

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**від 30.08.2018 № 1572**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/16914/01/02**  
**UA/16914/01/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**від 18.03.2020 № 673**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ГЕМЛІБРА®**  
**(HEMLIBRA®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* emicizumab;

1 флакон містить 30 мг/1 мл або 60 мг/0,4 мл, або 105 мг/0,7 мл, або 150 мг/1 мл еміцизумабу;

*допоміжні речовини:* L-гістидин, L-кислота аспарагінова, L-аргінін, полоксамер 188, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* стерильна прозора рідина від безбарвного до злегка жовтуватого кольору без консервантів.

**Фармакотерапевтична група.**

Гемостатичні засоби для системного застосування. Код АТХ В02В Х06.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії

Препарат Гемлібра® зв'язує активовані фактор ІХ і фактор Х, відновлюючи недостатню функцію активованого фактора VIII, який є необхідним для ефективного гемостазу.

*Фармакокінетика.*

Еміцизумаб продемонстрував пропорційну до дози фармакокінетику у діапазоні доз від 0,3 мг/кг (0,1 частина затвердженої рекомендованої стартової дози) до 6 мг/кг після підшкірного введення. Після багаторазових підшкірних ін'єкцій еміцизумабу у навантажувальній дозі 3 мг/кг один раз на тиждень впродовж перших 4 тижнів середня ( $\pm$  СВ) мінімальна плазмова концентрація еміцизумабу становила  $52,6 \pm 13,6$  мкг/мл і була досягнута на тижні 5. Інформацію про постійну середню ( $\pm$  СВ) концентрацію еміцизумабу в плазмі крові в рівноважному стані у разі застосування рекомендованих підтримуючих доз наведено в таблиці 1.

Середні ( $\pm$  СВ) концентрації у рівноважному стані після введення навантажувальної дози еміцизумабу, в залежності від режиму підтримуючого лікування

Параметри	Підтримуюча доза		
	1,5 мг/кг маси тіла один раз на тиждень	3 мг/кг маси тіла один раз на 2 тижні	6 мг/кг маси тіла один раз на 4 тижні
$C_{\max, ss}$ (МКГ/МЛ)	55,1 $\pm$ 15,9	58,3 $\pm$ 16,4	67 $\pm$ 17,7
$AUC_{ss, \tau}$ (МКГ/МЛ*день)	376 $\pm$ 109	752 $\pm$ 218	1503 $\pm$ 437
$C_{\min, ss}$ (МКГ/МЛ)	51,2 $\pm$ 15,2	46,9 $\pm$ 14,8	38,5 $\pm$ 14,2
$C_{\max}/C_{\min}$ співвідношення (МКГ/МЛ)	1,08 $\pm$ 0,03	1,26 $\pm$ 0,12	1,85 $\pm$ 0,47

$AUC_{ss, \tau}$  – площа під кривою «концентрація в плазмі крові – час» у рівноважному стані протягом інтервалу дозування ( $\tau = 1, 2$  або 4 тижні);  $C_{\max, ss}$  – максимальна концентрація препарату в плазмі крові у рівноважному стані;  $C_{\min, ss}$  – мінімальна концентрація препарату в плазмі крові у рівноважному стані.

#### Абсорбція

Після підшкірного введення середні ( $\pm$  СВ) значення напівперіоду абсорбції становили 1,6  $\pm$  1 день. Абсолютна біодоступність після підшкірного введення в дозі 1 мг/кг коливалася від 80,4 % до 93,1 %. Аналогічні фармакокінетичні профілі спостерігалися після підшкірного введення у ділянку живота, плеча та стегна (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Розподіл

Середній видимий об'єм розподілу (% коефіцієнт варіації [%CV]) становив 10,4 л (26 %).

#### Виведення

Середній видимий кліренс (%CV) становив 0,27 л/добу (28,4 %), а середній видимий період напіввиведення ( $\pm$  СВ) – 26,9  $\pm$  9,1 дня.

#### Особливі популяції

На фармакокінетику еміцизумабу не впливає вік (від 1 до 77 років), раса (європеїдна – 62,7 %, монголоїдна – 22,9 % і негроїдна – 8 %), статус інгібіторів (інгібітори присутні у 50 %), легке порушення функції печінки (визначене як рівень загального білірубину від 1–1,5 рази вище верхньої межі норми (ВМН), будь-який рівень аспартатамінотрансферази (АСТ), помірне порушення функції печінки (визначене як рівень загального білірубину від 1,5–3 разів вище ВМН і будь-який рівень АСТ), а також легке порушення функції нирок (визначене як кліренс креатиніну 60–89 мл/хв) та помірне порушення функції нирок (визначене як кліренс креатиніну 30–59 мл/хв).

У дітей віком до 6 місяців прогнозовані концентрації еміцизумабу були на 19–33 % нижчими, ніж у пацієнтів старшого віку, особливо при застосуванні підтримуючої дози 3 мг/кг маси тіла один раз на 2 тижні або 6 мг/кг маси тіла один раз на 4 тижні.

#### Діти

Були встановлені ефективність і безпека застосування препарату Гемлібра® дітям. Застосування препарату Гемлібра® дітям з гемофілією А підтримується результатами двох рандомізованих досліджень (HAVEN 1 і HAVEN3) та двох непорівняльних досліджень (HAVEN 2 і HAVEN 4). В усі клінічні дослідження були включені діти однієї вікової групи – 47 підлітків віком від 12 до 18 років. Лише в дослідження HAVEN 2 були включені діти кількох вікових груп – 55 дітей віком від 2 до 12 років та 5 дітей віком від 1 місяця до 2 років. Не спостерігалось різниці в ефективності препарату у дітей різних вікових груп.

Мінімальні концентрації еміцизумабу в плазмі крові в рівноважному стані були

порівнянними у дорослих та дітей віком від 6 місяців при прийомі еквівалентних відповідно до маси тіла доз. У дітей віком до 6 місяців очікуються нижчі концентрації еміцизумабу.

*Маса тіла.* Видимий кліренс та об'єм розподілу еміцизумабу зростає зі збільшенням маси тіла (від 9 до 156 кг). Дозування у міліграмах на кілограм (мг/кг) забезпечує подібні експозиції еміцизумабу у всьому діапазоні значень маси тіла.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Рутинна профілактика з метою запобігання або зменшення частоти епізодів кровотеч у дорослих та дітей, починаючи з народження, хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням або без утворення інгібіторів до фактора VIII.

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до еміцизумабу або будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

##### Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами

Не проводилося жодного дослідження взаємодії препарату Гемлібра® з іншими лікарськими засобами.

##### Гіперкоагуляція при одночасному застосуванні з КАПК

Клінічний досвід дає підстави вважати, що існує взаємодія між препаратом Гемлібра® і концентратом активованого протромбінового комплексу (КАПК) (див. розділ «Особливості застосування»).

##### Вплив препарату на результати лабораторних тестів

Препарат Гемлібра® відновлює активність кофактора тенازی активованого фактора VIII (аФVIII). Лабораторні дослідження внутрішнього шляху активації коагуляційного каскаду (наприклад активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ)) визначають загальний час згортання, включаючи час, необхідний для активації тромбіном ФVIII у аФVIII, та дають надмірне скорочення часу згортання при застосуванні препарату Гемлібра® без необхідності активації тромбіном. Надмірно скорочений час внутрішнього шляху згортання надалі буде впливати на результати усіх однофакторних аналізів, заснованих на визначенні АЧТЧ, зокрема одноетапного аналізу активності ФVIII; однак однофакторні аналізи з використанням хромогенного або імунологічного методу не змінюються під впливом препарату Гемлібра® і можуть застосовуватися для моніторингу показників згортання крові під час лікування з важливими примітками стосовно хромогенного аналізу активності ФVIII, як описано нижче.

Тести для хромогенного аналізу активності ФVIII можуть виготовлятися як з людських, так і з бичачих коагуляційних білків. Тести, що містять людські фактори коагуляції, чутливі до препарату Гемлібра®, але можуть переоцінювати клінічний гемостатичний потенціал препарату Гемлібра®. Натомість, тести на основі бичачих факторів коагуляції нечутливі до препарату Гемлібра® (активність не вимірюється) і можуть застосовуватися для моніторингу активності ендогенного або введенного інфузійно ФVIII, а також для визначення інгібіторів проти ФVIII.

Препарат Гемлібра® не втрачає активності в присутності інгібіторів ФVIII, що зумовлюватиме хибнонегативний результат аналізу Бетезда на функціональне інгібування ФVIII клотинговим методом. На противагу, може використовуватися хромогенний аналіз Бетезда із використанням бичачого ФVIII, який є нечутливим до препарату Гемлібра®.

Завдяки тривалому періоду напіврозпаду препарату Гемлібра®, вплив на показники коагулограми може тривати до 6 місяців після введення останньої дози (див. розділ

«Фармакологічні властивості»).

### **Особливості застосування.**

#### **ЗАСТЕРЕЖЕННЯ: ТРОМБОТИЧНА МІКРОАНГІОПАТІЯ І ТРОМБОЕМБОЛІЯ**

Про випадки тромботичної мікроангіопатії і тромбоемболії у пацієнтів, які отримували профілактичні дози препарату Гемлібра<sup>®</sup>, повідомлялося в клінічних дослідженнях, коли концентрат активованого протромбінового комплексу (КАПК) застосовувався протягом 24 годин і більше у середній кумулятивній дозі > 100 Од/кг/24 год. Необхідний контроль щодо появи тромботичної мікроангіопатії і тромбоемболічних подій при застосуванні КАПК. Слід припинити введення КАПК і відкласти введення наступної дози препарату Гемлібра<sup>®</sup> у разі появи симптомів.

#### *Тромботична мікроангіопатія, асоційована з препаратом Гемлібра<sup>®</sup> і КАПК*

Про випадки тромботичної мікроангіопатії (ТМА) у пацієнтів, які отримували профілактичні дози препарату Гемлібра<sup>®</sup>, повідомлялося, коли концентрат активованого протромбінового комплексу (КАПК) застосовувався протягом 24 годин і більше у середній кумулятивній дозі > 100 Од/кг/24 год. У клінічних дослідженнях про розвиток тромботичної мікроангіопатії повідомлялось у 0,8 % пацієнтів (у 3 зі 391) і у 8,1 % пацієнтів (у 3 з 37), які отримали щонайменше одну дозу КАПК. У дослідженні ADAMTS13 у пацієнтів спостерігалися тромбоцитопенія, мікроангіопатична гемолітична анемія і гостре ураження нирок без виражених ознак недостатності.

Ознаки покращення стану спостерігалися впродовж одного тижня після припинення застосування КАПК. Один пацієнт продовжував застосування препарату Гемлібра<sup>®</sup> після того як ТМА минула.

У пацієнтів, які отримують профілактичне лікування препаратом Гемлібра<sup>®</sup>, необхідно зважити усі переваги і ризики, якщо необхідно застосувати КАПК. Під час застосування КАПК слід проводити моніторинг розвитку ТМА. Слід негайно припинити лікування КАПК і перервати профілактику препаратом Гемлібра у разі появи клінічних та/або лабораторних ознак, що свідчать про появу ТМА, і провести лікування відповідно до клінічних показань. Слід зважити можливі переваги і ризики продовження профілактики препаратом Гемлібра<sup>®</sup> після того як ТМА минула, у кожному конкретному випадку.

#### *Тромбоемболія, асоційована із препаратом Гемлібра<sup>®</sup> і КАПК*

Про випадки тромбозів у пацієнтів, які отримували профілактичні дози препарату Гемлібра<sup>®</sup>, повідомлялося, коли концентрат активованого протромбінового комплексу (КАПК) застосовувався протягом 24 годин і більше у середній кумулятивній дозі > 100 Од/кг/24 год. У клінічних дослідженнях про випадки тромбозів повідомлялось у 0,5 % пацієнтів (у 2 із 391) і у 5,4 % пацієнтів (у 2 із 37), які отримали щонайменше одну дозу КАПК.

Жодний випадок тромбозу не вимагав проведення антикоагулянтної терапії. Ознаки покращення стану чи одужання спостерігалися впродовж одного тижня після припинення застосування КАПК. Один пацієнт продовжував застосування препарату Гемлібра<sup>®</sup> після зникнення ознак тромбозу.

Для пацієнтів, які отримують профілактичне лікування препаратом Гемлібра<sup>®</sup>, необхідно зважити усі переваги і ризики, якщо потрібно застосувати КАПК. Під час застосування КАПК слід проводити моніторинг розвитку тромбоемболії. Слід негайно припинити лікування КАПК і перервати профілактику препаратом Гемлібра<sup>®</sup> у разі появи клінічних симптомів, даних візуалізаційних методів або лабораторних ознак, що свідчать про появу тромбоемболії, і провести лікування відповідно до клінічних показань. Слід зважити можливі переваги і ризики продовження профілактики препаратом Гемлібра<sup>®</sup> після

завершення тромботичної події у кожному конкретному випадку.

#### *Вплив на показники коагулограми*

Препарат Гемлібра® впливає на результати лабораторних тестів внутрішнього шляху активації коагуляційного каскаду, включаючи активований час згортання (АЧЗ), активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) і усі тести, засновані на визначенні АЧТЧ, у т.ч. одноетапне визначення активності фактора VIII (ФVIII) (таблиця 2). У зв'язку з цим не слід використовувати лабораторні тести внутрішнього шляху активації коагуляційного каскаду за допомогою клотингового методу щодо пацієнтів, які отримують лікування препаратом Гемлібра®, для моніторингу її активності, визначення дози для замісної терапії або з метою антикоагуляції чи визначення титрів інгібіторів ФVIII (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Лабораторні тести, на які впливає і не впливає препарат Гемлібра®, наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

#### **Результати коагуляційних тестів, на які впливає і не впливає препарат Гемлібра®**

Результати, на які впливає препарат Гемлібра®	Результати, на які не впливає препарат Гемлібра®
Активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) Аналіз Бетезда (клотинговим методом) для визначення титрів інгібіторів ФVIII Одноетапний, однофакторний аналіз, заснований на АЧТЧ Заснована на АЧТЧ резистентність до активованого протеїну С (АПС-Р) Активований час згортання (АЧЗ)	Аналіз Бетезда (з бичачим хромогенним субстратом) на визначення титрів інгібіторів ФVIII Тромбіновий час (ТЧ) Одноетапний, заснований на протромбіновому часі (ПЧ), однофакторний аналіз Однофакторний хромогенний аналіз інших показників, окрім ФVIII* Імунологічні аналізи (наприклад ELISA (ІФА), турбідиметричні методи) Генетичні тести на визначення факторів коагуляції (наприклад Фактор V Лейдена, протромбін 20210)

\*Для важливих положень стосовно визначення активності ФVIII хромогенним методом див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

##### Вагітність

Відсутні доступні дані щодо ризику тяжких вроджених вад або невиношування, асоційованих із застосуванням препарату Гемлібра® вагітним жінкам. Дослідження репродуктивної функції на тваринах із застосуванням еміцизумабу не проводилися. На даний час невідомо, чи може препарат Гемлібра® завдавати шкоди плоду або впливати на репродуктивну здатність під час застосування вагітним жінкам. Препарат Гемлібра® можна застосовувати під час вагітності тільки тоді, коли потенційна користь для матері переважає можливий ризик для плода.

Під час усіх вагітностей існує фоновий ризик вроджених вад, втрати плода або інших несприятливих наслідків. Оцінний фоновий ризик великих вроджених вад або невиношування у цільових популяціях невідомий. У загальній популяції США оцінний ризик тяжких вроджених вад або невиношування під час клінічно підтверджених вагітностей становить 2–4 % і 15–20 % відповідно.

##### Годування груддю

Не існує інформації стосовно екскреції еміцизумабу у грудне молоко людини, можливого впливу на дитину, яка знаходиться на грудному вигодовуванні, або секрецію молока. Відомо, що людський IgG наявний у людському грудному молоці. Користь грудного вигодовування для розвитку і здоров'я повинна зіставлятися з клінічною потребою матері у

застосуванні препарату Гемлібра<sup>®</sup>, можливістю будь-яких побічних ефектів у дитини, яка знаходиться на грудному вигодовуванні, та загальним станом матері.

#### Контрацепція

Жінкам репродуктивного віку необхідно використовувати методи контрацепції під час лікування препаратом Гемлібра<sup>®</sup>.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Немає даних про те, що лікування препаратом Гемлібра<sup>®</sup> призводить до збільшення побічних реакцій, які можуть спричинити порушення здатності керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

#### **Спосіб застосування та дози.**

*Тільки для підшкірного введення.*

Рекомендована навантажувальна доза становить 3 мг/кг маси тіла, що вводиться підшкірно один раз на тиждень протягом перших 4 тижнів, в подальшому – із застосуванням у підтримуючій дозі:

- 1,5 мг/кг маси тіла один раз на тиждень або
- 3 мг/кг маси тіла один раз на два тижні, або
- 6 мг/кг маси тіла один раз на чотири тижні.

Вибір підтримуючої дози має базуватися на тому, чому віддає перевагу медичний спеціаліст, із урахуванням режимів, які можуть сприяти покращенню дотримання пацієнтом режиму лікування.

Профілактичне застосування препаратів шунтуючої дії слід припинити за день до початку застосування препарату Гемлібра<sup>®</sup> з профілактичною метою.

Профілактичне застосування препаратів фактора VIII (ФVIII) може продовжуватися протягом першого тижня застосування препарату Гемлібра<sup>®</sup> з профілактичною метою.

#### *Пропущена доза*

Якщо введення дози препарату Гемлібра<sup>®</sup> пропущено, її необхідно ввести якнайшвидше, а потім продовжити звичайний графік застосування препарату. Не вводьте дві дози у той самий день, щоб компенсувати пропущену дозу.

#### Спеціальні рекомендації щодо дозування

##### *Пацієнти літнього віку*

Клінічні дослідження препарату Гемлібра<sup>®</sup> включали недостатню кількість пацієнтів віком від 65 років, щоб визначити, чи вони відповідають на лікування інакше, ніж молодші пацієнти. Інші повідомлення про клінічний досвід не виявили відмінності у відповіді на лікування у пацієнтів літнього віку та молодших пацієнтів.

#### Підготовка і введення

Препарат Гемлібра<sup>®</sup> призначений для застосування лише під наглядом лікаря. Після відповідних тренувань з техніки виконання підшкірних ін'єкцій пацієнт може виконати ін'єкцію самостійно або ж її може виконати особа, яка доглядає за хворим, якщо лікар визначить, що це можливо. Самостійне введення не рекомендоване дітям, які не досягли 7-річного віку.

Перед застосуванням слід візуально перевірити препарат Гемлібра<sup>®</sup> на наявність твердих часток чи зміну кольору. Гемлібра<sup>®</sup> для підшкірного введення – це розчин від безбарвного до злегка жовтуватого кольору. Не слід використовувати препарат, якщо є видимі тверді частки або зміна кольору.

Для забору препарату Гемлібра<sup>®</sup> із флакона та введення його підшкірно потрібні шприц, голка для перенесення (або адаптер для флакона) і голка для ін'єкцій.

Не слід поєднувати препарат Гемлібра<sup>®</sup> в різних концентраціях в одній ін'єкції.

З метою забезпечення правильного та безпечного введення препарату Гемлібра® встановлені критерії рекомендованих шприців, голок та адаптера для флакона. Ці критерії ґрунтуються на особливостях використання препарату (зокрема, точність дозування, підшкірна ін'єкція), характеристик лікарського засобу Гемлібра® (в'язкість) та сумісності між препаратом Гемлібра® та зазначеними виробами медичного призначення.

Дози препарату Гемлібра® до 1 мл слід вводити за допомогою шприца на 1 мл. Можна використовувати шприц на 1 мл, який відповідає таким критеріям: прозорий шприц з поліпропілену чи полікарбонату з наконечником Luer-Lock (якщо відсутній, можна використовувати шприц з наконечником Luer Slip), градуванням (поділками) по 0,01 мл, стерильний, призначений лише для ін'єкцій, одноразового використання, не містить латексу, апірогенний. При використанні разом з адаптером для флакона слід використовувати шприц об'ємом 1 мл з поршнем із малою «мертвою зоною», що відповідає зазначеним вище критеріям.

Ін'єкції препарату Гемлібра® об'ємом від 1 мл до 2 мл слід виконувати за допомогою шприців на 2 мл або на 3 мл, які відповідають наступним критеріям: прозорий шприц з поліпропілену чи полікарбонату з наконечником Luer-Lock (якщо відсутній, можна використовувати шприц з наконечником Luer Slip), градуванням (поділками) по 0,01 мл, стерильний, призначений лише для ін'єкцій, одноразового використання, не містить латексу, апірогенний. При використанні разом з адаптером для флакона слід використовувати шприц об'ємом 3 мл з поршнем із малою «мертвою зоною», що відповідає зазначеним вище критеріям.

Можна використовувати голку для перенесення, яка відповідає таким критеріям: голка з нержавіючої сталі зі з'єднанням типу Luer-Lock (якщо відсутня, можна використовувати голку зі з'єднанням типу Luer Slip), стерильна, розміром 18G, довжиною від 1 до 1½ дюйма, з кінчиком з одностороннім скосом або напівпритупленим кінчиком, одноразового використання, не містить латексу, апірогенна.

Можна використовувати адаптер для флакона, який відповідає таким критеріям: полікарбонатний зі з'єднанням типу Luer-Lock, стерильний, відповідає зовнішньому діаметру шийки флакона 15 мм, одноразового використання, не містить латексу, апірогенний.

Можна використовувати голку для ін'єкцій, яка відповідає таким критеріям: голка з нержавіючої сталі зі з'єднанням типу Luer-Lock (якщо відсутня, можна використовувати голку зі з'єднанням типу Luer Slip), стерильна, розміром 26G, (діапазон прийнятних значень: 25–27G), довжиною переважно 3/8 дюйма або з максимальною довжиною ½ дюйма, одноразового використання, не містить латексу, апірогенна, має запобіжник, доступна для продажу.

Кожну нову ін'єкцію препарату слід виконувати в різні анатомічні ділянки (зовнішня поверхня плеча, стегна або будь-який квадрант живота), що відрізняються від використаних для попередньої ін'єкції. Ін'єкцію ніколи не слід виконувати у родимки, рубці або вразливі, з гематомами, з ознаками почервоніння, грубі або пошкоджені ділянки шкіри. Ін'єкцію препарату Гемлібра® у зовнішню поверхню плеча повинна виконувати виключно особа, яка здійснює догляд за хворим, або медичний працівник.

Слід утилізувати будь-яку кількість невикористаного препарату Гемлібра®, що залишилась в одноразовому флаконі.

*Зберігання препарату Гемлібра®:*

- Зберігайте препарат Гемлібра® у холодильнику при температурі від 2 до 8 °С. Не заморожувати.
- Зберігайте препарат Гемлібра® в оригінальній картонній упаковці, що захищає флакони від світла.
- Не струшуйте флакон із препаратом Гемлібра®.

- Перед ін'єкцією закриті флакони з препаратом Гемлібра® можна вийняти і потім знову поставити в холодильник. Гемлібра® не повинна зберігатися без холодильника:
  - більше 7 днів сумарно **або**
  - при температурі вище 30 °С

Після виконання ін'єкції утилізуйте увесь невикористаний препарат Гемлібра®, що залишився у флаконі.

#### *Діти.*

Препарат застосовують дітям згідно з інструкціями, наведеними у розділі «Спосіб застосування та дози».

#### **Передозування.**

Існує обмежений досвід передозування препарату Гемлібра®. Випадкове передозування може призвести до гіперкоагуляції.

У разі випадкового передозування слід негайно звернутися до лікаря та перебувати під медичним наглядом.

#### **Побічні реакції.**

Нижчезазначені серйозні побічні реакції описано в інших розділах інструкції:

- Тромботична мікроангіопатія, асоційована із застосуванням препарату Гемлібра® і КАПК (див. розділ «Особливості застосування»).
- Тромбоемболія, асоційована із застосуванням препарату Гемлібра® і КАПК (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Дані клінічних досліджень*

Оскільки клінічні дослідження проводяться за різних умов, частоту побічних реакцій при застосуванні препарату, що спостерігалися у ході клінічних досліджень, не можна безпосередньо порівняти з частотою побічних реакцій при застосуванні іншого препарату, визначеною у ході клінічних досліджень, і вона може не відображати їх частоту на практиці.

Загалом, побічні реакції у дітей, які отримували лікування препаратом Гемлібра®, були подібними за типом до тих, що спостерігалися у дорослих пацієнтів із гемофілією А.

Нижчезазначені побічні реакції визначено на основі об'єднаних даних двох рандомізованих досліджень за участю дорослих та підлітків (HAVEN 1 та HAVEN 3), одного непорівняльного дослідження за участю дорослих та підлітків (HAVEN 4), одного непорівняльного дослідження за участю дітей (HAVEN 2) та дослідження з метою підбору дози, у яких загалом 391 особа чоловічої статі з гемофілією А отримали принаймні одну дозу препарату Гемлібра® з метою рутинної профілактики. Двісті вісімдесят один пацієнт (72 %) були дорослими віком від 18 років, 50 (13 %) – підлітками віком від 12 до 18 років, 55 (14 %) були дітьми віком від 2 до 12 років і 5 пацієнтів (1 %) були дітьми віком від 1 місяця до 2 років. Медіана тривалості лікування в усіх дослідженнях становила 34,1 тижня (0,1–224,4 тижня).

Найбільш часто повідомленими побічними реакціями, що спостерігалися у  $\geq 10$  % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Гемлібра®, були реакції в місці ін'єкції, головний біль і артралгія.

Четверо пацієнтів (1 %) з клінічних досліджень, які отримували профілактику препаратом Гемлібра®, припинили лікування через побічні реакції, що включали тромботичну мікроангіопатію, некроз шкіри, тромбофлебіт поверхневих вен, головний біль і реакції в місці ін'єкції.

Один пацієнт припинив лікування після розвитку нейтралізуючих антитіл до еміцизумабу із втратою ефективності препарату (див. розділ «Побічні реакції»).



Таблиця 3

**Побічні реакції, про які повідомлялося у  $\geq 5$  % пацієнтів, згідно з об'єднаними даними клінічних досліджень препарату Гемлібра®**

Система організму	Побічна реакція	Кількість пацієнтів n (%) (N = 391)
Загальні розлади та порушення в місці ін'єкції	Реакції в місці ін'єкції *	85 (22%)
	Пірексія	23 (6%)
Розлади з боку нервової системи	Головний біль	57 (15%)
Розлади з боку травної системи	Діарея	22 (6%)
Розлади з боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини	Артралгія	59 (15%)

\*Включають синці в місці ін'єкції, дискомфорт в місці ін'єкції, еритему в місці ін'єкції, гематому в місці ін'єкції, затвердіння (індурацію) в місці ін'єкції, біль в місці ін'єкції, свербіж в місці ін'єкції, висипання в місці ін'єкції, реакції в місці ін'єкції, набряк в місці ін'єкції, кропив'янку в місці ін'єкції і та відчуття тепла в місці ін'єкції.

*Характеристика лікування КАПК в усіх клінічних дослідженнях*

За лікуванням КАПК спостерігали на 130 випадках у 36 пацієнтів, з яких у 37 випадках (10 %) КАПК застосовували у середній кумулятивній дозі  $> 100$  Од/кг/24 год протягом 24 годин і довше; два із 13 випадків асоціювались із виникненням тромботичних подій і три з 13 випадків асоціювались із виникненням ТМА (таблиця 5). В інших випадках лікування КАПК тромботичних подій і ТМА не спостерігалось.

Таблиця 4

**Характеристика лікування\* КАПК у всіх клінічних дослідженнях**

Тривалість лікування КАПК	Середня кумулятивна доза КАПК через 24 години (Од/кг/24 год)		
	$< 50$	50 – 100	$> 100$
$< 24$ годин	11	76	18
24–48 годин	0	6	3 <sup>a</sup>
$> 48$ годин	1	5	10 <sup>a,b,b</sup>

\*Випадок лікування КАПК визначається як усі дози КАПК, отримані пацієнтом з будь-якої причини і до 36-годинної перерви у лікуванні

<sup>a</sup> Тромботична подія.

<sup>b</sup> Тромботична мікроангіопатія.

Опис окремих побічних реакцій

*Реакції в місці ін'єкції*

Загалом у 85 пацієнтів (22 %) повідомлялося про розвиток реакцій в місці ін'єкції (РМІ). Усі РМІ, що спостерігалися під час клінічних досліджень препарату Гемлібра®, були від легких до помірних за інтенсивністю і 93 % минули без лікування. Найчастіше повідомлялося про такі РМІ, як еритема в місці ін'єкції (11 %), свербіж в місці ін'єкції (4 %) і біль в місці ін'єкції (4 %).

*Інші менш часті ( $< 1$  %) реакції*

**Рабдоміоліз**

Про рабдоміоліз повідомлялося у двох дорослих пацієнтів з безсимптомним підвищенням рівня креатинкінази в сироватці крові без асоційованих з цим симптомів з боку нирок та скелетно-м'язової системи. В обох випадках рабдоміоліз виник після збільшення фізичної активності.

**Імуногенність**

Як і у випадку з усіма терапевтичними протеїнами, існує можливість проявів імуногенності. Виявлення утворення антитіл значною мірою залежить від чутливості та специфічності аналізу. Крім того, на отриманні позитивні результати аналізу на наявність антитіл можуть впливати окремі фактори, включаючи методологію аналізу, поводження зі зразками, час відбору зразків, супутню медикаментозну терапію і основне захворювання. З цих причин порівняння показників частоти виявлення антитіл до еміцизумабу в описаних нижче дослідженнях з показниками частоти виявлення антитіл в інших дослідженнях або до інших препаратів може бути хибним.

Імуногенність препарату Гемлібра® оцінювали з використанням імуноферментного аналізу (ELISA) або електрохемилюмінесцентного аналізу (ECL). У дослідженні з метою підбору дози (n = 18) у чотирьох пацієнтів в ході аналізу були виявлені антитіла до еміцизумабу. На основі об'єднаних даних досліджень HAVEN у 3,5 % пацієнтів (14/398) в ході аналізу були виявлені антитіла до еміцизумабу і у < 1 % пацієнтів (3/398) розвинулись антитіла до еміцизумабу з нейтралізуючим потенціалом (на основі зниження фармакокінетики). У одного пацієнта у дослідженні HAVEN 2, у якого розвинулись нейтралізуючі антитіла до еміцизумабу, спостерігалася втрата ефективності препарату через 5 тижнів лікування. Не спостерігалось клінічно очевидного впливу наявності антитіл до еміцизумабу на безпеку препарату.

***Термін придатності.***

30 місяців.

***Умови зберігання.***

Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморозувати. Не струшувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

***Несумісність.***

Не спостерігалась несумісність препарату Гемлібра® з рекомендованими шприцами та голками.

***Упаковка.***

По 30 мг /1 мл або 60 мг/0,4 мл, або 105 мг/0,7 мл, або 150 мг/1 мл у флаконі.

По 1 флакону в картонній коробці.

***Категорія відпуску.***

За рецептом.

***Виробник.***

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

***Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.***

4303, Кайсераугст, Швейцарія

***Дата останнього перегляду.***

18.03.2020