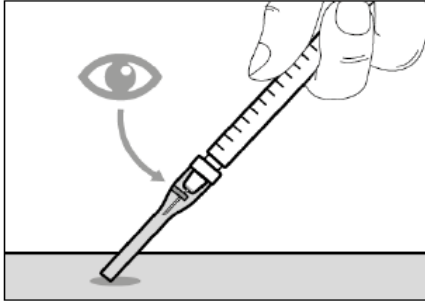
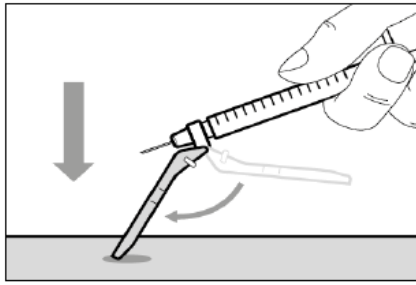
- Сожмите место инъекции и, не нажимая на поршень, быстрым твердым движением полностью введите иглу в кожную складку под углом 45-90°.
- Удерживая положение шприца, отпустите место инъекции.

Шаг 15. Введение препарата



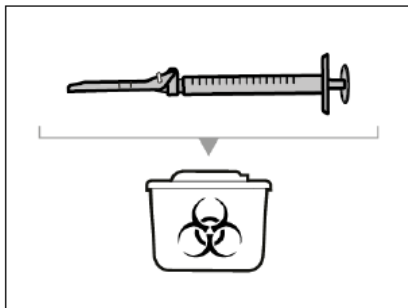
- Плавно нажимая на поршень, медленно введите весь лекарственный препарат
- Извлеките иглу, присоединенную к шприцу, из места инъекции под тем же углом, под которым производилось введение.

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

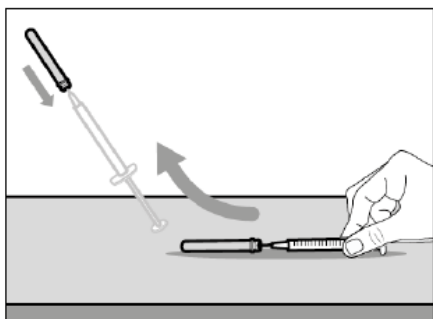


- Поместите все использованные иглы и шприцы в защищенный от проколов контейнер сразу после использования. Более подробная информация – см. подраздел «Рекомендации по утилизации».
- **Не пытайтесь** извлечь использованную инъекционную иглу из использованного шприца.
- **Не надевайте** повторно колпачок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



Поверните и потяните

- 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

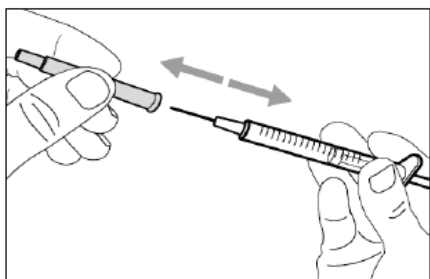


Надавите и поверните

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

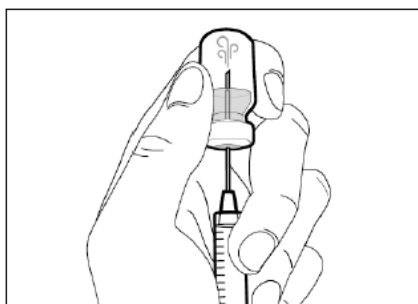
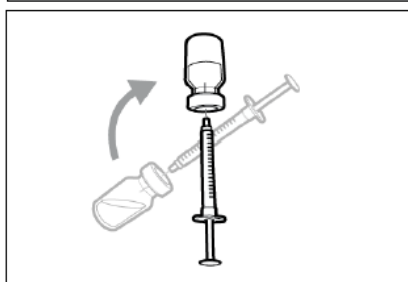


- Держите шприц за цилиндр, при этом игла для переноса должна быть направлена вверх.
- Аккуратно потяните за колпачок иглы для переноса. Движение должно быть направлено от себя. **Не выбрасывайте колпачок**; положите его на плоскую поверхность. Необходимо надеть

колпачок на иглу для переноса после извлечения препарата из флакона.

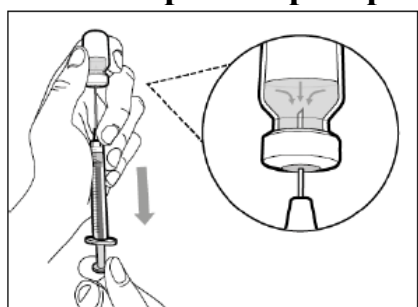
- **Не прикасайтесь к концу иглы.**

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 удастся 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 А-Е 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.

Побочные действия

Краткая характеристика профиля безопасности

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

Наиболее частыми нежелательными реакциями были реакции в месте введения, артралгия и головная боль.

У некоторых пациентов лечение препаратом Гемлибра было прекращено вследствие нежелательных реакций, а именно ТМА, некроза кожи с 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 ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

Очень часто:

- головная боль
- артралгия
- реакции в месте введения

Часто:

- диарея
- миалгия
- повышение температуры тела

Нечасто:

- тромботическая микроангиопатия
- тромбоз кавернозного синуса
- тромбофлебит поверхностных вен
- некроз кожи

Описание некоторых нежелательных реакций

Тромботическая микроангиопатия

Во время лечения препаратом Гемлибра наблюдались случаи развития ТМА. Каждый из 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. У одного пациента после разрешения симптомов ТМА лечение препаратом Гемлибра было возобновлено без последующих рецидивов.

Тромботические явления

У пациентов, получавших терапию препаратом Гемлибра, наблюдались серьезные тромботические явления. Все пациенты перед развитием тромботических явлений получали среднюю кумулятивную дозу аКПК >100 Ед/кг/24 ч в течение ≥ 24 ч одновременно с профилактикой препаратом Гемлибра. У одного пациента после разрешения тромботических явлений лечение препаратом Гемлибра было возобновлено без последующих рецидивов.

Реакции в месте введения

Очень часто наблюдались реакции в месте введения, которые были несерьезными и, как правило, легкой и средней степени тяжести. Большинство разрешились без лечения. Наиболее часто сообщаемыми

симптомами были покраснение в месте введения, боль в месте введения и зуд в месте введения.

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность препарата Гемлибра были изучены у пациентов в возрасте от 1 месяца до 18 лет. Профиль безопасности препарата соответствовал таковому, наблюдавшемуся у взрослых.

Противопоказания

- гиперчувствительность к эмицизумабу или к любому вспомогательному веществу в анамнезе
- беременность и период грудного вскармливания (эффективность и безопасность применения не изучались)

Лекарственные взаимодействия

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.

При одновременном применении рекомбинантного активированного фактора VII (rFVIIa) или FVIII с препаратом Гемлибра существует вероятность гиперкоагуляции. Препарат Гемлибра повышает способность крови к свертыванию, в связи с чем для достижения гемостаза может потребоваться доза аКПК ниже таковой, используемой при отсутствии профилактики препаратом Гемлибра.

В случае развития сосудистых осложнений следует рассмотреть необходимость прекращения введения rFVIIa или FVIII и прерывания профилактического применения препарата Гемлибра по клиническим показаниям. Вопрос дальнейшего продолжения терапии должен рассматриваться в каждом индивидуальном случае с учетом клинической картины.

- При принятии решения об изменении дозы необходимо учитывать период полураспада препарата; в частности, прерывание терапии эмицизумабом может не иметь немедленного эффекта.
- Мониторинг с использованием хромогенного анализа активности FVIII может помочь при введении факторов свертывания крови, также следует вести наблюдение на предмет выявления признаков тромбофилии.

Опыт совместного применения антифибринолитических препаратов с аКПК или rFVIIa у пациентов, получающих препарат Гемлибра в профилактических целях, ограничен. Однако следует учитывать возможность развития нежелательных тромботических явлений при одновременном назначении системных антифибринолитиков в комбинации с аКПК или rFVIIa пациентам, получающим препарат Гемлибра.

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)

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*»).

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с высоким риском развития ТМА (например, с ТМА в анамнезе или с наследственной предрасположенностью к развитию ТМА) или при одновременном назначении с препаратами с известной способностью обуславливать риск развития ТМА (например, циклоспорин, хинин, такролимус).

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

Сообщалось о случаях развития серьезных тромботических явлений у пациентов, получавших профилактику препаратом Гемлибра, при введении средней кумулятивной дозы аКПК >100 Ед/кг/24 ч в течение ≥ 24 ч. Ни в одном из случаев не потребовалось проведения антикоагулянтной терапии. Признаки улучшения состояния пациентов или разрешения явлений

наблюдались после отмены аКПК и прерывания лечения препаратом Гемлибра в течение 1 месяца.

За пациентами, одновременно получающими профилактику препаратом Гемлибра и аКПК, следует наблюдать на предмет развития тромбоза. 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 тромбоза и риск кровотечения.

Случаев ТМА или тромботических явлений при использовании только активированного рекомбинантного человеческого фактора VII (rFVIIa) у пациентов, получавших профилактику препаратом Гемлибра, не

наблюдалось.

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 заменяет кофакторную активность 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 (см. таблицу ниже). 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.

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.

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. Следует соблюдать осторожность, так как неправильная интерпретация результатов клоттинговых лабораторных анализов, основанных на внутреннем пути свертывания, может повлечь некорректное дозирование препаратов и потенциально привести к серьезным или опасным для жизни кровотечениям.

Лабораторные анализы, на результаты которых применение препарата Гемлибра влияния не оказывает, также приведены в таблице ниже. В связи с длительным периодом полувыведения препарата Гемлибра влияние на результаты анализов свертываемости крови может сохраняться в течение 6 месяцев после введения последней дозы.

Таблица. 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
<ul style="list-style-type: none"> – 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 (ABC). 	<ul style="list-style-type: none"> – 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*. – Иммунологические 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 «Лекарственные взаимодействия».

Пациенты детского возраста

Данные о применении препарата у пациентов в возрасте до 1 года отсутствуют. Система гемостаза у новорожденных и младенцев динамична и находится на стадии развития, вследствие чего у данной категории пациентов при оценке польза-риск, включая потенциальный риск развития тромбоза (например, тромбоза центрального венозного катетера), следует принимать во внимание относительные концентрации про- и антикоагулянтных белков.

Беременность и период лактации

Контрацепция

Женщины с сохранной репродуктивной функцией должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения препаратом Гемлибра и в течение 6 месяцев после окончания терапии.

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 лактации

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.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Препарат не оказывает влияние на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами.

Передозировка

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

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

Форма выпуска и упаковка

По 1 мл (с дозировкой 30 мг/мл), по 0.4 мл (с дозировкой 60 мг/0.4 мл), по 0.7 мл (с дозировкой 105 мг/0.7 мл) и по 1 мл (с дозировкой 150 мг/мл) помещают во флаконы бесцветного прозрачного боросиликатного стекла типа I вместимостью 3.0 мл, укупоренными резиновыми пробками с покрытием из фтористого полимера и закатанный алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой «flip-off».

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В оригинальной упаковке, при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать! Не встряхивать!

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2.5 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

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

Упаковщик

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

Держатель регистрационного удостоверения

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

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Рош Казахстан»

050020, Республика Казахстан,

г. Алматы, ул. Луганского, д. 137

Тел.: +7 (727) 321 24 24

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