

## БЕКИТЕМ

Кыргыз Республикасынын  
Саламаттык сактоо министрлигинин  
алдындагы Дары каражаттары жана  
медициналык буюмдар департаментинин  
директорунун орун басары  
Бекбоев К. Т.

« 22 »

2024-ж.

### ДАРЫ КАРАЖАТЫНЫН ЖАЛПЫ МҮНӨЗДӨМӨСҮ

#### 1. ДАРЫ КАРАЖАТЫНЫН АТАЛЫШЫ

Гемлибра, 30 мг/мл, тери алдына куюу үчүн эритме

Гемлибра, 150 мг/мл, тери алдына куюу үчүн эритме

#### 2. САПАТТЫК ЖАНА САНДЫК КУРАМЫ

##### 2.1 Жалпы сүрөттөмөсү

Эмицизумаб рекомбинанттык ДНК технологиясы боюнча кытай аламандарынын энелик жумуртка клеткаларынан (СНО) алынган, активдешкен IX (FIXa) факторун жана X (FX) факторун байланыштыруучу биспецификалык түзүлүшү менен G4 (IgG4) иммуноглобулин негизинде гумандаштырылган модификацияланган моноклоналдык антитело болуп эсептелет.

##### 2.2 Сапаттык жана сандык курамы

Аракеттеги зат: эмицизумаб.

Гемлибра, 30 мг/мл, тери алдына куюу үчүн эритме

Ар бир мл эритме 30 мг эмицизумабды камтыйт.

Тери алдына куюу үчүн 1 мл эритмеси бар ар бир флакон (30 мг/1 мл) 30 мг эмицизумабды камтыйт.

Гемлибра, 150 мг/мл, тери алдына куюу үчүн эритме

Ар бир мл эритме 150 мг эмицизумабды камтыйт.

Тери алдына куюу үчүн 0.4 мл эритмеси бар ар бир флакон (60 мг/0.4 мл) 60 мг эмицизумабды камтыйт.

Тери алдына куюу үчүн 0.7 мл эритмеси бар ар бир флакон (105 мг/0.7 мл) 105 мг эмицизумабды камтыйт.

Тери алдына куюу үчүн 1 мл эритмеси бар ар бир флакон (150 мг/1 мл) 150 мг эмицизумабды камтыйт.

Көмөкчү заттардын толук тизмеги 6.1. бөлүмүндө берилген.

### **3. ДАРЫНЫН ТҮРҮ**

Тери алдына куюу үчүн эритме.

Тунук же ачык, түссүздөн саргыч түскө чейин суюктук.

### **4. КЛИНИКАЛЫК МААЛЫМАТТАР**

#### **4.1. Колдонууга көрсөтмөлөр**

Гемлибра дары каражаты А гемофилиясы бар (VIII (FVIII) факторунун тукум куучулук жетишсиздиги) чоң адамдарга жана 0 жаштан жогору (төрөлгөндөн баштап) балдардын кан агуу көрүнүштөрүн күнүмдүк алдын алуучу катарында колдонууга көрсөтүлгөн:

- FVIII басандаткычтары менен;
- FVIII басандаткычтары жок:
  - (FVIII <1%) оорунун оор формасы менен;
  - (FVIII  $\geq$ 1% жана  $\leq$ 5%) оорунун орточо оор формасы менен жана кан агуунун оор фенотиби менен.

#### **4.2. Дозалоо режими жана колдонуу жолу**

Дарылоону гемофилия жана/же кан уюгучтугунун бузулушун дарылоодо тажрыйбасы бар дарыгердин көзөмөлү алдында баштоо керек.

##### Дозалоо режими

Шунтирлөөчү (bypassing agents) таасир берүү механизми бар, мисалы, протромбиндик комплекстин активдешкен концентраты (аКПК) же активдешкен рекомбинанттык адамдык фактору бар VII (rFVIIa) дары каражаттары менен дарылоодо (анын ичинде күнүмдүк алдын алууда) Гемлибра препараты менен дарылап баштаганга чейин бир күн мурда токтотуу керек (4.4 бөлүмүн караңыз).

FVIII менен алдын алууну Гемлибра каражаты менен дарылоонун биринчи 7 күнү бою улантууга болот.

Сунушталган жүктөм дозасы биринчи 4 жума ичинде жумасына бир жолу тери алдына инъекциялоо түрүндө 3 мг/кг түзөт, андан кийин 5-жумадан баштап препарат колдоочу дозада куюлат:

- 1.5 мг/кг жумасына бир жолу же
- 3 мг/кг эки жумада бир жолу же
- 6 мг/кг төрт жумада бир жолу.

Жүктөм дозасын куюу режими бирдей жана колдоочу дозасын куюу режиминен көз каранды эмес.

Колдоочу дозасын тандалган дарылоо режимине карманууну камсыз кылуу үчүн дарыгердин жана бейтаптын/бейтапка кам көргөн адамдын каалоосуна жараша тандоо керек.

Бейтап үчүн дозасы (мг) жана дозасынын көлөмү (мл) төмөнкүдөй негизде эсептелет:

- Жүктөм дозасы (3 мг/кг) жумасына бир жолу биринчи 4 жума бою:  
Бейтаптын дене салмагы (кг) x доза (3 мг/кг) = эмицизумабды куюу үчүн жалпы өлчөмү (мг);
- Андан кийин 5-жумадан баштап колдоочу дозада куюлат, жумасына бир жолу 1.5 мг/кг, эки жумада бир жолу 3 мг/кг же төрт жумада бир жолу 6 мг/кг: Бейтаптын дене салмагы (кг) x доза (1.5, 3 же 6 мг/кг) = эмицизумабдын куюу үчүн жалпы өлчөмү (мг).

Тери алдына куюу үчүн Гемлибра препаратынын жалпы көлөмү төмөнкүдөй негизде эсептелет:

Куюу үчүн эмицизумабдын жалпы өлчөмү (мг) ÷ флакондогу эмицизумабдын концентрациясы (мг/мл) = куюу үчүн Гемлибра препаратынын жалпы көлөмү (мл).

Түрдүү концентрациядагы (30 мг/мл жана 150 мг/мл) Гемлибра препаратын камтыган флакондорду берилген дарынын жалпы көлөмүн аныктоодо бир шприцке бириктирүүгө болбойт.

Бир инъекцияга >2 мл дары эритмесинин көлөмүн куйбоо керек.

#### *Мисалдар*

Бейтаптын дене салмагы 16 кг түзөт, жумасына бир жолу 1.5 мг/кг колдоочу дозада куюу режими тандалган:

- Жүктөм доза (биринчи 4 жума), мисалы: 16 кг x 3 мг/кг = жүктөм дозасын алуу үчүн зарыл болгон 48 мг эмицизумаб.
- Куюу үчүн препараттын көлөмүн эсептөө үчүн 48 мг эсептелген дозасы 150 мг/мл.га бөлүнөт: 48 мг эмицизумаб ÷ 150 мг/мл = 150 мг/мл концентрация менен 0.32 мл Гемлибра препаратын куюу зарыл.
- Түрдүү дозалардагы флакондордон ылайыктуу дозасы жана көлөмү тандалып алынат.
- Колдоочу дозасы (5-жумадан баштап), мисалы: 16 кг x 1.5 мг/кг = колдоочу дозасын алуу үчүн зарыл болгон 24 мг эмицизумаб.
- Куюу үчүн препараттын көлөмүн эсептөө үчүн 24 мг эсептелген дозасы 30 мг/мл.га бөлүнөт: 24 мг эмицизумаб ÷ 30 мг/мл = жумасына бир жолу 30 мг/мл концентрация менен 0.8 мл Гемлибра препаратын куюу зарыл.
- Түрдүү дозалардагы флакондордун ичинен ылайыктуу дозасы жана көлөмү тандалып алынат.

Бейтаптын дене салмагы 40 кг түзөт, эки жумада бир жолу 3 мг/кг колдоочу дозада куюу режими тандалган:

- Жүктөм дозасы (биринчи 4 жумада), мисалы:  $40 \text{ кг} \times 3 \text{ мг/кг} =$  жүктөм дозасын алуу үчүн 120 мг эмицизумаб зарыл.
- Куюу үчүн препараттын көлөмүн эсептөө үчүн 120 мг эсептелген дозасы 150 мг/мл.га бөлүнөт:  $120 \text{ мг эмицизумаб} \div 150 \text{ мг/мл} = 0.8 \text{ мл}$  Гемлибра препаратын куюу зарыл.
- Түрдүү дозалары менен болгон флакондорго ылайыктуу дозасы жана көлөмү тандалат.
- Колдоочу доза (5-жумадан баштап), мисалы:  $40 \text{ кг} \times 3 \text{ мг/кг} =$  колдоочу дозасын алуу үчүн 120 мг эмицизумаб зарыл.
- Куюу үчүн препараттын көлөмүн эсептөө үчүн 120 мг эсептелген дозасы 150 мг/мл.га бөлүнөт:  $120 \text{ мг эмицизумаб} \div 150 \text{ мг/мл} =$  эки жумада бир жолу 150 мг/мл концентрациясы менен 0.8 мл Гемлибра препаратын куюу зарыл.
- Түрдүү дозалары менен болгон флакондордон ылайыктуу дозасы жана көлөмү тандалып алынат.

Бейтаптын дене салмагы 60 кг түзөт, төрт жумада бир жолу 6 мг/кг колдоочу дозада куюу режими тандалган.

- Жүктөм дозасы (биринчи 4 жумада), мисалы:  $60 \text{ кг} \times 3 \text{ мг/кг} =$  жүктөм дозасын алуу үчүн 180 мг эмицизумаб зарыл.
- Куюу үчүн препараттын көлөмүн эсептөө үчүн 180 мг эсептелген дозасы 150 мг/мл.га бөлүнөт:  $180 \text{ мг эмицизумаб} \div 150 \text{ мг/мл} = 1.20 \text{ мл}$  Гемлибра препаратын куюу зарыл.
- Түрдүү дозалары менен болгон флакондордон ылайыктуу дозасы жана көлөмү тандалып алынат.
- Колдоочу доза (5-жумадан баштап), мисалы:  $60 \text{ кг} \times 6 \text{ мг/кг} =$  колдоочу дозасын алуу үчүн 360 мг эмицизумаб зарыл.
- Куюу үчүн препараттын көлөмүн эсептөө үчүн 360 мг эсептелген дозасы 150 мг/мл.га бөлүнөт:  $360 \text{ мг эмицизумаб} \div 150 \text{ мг/мл} =$  төрт жумада бир жолу 150 мг/мл концентрацияда 2.4 мл Гемлибра препаратын куюу зарыл.
- Түрдүү дозалар менен болгон флакондордон ылайыктуу дозасы жана көлөмү тандалып алынат.

#### *Дарылоонун узактыгы*

Гемлибра препараты узак мөөнөткө алдын алуу үчүн дайындалган.

#### *Дозасын түзөтүү*

Гемлибра препаратынын дозасын түзөтүү сунушталбайт.

### *Дозаны кечиктирүү же өткөрүп жиберүү*

Эгерде бейтап Гемлибра препаратынын пландаштырылган тери алдына инъекциясын өткөрүп жиберсе, аны инструкциялоо керек – өткөрүп жиберилген дозаны мүмкүн болушунча эртерээк, кийинки пландаштырылган дозаны куюу күнүнө чейин куюу керек. Андан кийин бейтапка кийинки дозасын кадимки пландаштырылган күнү куюу керек. Бейтап өткөрүлгөн дозасын толтуруу үчүн эки дозасын бир күндө албашы керек.

### Өзгөчө топтогу бейтаптар

#### *Улгайган курактагы бейтаптар*

≥65 жаш курактагы бейтаптарга дозасын түзөтүү сунушталбайт (5.1 жана 5.2 бөлүмдөрүн караңыз). 77 жаштан жогору бейтаптар боюнча маалыматтар жок.

#### *Бөйрөк же боор функциясынын бузулуулары бар бейтаптар*

Жеңил деңгээлдеги бөйрөк же боор функциясынын бузулуулары бар бейтаптарга дозасын түзөтүү сунушталбайт (5.2 бөлүмүн караңыз). Орто оор деңгээлдеги бөйрөк же боор функциясынын бузулуулары бар бейтаптарга Гемлибра препаратын колдонуу тууралуу чектелген маалыматтар бар. Оор деңгээлдеги бөйрөк же боор функциясынын бузулуулары бар бейтаптарга эмицизумабды колдонуу изилденген эмес.

#### *Периоперациялык мезгилде дарылоо*

Клиникалык изилдөөлөрдүн алкагында бейтаптар хирургиялык кийлигишүүлөрдүн мезгилинде эмицизумаб менен оорунун алдын алып дарылоону токтотушкан эмес. Хирургиялык кийлигишүү шартында эмицизумабдын коопсуздугуна жана натыйжалуулугуна формалдуу баалоо жүргүзүлгөн эмес.

Эгерде периоперациялык мезгилде шунтирлөөчү таасирдеги препараттарды колдонуу талап кылынса (мисалы, аКПК жана rFVIIa) - 4.4. бөлүмдөгү дозалоо режими боюнча сунуштамаларды караңыз.

Эгерде периоперациялык мезгилде FVIII колдонуу талап кылынса - 4.5. бөлүмүн караңыз.

Бейтаптагы баштапкы гемостатикалык активдүүлүгүн мониторинг кылууда - натыйжаларын эмицизумаб бурмалабаган лабораториялык анализдер саналган 4.4. бөлүмүн караңыз.

#### *Иммундук толеранттуулукту индукциялоо*

Бир убакта иммундук толеранттуулуктун индукциясынан өтүп жаткан бейтаптарда эмицизумабдын коопсуздугу жана натыйжалуугу азыркы учурда аныкталган эмес. Маалыматтар жок.

### Балдар

Бала курактагы бейтаптарга дозасын түзөтүү сунушталбайт (5.2. бөлүмүн караңыз). 1 жашка чейинки курактагы балдар боюнча маалыматтар жок.

### Колдонуу жолу

Гемлибра препараты тери алдына куюу үчүн гана дайындалган жана аны тиешелүү асептикалык эрежелерди сактоо менен куюу керек (6.6. бөлүмдү караңыз).

Инъекция үчүн орунду тандоодо сунушталган жерлер менен чектелүү керек: ич жак, сырткы ийиндин жана жамбаштын жогорку бөлүгү (5.2. бөлүмүн караңыз).

Гемлибра препаратын ийиндин үстүндөгү тери алдына инъекциялоо бейтапка кам көргөн адам же медициналык кызматкер тарабынан жүргүзүлүшү керек.

Инъекциянын ордун алмаштырып туруу куйган жердеги реакцияны алдын алууга же азайтууга жардам берет (4.8. бөлүмдү караңыз).

Гемлибра препаратын тубаса тактарга, тырык ткандарга, гематомаларга, ныкталган же жабыркаган жерлерге, сезгич тери, кызарган жерлерге куюуга болбойт.

Гемлибра препараты жана башка ошондой эле тери алдына куюу үчүн дайындалган препараттарды ар кайсы анатомиялык жерлерге куйган жакшы.

*Препаратты бейтап жана/же бейтапка кам көргөн адам тарабынан куюу*

Гемлибра препараты медициналык кызматкердин жетекчилиги алдында колдонуу үчүн дайындалган. Тери алдына инъекциялоо техникасын үйрөнгөндөн кийин бейтап Гемлибра препаратын өз алдынча куйса болот. Дарылаган дарыгердин каалоосу боюнча Гемлибра препаратын бейтапка кам көргөн адам жүргүзүшү мүмкүн.

Дарылаган дарыгер жана бейтапка кам көргөн адам Гемлибра препаратын балага өз алдынча куюу мүмкүнчүлүгүн байкаштырышы керек. Бирок 7 жашка чейинки балдарга препаратты өз алдынча куюу сунушталбайт.

Гемлибра препаратын куюу боюнча толук нускаманы 6.6. бөлүмүнөн жана кошумча баракчадан караңыз.

### **4.3. Каршы көрсөтмөлөр**

Эмицизумабга же 6.1. бөлүмүндө саналган кайсыбир көмөкчү заттарга өтө сезгичтик.

### **4.4. Өзгөчө көрсөтмөлөр жана колдонууда этияттык чаралары**

#### Көзөмөлдөө

Биологиялык дары каражаттарын көзөмөлдөөнү жакшыртуу үчүн куюучу препараттын аталышын жана сериясынын номерин так жазып алуу керек.

Гемлибра жана аКПК препаратын колдонуу менен байланышкан тромботикалык микроангиопатия (ТМА)

Клиникалык изилдөөдө Гемлибра препаратын оорунун алдын алуу максатында алган бейтаптарга аКПК  $>100$  Б/кг/24 саат  $\geq 24$  саат ичинде орточо кумулятивдик дозасын куюуда (4.8. бөлүмүн караңыз) бейтаптарда ТМА көрүнүштөрү тууралуу маалымдалган. ТМА дарылоого плазмаферез жана гемодиализ менен же ансыз колдоочу дарылоо кирген.

Жакшырышын тастыктаган белгилер аКПК колдонууну токтоткондон жана Гемлибра препараты менен дарылоону үзгүлтүккө учураткандан кийин бир жума ичинде байкалган. Мындай тез клиникалык жакшыруу тромботикалык тромбоцитопениялык пурпура сыяктуу типтүү эмес гемолитико-уремиялык синдром жана классикалык ТМА кадимкидей клиникалык өтүшү үчүн мүнөздүү эмес (4.8. бөлүмүн караңыз). ТМА уруксат берилгенден кийин бир бейтап Гемлибра препараты менен коопсуз дарылоону алууну уланткан.

Гемлибра препараты жана аКПК менен бир убакта оорунун алдын алган бейтаптар ТМА өрчүшүн көзөмөлдөшү керек. Дарылаган дарыгер ТМАга тиешелүү клиникалык симптомдор жана/же лабораториялык көрсөткүчтөр пайда болушунда дароо аКПКны жана Гемлибра препараты менен дарылоону токтотуп жана клиникалык көрсөткүчтөрүнө ылайык дарылоо жүргүзүшү керек. ТМАга толук уруксат бергенден кийин дарыгер жана бейтап/бейтапка кам көргөн адам жекече негизде Гемлибра препараты менен оорунун алдын алууну калыбына келтирүүнүн пайдасы жана тобокелдигинин өз ара катышын баалашы керек.

Гемлибра препаратын оорунун алдын алуу катарында алган бейтапка шунтирлөөчү таасирдеги препарат көрсөтүлгөн учурларда шунтирлөөчү таасирдеги препараттарды дозалоо режими боюнча төмөндө келтирилген сунуштамаларды караңыз.

ТМА өрчүү коркунучу жогору бейтаптарды дарылоодо (мисалы, жеке же үй бүлөлүк таржымалында ТМА бар бейтаптарга), ошондой эле ТМАны өрчүтүүчү белгилүү коркунуч факторлору бар дары каражаттарын бир убакта алгандарга (мисалы, циклоспорин, хинин, такролимус) этияттыкты сактоо керек.

Гемлибра препаратын жана аКПК колдонуу менен байланышкан тромбозмболия

Клиникалык изилдөөдө  $\geq 24$  саат ичинде орточо аКПК  $>100$  Б/кг/24 саат кумулятивдик дозада куюуда Гемлибра препаратын оорунун алдын алуу үчүн алган бейтаптарда олуттуу тромботикалык көрүнүштөрүнүн өрчүү учурлары тууралуу маалымдалган (4.8. бөлүмүн караңыз). Бир дагы учурда антикоагулянттык дарылоо жүргүзүү талап кылынган эмес. Бейтаптын абалынын жакшыруу белгилери же чечилишинин көрүнүштөрү аКПКны токтотуудан жана Гемлибра препараты менен дарылоону токтотуудан кийин бир ай ичинде байкалган (4.8. бөлүмүн караңыз). Тромботикалык көрүнүштөрү чечилгенден кийин бир бейтап Гемлибра препараты менен коопсуз дарылоону алууну уланткан.

Гемлибра препаратын жана аКПКны оорунун алдын алуу үчүн бир убакта алган бейтаптарга тромбозмболиянын өрчүшүн көзөмөлдөө керек. Дарылаган дарыгер тромботикалык көрүнүштөргө ылайык келген визуалдуу изилдөөлөрдүн жана/же лабораториялык көрсөткүчтөрдүн маалыматтарын алууда клиникалык симптомдору пайда

болушунда аКПК менен дарылоону дароо токтотуу жана Гемлибра препараты менен дарылоону токтотуусу керек жана клиникалык көрсөткүчтөрүнө ылайык дарылоо жүргүзүүсү зарыл. Тромботикалык көрүнүштөрү толук чечилгенден кийин дарылаган дарыгер жана бейтап/бейтапка кам көргөн адам жекече негизде Гемлибра препараты менен оорунун алдын алууну калыбына келтирүүнүн пайдасынын жана тобокелдигинин өз ара катышын баалашы керек.

Гемлибра препараты менен оорунун алдын алган бейтапка шунтирлөөчү таасирдеги препарат көрсөтүлгөн учурларда, шунтирлөөчү таасирдеги препараттарды дозалоо режими боюнча төмөндө келтирилген сунуштамаларды караңыздар.

Гемлибра препаратын оорунун алдын алуу үчүн алган бейтаптарга шунтирлөөчү таасирдеги препараттарды колдонуу боюнча сунуштамалар

Шунтирлөөчү таасирдеги препараттар менен дарылоону Гемлибра препараты менен дарылоону баштаганга чейин бир күн мурда токтотуу керек.

Дарылаган дарыгерлер бардык бейтаптар жана/же бейтаптарга кам көргөн адамдар менен эгерде аларды колдонуу Гемлибра препараты менен оорунун алдын алуу мезгилинде талап кылынса, шунтирлөөчү таасирдеги препараттарды куюу графигин жана так дозаларын талкуулашы керек.

Гемлибра препараты кандын уюгучтук жөндөмдүүлүгүн жогорулатат. Андыктан, шунтирлөөчү таасирдеги препараттын зарыл дозасы Гемлибра препараты менен оорунун алдын алуучу дарылоо жоктугунда колдонулгандан төмөн болушу мүмкүн. Шунтирлөөчү таасирдеги препараттар менен дарылоонун узактыгы жана аларды дозалоо кан агуунун көлөмүнө жана чыккан жерине, ошондой эле бейтаптын клиникалык абалына көз каранды болот.

Дарылоонун башка варианттары/альтернативдүү каражаттар жетишсиз учурлардан сырткары аКПК колдонуудан алыс болуу керек. Эгерде Гемлибра препараты менен оорунун алдын алуу үчүн дарылоо алып жаткан бейтапка аКПК колдонуу көрсөтүлгөн болсо, аКПК баштапкы дозасы 50 Б/кг жогору болбошу керек, ошондой эле лабораториялык көрсөткүчтөрүнө мониторинг жүргүзүү сунушталат (анын ичинде, бирок бөйрөк функциясын көзөмөлдөө, тромбоциттердин анализи жана тромбозду баалоо менен чектелбестен). Эгерде кан агууну 50 Б/кг чейинки аКПК баштапкы дозасынын жардамы менен токтотууга мүмкүн болбосо, ТМА же тромбоэмболияны диагностикалоо үчүн лабораториялык көрсөткүчтөрдү мониторингдөөнүн натыйжаларын эске алуу менен, ошондой эле, кайталап куярдын алдында кан агууну тастыктоо менен медициналык кызматкердин көзөмөлү же жетекчилиги алдында аКПК кошумча дозасын куюу керек. аКПК жалпы дозасы дарылоонун биринчи 24 саатында 100 Б/кг жогору болбошу керек.



Биринчи 24 сааттын ичинде 100 Б/кг эң жогорку дозасын куйгандан кийин аКПК менен дарылоону улантуу тууралуу маселени кароодо дарылаган дарыгерлер ТМА жана тромбоземболиянын өрчүү коркунучун жана кан агуу коркунучун дыкат таразалашы керек. Клиникалык изилдөөлөрдө Гемлибра препаратын оорунун алдын алуу үчүн алган бейтаптарга rFVIIa гана колдонууда ТМА же тромботикалык көрүнүштөрдүн учурлары байкалган эмес.

Шунтирлөөчү таасирдеги препаратты дозалоо боюнча бул көрсөтмөлөрдү Гемлибра препараты менен оорунун алдын алууну токтоткондон кийин кеминде 6 ай бою кармануу керек (5.2. бөлүмүн караңыз).

#### Иммуногендүүлүк

Клиникалык изилдөөлөрдүн жүрүшүндө кээде эмицизумабдын концентрациясын бир убакта төмөндөтүү менен эмицизумабды нейтралдаштыруучу антителолордун пайда болушу белгиленген, бул акыркысынын натыйжалуулугун жоготууга алып келген (4.8. жана 5.1. бөлүмдөрүн караңыз). Натыйжалуулугун жоготкон клиникалык көрүнүштөрүнүн учурларында (мисалы, көп кан агуунун көбөйүшү) дароо этиологиясын аныктоо үчүн баалоо жүргүзүү жана эмицизумабды нейтралдоочу антителолордун болушуна күмөн санаган учурларда дарылоонун башка варианттарын кароо керек.

#### Эмицизумабдын кан уюгучтугунун анализдеринин натыйжаларына таасири

Эмицизумаб теназдык комплексте VIII (FVIIIa) жоголгон активдештирилген фактордун кофактордук активдүүлүгүн толтурат.

Тромбиндин таасири алдында өзүнө убакытты камтыган FVIII (FVIIIa пайда болушу) активдешүүсү үчүн зарыл уюгучтуктун ички жолуна, анын ичинде активдешкен уюгучтук убактысын өлчөөгө (ABC), активдештирилген жарым-жартылай тромбопластин убактысын өлчөөгө (aЧТВ) негизделген кан уюгучтуктун лабораториялык анализдеринин алкагында жалпы кан уюгучтук аныкталат. Эмицизумабды колдонууда тромбиндин таасири алдында активдештирүү талап кылынбайт, ошондуктан ички жолдорго негизделген мындай анализдердин натыйжасы ашыкча кыскарган уюу убактысы болот. Натыйжада ашыкча кыскарган уюу убактысы (ички жолдор менен) aЧТВга негизделген жана бир этаптуу FVIII активдүүлүгүнүн анализи сыяктуу (1-таблицаны караңыз) кан уюгучтугунун факторлорунун бирин аныктоо үчүн дайындалган бардык анализдердин натыйжаларын бурмалайт.

Бирок хромогендик жана иммундук ыкмаларды колдонууда кан уюгучтук факторлорунун биринин анализдеринин натыйжалары эмицизумабды колдонуу фонунда бурмаланбайт, ошондуктан аларды төмөндө сүрөттөлгөн FVIII активдүүлүгүнүн хромогендик

анализдеринин өзгөчөлүктөрүн эске алуу менен дарылоонун жүрүшүндө уюгучтук параметрлерин көзөмөлдөө үчүн колдонууга болот.

FVIII активдүүлүгүнүн хромогендик анализи үчүн топтомдор адамдын же өгүздүн коагуляциялык белокторун колдонуу менен чыгарылышы мүмкүн. Адамдын уюгучтук факторлору колдонулган топтомдор эмицизумабга сезгич, бирок аларды колдонууда эмицизумабдын клиникалык гемостатикалык потенциалы жогорулашы мүмкүн. Тескерисинче, өгүздөрдүн уюгучтук факторлору колдонулган топтомдор эмицизумабга сезгич эмес (анын активдүүлүгүн өлчөшпөйт), жана аларды эндогендик же куюлган FVIII активдүүлүгүн көзөмөлдөө үчүн, же FVIII басандаткычтарынын деңгээлин өлчөө үчүн колдонууга болот.

Эмицизумаб FVIII басандаткычтарынын катышуусунда активдүүлүгүн сактайт жана ошону менен FVIII функционалдык басандатуусун аныктоо үчүн клоттингдик Бетесда тесттерин колдонууда жалган терс натыйжалар байкалышы мүмкүн. Алардын ордуна эмицизумабга сезгич эмес өгүздүн FVIII негизиндеги хромогендик анализди колдонуу менен Бетесда тестин колдонууга болот.

Бул эки фармакодинамикалык маркерлер *in vivo* эмицизумабдын чыныгы гемостатикалык таасирин чагылдырбайт (аЧТВ ашыкча кыскарган, FVIII активдүүлүгүнүн көрсөткүчү ашыкча болушу мүмкүн), бирок, алар эмицизумабдын прокоагулянттык таасиринин бар экендигинин салыштырмалуу көрсөткүчүн көрсөтүшөт.

Жалпысынан, ички уюгучтук жолуна негизделген клоттингдик лабораториялык анализдердин натыйжаларын Гемлибра препаратынын активдүүлүгү мониторингдөө, уюгучтук факторлорун, же антикоагулянттык препараттарды, же FVIII басандаткычтарынын титрлерин өлчөөнү камтыган алмаштыргыч дарылоонун препараттарынын дозасын аныктоо максатында колдонууга болбойт. Ички уюгучтук жолуна негизделген клоттингдик лабораториялык анализдерди колдонууда этияттыкты сактоо керек, себеби алардын натыйжаларын туура эмес чечмелөө кан агуу көрүнүштөрү бар бейтаптарды жетишсиз натыйжалуу дарылоого алып келиши мүмкүн, бул, өз кезегинде оор же жашоого коркунуч келтирүүчү кан агуунун өрчүшүнө алып келиши мүмкүн.

Натыйжалары эмицизумабды колдонууга таасир тийгизген же тийгизбеген лабораториялык анализдер төмөндө 1-таблицада келтирилген. Жарым жартылай бөлүп чыгаруу убактысы узак болгондугуна байланыштуу кан уюгучтук анализдеринин натыйжаларына таасири акыркы дозасын куйгандан кийин 6 ай бою сакталышы мүмкүн (5.2. бөлүмүн караңыз).

1-таблица. Эмицизумабды колдонуунун натыйжаларына таасир тийгизген же тийгизбеген кан уюгучтугуна анализдер

Эмицизумабды колдонууда бурмалоочу натыйжалар	Эмицизумабды колдонууда бурмаланбаган натыйжалар
<ul style="list-style-type: none"> <li>- аЧТВ.</li> <li>- FVIII басаңдаткычтарынын титрлерин аныктоо үчүн Бетесда тесттери (клоттингдик).</li> <li>- Бир этаптуу, аЧТВга негизделген, кан уюгучтук факторлорунун биринин анализдери.</li> <li>- аЧТВга негизделген, активдешкен С протеин (APC-R) таасирине туруктуулугунун анализи.</li> <li>- ABC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FVIII басаңдаткычтарынын титрлерин аныктоо үчүн Бетесда тесттери (өгүздөрдүн уюгучтук факторлорун колдонуу менен хромогендик анализ).</li> <li>- Тромбиндик убакыт.</li> <li>- Бир этаптуу, протромбиндик убакытты өлчөөгө негизделген (ПВ), кан уюгучтук факторлорунун биринин анализдери.</li> <li>- FVIII* сырткары кан уюгучтук факторлорунун биринин хромогендик анализдери.</li> <li>- Иммунодук анализдер (мисалы, ELISA, турбидиметриялык ыкма).</li> <li>- Уюгучтук факторлорунун генетикалык анализдери (мисалы, V Лейден, 20210 протромбин факторунун анализи).</li> </ul>

\* FVIII активдүүлүгүнүн хромогендик анализдерине тиешелүү маанилүү жоболорду жогоруда караңыз.

### Балдар

1 жашка чейинки курактагы балдар боюнча маалыматтар жок. Жаңы төрөлгөн жана ымыркайлардын гемостаз системасы динамикалык өнүккөн болуп эсептелет; про- жана антикоагулянттык белоктордун пайдасын жана коркунучунун өз ара катышын, анын ичинде тромбоздун потенциалдуу коркунучун баалоодо салыштырмалуу концентрацияларын эске алуу керек (мисалы, борбордук веноздук катетерди колдонуудагы тромбоз).

### **4.5. Башка дары каражаттары менен өз ара таасири жана өз ара таасирлеринин башка түрлөрү**

Эмицизумаб менен дарылык өз ара таасирлерине адекваттуу же жакшы көзөмөлдөнгөн изилдөөлөр жүргүзүлгөн эмес.

Клиникалык колдонуунун тажрыйбасы эмицизумаб жана аКПК ортосунда дарылык өз ара таасирлери бар экендигин күбөлөндүрөт (4.4. жана 4.8. бөлүмдөрүн караңыз).

Клиникага чейинки изилдөөлөрдүн маалыматтарына ылайык rFVIIa же FVIIIди эмицизумаб менен бир убакта колдонууда гиперкоагуляция болуу мүмкүндүгү бар. Эмицизумаб кандын уюгучтук жөндөмдүүлүгүн жогорулатат, ошону менен гемостазга

жетүү үчүн талап кылынган rFVIIa же FVIII дозасы Гемлибра препараты менен алдын алууга салыштырмалуу төмөн болушу мүмкүн.

Тромботикалык оорлошуулар өрчүгөн учурларда дарылаган дарыгер rFVIIa же FVIII токтотуу мүмкүнчүлүгүн жана клиникалык көрсөтмөлөргө ылайык Гемлибра препараты менен оорунун алдын алууну токтотууну карашы керек. Андан ары дарылоону жекече негизде клиникалык абалды эске алуу менен түзүү керек.

- Дозасын өзгөртүү тууралуу чечимди кабыл алууда дары каражаттарынын жарым жартылай бөлүп чыгаруу мезгилин эске алуу керек: тактап айтканда, эмицизумабды куюуну токтотуу дароо эле каалаган таасирди бербешти мүмкүн.
- Кан уюгучтук факторлорун дайындоодо FVIII активдүүлүгүнүн хромогендик анализин колдонуу менен мониторингдин маалыматтарын жетекчиликке алууга болот, мында тромбофилия белгилеринин болушуна анализ жүргүзүү вариантын кароого болот.

Гемлибра препаратын оорунун алдын алуу үчүн алган бейтаптарга aKPK же rFVIIa менен антифибринолитиктерди бир убакта колдонуу тажрыйбасы чектелүү. Бирок эмицизумаб алган бейтаптар системалуу антифибринолитиктерди aKPK же rFVIIa менен айкалышта колдонуу менен байланышкан тромботикалык көрүнүштөрдүн өрчүшү мүмкүндүгүн эске алышы керек.

#### **4.6. Фертилдүүлүк, кош бойлуулук жана бала эмизүү**

##### Бала төрөө мүмкүнчүлүгү бар аялдар

Гемлибра препаратын алган бала төрөө курагындагы аялдар дарылоо мезгилинде жана дарылоо бүткөндөн кийин 6 айга чейин контрацепциянын ишенимдүү ыкмаларын колдонушу керек (5.2. бөлүмүн караныз).

##### Кош бойлуулук

Кош бойлуу аялдарга клиникалык изилдөөлөр жүргүзүлгөн эмес. Жаныбарлардын репродуктивдик функциясына таасири изилденген эмес. Кош бойлуу аялдарга колдонууда эмицизумаб түйүлдүккө жабыркатуучу таасир береби же репродуктивдик жөндөмдүүлүгүнө таасир тийгизеби белгисиз. Гемлибра препаратын кош бойлуу учурда эне үчүн келтирилген пайдасы түйүлдүк үчүн келтирилген коркунучунан жогору учурларда гана колдонсо болот. Кош бойлуу мезгилде жана төрөттөн кийин тромбоздун өрчүү коркунучу жогорулай тургандыгын жана кош бойлуулуктун кээ бир оорлошуулары жайылган тамыр ичиндеги кан уюгучтугунун өрчүү коркунучу менен байланышкандыгын эске алуу керек.

##### Бала эмизүү

Эмицизумаб эне сүтүнө өтөрү белгисиз. Эмицизумабдын сүттүн келип чыгышына же анын эне сүтүндө катышуусуна таасирин текшерүү боюнча изилдөөлөр жүргүзүлгөн эмес. Адамдык IgG эне сүтүнө өтөт. Бала үчүн эмизүүнүн пайдасын жана эне үчүн дарылоонун пайдасын эске алып, бала эмизүүнү токтотуу же Гемлибра препараты менен дарылоону токтотуу/токтото туруу тууралуу чечимди кабыл алуу керек.

#### Фертилдүүлүк

Жаныбарларга изилдөө жүргүзүүдө репродуктивдик токсиндүүлүк менен байланышкан түз же кыйыр жагымсыз таасирлери тууралуу күбөлөндүргөн маалыматтар алынган эмес (5.3. бөлүмүн караңыз). Адамдагы фертилдүүлүккө таасири тууралуу маалыматтар жок. Ошентип, эмицизумабдын эркектердин жана аялдардын фертилдүүлүгүнө таасири белгисиз.

#### **4.7. Унаа каражаттарын башкаруу жана механизмдер менен иштөө жөндөмдүүлүгүнө таасири**

Гемлибра препараты унаа каражаттарын башкаруу жана механизмдер менен иштөө жөндөмдүүлүгүнө таасир бербейт же аз гана таасир берет.

#### **4.8. Жагымсыз реакциялары**

##### Коопсуздук профилинин резюмеси

Гемлибра препаратынын жалпы коопсуздук профили клиникалык изилдөөлөрдүн алкагында жана каттоодон кийинки колдонууда алынган маалыматтарга негизделген. Гемлибра препаратын клиникалык изилдөөнүн жүрүшүндө белгиленген олуттуураак жагымсыз реакциялары болуп (НР), ТМА жана тромботикалык көрүнүштөр, анын ичинде каверноздук синустун тромбозу (ТКС) жана тери некрозу менен бир убакта үстүнкү кан тамырлардын тромбозу эсептелет (төмөндө жана 4.4 бөлүмүн караңыз).

Гемлибра препаратынын кеминде бир дозасын алган  $\geq 10\%$  бейтаптарда белгиленген көбүрөөк кездешкен НР куйган жердеги реакциялар (19.4%), артралгия (14.2%) жана баш оору (14.0%) болгон.

Жалпысынан НР натыйжасында, тактап айтканда ТМА, үстүнкү кан тамырдын бир убакта тромбофлебити менен тери некрозу, ошондой эле баш оору үчүн Гемлибра препараты менен дарылоо клиникалык изилдөөдө үч бейтапта (0.7%) токтотулган.

##### Жагымсыз реакцияларынын таблицалык резюмеси

Кийинки НР каттоодон кийинки колдонууда алынган маалыматтарга жана III фазадагы беш клиникалык изилдөөлөрдүн жүрүшүндө алынган бириктирилген маалыматтарга (чоң адамдарга жана өспүрүмдөргө изилдөө [BH29884 -HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3 жана BO39182 – HAVEN 4], балдарга изилдөөгө [BH29992 -HAVEN 2] жана бардык курактык топтогу бейтаптарга изилдөөгө негизделген [BO41423 –HAVEN 6]). А гемофилиясы бар

жалпысынан 444 бейтап күнүмдүк оорунун алдын алуу үчүн Гемлибра препаратынын кеминде бир дозасын алышкан (5.1. бөлүмүн караңыз). Клиникалык изилдөөлөрдө 307 (69.1%) чоң адам (эки бейтап аял болгон), 61 (13.7%) өспүрүм ( $\geq 12$  жаштан  $< 18$  жашка чейин), 71 (16%) бала ( $\geq 2$  жаштан  $< 12$  жашка чейин) жана 5 (1.1%) ымыркай ( $\geq 1$  айдан  $< 2$  жашка чейин) катышкан. Изилдөөлөрдүн алкагында препаратты колдонуунун медианалык узактыгы 32.0 жуманы түзгөн (0.1 – 94.3 жума).

НР III фазадагы клиникалык изилдөөлөрдүн жана Гемлибра препаратын каттоодон кийин колдонуунун бириктирилген маалыматтарына ылайык MedDRA ченемдик-укуктук ишмердүүлүгү үчүн медициналык сөздүктүн системалык-органдык классификациясына ылайык топтоштурулган (2-таблицаны караңыз). НР жыштыгын сүрөттөө үчүн төмөнкү классификация колдонулат: абдан тез-тез ( $\geq 1/10$ ), тез-тез ( $\geq 1/100$ , бирок  $< 1/10$ ), көп эмес ( $\geq 1/1000$ , бирок  $< 1/100$ ).

2-таблица. HAVEN бириктирилген клиникалык изилдөөлөрдүн жана Гемлибра препаратын каттоодон кийин колдонуунун НР резюмеси

Системалык-органдык класс (СОК)	НР (артыкчылыктуу термин, MedDRA)	Жыштыгы
Кан жана лимфатикалык система тарабынан бузулуулар	ТМА	Көп эмес
Нерв системасы тарабынан бузулуулар	Баш оору	Абдан тез-тез
Кан тамыр тарабынан бузулуулар	Үстүнкү кан тамырдын тромбофлебити	Көп эмес
	ТКС <sup>a</sup>	Көп эмес
Ашказан-ичеги бузулуулары	Ич өтүү	Тез-тез
Тери жана тери алдындагы ткандар тарабынан бузулуулар	Тери некрозу	Көп эмес
	Ангioneвротикалык шишимик	Көп эмес
	Бөрү жатыш	Тез-тез
	Бөртмө	Тез-тез
Булчуң, скелет жана байланыштыргыч ткандар тарабынан бузулуулар	Артралгия	Абдан тез-тез
	Миалгия	Тез-тез
Жалпы бузулуулар жана куйган жердеги реакциялар	Куйган жердеги реакциялар	Абдан тез-тез
	Пирексия	Тез-тез
	Дарылык жообунун төмөндөшү <sup>b</sup>	Көп эмес

<sup>a</sup> «Кан тамыр тарабынан бузулуулар» ТКС үчүн экинчи СОК болуп эсептелет.  
<sup>b</sup> Эмицизумабга нейталдаштыруучу антителолордун өрчүшү жана эмицизумабдын

концентрациясынын төмөндөшү менен көп кан кетүү жыштыгы көбөйгөн түрдө натыйжалуулугу жоголгон (дарылык жообунун төмөндөшү) учурлар тууралуу маалымдалган («Айрым жагымсыз реакцияларынын сүрөттөлүшү» жана 4.4. жана 5.1. бөлүмдөрүн караңыз).

### Айрым жагымсыз реакцияларынын сүрөттөлүшү

#### *ТМА*

ТМА III фазадагы клиникалык изилдөөлөрдүн бириктирилген маалыматтарына ылайык кеминде аКПК дозасын алган <1% бейтаптарда (3/444) жана 9.7% бейтаптарда (3/31) байкалган. ТМAnын бардык 3 көрүнүшү аКПК >100 Б/кг/24 саат орточо кумулятивдик дозасын колдонууда, көрүнүштөрүн дарылоонун жүрүшүндө  $\geq 24$  саат ичинде өрчүгөн (4.4 бөлүмүн караңыз). Бейтаптарда ADAMTS13 активдүүлүгүнүн оор жетишсиздиги жоктугунда (металлопротеиназа, Виллебранда факторун ажыратуучу) тромбоцитопения, микроангиопатиялык гемолитикалык аз кандуулук жана бөйрөктүн курч жабыркашы белгиленген. Бир бейтап ТМА рецидивин жок чечилгенден кийин Гемлибра препаратын колдонууну калыбына келтирген.

#### *Тромботикалык көрүнүштөр*

III фазанын клиникалык изилдөөлөрүнүн бириктирилген маалыматтарына ылайык олуттуу тромботикалык көрүнүштөр эмицизумабды колдонууда кеминде аКПК бир дозасын алган <1% бейтапта (2/444) жана 6.5% бейтапта (2/31) байкалган. Эки олуттуу тромботикалык көрүнүштөрү тең аКПК >100 Б/кг/24 саат орточо кумулятивдик дозасын колдонууда көрүнүштөрүн дарылоонун жүрүшүндө  $\geq 24$  саат ичинде өрчүгөн. Бир бейтап тромботикалык көрүнүштөрү рецидивин жок чечилгенден кийин Гемлибра препаратын колдонууну калыбына келтирген (4.4. бөлүмүн караңыз).

#### *Таяныч клиникалык изилдөөлөрдө эмицизумаб жана аКПК ортосунда өз ара таасирлеринин сүрөттөлүшү*

Гемлибра препаратын оорунун алдын алуу үчүн алган бейтаптарда аКПК\* менен дарылоонун 82 учурлары тууралуу маалыматтар бар, алардын 8 учурунда (10%) бейтаптар аКПК >100 Б/кг/24 саат орточо кумулятивдик дозасын  $\geq 24$  саат ичинде алышкан; 8дин экөөндө тромботикалык көрүнүштөр, 8 учурдун үчөөндө – ТМА белгиленген (3-таблицаны караңыз). Калган учурларда тромботикалык көрүнүштөр жана ТМА байкалган эмес. аКПК менен дарылоонун бардык учурларынын 68%  $\leq 100$  Б/кг бир жолу инфузиялоодон турган.

3-таблица. аКПК\* менен дарылоонун сүрөттөлүшү (III фазадагы клиникалык изилдөөлөрдүн бириктирилген маалыматтары)

аКПК	колдонуунун	24 саат ичинде аКПК орточо кумулятивдик дозасы (Б/кг/24
------	-------------	---

узактыгы	саат)		
	<50	50 – 100	>100
<24 саат	9	47	13
24 – 48 саат	0	3	1 <sup>a</sup>
>48 саат	1	1	7 <sup>a, б, б, б</sup>

\* аКПК менен дарылаган учурлар – дарылоонун тыныгуусуна чейин 36 саат мурда бейтаптар тарабынан бардык себептер менен алынган аКПКнын бардык дозалары. Гемлибра препаратын колдонуунун биринчи 7 күнүнөн жана аны токтоткондон баштап 30 күндөн кийинкиден сырткары аКПК менен дарылоонун бардык учурлары кирет.

<sup>a</sup> Тромботикалык көрүнүштөр.

<sup>б</sup> ТМА.

### *Куйган жердеги реакциялар*

III фазадагы бириктирилген клиникалык изилдөөлөрдүн маалыматтарына ылайык олуттуу эмес, жеңил жана орточо деңгээлдеги оордукта куйган жердеги реакциялар абдан тез-тез (19.4%) байкалган жана 94.9% учурлар дарылоосуз чечилген. Көбүрөөк маалымдалган симптомдору куйган жердеги эритема (10.6%), куйган жердин оорушу (4.1%), куйган жердин кычышуусу (2.9%) жана куйган жердин шишимиги (2.7%) болгон.

### *Иммуногендүүлүк*

III фазадагы бириктирилген клиникалык изилдөөлөрдүн маалыматтарына ылайык Гемлибра препаратынын эмицизумабдын концентрациясын бир убакта төмөндөтүү менен эмицизумабды нейтралдаштыруучу антитело кээде гана пайда болгон (5.1. бөлүмүн караңыз). Эмицизумабды нейтралдаштыруучу антителосу бар жана эмицизумабдын концентрациясы бир убакта төмөндөгөн бир бейтапта дарылоонун 5 жумасынан кийин натыйжалуулугу жоголгондугу белгиленген (көп кан кетүү түрүндөгү манифестация). Ал бейтап Гемлибра препаратын колдонууну токтоткон (4.4 жана 5.1 бөлүмдөрүн караңыз).

### Балдар

Бала курактагы изилденген бейтаптардын популяциясына жалпысынан 137 бейтап кирген. Алардын ичинен бешөө (3.6%) ымыркай ( $\geq 1$  айдан  $< 2$  жашка чейин), 71 (51.8%) – балдар ( $\geq 2$  жаштан  $< 12$  жашка чейин) жана 61 (44.5%) – өспүрүмдөр ( $\geq 12$  жаштан  $< 18$  жашка чейин) болгон. Гемлибра препаратынын коопсуздук профили ымыркайларда, балдарда, өспүрүмдөрдө жана чоң адамдарда жалпысынан окшош болгон.

### Күмөн саналган жагымсыз реакциялары тууралуу билдирүүлөр

Дары каражатынын «пайда-коркунучунун» өз ара катышын тынымсыз мониторингдөөнү камсыз кылуу максатында препаратты каттоодон кийин күмөн саналган жагымсыз реакциялары тууралуу билдирүү зарыл. Медициналык кызматкерлерге дары каражатынын бардык күмөн саналган жагымсыз реакциялары тууралуу Евразия экономикалык



бирлигинин мүчө-мамлекеттеринин жагымсыз реакциялар тууралуу билдирүүлөрдүн улуттук системасы аркылуу билдирүү сунушталат.

*Армения Республикасы*

«Академик Э. Габриелян атындагы Дары каражаттарын жана технологияларды экспертизалоо илимий борбору» ЖТАК

0051, Ереван ш., Комитаса пр., 49/4-үй.

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

e-mail: [admin@pharm.am](mailto:admin@pharm.am)

[www.pharm.am](http://www.pharm.am)

*Беларусь Республикасы*

«Саламаттыкты сактоодогу экспертизалоо жана изилдөөлөр борбору» республикалык унитардык ишканасы

220037, Минск ш., Товарищеский ч.к., 2а ү.

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

e-mail: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

[www.rceth.by](http://www.rceth.by)

*Казакстан Республикасы*

Казакстан Республикасынын Саламаттыкты сактоо министрлигинин Медициналык жана фармацевтикалык контролдоо комитетинин «Дары каражаттарын жана медициналык буюмдарды экспертизалоонун улуттук борбору» чарба жүргүзүү укугундагы республикалык мамлекеттик ишкана

010000, Астана ш., Байкөңүр району, Амангелди Иманов көч., 13-үй.

тел. +7 (717) 278 98 28

e-mail: [pdlc@dari.kz](mailto:pdlc@dari.kz)

[www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)

*Кыргыз Республикасы*

Кыргыз Республикасынын Саламаттыкты сактоо министрлигинин Дары каражаттары жана медициналык буюмдар департаменти

720044, Бишкек ш., 3- Линия көч., 25-үй.

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

e-mail: [dlsmi@pharm.kg](mailto:dlsmi@pharm.kg)

[www.pharm.kg](http://www.pharm.kg)

*Россия Федерациясы*

Саламаттыкты сактоо чөйрөсүн көзөмөлдөө боюнча федералдык кызмат (Росздравнадзор)  
109012, Москва ш., Славянская аянты, 4-ү., 1- кур.

тел. +7 (499) 578 02 72, +7 (499) 578 02 20 (маалымдама), +7 (499) 578 06 70 (көп каналдуу)

e-mail: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

[www.roszdravnadzor.gov.ru](http://www.roszdravnadzor.gov.ru)

#### **4.9. Ашыкча доза**

Гемлибра препаратын дозасынан ашыруу тууралуу маалыматтар чектелүү.

##### Симптомдору

Капыстан дозасынан ашыруу гиперкоагуляцияга алып келиши мүмкүн.

##### Дарылоо

Капыстан дозасынан ашыкча кабыл алган бейтаптар дароо дарылаган дарыгер менен байланышуусу керек. Мындай бейтаптарды дыкат көзөмөлдөө зарыл.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫК КАСИЕТТЕРИ**

#### **5.1. Фармакодинамикалык касиети**

Фармадарылык тобу: гемостатикалык каражат; К витамини жана башка гемостатикалык каражаттар; системалуу таасирдеги башка гемостатикалык каражаттар.

АТХ коду: B02BX06

##### Таасир берүү механизми

Эмицизумаб биспецификалык түзүлүшү менен IgG4 негизинде гумандашкан модифицирленген моноклоналдык антители болуп эсептелет.

Эмицизумаб F1Xa натыйжалуу гемостаз үчүн зарыл FV11a жетишпеген функциясын толуктоо үчүн FX менен байланыштырат.

Эмицизумаб түзүлүштүк окшоштукка же FVIII менен гомологиялык ирээттүүлүккө ээ эмес жана ошого байланыштуу FVIII түз басандаткычтарынын пайда болушун индукциялабайт жана күчөтпөйт.

##### Фармакодинамикалык таасирлери

Гемлибра препараты менен оорунун алдын алуу аЧТВны кыскартат жана башка адамдын кан уюгучтук факторлорун колдонуу менен хромогендик ыкма боюнча аныкталган FVIII активдүүлүгүнүн көрсөткүчтөрүн көбөйтөт. Эки фармакодинамикалык маркердин маалыматтары *in vivo* эмицизумабдын чыныгы гемостатикалык таасирин көрсөтпөйт (аЧТВ ашыкча кыскарган, FVIII активдүүлүгүнүн көрсөткүчү ашыкча болушу мүмкүн), бирок алар эмицизумабдын прокоагулянт таасиринин бар экендигинин салыштырмалуу көрсөткүчүн берет.

##### Клиникалык натыйжалуулугу жана коосуздугу

Гемлибра препаратынын натыйжалуулугу А гемофилиясы бар бейтаптарда күнүмдүк оорунун алдын алуу катарында беш клиникалык изилдөөлөрдө бааланган (FVIII басаңдаткычтары бар же жок А гемофилиясы бар чоң адамдарга жана өспүрүмдөргө үч изилдөө [HAVEN 1, HAVEN 3 жана HAVEN 4], FVIII басаңдаткычтары бар А гемофилиясы бар балдарды изилдөө [HAVEN 2] жана FVIII басаңдаткычтары жок жеңил же орточо формадагы А гемофилиясы бар бардык курактык топтордогу бейтаптарды изилдөө [HAVEN 6]).

*FVIII басаңдаткычтары бар же жок А гемофилиясы бар чоң адамдарды жана өспүрүмдөрдү клиникалык изилдөө*

*HAVEN 3 (BH30071)- бейтаптар ( $\geq 12$  жаш курактагы дене салмагы  $>40$  кг) FVIII басаңдаткычтары жок А гемофилиясы менен*

HAVEN 3 изилдөөлөрү мурда же эпизоддук («зарылдыгына жараша»), же FVIII менен алдын алуучу дарылоо алган, FVIII басаңдаткычтары жок А гемофилиясынын оор формасы бар 152 эркек жынысындагы чоң адамдар жана өспүрүмдөрдүн катышуусу менен ( $\geq 12$  жаш курактагы жана дене салмагы  $>40$  кг) III фазадагы рандомизирленген, көп борборлуу, ачык клиникалык изилдөөнү билдирет. Бейтаптар Гемлибра препаратын тери алдына биринчи төрт жума ичинде жумасына бир жолу 3 мг/кг дозада, андан кийин жумасына бир жолу 1.5 мг/кг дозада (А жана D топтору), же эки жумада бир жолу 3 мг/кг дозада (B тобу) алышкан, же алдын ала дарылоону алышкан эмес (C тобу).

C тобундагы бейтаптар оорунун алдын алуучу дарылоосу жок 24 жумадан кем эмес өткөндө Гемлибра препараты менен дарылоого (эки жумада бир жолу 3 мг/кг дозада) өткөрүлүшү мүмкүн.

А жана B топтору үчүн жумасына бир жолу 3 мг/кг колдоочу дозасына чейин титрлөө эки же андан ашык квалификациялоочу кан агуулар болгон бейтаптарга 24 жумадан кийин уруксат берилген (б.а. тең салмактуу абалда пайда болгон бир заматта жана клиникалык мааниге ээ кан агуулар).

D тобундагы бейтаптарга дозасы экинчи квалификациялоочу кан агуулардан кийин жогорулатылышы мүмкүн. Баштапкы анализ мезгилинде беш бейтап колдоочу дозасын жогорулатуу менен титрлөөдөн өтүшкөн.

FVIIIны мурда эпизоддук дарылоо катарында алган сексен тогуз бейтап («зарылдыгына жараша»), Гемлибра препаратын жумасына бир жолу (А тобу; N = 36), эки жумада бир жолу (B тобу; N = 35) алган же мурунку 24 жумада кан агуу жыштыгы боюнча стратификация менен ( $<9$  же  $\geq 9$ ) оорунун алдын алуучу дарылоо албаган (C тобу; N = 18) топторго 2:2:1 катышында рандомизирленген. Мурда FVIII менен оорунун алдын алуучу

дарылоо алган алтымыш үч бейтап Гемлибра препаратын алган D тобуна кирген (1.5 мг/кг жумасына бир жолу).

Изилдөөлөрдүн баштапкы максаты кан уюгучтук факторлору менен дарылоону талап кылган кан агуулардын санынын негизинде (4-таблицаны караңыз) алдын алуучу дарылоонун жоктугу менен салыштырмалуу (C тобу) жумасына бир жолу (A тобу) же эки жумада бир жолу (B тобу) Гемлибра препараты менен алдын алуунун натыйжалуулугу мурда FVIII менен эпизоддук дарылоо алган бейтаптарды баалоодон турган. Изилдөөлөрдүн башка максаттарына бардык кан агуулар, спонтандык кан агуулар, муундардан кан агуулар жана максаттуу муундардагы кан агуулардын санын төмөндөтүүгө карата Гемлибра препаратынын алдын алууга натыйжалуулугунун көз карашынан алганда A же B топтору жана C топторун рандомизирленген салыштыруу кирген (4-таблицаны караңыз). Ошондой эле артыкчылык анкетасын колдонуу менен бейтаптын дарылоого карата артыкчылыктары да бааланган.

Гемлибра препараты менен оорунун алдын алуунун натыйжалуугу ошондой эле изилдөөгө кошулганга чейин интервенциялык эмес изилдөөгө катышкан (ИЭИ) (5-таблицаны караңыз) бейтаптар жана мурда FVIII (D тобу) менен алдын ала дарылоо алгандар салыштырылган. Бул салыштырууга ИЭИден гана бейтаптар кошулган, себеби кан агуулар жана дарылоо тууралуу маалыматтар HAVEN 3 изилдөөсү сыяктуу ошол эле деңгээлдеги деталдаштыруу менен чогултулган. ИЭИ байкоочу изилдөө болуп саналат, негизги максаты болуп кан агуунун эпизоддору тууралуу клиникалык маалыматтарды толук топтоо жана интервенциялык изилдөөнүн алкагынан сырткары A гемофилиясы бар бейтаптардагы гемофилияны дарылоо үчүн дары каражаттарды колдонуу болуп эсептелет.

*HAVEN 1 (BH29884)- FVIII басаңдаткычтары менен A гемофилиясы бар (≥12 жаш курактагы) бейтаптар*

HAVEN 1 изилдөөлөрү мурда же эпизоддук («зарылдыгына жараша»), же шунтирлөөчү таасирдеги препараттар менен алдын алуучу дарылоо алган (aКПК жана rFVIIa), FVIII басаңдаткычтары менен A гемофилиясы бар эркек жынысындагы 109 чоң адамдар жана өспүрүмдөрдүн (≥12 жаш курактагы) катышуусу менен рандомизирленген, көп борборлуу, ачык клиникалык изилдөө болуп эсептелет. Изилдөөдө бейтаптар (A, C жана D топтору) Гемлибра препараты менен апталык профилактикадан өтүшкөн — 4 жума бою жумасына бир жолу 3 мг/кг, андан кийин жумасына бир жолу 1.5 мг/кг — же оорунун алдын алуучу дарылоо алышкан эмес (B тобу). B тобуна рандомизирленген бейтаптар алдын ала дарылоосуз 24 жумадан кем эмес өткөндө Гемлибра препараты менен дарылоого өткөрүлүшү мүмкүн. Жумасына бир жолу 3 мг/кг чейин дозасын титрлөө эки же андан ашык квалификациялоочу кан агуулар пайда болгон бейтаптар үчүн Гемлибра препараты

менен 24 жума алдын алуудан кийин уруксат берилген (б.а. тең салмактуу абалда пайда болгон бир заматта жана клиникалык мааниге ээ кан агуулар). Баштапкы анализдин учурунда эки бейтапка жумасына бир жолу 3 мг/кг чейин колдоочу дозасына титрлөө жүргүзүлгөн.

Эпизоддук дарылоо катарында мурда шунтирлөөчү таасирдеги препараттарды алган элүү үч бейтап («зарылдыгына жараша»), Гемлибра препараты менен жумасына бир жолу оорунун алдын алуучу дарылоо алган (А тобу) же мурдагы 24 жумада ( $<9$  же  $\geq 9$ ) кан агуу жыштыгы боюнча стратификация менен алдын алуучу дарылоо албаган (В тобу) топторго 2:1 катышында рандомизирленген.

Мурда шунтирлөөчү таасирдеги препараттар менен оорунун алдын алуучу дарылоо алган кырк тогуз бейтап Гемлибра препараты менен оорунун алдын алуу үчүн С тобуна кошулган. Бул изилдөөгө кошулганга чейин ИЭИде катышкан эпизоддук дарылоо катарында («зарылдыгына жараша») мурда шунтирлөөчү таасирдеги препараттарды алган бирок, А жана В топтору жабылганга чейин HAVEN 1 изилдөөлөрүнө кошула албаган жети бейтап Гемлибра препараты менен алдын алуучу дарылоо алуу үчүн D тобуна кошулушкан.

Изилдөөнүн баштапкы максаты убакыттын өтүшү (кеминде 24 жума же изилдөөгө катышуу токтогон датага чейин) (6-таблицаны караңыз) менен кан уюгучтук факторлору менен дарылоону талап кылган кан агуулардын санына карата алдын алуучу дарылоонун жоктугуна салыштырмалуу (В тобуна салыштырмалуу А тобу) Гемлибра препараты менен апталык алдын алуунун дарылык таасири эпизоддук дарылоо («зарылдыгына жараша»), катарында мурда шунтирлөөчү таасирдеги препараттарды алган бейтаптарды баалоодон турган. Башка экинчи максаттары бардык кан агууларды, спонтандык кан агуулардын, муундардагы кан агуулардын жана максаттуу муундардагы кан агуулардын (6-таблицаны караңыз), ошондой эле бейтап тарабынан маалымдалган ден-соолукка байланыштуу жашоо сапатын (health-related quality of life, HRQoL) жана ден-соолуктун абалын баалоо (10 жана 11-таблицаны караңыз) санынын азайышына карата Гемлибра препараты менен апталык профилактиканын натыйжалуулугуна карата А жана В топторунун ортосундагы рандомизирленген салыштыруу болгон. Экспозициянын орточо убактысы (+стандарттык чектөө (CO)) изилдөөдө катышкан бардык бейтаптарда 21.38 жуманы түзгөн (12.01). Экспозициянын орточо убактысы (+CO) А тобунда 28.86 жума (8.37), В тобунда 8.79 (3.62), С тобунда 21.56 (11.85) жана в группе D тобунда 7.08 (3.89) түзгөн. А тобунда бир бейтап Гемлибра препараты менен дарылоо башталганга чейин изилдөөдөн чыккан.

Изилдөөдө ошондой эле бул изилдөөгө кошулганга чейин ИЭИде катышкан (ылайыгына жараша А жана С топтору) (7-таблицаны караңыз) мурдагы эпизоддук дарылоого

(«зарылдыгына жараша») жана бейтаптарды шунтирлөөчү таасирдеги препараттар менен алдын алуу үчүн дарылоого (өзүнчө салыштыруу) салыштырмалуу Гемлибра препараты менен апталык профилактиканын натыйжалуулугун баалашкан.

*HAVEN 4 (BO39182) - FVIII басаңдаткычтары бар же жок А гемофилиясы бар (≥12 жаш курактагы бейтаптар) бейтаптар*

Гемлибра препараты мурда же эпизоддук («зарылдыгына жараша»), же FVIII же шунтирлөөчү таасирдеги препараттар менен алдын алуучу дарылоо алган, FVIII басаңдаткычтары жок А гемофилиясынын оор формасы менен же FVIII басаңдаткычтары бар А гемофилиясы менен 41 чоң адам жана эркек жынысындагы өспүрүмдөрдүн (≥12 жаш курактагы жана дене салмагы >40 кг) катышуусу менен III фазадагы салыштырмалуу эмес, көп борборлуу клиникалык изилдөөдө бааланган. Бейтаптар Гемлибра препараты менен алдын алуучу дарылоо алышкан — 4 жума бою жумасына бир жолу 3 мг/кг дозада, жана андан кийин төрт жумада бир жолу 6 мг/кг дозада.

Изилдөөнүн баштапкы максаты дарылоо жүргүзүлгөн себеп боюнча кан агуулардын негизинде төрт жумада бир жолу куюуда кан агууну адекваттуу контролдоону колдоого карата Гемлибра препараты менен алдын алуунун натыйжалуулугун баалоодон турган. Башка максаттар бардык кан агууларды, спонтандык кан агуулардын себептери боюнча дарылоо жүргүзүлгөн, муундардагы кан агуулардын себебинен дарылоо жүргүзүлгөн жана максаттуу муундардагы кан агуулар себебинен дарылоо жүргүзүлгөндөргө карата Гемлибра препараты менен оорунун алдын алуунун клиникалык натыйжалуулугун баалоодон турган (8-таблицаны караңыз). Ошондой эле бейтаптын дарылоого болгон тандоосу да тандоо анкетасын колдонуу менен бааланган.

*HAVEN 6 (BO41423)- FVIII басаңдаткычтары жок жеңил же орточо формадагы А гемофилиясы бар бейтаптар (бардык курактык топтор)*

HAVEN 6 изилдөөлөрү изилдөөнү баалоого ылайык ооруну алдын алуу көрсөтүлгөн FVIII басаңдаткычтары жок А гемофилиясынын жеңил (n = 20 [28.2%]) же орточо (n=51 [71.8%]) формасы бар 71 бейтап катышкан (бардык курактык топтор) Гемлибра препаратынын III фазадагы көп борборлуу, ачык салыштырмалуу эмес изилдөөсүн билдирет. Көпчүлүк бейтаптар эркек жынысында (69 бейтап [97.2%]) жана 2 бейтап аял жынысында (2.8%) болгон. Изилдөөгө кошкон мезгилде 34 бейтап (47.9%) эпизоддук дарылоону жана 37 бейтап (52.1%) FVIII менен алдын алуучу дарылоо алышкан. Бейтаптар Гемлибра препаратын биринчи 4 жума ичинде жумасына бир жолу 3 мг/кг дозада тери алдына алышкан, андан кийин бейтап, өзүнүн каалоосуна ылайык, 5-жумадан баштап төмөнкү колдоочу дарылоонун режимдеринин бирөөсүн тандай алышкан: жумасына бир жолу 1.5 мг/кг (n = 24 [33.8%]), эки жумада бир жолу 3 мг/кг (n = 39

[54.9%]) же төрт жумада бир жолу 6 мг/кг ( $n = 8$  [11.3%]). Жумасына бир жолу 3 мг/кг дозага чейин жогорулатуу менен титрлөө эки же андан ашык квалификациялоочу кан агуулар пайда болгон бейтаптар үчүн 24 жумадан кийин жол берилген (б. а. спонтандык жана тең салмактуу абалда пайда болгон клиникалык олуттуу кан агуулар). Аралык анализ учурунда бир дагы бейтапта колдоочу дозасын жогорулатуу менен титрлөө болгон эмес. Натыйжалуулугу боюнча изилдөөнүн баштапкы максаты убакыттын өтүшү менен кан уюгучтук факторлорун дарылоону талап кылган кан агуулардын санынын негизинде Гемлибра препараты менен оорунун алдын алуунун натыйжалуулугун балоодон турган (б. а. кан агуу себебинен дарылоо жүргүзүүнүн жыштыгы, 9-таблицаны караңыз). Башка максаттары гемофилияда маселесинде (Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Hemophilia, CATCH) убакыттын өтүшү менен бардык кан агуулардын, спонтандык кан агуулардын, муундарда кан агуулардын жана максаттуу муундардагы кан агуулардын санынын негизинде Гемлибра препараты менен алдын алуунун натыйжалуулугун баалоодон, ошондой эле убакыттын өтүшү менен Комплекстүү баалоо куралы анкетасын колдонуу менен бейтаптар тарабынан маалымдалган HRQoLну баалоодон турган.

*Натыйжалуулугун баалоонун жыйынтыгы*

### HAVEN 3

Гемлибра препараты менен оорунун алдын алуунун натыйжалуулугун баалоонун натыйжалары кан агуу себебинен дарылоо жүргүзүлгөн жыштыгына карата, бардык кан агуулардын, спонтандык кан агуулардын себебинен дарылоо жүргүзүлгөн, муундарда кан агуулардын себебинен дарылоо жүргүзүлгөн жана максаттуу муундарда кан агуулардын себебинен дарылоо жүргүзүлгөн, алдын алуучу дарылоонун жоктугу менен салыштырмалуу төмөндө 4-таблицада көрсөтүлгөн.

4-таблица. HAVEN 3: FVIII басаңдаткычы жок  $\geq 12$  жаш курактагы бейтаптарда алдын алуучу дарылоо албаган топ менен салыштырмалуу Гемлибра препараты менен алдын алуу тобунда орточо жылдык кан агуунун жыштыгы

<b>Акыркы чекити</b>	<b>С тобу: Оорунун алдын алуусуз (N = 18)</b>	<b>А тобу: Жумасына бир жолу 1.5 мг/кг Гемлибра (N = 36)</b>	<b>В тобу: 2 жумада бир жолу 3мг/кг Гемлибра (N = 35)</b>
<b>Кан агуунун себептеринен улам дарылоо жүргүзүлгөн</b>			
ОЖКЖ (95% ИИ)	38.2 (22.9; 63.8)	1.5 (0.9; 2.5)	1.3 (0.8; 2.3)
p мааниси (TK) азаюу пайызы	H/П	96% (0.04), <0.0001	97% (0.03), <0.0001
Кан агуулардын ноль саны менен бейтаптардын пайызы	0.0 (0.0; 18.5)	55.6 (38.1; 72.1)	60.0 (42.1; 76.1)

(95% ИИ)			
ОЖКЖ медианасы (IQR)	40.4 (25.3; 56.7)	0 (0; 2.5)	0 (0; 1.9)
<b>Бардык кан агуулар</b>			
ОЖКЖ (95% ИИ)	47.6 (28.5; 79.6)	2.5 (1.6; 3.9)	2.6 (1.6; 4.3)
р мааниси (ТК) азаюу пайызы	Н/П	95% (0.05), <0.0001	94% (0.06), <0.0001
Кан агуулардын ноль саны менен бейтаптардын пайызы (95% ИИ)	0 (0.0; 18.5)	50 (32.9; 67.1)	40 (23.9; 57.9)
<b>Заматта кан агуулардын себебинен жүргүзүлгөн дарылоо</b>			
ОЖКЖ (95% ИИ)	15.6 (7.6; 31.9)	1.0 (0.5; 1.9)	0.3 (0.1; 0.8)
р мааниси (ТК) азаюу пайызы	Н/П	94% (0.06), <0.0001	98% (0.02), <0.0001
Кан агуулардын ноль саны менен бейтаптардын пайызы (95% ИИ)	22.2 (6.4; 47.6)	66.7 (49.0; 81.4)	88.6 (73.3; 96.8)
<b>Муундарда кан агуулардын себебинен жүргүзүлгөн дарылоо</b>			
ОЖКЖ (95% ИИ)	26.5 (14.67; 47.79)	1.1 (0.59; 1.89)	0.9 (0.44; 1.67)
р мааниси (ТК) азаюу пайызы	Н/П	96% (0.04), <0.0001	97% (0.03), <0.0001
Кан агуулардын ноль саны менен бейтаптардын пайызы (95% ИИ)	0 (0; 18.5)	58.3 (40.8; 74.5)	74.3 (56.7; 87.5)
<b>Максаттуу муундарда кан агуулардын себебинен жүргүзүлгөн дарылоо</b>			
ОЖКЖ (95% ИИ)	13.0 (5.2; 32.3)	0.6 (0.3; 1.4)	0.7 (0.3; 1.6)
р мааниси (ТК) азаюу пайызы	Н/П	95% (0.05), <0.0001	95% (0.05), <0.0001
Кан агуулардын ноль саны менен бейтаптардын пайызы (95% ИИ)	27.8 (9.7; 53.5)	69.4 (51.9; 83.7)	77.1 (59.9; 89.6)
<p>ИИ = ишеним интервалы; ТК = тобокелдик катышы; IQR = квартиль аралык диапазон, 25- процентилден 75- процентилге чейин; Н/П = колдонулбайт.</p> <p>ТК жана ИИ терс биномиалдык регрессиянын моделинин негизинде келтирилген, р мааниси Вальддын стратификацияланган тестине ылайык келтирилген, белгилүү бир топтордун ортосунда кан агуулардын жыштыгын салыштыруу.</p> <p>С тобу: оорунун алдын албаган гана мезгил кирет.</p> <p>Кан агууларды аныктоо Эл аралык тромбоз жана гемостаз боюнча коомдун критерийлеринин негизинде адаптацияланган (ISTH).</p> <p>Кан агуу себебинен жүргүзүлгөн дарылоо = кан агуу себебинен жүргүзүлгөн FVIII дарылоо.</p> <p>Бардык кан агуулар: кан агуу себебинен FVIII дарылоо жүргүзүлгөн же жүргүзүлбөгөн.</p> <p>Дозасы жогорулатылган бейтаптар үчүн гана дозасын жогорулатуу менен титрлөөгө чейин алынган маалыматтар гана кирген.</p> <p>Эмицизумаб алган бейтаптар аны 4 жума бою жумасына 3 мг/кг жүктөм дозада алып башташкан.</p>			

HAVEN 3 изилдөөлөрүндө ички жеке анализ бейтаптарды бул изилдөөгө кошконго чейин ИЭИнин жүрүшүндө чогултулган, FVIII колдонуу менен мурдагы оорунун алдын алуу



мезгилинде алынган маалыматтарга салыштырмалуу дарылоо жүргүзүлгөн себептен кан агуулар үчүн Гемлибра препараты менен оорунун алдын алуу кан агуулардын жыштыгы статистикалык олуттуу ( $p < 0.0001$ ) азайышына (68%) алып келгендигин (5-таблицаны караңыз) көрсөткөн.

5-таблица. HAVEN 3: Мурдагы FVIII менен алдын алуучу дарылоого салыштырмалуу Гемлибра препараты менен алдын алууда ОЖКЖ (кан агуу себебинен жүргүзүлгөн дарылоо) ички жеке салыштыруу

<b>Акыркы чекит</b>	<b>Дизин тобу: Мурдагы FVIII менен оорунун алдын алуу (N = 48)</b>	<b>D тобу: Жумасына бир жолу 1.5 мг/кг Гемлибра (N = 48)</b>
Натыйжалуулугун баалоо мезгилиндеги узактыгынын медианасы (жума)	30.1	33.7
<b>Кан агуу себебинен жүргүзүлгөн дарылоо</b>		
ОЖКЖ (95% ИИ)	4.8 (3.2; 7.1)	1.5 (1; 2.3)
p маанисинин азаюу пайызы(ТК)	68% (0.32), <0.0001	
Ноль сандагы кан агуулары менен бейтаптардын пайызы (95% ИИ)	39.6 (25.8; 54.7)	54.2 (39.2; 68.6)
ОЖКЖ медианасы (IQR)	1.8 (0; 7.6)	0 (0; 2.1)
<p>ТК жана ИИ терс биномиалдык регрессиянын моделинин негизинде келтирилген, p мааниси Вальддын стратификацияланган тестине ылайык келтирилген, ОЖКЖ белгилүү бир топтордун ортосунда салыштыруу.</p> <p>Ички жеке салыштыруулар үчүн ИЭИ маалыматтары. ИЭИ жана HAVEN 3 изилдөөлөрүндө катышкан бейтаптар гана кошулган.</p> <p>Дозасы жогорулатылган бейтаптар үчүн гана дозасын жогорулатуу менен титрлөөгө чейин алынган маалыматтар гана кирген.</p> <p>Кан агуу себебинен жүргүзүлгөн дарылоо = кан агуу себебинен жүргүзүлгөн FVIII дарылоо.</p> <p>Кан агуунун аныктамалары ISTH критерийлеринин негизинде адаптацияланган.</p> <p>Эмицизумаб менен оорунун алдын алуу мезгилинде мурда FVIII менен оорунун алдын алуунун учурларына салыштырмалуу дарылоону кармануунун жогорку деңгээли байкалгандыгына карабастан, стандарттуу нускамаларга ылайык FVIII менен оорунун алдын алуу мезгилинде <math>\geq 80\%</math> же <math>&lt; 80\%</math> дозасын алган бейтаптарда келтирилген ОЖКЖ айырмачылыктары аныкталган эмес (маалыматтар анча чоң эмес өлчөмүн эске алуу менен этияттык менен чечмелениши керек).</p> <p>FVIII жарым жартылай кыска бөлүп чыгаруу мезгилин эске алып, препаратты токтоткондон кийин мурдагы дарылоонун эч кандай таасири күтүлбөйт.</p> <p>Эмицизумабдын биринчи беш дозасы куюу ыкмасынын коопсуздугун жана тууралыгын камсыз кылуу үчүн көзөмөл алдында гана куюлушу керек. FVIII менен оорунун алдын алуучу дарылоо учурлары сыяктуу эле, эмицизумабдын бардык кийинки дозаларын үй шартында өз алдынча куюуга уруксат берилген.</p> <p>Бардык бейтаптар бардык борборлордо бардык бейтаптарга эквиваленттүү стандарттуу алдын алуучу дарылоону камсыз кылып, FVIII менен алдын ала дарылоо жетиштүү көлөмдө жүргүзүлгөн ички жеке салыштыруу кошулган бейтаптар тастыктаган гемофилияны дарылоо чөйрөсүндө эксперттерден дарылоодон өтүшкөн.</p>		

### HAVEN 1

Гемлибра препараты менен оорунун алдын алуунун натыйжалуулугун баалоонун натыйжалары кан агуу себебинен жүргүзүлгөн дарылоо жыштыгына карата, бардык кан агуулар, спонтандык кан агуулар себебинен жүргүзүлгөн дарылоо, муундарда кан агуулар себебинен жүргүзүлгөн дарылоо жана максаттуу муундарда кан агуулардын себебинен жүргүзүлгөн дарылоо, алдын алуучу дарылоонун жоктугу менен салыштырмалуу төмөндө 6-таблицада көрсөтүлгөн.

6-таблица. HAVEN 1: FVIII басаңдаткычтары менен  $\geq 12$  жаш курактагы бейтаптарга алдын алуучу дарылоо албаган топ менен салыштырмалуу Гемлибра препараты менен оорунун алдын алуу тобундагы ОЖКЖ

<b>Акыркы чекит</b>	<b>В тобу: Оорунун алдын албастан</b>	<b>А тобу: Жумасына бир жолу 1.5 мг/кг Гемлибра</b>
	<b>N = 18</b>	<b>N = 35</b>
<b>Кан агуу себебинен жүргүзүлгөн дарылоо</b>		
ОЖКЖ (95% ИИ)	23.3 (12.33; 43.89)	2.9 (1.69; 5.02)
p маанисинин азаюу пайызы (ТК)	87% (0.13), <0.0001	
Ноль сандагы кан агуулары менен бейтаптардын пайызы (95% ИИ)	5.6 (0.1; 27.3)	62.9 (44.9; 78.5)
ОЖКЖ медианасы (IQR)	18.8 (12.97; 35.08)	0 (0; 3.73)
<b>Бардык кан агуулар</b>		
ОЖКЖ (95% ДИ)	28.3 (16.79; 47.76)	5.5 (3.58; 8.60)
p маанисинин азаюу пайызы (ТК)	80% (0.20), <0.0001	
Ноль сандагы кан агуулары менен бейтаптардын пайызы (95% ИИ)	5.6 (0.1; 27.3)	37.1 (21.5; 55.1)
<b>Спонтандык кан агуулардын себебинен жүргүзүлгөн дарылоо</b>		
ОЖКЖ (95% ИИ)	16.8 (9.94; 28.30)	1.3 (0.73; 2.19)
p маанисинин азаюу пайызы (ТК)	92% (0.08), <0.0001	
Ноль сандагы кан агуулары менен бейтаптардын пайызы (95% ИИ)	11.1 (1.4; 34.7)	68.6 (50.7; 83.1)
<b>Муундарда кан агуулардын себебинен жүргүзүлгөн дарылоо</b>		
ОЖКЖ (95% ИИ)	6.7 (1.99; 22.42)	0.8 (0.26; 2.20)
p маанисинин азаюу пайызы (ТК)	89% (0.11), 0.0050	

Ноль сандагы кан агуулары менен бейтаптардын пайызы (95% ИИ)	50.0 (26.0; 74.0)	85.7 (69.7; 95.2)
<b>Максаттуу муундарда кан агуулардын себебинен жүргүзүлгөн дарылоо</b>		
ОЖКЖ (95% ИИ)	3.0 (0.96; 9.13)	0.1 (0.03; 0.58)
р маанисинин азаюу пайызы (ТК)	95% (0.05), 0.0002	
Ноль сандагы кан агуулары менен бейтаптардын пайызы (95% ИИ)	50.0 (26.0; 74.0)	94.3 (80.8; 99.3)
<p>ТК жана ИИ терс биномиалдык регрессиянын моделинин негизинде келтирилген, р мааниси Вальддын стратификацияланган тестине ылайык келтирилген, белгилүү бир топтордун ортосунда кан агуулардын жыштыгын салыштыруу.</p> <p>В тобу: оорунун алдын алуучу мезгилди гана камтыйт.</p> <p>Кан агуулардын аныктамасы ISTH критерийлеринин негизинде адаптацияланган.</p> <p>Кан агуулардын себебинен жүргүзүлгөн дарылоо = кан агуулардын себебинен шунтирлөөчү таасирдеги препараттар менен жүргүзүлгөн дарылоо.</p> <p>Бардык кан агуулар = кан агуу себебинен шунтирлөөчү таасирдеги препараттар менен дарылоо жүргүзүү жана жүргүзбөө.</p> <p>Дозасы жогорулатылган бейтаптар үчүн гана дозасын жогорулатуу менен титрлөөгө чейин алынган маалыматтар гана кирген.</p> <p>Эмицизумаб алган бейтаптар аны 4 жума бою жумасына бир жолу 3 мг/кг жүктөм дозада алып башташкан.</p>		

HAVEN 1 изилдөөсүнүн ички жеке анализи Гемлибра препараты менен алдын алуу бул изилдөөгө бейтаптарды кошконго чейин (7-таблицаны караңыз) ИЭИ жүрүшүндө чогултулган, шунтирлөөчү таасирдеги препаратты колдонуу менен мурдагы алдын алуу мезгилинде алынган маалыматтарга салыштырмалуу дарылоо жүргүзүлгөн кан агуулар үчүн кан агуулардын жыштыгын статистикалык ( $p = 0.0003$ ) жана клиникалык (79%) олуттуу азайтууга алып келгендигин көрсөткөн.

7-таблица. HAVEN 1: Мурда шунтирлөөчү таасирдеги препарат менен алдын алуучу дарылоо алуу менен салыштырмалуу Гемлибра препараты менен оорунун алдын алууда (кан агуу себебинен дарылоо жүргүзүү) ОЖКЖны ички жеке салыштыруу

<b>Акыркы чекит</b>	<b>Сизге тобу:</b> Шунтирлөөчү таасирдеги препарат менен мурдагы алдын алуу	<b>С тобу:</b> Жумасына бир жолу 1.5мг/кг Гемлибра
	<b>N= 24</b>	<b>N= 24</b>
<b>Кан агуулардын себебинен жүргүзүлгөн дарылоо</b>		
ОЖКЖ (95% ИИ)	15.7 (11.08; 22.29)	3.3 (1.33; 8.08)
р маанисинин азаюу % (ТК)	79% (0.21), 0.0003	

Ноль сандагы кан агуулары менен бейтаптардын пайызы (95% ИИ)	12.5 (2.7; 32.4)	70.8 (48.9; 87.4)
ОЖКЖ медианасы (IQR)	12.0 (5.73; 24.22)	0.0 (0.00; 2.23)

ТК жана ИИ терс биномиалдык регрессиянын моделинин негизинде келтирилген, р мааниси Вальддын стратификацияланган тестине ылайык келтирилген, белгилүү бир топтордун ортосунда ОЖКЖ салыштыруу.

НИИден ички жеке салыштыруулардын маалыматтары.

НИИ жана HAVEN 1 изилдөөлөрүндө катышкан бейтаптар гана кирген.

Дозасы жогорулатылган бейтаптар үчүн гана дозасын жогорулатуу менен титрлөөгө чейин алынган маалыматтар гана кирген.

Кан агуулардын себебинен жүргүзүлгөн дарылоо: кан агуулардын себебинен шунтирлөөчү таасирдеги препараттар менен дарылоо.

ISTH критерийлеринин негизинде адаптацияланган кан агуулардын аныктамасы.

Эмицизумаб менен оорунун алдын алуу мезгилинде мурда шунтирлөөчү таасирдеги препараттар менен дарылоого салыштырмалуу дарылоону кармануунун жогорку деңгээли байкалгандыгына карабастан, стандарттуу нускамаларга ылайык шунтирлөөчү таасирдеги препарат менен оорунун алдын алуу мезгилинде  $\geq 80\%$  же  $< 80\%$  дозасын алган бейтаптарда келтирилген ОЖКЖ айырмачылыктары аныкталган эмес (маалыматтар анча чоң эмес өлчөмүн эске алуу менен этияттык менен чечмелениши керек).

Шунтирлөөчү таасирдеги препараттардын жарым жартылай кыска бөлүп чыгаруу мезгилин эске алып, препаратты токтоткондон кийин мурдагы дарылоонун эч кандай таасири күтүлбөйт.

Эмицизумабдын биринчи беш дозасы куюу ыкмасынын коопсуздугун жана тууралыгын камсыз кылуу үчүн көзөмөл алдында гана куюлушу керек. Шунтирлөөчү таасирдеги препараттар менен оорунун алдын алуучу дарылоо учурлары сыяктуу эле, эмицизумабдын бардык кийинки дозаларын үй шартында өз алдынча куюуга уруксат берилген.

#### HAVEN 4

Кан агуу себебинен жүргүзүлгөн дарылоо жыштыгына, бардык кан агуулар, спонтандык кан агуулар себебинен жүргүзүлгөн дарылоо, муундарда кан агуулар себебинен жүргүзүлгөн дарылоо жана максаттуу муундарда кан агуулар себебинен жүргүзүлгөн дарылоо, төрт жумада бир жолу куюлган Гемлибра препараты менен оорунун алдын алуунун натыйжалуулугун баалоонун баштапкы анализинин натыйжалары төмөндө 8-таблицада көрсөтүлгөн.

$\geq 12$  жаш курактагы кырк бир бейтап 25.6 жума көзөмөлдөө узактыгынын медианасында натыйжалуулугун баалоого кошулган (диапазону: 24.1–29.4 жума).

8-таблица. HAVEN 4: FVIII басаңдаткычтары бар же жок  $\geq 12$  жаш курактагы бейтаптарга Гемлибра препараты менен оорунун алдын алуу тобундагы ОЖКЖ

Акыркы чекиттери	Гемлибра 6 мг/кг 1 ж/4 жум.		
	<sup>a</sup> ОЖКЖ (95% ИИ)	ОЖКЖ <sup>b</sup> медианасы (IQR)	Ноль сандагы кан агуулары менен бейтаптардын % (95% ИИ)
N	41	41	41
Дарылоо жүргүзүлгөн кан агуу	2.4 (1.4; 4.3)	0 (0.0; 2.1)	56.1 (39.7; 71.5)

Бардык кан агуу	4.5 (3.1; 6.6)	2.1 (0.0; 5.9)	29.3 (16.1; 45.5)
Дарылоо жүргүзүлгөн спонтандык кан агуулар	0.6 (0.3; 1.5)	0.0 (0.0; 0.0)	82.9 (67.9; 92.8)
Дарылоо жүргүзүлгөн муундардагы кан агуулар	1.7 (0.8; 3.7)	0.0 (0.0; 1.9)	70.7 (54.5; 83.9)
Дарылоо жүргүзүлгөн максаттуу муундардагы кан агуулар	1.0 (0.3; 3.3)	0.0 (0.0; 0.0)	85.4 (70.8; 94.4)
<p><sup>a</sup> Терс биномиалдык регрессиянын моделинин негизинде аныкталган.</p> <p><sup>b</sup> ОЖКЖ аныкталган мааниси.</p> <p>ISTH критерийлеринин негизинде адаптацияланган кан агуулардын аныктамасы.</p> <p>Дарылоо жүргүзүлгөн кан агуулар: FVIII же rFVIIa дарылоо жүргүзүлгөн кан агуулар.</p> <p>Бардык кан агуулар: FVIII же rFVIIa дарылоо жүргүзүлгөн же жүргүзүлбөгөн кан агуу.</p> <p>Гемлибра препаратын алган бейтаптар аны 4 жума бою жумасына бир жолу 3 мг/кг жүктөм дозада алып башташкан.</p> <p>1 ж/4 жум. = алдын алуу үчүн төрт жумада бир жолу.</p>			

### HAVEN 6 (аралык анализ)

2 ден 56 жашка чейинки курактагы А гемофилиясынын орточо формасындагы 51 бейтап 30.4 жума көзөмөлдөө узактыгынын медианасында натыйжалуулугун баалоого кошулган (диапазону: 17.4–61.7 жума). Гемлибра препараты менен оорунун алдын алуунун натыйжалуулугун баалоонун аралык натыйжалары А гемофилиясынын орточо формасы бар бейтаптарда (4.1. бөлүмүн караңыз) жүргүзүлгөн кан агуу жыштыгына, дарылоо жүргүзүлгөн бардык кан агуулар, спонтандык кан агуулар, дарылоо жүргүзүлгөн муундарда кан агуулар жана дарылоо жүргүзүлгөн максаттуу муундарда кан агууларга карата, төмөндө 9-таблицада көрсөтүлгөн.

9-таблица. HAVEN 6: FVIII басаңдаткычтары жок А гемофилиясынын орточо формасы бар бейтаптарда Гемлибра препараты менен оорунун алдын алууда ОЖКЖ

	<sup>c</sup> Гемлибра 1.5 мг/кг 1 ж/жум., 3 мг/кг 1 ж/2 жум. же 6 мг/кг 1 ж/4 жум.		
Акыркы чекиттери	<sup>a</sup> ОЖКЖ (95% ИИ)	ОЖКЖ <sup>b</sup> медианасы (IQR)	Ноль сандагы кан агуулары менен бейтаптардын % (95% ИИ)
N	51	51	51
Дарылоо жүргүзүлгөн кан агуу	0.9 [0.43; 1.89]	0.0 [0.00; 0.00]	78.4 [64.7; 88.7]
Бардык кан агуу	2.6 [1.81; 3.81]	1.7 [0.00; 3.90]	43.1 [29.3; 57.8]
Дарылоо жүргүзүлгөн спонтандык кан агуулар	0.1 [0.03; 0.30]	0,0 [0.00; 0.00]	94.1 [83.8; 98.8]
Дарылоо жүргүзүлгөн муундардагы кан агуулар	0.3 [0.10; 0.84]	0.0 [0.00; 0.00]	90.2 [78.6; 96.7]

Дарылоо максаттуу агуулар	жүргүзүлгөн муундардагы кан агуулар	0.1 [0.02; 0.26]	0.0 [0.00; 0.00]	96.1 [86.5; 99.5]
<p><sup>a</sup> Терс биномиалдык регрессиянын моделинин негизинде аныкталган.</p> <p><sup>b</sup> ОЖКЖ аныкталган мааниси.</p> <p>ISTH критерийлеринин негизинде адаптацияланган кан агуулардын аныктамасы.</p> <p>Дарылоо жүргүзүлгөн кан агуулар: FVIII дарылоо жүргүзүлгөн кан агуулар.</p> <p>Бардык кан агуулар: FVIII дарылоо жүргүзүлгөн же жүргүзүлбөгөн кан агуу.</p> <p>Эмицизумаб алган бейтаптар аны 4 жума бою жумасына бир жолу 3 мг/кг жүктөм дозада алып башташкан.</p> <p>1 ж/4 жум. = жумасына бир жолу; 2 ж/жум. = эки жумада бир жолу; 4 ж/жум. = алдын алуу үчүн төрт жумада бир жолу.</p> <p><sup>c</sup> 1.5 мг/кг 1 ж/жум. (n = 16); 3 мг/кг 1 ж/2 жум. (n = 30); 6 мг/кг 1 ж/4 жум. (n = 5).</p>				

### *Ден-соолукка байланыштуу жыйынтык көрсөткүчтөрү*

HAVEN клиникалык изилдөөлөрүндө HRQoL жана клиникалык жыйынтыктарын баалоо үчүн көрсөткүчтөрүн колдонуу менен ден-соолугунун абалын баалашкан. HAVEN 1 жана 2 изилдөөлөрүндө гемофилияда (Haem-A-QoL) чоң адамдар үчүн ( $\geq 18$  жаш) жапшоо сапатын жана өспүрүмдөр үчүн анын версиясын (Haemo-QoL-SF, 8 ден  $< 18$  жашка чейин) ылайыгына жараша баалоо үчүн сурамжылоо колдонулган. Бул сурамжылоолор үчүн физикалык ден-соолугун баалоо (б. а. ооруксунган шишимиктер, муундарда оорунун болушу, кыймылдоодо ооруу, узак басууда кыйынчылыктар жана даярдык үчүн көп өлчөмдөгү убакыттын талап кылынышы) жана жалпы баалоо (бардык балдарынын суммасы) протоколдо белгиленген кызыкчылыктын акыркы чекиттери болгон. HAVEN 2 изилдөөлөрүндө  $< 12$  жаш курактагы педиатриялык бейтаптарга HRQoL тууралуу кам көргөн адамдардан маалымат алуу үчүн (Adapted InhibQoL with Aspects of Caregiver Burden) камкорчулардын жүктөмүнүн аспектилерин баалоо менен InhibQoL кошумча адаптацияланган сурамжылоо колдонушкан. HAVEN 6 изилдөөлөрүндө чоң бейтаптардагы жана бала курактагы бейтаптардагы, ошондой эле CATCH сурамжылагычын колдонуу менен бала курактагы бейтаптарга кам көргөн адамдардагы HRQoL баалашкан. Гемофилиянын күнүмдүк иш-аракеттерге, социалдык активдүүлүккө, эс алууга жана жумушка / окууга, ошондой эле жумуштун көлөмүнө жана дарылоонун жүгүнө тийгизген таасири каралган. Ден соолуктун абалынын өзгөрүшүн өлчөө үчүн пайдалуулук индекси (Index Utility Score) жана EuroQoL (EuroQoL Five-Dimension Five-Levels Questionnaire, EQ-5D-5L) баалоосунун беш деңгээли менен беш пункттан турган сурамжылагычтын визуалдык аналогдук шкаласы (ВАШ) колдонулган.

*HAVEN 1 изилдөөлөрүндө ден-соолуктун абалы менен байланышкан жыйынтыктын көрсөткүчтөрү*

Бул изилдөөдө баштапкы абалын жалпы баалоонун мааниси (ылайыгына жараша орточо мааниси = 41.14 жана 44.58) жана баштапкы абалында ден-соолугунун абалынын шкаласы боюнча баалоо (ылайыгына жараша орточо мааниси = 52.41 жана 57.19) Гемлибра препараты менен оорунун алдын алуучу дарылоо алган топтордо жана оорунун алдын алуучу дарылоо албаган топто салыштырылган. Наем-А-QoL сурамжылагычы боюнча жалпы баалоого жана баштапкы деңгээли боюнча түзөтүү менен дарылоо башталгандан 24 жумадан кийин Наем-А-QoL сурамжылагычынын ден соолуктун абалынын шкаласы боюнча баалоого карата Гемлибра препараты менен алдын алуучу дарылоо алган бейтаптардын тобу (А тобу) жана алдын алуучу дарылоо албаган бейтаптардын тобун (В тобу) салыштырып баалоо боюнча жыйынтык маалыматтар 10-таблицада көрсөтүлгөн. Гемлибра препаратын апталык профилактикалык куюу 25-жумада баалоодо - Наем-А-QoL сурамжылагычынын ден-соолуктун абалынын шкаласын баалоо боюнча – болжолдуу аныкталган акыркы чекиттерине карата алдын алуунун жоктугу менен салыштырмалуу статистикалык жана клиникалык олуттуу жакшырууга алып келген.

10-таблица. HAVEN 1: FVIII басаңдаткычтары менен  $\geq 18$  жаш курактагы бейтаптарга алдын алуучу дарылоонун жоктугу менен салыштырмалуу Гемлибра препараты менен алдын алууда жалпы баалоонун жана Наем-А-QoL сурамжылагычы боюнча ден соолукту баалоонун өзгөрүшү

<b>25-жумада сурамжылагычы боюнча баалоо</b>	<b>Наем-А-QoL</b>	<b>В тобу: Оорунун алдын алуусуз (N = 14)</b>	<b>А тобу: Гемлибра А 1.5 мг/кг жумасына бир жолу (N = 25)</b>
<b>Жалпы баалоо (0 дон 100гө чейинки диапазон)</b>			
Түзөтүлгөн орточо мааниси		43.21	29.2
Түзөтүлгөн орточо маанисинин айырмачылыгы (95% ИИ)		14.01 (5.56, 22.45)	
<b>Ден соолугун баалоо (0 дон 100гө чейинки диапазон)</b>			
Түзөтүлгөн орточо мааниси		54.17	32.61
Түзөтүлгөн орточо маанисинин айырмачылыгы (95% ИИ)		21.55 (7.89, 35.22)	
p мааниси		0.0029	

В тобу: оорунун алдын алуусуз гана мезгили кирет.  
 Дозасы жогорулатылган бейтаптар үчүн гана дозасын жогорулатуу менен титрлөөгө чейин алынган маалыматтар гана кирген.  
 Эмицизумаб алган бейтаптар аны 4 жума бою жумасына бир жолу 3 мг/кг жүктөм дозада алып башташкан.  
 HRQoL шкаласы 0 дон 100 гө чейинки диапазонду камтыйт. Төмөнүрөөк баалары жакшыраак HRQoL көрсөтөт.  
 Клиникалык маанилүү айырмачылыктар: Жалпы баалоо: 7-пункт; Ден соолугунун абалы: 10-пункт. Анализдери респонденттерден баштапкы деңгээлинде, ошондой эле 25-жумада баалоонун алкагында алынган маалыматтарга негизделген.

HAVEN 1 изилдөөлөрүндө ден соолуктун абалына тиешелүү жыйынтыктын көрсөткүчтөрү

11-таблицада EQ-5D-5L сурамжылагычы боюнча жалпы пайдалуулук индексине жана баштапкы денгээли боюнча түзөтүү менен дарылоо башталгандан 24 жумадан кийин ВАШ боюнча баалоого карата Гемлибра препараты менен алдын алуучу дарылоо алган бейтаптардын тобу (А тобу) жана алдын алуучу дарылоо албаган (В тобу) бейтаптардын тобунун ортосундагы салыштыруунун жыйынтык маалыматтары көрсөтүлгөн.

11-таблица. HAVEN 1: 25-жумада  $\geq 12$  жаш бейтаптарды EQ-5D-5L сурамжылагычы боюнча баалоо

<b>24 жумадан кийин EQ-5D-5L сурамжылагычы боюнча баалоолор</b>	<b>В тобу: Оорунун алдын алуусуз (N = 16)</b>	<b>А тобу: Жумасына бир жолу 1.5 мг/кг Гемлибра (N = 29)</b>
<b>Визуалдык аналогдук шкала (ВАШ)</b>		
Түзөтүлгөн орточо мааниси	74.36	84.08
Түзөтүлгөн орточо маанисинин айырмачылыгы (95% ИИ)	-9.72 (-17.62, -1.82)	
<b>Пайдалуулуктун жалпы индекси</b>		
Түзөтүлгөн орточо мааниси	0.65	0.81
Түзөтүлгөн орточо маанисинин айырмачылыгы (95% ИИ)	-0.16 (-0.25, -0.07)	
<p>В тобу: оорунун алдын алуусуз мезгилди гана камтыйт.            Дозасы жогорулатылган бейтаптар үчүн гана дозасын жогорулатуу менен титрлөөгө чейин алынган маалыматтар гана кирген.            Эмицизумаб алган бейтаптар аны 4 жума бою жумасына бир жолу 3 мг/кг жүктөм дозада алып башташкан.            Жогорураак баалары жакшыраак жашоо сапатын көрсөтөт.            Клиникалык маанилүү айырмачылыгы: ВАШ: 7 пункт, пайдалуулуктун жалпы индекси: 0.07 пункт.            Анализдери респонденттерден баштапкы деңгээлинде, ошондой эле 25-жумада баалоонун алкагында алынган маалыматтарга негизделген.</p>		

HAVEN 6 изилдөөлөрүндө ден соолуктун абалы менен байланышкан жыйынтыктын көрсөткүчтөрү



HAVEN 6 HRQoL изилдөөлөрүндө орточо формадагы А гемофилиясы бар бардык курактык топтордогу бейтаптар CATCH сурамжылагычынын негизинде 25-жумада бааланган. CATCH сурамжылагычы (1.0 версиясы) гемофилиянын таасирин жана аны дарылоону баалаган текшерилген курал болуп саналат. Бала курактагы бейтаптарга кам көргөн адамдар жана бала курактагы бейтаптар, чоң бейтаптар үчүн сурамжылагычтын түрдүү версиялары бар.

HRQoL көрсөткүчү Гемлибра препараты менен оорунун алдын алууда жалпысынан туруктуу бойдон калган, мында дайыма респонденттердин бардык топторунда CATCH сурамжылагычы боюнча дарылоо жакшыргандыгы байкалган.

*HAVEN 2 (BH29992) - FVIII басаңдаткычтары менен А гемофилиясы бар бала курактагы бейтаптар (<12 жаш курактагы же 12 ден 17 жашка чейинки <40 кг дене салмагындагы)*

FVIII басаңдаткычтары менен А гемофилиясы бар бала курактагы (<12 жаш курак же <40 кг дене салмагы менен 12 ден 17 жашка чейин) бейтаптарды ачык клиникалык салыштырмалуу эмес, көп борборлуу изилдөөдө Гемлибра препараты менен апталык профилактикага баалоо жүргүзүлгөн. Бейтаптар Гемлибра препараты менен биринчи 4 жума ичинде жумасына бир жолу 3 мг/кг дозада, андан кийин жумасына бир жолу 1.5 мг/кг алдын алуучу дарылоо алышкан.

Изилдөөдө бул изилдөөгө кошконго чейин ИЭИде катышкан (ички жеке салыштыруу), мурда эпизоддук жана шунтирлөөчү таасирдеги препараттар менен алдын алуучу дарылоо алган бейтаптарга салыштырмалуу Гемлибра препараты менен апталык профилактиканын берген таасири, фармакокинетикасы, коопсуздугу жана натыйжалуулугу бааланган.

Таасир берүүсүн баалоонун натыйжалары (HAVEN 2 - аралык анализ)

Таасир берүүсүнүн аралык анализин жүргүзүү мезгилинде Гемлибра препараты менен 12 жумадан кем эмес убакыт ичинде апталык профилактика алган <12 жаштагы бала курактагы 59 бейтап, анын ичинде 38 бейтап 6 дан <12 жашка чейинки куракта; 17 бейтап 2 ден <6 жашка чейинки куракта жана төрт бейтап <2 жаш куракта бааланган. ОЖКЖ жана кан агуулардын ноль саны менен бейтаптардын пайызы аныкталган (12-таблицаны караңыз). Көзөмөлдөө узактыгынын медианасы бул бейтаптар үчүн 29.6 жуманы түзгөн (диапазону: 18.4–63.0 жума).

12 -таблица. HAVEN 2:Натыйжалуулукка сереп (аралык анализ)

	<b>Жумасына бир жолу 1.5 мг/кг Гемлибра</b>
--	---

Акыркы чекити	<sup>a</sup> ОЖКЖ (95% ИИ) <sup>b</sup> N =59	ОЖКЖ <sup>c</sup> медианасы (IQR) <sup>b</sup> N =59	Ноль сандагы кан агуулары менен бейтаптардын % (95% ИИ) <sup>b</sup> N =59
Дарылоо жүргүзүлгөн кан агуулар	0.3 (0.1; 0.5)	0 (0; 0)	86.4 (75; 94)
Бардык кан агуулар	3.8 (2.2; 6.5)	0 (0; 3.4)	55.9 (42.4; 68.8)
Дарылоо жүргүзүлгөн спонтандык кан агуулар	0 (0; 0.2)	0 (0; 0)	98.3 (90.9; 100)
Дарылоо жүргүзүлгөн муундардагы кан агуулар	0.2 (0.1; 0.4)	0 (0; 0)	89.8 (79.2; 96.2)
Дарылоо жүргүзүлгөн максаттуу муундардагы кан агуулар	0.1 (0; 0.7)	0 (0; 0)	96.6 (88.3; 99.6)

<sup>a</sup> Терс биномиалдык регрессиянын моделинин негизинде аныкталган.

<sup>b</sup> 12 жумадан кем эмес HAVEN 2 изилдөөлөрүндө катышкан <12 жаш курактагы дарылоо алгандар үчүн натыйжалуулугу тууралуу маалыматтар (n = 59), себеби изилдөө биринчи кезекте курагына жараша дарылоонун таасирин изилдөөгө багытталган.

<sup>c</sup> ОЖКЖ аныкталган мааниси.

Кан агуунун аныктамалары ISTH критерийлеринин негизинде адаптацияланган.

Кан агуулардын себебинен жүргүзүлгөн дарылоо: кан агуулардын себебинен шунтирлөөчү таасирдеги препараттар менен дарылоо жүргүзүлгөн жана жүргүзүлбөгөн.

Бардык кан агуулар: кан агуулардын себебинен шунтирлөөчү таасирдеги препараттар менен дарылоо жүргүзүлгөн жана жүргүзүлбөгөн.

Эмицизумаб алган бейтаптар аны 4 жума бою жумасына бир жолу 3 мг/кг жүктөм дозада алып башташкан.

Ички жеке анализде Гемлибра препараты менен апталык профилактика изилдөөгө кошулганга чейин бул бейтаптар үчүн ИЭИ алынган кан агуунун жыштыгы менен салыштырмалуу 12 жумадан кем эмес убакыт бою Гемлибра препараты менен алдын алуучу дарылоо алган бала курактагы 18 бейтапка жүргүзүлгөн дарылоо кан агуулардын жыштыгынын клиникалык олуттуу (98%) төмөндөшүнө алып келген (13-таблицаны караңыз).

13-таблица. HAVEN 2: Мурдагы шунтирлөөчү таасирдеги препарат менен алдын алуучу дарылоого салыштырмалуу Гемлибра препараты менен алдын алууда ОЖКЖ менен ички жеке салыштыруу (кан агуу себебинен жүргүзүлгөн дарылоо)

<b>Акыркы чекит</b>	<b>Шунтирлөөчү таасирдеги препараттар менен мурдагы дарылоо* (N = 18)</b>	<b>Апта сайын 1.5 мг/кг Гемлибра (N = 18)</b>
<b>Кан агуулар себебинен жүргүзүлгөн дарылоо</b>		
ОЖКЖ (95% ИИ)	19.8 (15.3; 25.7)	0.4 (0.15; 0.88)
% дык азаюу (ТК)	98% (0.02)	
Ноль сандагы кан агуулар менен бейтаптардын пайызы (95% ИИ)	5.6 (0.1; 27.3)	77.8 (52.4; 93.6)
ОЖКЖ медианасы (IQR)	16.2 (11.49; 25.78)	0.0 (0.00; 0.00)
<p>* 18 бейтаптын 15и мурда шунтирлөөчү таасирдеги препарат менен алдын алуучу дарылоо алышкан; 3 бейтап шунтирлөөчү таасирдеги препарат менен мурунку эпизоддук дарылоону алышкан («талап боюнча»).</p> <p>ТК жана ИИ терс биномиалдык регрессиянын моделинин негизинде келтирилген, р мааниси Вальддын стратификацияланган тестине ылайык келтирилген, белгилүү бир топтордун ортосунда ОЖКЖ салыштыруу.</p> <p>ИЭИден ички жеке салыштыруулар үчүн маалыматтар.</p> <p>ИЭИ жана HAVEN 2 изилдөөлөрүндө катышкан бейтаптар гана кошулган.</p> <p>Кан агуулардын аныктамасы ISTH критерийлеринин негизинде адаптацияланган.</p> <p>Кан агуулардын себебинен жүргүзүлгөн дарылоо: кан агуулардын себебинен шунтирлөөчү таасирдеги препараттар менен дарылоо жүргүзүлгөн.</p> <p>Эмицизумаб алган бейтаптар аны 4 жума бою жумасына бир жолу 3 мг/кг жүктөм дозада алып башташкан.</p> <p>Эмицизумаб менен оорунун алдын алуу мезгилинде мурда шунтирлөөчү таасирдеги препараттар менен дарылоого салыштырмалуу дарылоону кармануунун жогорку деңгээли байкалгандыгына карабастан, стандарттуу нускамаларга ылайык шунтирлөөчү таасирдеги препарат менен оорунун алдын алуу мезгилинде <math>\geq 80\%</math> же <math>&lt; 80\%</math> дозасын алган бейтаптарда келтирилген ОЖКЖ айырмачылыктары аныкталган эмес (маалыматтар анча чоң эмес өлчөмүн эске алуу менен этияттык менен чечмелениши керек).</p> <p>Шунтирлөөчү таасирдеги препараттардын жарым жартылай кыска бөлүп чыгаруу мезгилин эске алып, препаратты токтоткондон кийин мурдагы дарылоонун эч кандай таасири күтүлбөйт.</p> <p>Эмицизумабдын биринчи беш дозасы куюу ыкмасынын коопсуздугун жана тууралыгын камсыз кылуу үчүн көзөмөл алдында гана куюлушу керек. Шунтирлөөчү таасирдеги препараттар менен оорунун алдын алуучу дарылоо учурлары сыяктуу эле, эмицизумабдын бардык кийинки дозаларын үй шартында өз алдынча куюуга уруксат берилген.</p>		

*Бала курактагы бейтаптардагы ден соолугунун абалы менен байланышкан жыйынтык көрсөткүчтөрүн баалоонун натыйжалары*

*HAVEN 2 изилдөөсүндө ден соолугунун абалына байланышкан жыйынтык көрсөткүчтөрү*

HAVEN 2 HRQoL изилдөөлөрүндө балдар үчүн Наемо-QoL-SF сурамжылагычынын негизинде  $\geq 8$  ден  $< 12$  жашка чейинки курактагы бейтаптар үчүн 25-жумада бааланган (14-таблицаны караңыз). Наемо-QoL-SF сурамжылагычы HRQoL баалоонун жарактуу жана ишенимдүү каражаты болуп саналат.

HRQoL  $< 12$  жаш курактагы бейтаптар үчүн ошондой эле камкордук кылган адамдар тарабынан толтурулган, кам көргөн адамдарга күч келген аспектилерди баалоо менен адаптацияланган InhibQoL сурамжылагычынын негизинде 25-жумада бааланган (14-

таблицаны караңыз). InhibQoL адаптацияланган сурамжылагыч HRQoL баалоонун жарактуу жана ишенимдүү каражаты болуп саналат.

14-таблица. HAVEN 2: Кам көргөн адамдар жана бейтаптар тарабынан маалымдалган, Гемлибра препараты менен оорунун алдын алуудан кийин бейтаптардын (<12 жаш курактагы) ден соолугун баалоонун баштапкы деңгээли менен салыштырмалуу 24-жумада өзгөрүшү

	<b>Наemo-QoL-SF сурамжылагычы боюнча баалоо</b>
<b>Ден соолугун баалоо (от 0 дон 100гө чейинки диапазону)<sup>a</sup></b>	
Орточо баштапкы баа (95% ИИ) (n = 18)	29.5 (16.4–42.7)
Баштапкы маанисине карата орточо өзгөрүшү (95% ИИ) (n = 15)	-21.7 (-37.1 – -6.3)
<b>Кам көргөн адамдарга күч келүү аспектисин баалоо менен InhibQoL адаптацияланган сурамжылагычы</b>	
<b>Ден соолугун баалоо (0 дон 100гө чейинки)<sup>a</sup></b>	
Орточо баштапкы баа (95% ИИ) (n=54)	37.2 (31.5–42.8)
Баштапкы маанисине карата орточо өзгөрүшү (95% ИИ) (n = 43)	-32.4 (от -38.6 – -26.2)
<sup>a</sup> Төмөнүрөөк баалары (терс өзгөрүү баалары) жакшыраак иштешин чагылдырат. Анализдери респонденттердеги баштапкы деңгээлине, ошондой эле 25-жумада баалоо алкагында алынган маалыматтарга негизделген.	

*Хирургиялык кийлигишүүлөр жана HAVEN клиникалык изилдөөлөрүндөгү процедуралары*  
Шунтирлөөчү таасирдеги препараттарды же FVIIIди хирургиялык кийлигишүү жана процедуралардын мезгилинде колдонуу тажрыйбасы чектелген. Шунтирлөөчү таасирдеги препаратты же FVIIIди хирургиялык кийлигишүүлөр жана процедуралар мезгилинде колдонуунун зарылдыгы изилдөөчүлөр тарабынан аныкталган.

Көп кан кеткен учурларда эмицизумаб менен алдын алуучу дарылоо алган бейтаптарга дарылоонун жеткиликтүү варианттарын дайындоо керек. Шунтирлөөчү таасирдеги препараттарды колдонуу боюнча сунуштамалар 4.4.бөлүмүндө келтирилген.

#### Иммуногендүүлүк

Башка белоктук дары каражаттарын колдонуу сыяктуу эле, эмицизумабды колдонууда иммундук жооп өрчүшү мүмкүн. Клиникалык изилдөөлөрдүн бириктирилген маалыматтарына ылайык, 739 бейтапка эмицизумабга антителонун болушуна анализ жүргүзүлгөн, мында 36 (4.9%) бейтапка анализдин жыйынтыгы оң болуп чыккан. 19 (2.6%) бейтапта эмицизумабга антитело *in vitro* шартында нейтралдаштыруучу болгон. 19

бейтаптын 15инде эмицизумабды нейтралдаштыруучу антитело Гемлибра препаратынын фармакокинетикасына же натыйжалуулугуна клиникалык олуттуу таасир тийгизген эмес, мында 4 (0.5%) бейтаптарда эмицизумабдын концентрациясынын төмөндөшү белгиленген. Эмицизумабга нейтралдаштыруучу антителолору бар жана эмицизумабдын концентрациясы бир убакта төмөндөгөн 1 (0.1%) бейтапта Гемлибра препараты менен дарылоонун 5 жумасынан кийин натыйжалуулугу жоголгондугу байкалган. Бул бейтап Гемлибра препараты менен дарылоону токтоткон.

Жалпысынан эмицизумабга антителосу бар бейтаптарда (анын ичинде нейтралдаштыруучу) Гемлибра препаратынын коопсуздук профили эмицизумабга антителосу жок бейтаптардыкына ылайык келген (4.4 жана 4.8 бөлүмдөрүн караңыз).

#### Улгайган курактагы бейтаптар

А гемофилиясы бар  $\geq 65$  жаш бейтаптарга Гемлибра препаратын колдонуу HAVEN 1, HAVEN 3, HAVEN 4 жана HAVEN 6 изилдөөлөрүнүн маалыматтары менен тастыкталат. Чектелген маалыматтардын негизинде  $\geq 65$  жаш бейтаптарды дарылоонун натыйжалуулугу же коопсуздугундагы айырмачылыктарды күбөлөндүргөн кандайдыр-бир далилдер аныкталган эмес.

#### **5.2. Фармакокинетикалык касиети**

Эмицизумабдын фармакокинетикасын денисак ыктыярчылардан алынган компартменттик эмес анализдин маалыматтары аркылуу жана А гемофилиясы бар 389 бейтаптан алынган популяциялык фармакокинетикалык анализдин маалыматтарынан аныкташкан.

#### Сиңирүү

А гемофилиясы бар бейтаптарга препаратты тери алдына куйгандан кийин сиңирүүнүн жарым жартылай мезгили 1.6 күндү түзгөн.

Эмицизумабдын орточо ( $\pm CO$ ) минималдуу концентрациялары плазмада А гемофилиясы бар бейтаптарга жумасына бир жолу 3 мг/кг дозада препаратты көп жолу тери алдына инъекциялоодон кийин 5-жумада  $52.6 \pm 13.6$  мкг/мл маанисине жеткен.

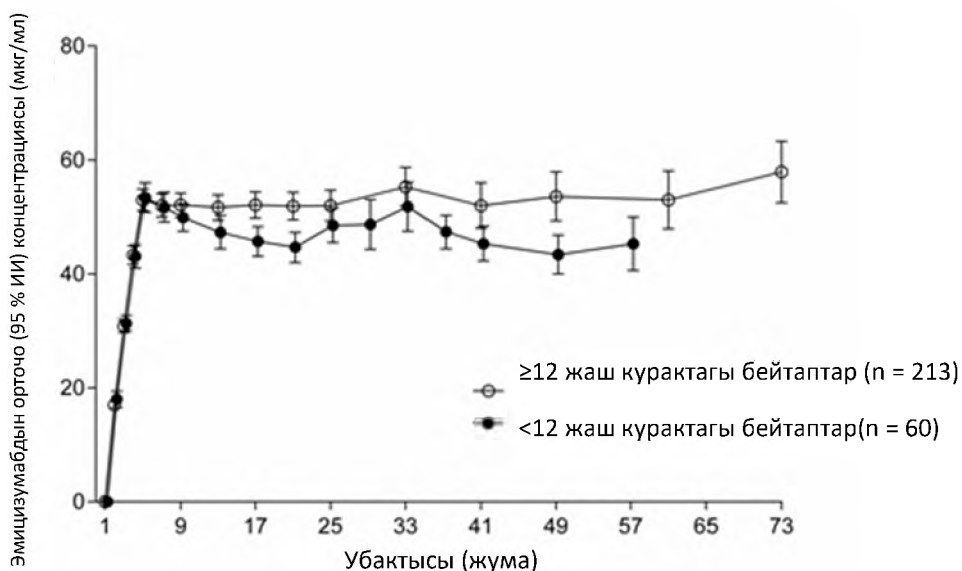
Тең салмактуу абалда жумасына бир жолу сунушталган 1.5 мг/кг, эки жумада бир жолу 3 мг/кг жана төрт жумада бир жолу 6 мг/кг колдоочу дозада колдонууда эсептик орточо ( $\pm CO$ ) минималдуу концентрациясы ( $C_{trough}$ ), максималдуу концентрациясы ( $C_{max}$ ) жана  $C_{max}/C_{trough}$  катышы 15-таблицада көрсөтүлгөн.

15-таблица. Тең салмактуу абалда эмицизумабдын орточо ( $\pm CO$ ) концентрациялары.

Параметри	Колдоочу доза		
	жумасына бир жолу 1.5 мг/кг	эки жумада бир жолу 3 мг/кг	төрт жумада бир жолу 6 мг/кг

$C_{max, ss}$ (МКГ/МЛ)	54.9±15.9	58.1±16.5	66.8±17.7
$C_{avg, ss}$ (МКГ/МЛ)	53.5 ±15.7	53.5 ±15.7	53.5 ±15.7
$C_{trough, ss}$ (МКГ/МЛ)	51.1±15.3	46.7±16.9	38.3±14.3
$C_{max}/C_{trough}$ катышы	1.08±0.03	1.26±0.12	1.85±0.47
$C_{avg, ss}$ = тең салмактуу абалда орточо концентрациясы. $C_{max, ss}$ = тең салмактуу абалда плазмада максималдуу концентрациясы. $C_{trough, ss}$ = тең салмактуу абалда минималдуу концентрациясы. Фармакокинетикалык параметрлери популяциялык фармакокинетикалык моделдерден алынган.			

≥12 жаш (чоң адамдар/өспүрүмдөр) жана <12 жаш (балдар) бейтаптарга 4 жума бою жумасына бир жолу 3 мг/кг дозада, андан кийин жумасына бир жолу 1.5 мг/кг колдоочу дозада препаратты колдонуудан кийин фармакокинетикасынын окшош профили байкалган (1-сүрөттү караңыз).



1-сүрөт. Плазмада эмицизумабдын орточо (±95% ИИ) концентрациясы <12 жаш бейтаптарга салыштырмалуу (HAVEN 2 изилдөөсү) ≥12 жаш (HAVEN 1 жана HAVEN 3 изилдөөлөрү) бейтаптардагы убакытка жараша.

Дени сак ыктыярчыларда абсолюттук биожеткиликтүүлүгү 1 мг/кг дозада препаратты тери алдына куйгандан кийин куйган ордуна жараша 80.4% дан 93.1% чейин өзгөргөн. Эмицизумабды ич жакка, сырткы далы менен жамбаштын үстүнкү бөлүгүнө тери алдына куйгандан кийин фармакокинетикасынын профили окшош болгон. Препаратты көрсөтүлгөн жерлерге кезек менен куйса болот (4.2. бөлүмүн караңыз).

#### Бөлүштүрүү

Эмицизумабды 0.25 мг/кг дозада дени сак ыктыярчыларга бир жолу кан тамыр ичине куйгандан кийин тең салмактуу абалда бөлүштүрүү көлөмү 106 мл/кг (б.а. дене салмагы 70 кг чоң адам үчүн 7.4 л) түзгөн.

А гемофилиясы бар бейтаптарга көп жолу тери алдына инъекциялоодон кийин болжолдуу бөлүштүрүү көлөмү популяциялык фармакокинетикалык анализдин эсептелген маалыматтарына ылайык 10.4 л түзгөн.

#### Биотрансформациясы

Эмицизумабдын зат алмашуусу изилденген эмес. IgG антителосу көбүнчө лизосомалдык протеолиз жолу менен катаболизмге тушугат, андан кийин бөлүп чыгарылат же организм тарабынан сарпталат.

#### Элиминациясы

Эмицизумабды 0.25 мг/кг дозада дени сак ыктыярчыларга кан тамыр ичине куйгандан кийин жалпы клиренси суткасына 3.26 мл/кг (б.а. дене салмагы 70 кг чоң адамда суткасына 0.228 л) түзгөн; орточо жарым жартылай терминалдык мезгили – 26.7 күн.

Дени сак ыктыярчыларга бир жолу тери алдына куйгандан кийин жарым жартылай бөлүп чыгаруу мезгили болжол менен 4 – 5 жуманы түзгөн.

А гемофилиясы бар бейтаптарга препаратты көп жолу тери алдына инъекциялоодон кийин болжолдуу клиренси суткасына 0.272 л түзгөн, болжолдуу жарым жартылай бөлүп чыгаруу мезгили - 26.8 күн.

#### Сызыктуулугу (сызыктуу эместиги)

Эмицизумаб жумасына бир жолу 0.3 – 6 мг/кг дозасынын диапазонунда тери алдына куюуда А гемофилиясы бар бейтаптардын фармакокинетикасын пропорционалдуу дозада көрсөткөн. Экспозициясын ( $C_{avg, ss}$ ) жумасына бир жолу 1.5 мг/кг, эки жумада бир жолу 3 мг/кг жана төрт жумада бир жолу 6 мг/кг дозада көп жолу куюу менен салыштырууга болот.

#### Бөйрөк алсыздыгы

Эмицизумабдын фармакокинетикасына бөйрөк функциясынын таасирин изилдөө боюнча атайын изилдөөлөр жүргүзүлгөн эмес.

Фармакокинетикасынын популяциялык анализине кирген, А гемофилиясы бар көпчүлүк бейтаптардын бөйрөк функциясы нормасында ( $n = 332$ , креатинин клиренси  $\geq 90$  мл/мин) же жеңил деңгээлдеги бөйрөк функциясынын бузулуулары болгон ( $n = 27$ , креатинин клиренси 60 – 89 мл/мин). Бөйрөк функциясынын жеңил деңгээлдеги бузулуулары эмицизумабдын фармакокинетикасына таасир тийгизген эмес. Гемлибра препараттын орточо деңгээлдеги бөйрөк функциясынын бузулуулары бар бейтаптарга колдонуу боюнча чектелген маалыматтар бар ( $n = 2$ , креатинин клиренси 30 – 59 мл/мин). Бир дагы бейтапта бөйрөк функциясынын оор деңгээлдеги бузулуулары болгон эмес. Орточо же оор деңгээлдеги бөйрөк функциясынын бузулушунун эмицизумабдын фармакокинетикасына таасири тууралуу жыйынтыктарды чыгарууга болбойт.

Эмицизумаб моноклоналдык антитело болуп эсептелет жана бөйрөк экскрециясынын жолу менен эмес катаболизм жолу менен бөлүнүп чыгат, жана ошону менен бөйрөк функциясынын бузулуулары бар бейтаптарга дозасын өзгөртүү талап кылынбайт.

#### Боор алсыздыгы

Эмицизумабдын фармакокинетикасына боор функциясынын бузулууларынын таасирин изилдөө боюнча атайын изилдөөлөр жүргүзүлгөн эмес. Фармакокинетикасынын популяциялык анализине кирген А гемофилиясы бар көпчүлүк бейтаптардын боор функциясы нормасында (билирубин жана аспартатаминотрансфераза (АСТ)  $\leq$  нормасынын жогорку чегинде (ВГН),  $n=300$ ) же жеңил деңгээлдеги боор функциясынын бузулуулары болгон (билирубин  $\leq$  ВГН жана АСТ  $>$  ВГН же билирубин  $< 1.0 - 1.5 \times$  ВГН жана АСТ бардык активдүүлүгү,  $n = 51$ ). Алты гана бейтапта боор функциясынын орточо деңгээлдеги оордуктагы боор функциясынын бузулуулары болгон ( $1.5 \times$  ВГН  $<$  билирубин  $\leq 3 \times$  ВГН жана АСТ бардык активдүүлүгү). Жеңил деңгээлдеги оордуктагы боор функциясынын бузулушу эмицизумабдын фармакокинетикасына таасир тийгизген эмес (4.2. бөлүмдү караңыз). Боор функциясынын бузулуулары бар бейтаптарда Гемлибра препаратынын коопсуздугу жана натыйжалуулугу өзүнчө изилденген эмес. Жеңил жана орточо деңгээлдеги оордуктагы боор функциясынын бузулуулары бар бейтаптар клиникалык изилдөөдө катышкан. Оор деңгээлдеги боор функциясынын бузулуулары бар бейтаптарга Гемлибра препаратын колдонуу боюнча маалыматтар жок.

Гемлибра препараты моноклоналдык антитело болуп эсептелет жана организмден боор зат алмашуусу эмес, катаболизм жолу менен бөлүнүп чыгат, ушуга байланыштуу боор функциясынын бузулуулары бар бейтаптарга дозасын өзгөртүү талап кылынбайт.

#### Улгайган курактагы адамдар

Эмицизумабдын фармакокинетикасына жаш курагынын таасири  $\geq 65 - < 77$  жаш курактагы 13 бейтапты камтыган популяциялык фармакокинетикалык анализде бааланган. Препараттын салыштырмалуу биожеткиликтүүлүгү жаш курагы жогорулаган сайын төмөндөгөн, бирок  $< 65$  жаштагы бейтаптарда жана  $\geq 65$  жаштагы бейтаптарда эмицизумабдын фармакокинетикасында клиникалык олуттуу айырмачылыктар белгиленген эмес.

#### Расасы

А гемофилиясы бар бейтаптардагы популяциялык фармакокинетикалык анализ раса эмицизумабдын фармакокинетикасына таасир тийгизбей тургандыгын көрсөткөн. Бул демографиялык фактордун негизинде дозасын түзөтүү талап кылынбайт.

#### Жынысы

Кандайдыр бир жыйынтык чыгаруу үчүн аял бейтаптарда маалыматтар абдан чектелген.



### Башка өзгөчө топтогу бейтаптар

Моделдөөнүн натыйжаларына ылайык, гипоальбуминемиясы бар жана өзүнүн жашы үчүн дене салмагы төмөн бейтаптарга эмицизумабды азыраак куюу эмицизумабдын экспозициясынын төмөндөшүнө алып келет; симуляциялар кан агууларды клиникалык олуттуу көзөмөлдөө дагы бул бейтаптарга пайда алып келерин көрсөткөн. Мындай мүнөздөмөлөрү менен бир дагы бейтап клиникалык изилдөөгө кошулган эмес.

### Балдар

Эмицизумабдын фармакокинетикасына жаш курагынын таасири А гемофилиясы бар 5 ымыркайдын ( $\geq 1$  айдан  $< 2$  жашка чейин), 55 бала ( $< 12$  жаш) жана 50 өспүрүмдүн (12 ден  $< 18$  жашка чейин) популяциялык фармакокинетикалык анализинде бааланган. Бала курактагы бейтаптардын курагы эмицизумабдын фармакокинетикасына таасир тийгизген эмес.

### **5.3. Клиникага чейинки коопсуздук маалыматтары**

Клиникага чейинки изилдөөлөр фармакологиялык коопсуздуктун акыркы чекиттерин жана репродуктивдүү токсиндүүлүктүн акыркы чекиттерин кошкондо, бир нече жолу куюуда курч токсиндүүлүгүн жана токсиндүүлүгүн изилдөөнүн негизинде адам үчүн өзгөчө тобокелдиктерди аныкташкан эмес.

### Фертилдүүлүк

Эмицизумаб эркек жана ургаачы ява макакаларынын репродуктивдүү органдарында 30 мг/кг/жумасына эң жогорку текшерилген дозада эч кандай өзгөрүүнү пайда кылган эмес (AUC, «концентрация-убакыт» ийри алдындагы аянттын көрсөткүчүнүн негизинде жумасына 3 мг/кг эң жогорку дозада колдонууда адамдын экспозициясына 11 эсе барабар).

### Тератогендүүлүк

Эмбриофеталдык өрчүүгө карата эмицизумабдын потенциалдуу кыйыр таасирлери тууралуу кандайдыр бир маалымат жок.

### Куйган жердеги реакциялар

Жаныбарларга препаратты тери алдына куйгандан кийин калыбына келме кан агуу, моноклеардык клеткалардын периваскулярдык инфильтрациясы, тери астындагы клеткалардын деградациясы/некрозу жана тери астындагы клеткалардын эндотелийинин шишиши белгиленген.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫК КАСИЕТИ**

### **6.1. Көмөкчү заттарынын тизмеги**

L-гистидин

L-аспарагин кислотасы

L-аргинин

Полоксамер 188

Инъекция үчүн суу

## **6.2. Сыйышпастыгы**

Сыйымдуулугуна изилдөөлөр жоктугуна байланыштуу бул дары каражатын башка дары каражаттары менен аралаштырууга болбойт.

## **6.3. Жарактуулук мөөнөтү (сактоо мөөнөтү)**

Ачылбаган флакон

2 жыл.

Гемлибра препараттын муздаткычта сактоо керек (2 – 8 °С). Муздаткычтан алгандан кийин ачылбаган флакондорду бөлмө табында (30 °С төмөн) 7 күндөн ашык эмес сактоого болот. Бөлмө табында сактагандан кийин ачылбаган флакондорду кайра муздаткычка салса болот. Бөлмө табында препаратты сактоонун жалпы суммардык убактысы 7 күндөн ашпашы керек.

## **6.4. Сактоодо өзгөчө этияттык чаралары**

2 – 8 °С аба табында, жарыктан сактоо үчүн картон кутуда сакталат.

Тондурбаш керек.

Чайкабаш керек.

## **6.5. Баштапкы каптамынын сыпатталышы жана мазмуну**

30 мг/1 мл же 60 мг/0.4 мл, же 105 мг/0.7 мл, же 150 мг/1 мл препарат түссүз айнек флакондо (I ЕФ гидролитикалык класс), алюминий капкак менен кысылган, ламинирленген фторполимер бутылкачүктөн тыгын менен тыгындалып, пластмасса капкак менен жабылган. Флаконго көп катмарлуу этикетка жабыштырылган.

Препараты бар 1 флакон кошумча баракчасы менен бирге картон кутуга салынат.

Биринчи ачууну көзөмөлдөө максатында кутуга коргоочу голографиялык чаптама чапталат.

«Добролек» ЖЧК каптамынын учурларында: кутуга биринчи ачуу көзөмөлүнүн коргоочу этикеткасы чапталат.

## **6.6. Колдонулган дары каражаттарын же дары каражатын колдонуудан кийин алынган калдыктарды жана башка препарат менен болгон манипуляцияларды жок кылууда өзгөчө этияттык чаралары**

Гемлибра препараты тазартылган, курамында консерванттар жок, колдонууга даяр жана суюлтууну талап кылбаган, түссүздөн ачык-сары түскө чейинки тери алдына куюу үчүн эритме болуп саналат.

Куярдын алдында эритмени механикалык кошулмалардын жоктугуна жана түсү өзгөргөн жокпу карап, текшерүү керек.

Көзгө көрүнгөн механикалык кошулмалар болушунда же түсү өзгөрүшүндө препаратты колдонууга болбойт жана аны жок кылуу зарыл.

«Тери алдына куюу үчүн эритме» дарылык түрүндөгү Гемлибра препаратынын флакондору бир жолу колдонуу үчүн гана дайындалган.

≤1 мл көлөмдөгү препаратты куюу үчүн 1 мл шприцти колдонуу керек, >1 мл жана ≤2 мл көлөмдөгү препаратты куюу үчүн 2 – 3 мл шприцти колдонуу керек.

Эгерде дайындалган дозасын куюу үчүн препаратты бир нече флакондон бир шприцке чыгаруу талап кылынса – кошумча баракчадагы колдонуу боюнча нускамадагы маалыматты караңыз.

>2 мл көлөмдөгү препаратты бир инъекцияга куюуга болбойт.

Түрдүү концентрациядагы препараттарды камтыган флакондорду бир шприцке бириктирүүгө болбойт.

Флакондон Гемлибра препаратын чыгаруу үчүн жана аны тери алдына куюу үчүн төмөнкү критерийлерге жооп берген шприц, өткөрүп алуу үчүн ийне, инъекциялык ийне зарыл.

Шприцтер жана ийнелер үчүн сунушталган критерийлер Гемлибра препаратын туура жана коопсуз куюу максатында берилген.

Бул критерийлер куюу өзгөчөлүктөрүнө (мисалы, так дозалоо, тери алдына куюу жолу), Гемлибра препаратынын мүнөздөмөлөрүнө (мисалы, препараттын илешкектүүлүгү) жана Гемлибра препаратынын сыйымдуулугуна жана ийне жана шприцтердин материалдарына негизделген.

#### *1 мл шприц*

Тунук полипропилен же поликарбонат, бир жолу колдонулуучу, инъекциялык, латекссиз, апирогендик, Луер-Лок канюлясы бар (эгер Луер-Лок канюлясы бар шприц жок болсо, Луер-Слип канюлясы бар шприц колдонулушу мүмкүн) жана 0.01 мл өлчөнгөн тазартылган шприц.

#### *2 – 3 мл шприц*

Тунук полипропилен же поликарбонат, бир жолу колдонулуучу, инъекциялык, латекссиз, апирогендик, Луер-Лок канюлясы бар (эгер Луер-Лок канюлясы бар шприц жок болсо, Луер-Слип канюлясы бар шприц колдонулушу мүмкүн) жана 0.1 мл өлчөнгөн тазартылган шприц.

#### *Өткөрүп алуу үчүн ийне*

Тазартылган, латекссиз, апирогендик, Луер-Лок кошулмасы бар дат баспас болоттон бир жолу колдонулуучу ийне (эгер Луер-Лок кошулмасы бар шприц жок болсо, Луер-Слип кошулмасы бар шприц колдонулушу мүмкүн) 18G калибрдеги, узундугу 26 мм (1'') – 40 мм (1½'').

### *Инъекциялык ийне*

Тазартылган, латекссиз, апирогендик, Луер-Лок кошулмасы бар дат баспас болоттон (эгер Луер-Лок кошулмасы бар шприц жок болсо, Луер-Слип кошулмасы бар шприц колдонулушу мүмкүн) 26G калибрдеги (ылайыктуу диапозону: 25 – 27G), узундугу 9 мм ( $\frac{3}{8}$ ”) (артыкчылыктуу) же 13 мм ( $\frac{1}{2}$ ”) (максималдуу), сактагычы бар (артыкчылыктуу) же анысы жок бир жолу колдонулуучу ийне.

Дары каражатын флакондон шприцке өткөргөндөн кийин дароо колдонуу керек, себеби ал микробго каршы консерванттарды камтыбайт.

Колдонулбаган препаратты же жарактуулук мөөнөтү бүткөн препаратты жок кылуу боюнча нускама

Дары каражатын айлана чөйрөгө таштабаш керек. Препаратты агын суулардын жардамы менен же үй-тиричилик калдыктары менен бирге утилдештирүүгө болбойт. Колдонулбаган препаратты же жарактуулук мөөнөтү бүткөн препаратты жок кылуу жергиликтүү талаптарга ылайык жүргүзүлүшү керек.

## **7. КАТТОО КҮБӨЛҮГҮНҮН ЭЭСИ**

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

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

тел./факс: + 41 61 68 6880192

[www.roche.com](http://www.roche.com)

### **7.1. Каттоо күбөлүгүн кармоочунун өкүлү**

Кардарлардын доо арыздарын төмөнкү дарекке жиберүү керек:

*Армения Республикасы*

«Акти Групп» ЖЧК

0015, Ереван ш., Дзораци көч., 70/3-ү., 4-кабат

тел. +374 (91) 79 66 88

e-mail: [gayaneh.ghazaryan@gmail.com](mailto:gayaneh.ghazaryan@gmail.com)

*Беларусь Республикасы*

«Рош Продактс Лимитед» ЧЖЧК

220030, Минск ш., Свердлова көч., 2-ү., 1-кабат, 20-бөлмө

тел. +375 740 740 97 41 «түз байланыш»; тел. +375 (17) 256 23 08

e-mail: [belarus.safety@roche.com](mailto:belarus.safety@roche.com)

*Казакстан Республикасы*

«Рош Казакстан» ТЧШ

050051, Алматы ш., Медеуский району, Достык пр., 210-ү.

тел. +7 (727) 321 24 24

e-mail: [kz.safety@roche.com](mailto:kz.safety@roche.com) / [kz.quality@roche.com](mailto:kz.quality@roche.com)

*Кыргыз Республикасы*

«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» агенттик кеңсеси

720055, Бишкек ш., Ахунбаев көч. 127/1, 8-кабат, 808-бөл.

тел. +996 (312) 29 92 92

e-mail: [cholpon.galieva@gmail.com](mailto:cholpon.galieva@gmail.com)

*Россия Федерациясы*

«Рош-Москва» АК

107031, Москва ш., Трубная аянты, 2-ү., 1-имарат, 1-кабат, 42-бөлмө

тел. +7 (495) 229 29 99

[www.roche.ru](http://www.roche.ru)

«Добролек» ЖЧК каптамы учурларында

115446, Москва ш., Коломенский өтмөгү, 13А ү.

тел. +7 (499) 951 04 86

## **8. КАТТОО КУБӨЛҮГҮНҮН НОМЕРИ**

ЛП-№(001088)-(РГ-RU)

## **9. БИРИНЧИ КАТТОО ДАТАСЫ (КАТТООНУ, КАЙРА КАТТООНУ ТАСТЫКТОО)**

Биринчи каттоо датасы: 02.08.2022

## **10. ТЕКСТТИ КАЙРА КАРАГАН ДАТАСЫ**

Гемлибра дары каражатынын жалпы сыпатталышы Евразия экономикалык бирлигинин маалыматтык порталындагы «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>. маалыматтык-коммуникациялык тармагында жеткиликтүү.