

СПРАВОЧНИК ПО ДОЗИРОВАНИЮ И ПРАКТИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

ЭМИЦИЗУМАБ ПОКАЗАН ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ А¹

БЕЗ ИНГИБИТОРА FVIII

- Профилактика кровотечений у пациентов с тяжелой формой гемофилии А без ингибиторов к фактору VIII (активность FVIII < 1%)

С ИНГИБИТОРОМ К FVIII

- Профилактика кровотечений у пациентов с ингибиторами к фактору

КАЛЬКУЛЯТОР ПО ДОЗИРОВАНИЮ

- Воспользуйтесь онлайн-калькулятором для расчета дозы и количества флаконов эмицизумаба для Вашего пациента
- Чтобы перейти в калькулятор, воспользуйтесь QR-кодом или ссылкой hemlibrapp.xpractice.ru
- Также можно вручную рассчитать дозу и флаконы по представленной ниже инструкции



Включите камеру на телефоне

Отсканируйте QR-код

Нажмите на всплывающую ссылку



hemlibrapp.xpractice.ru

Если QR-код не срабатывает, перейдите по ссылке через браузер

ЭМИЦИЗУМАБ: РЕКОМЕНДУЕМЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ¹

Рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг в виде подкожной инъекции 1 раз в неделю в течение первых 4 недель, затем препарат вводят в поддерживающей дозе:

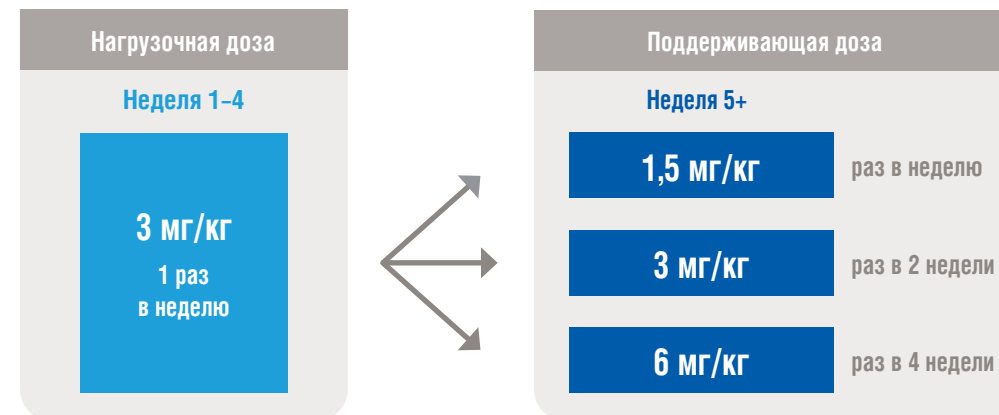
- 1,5 мг/кг 1 раз в неделю *или*
- 3 мг/кг 1 раз в 2 недели *или*
- 6 мг/кг 1 раз в 4 недели

ЗАДЕРЖКА ИНЪЕКЦИИ ИЛИ ПРОПУСК ДОЗЫ¹

Если пациент пропустил плановую подкожную инъекцию эмицизумаба, следует ввести пропущенную дозу как можно скорее, до дня введения очередной плановой дозы. Затем пациенту следует ввести следующую дозу в обычный запланированный день введения. Пациент не должен получать 2 дозы в один день для восполнения пропущенной дозы.

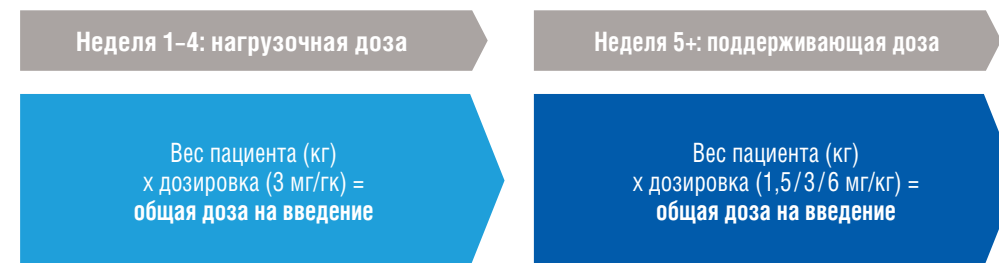
4 ШАГА ПО ПОДБОРУ ДОЗЫ И ФЛАКОНОВ ДЛЯ ПАЦИЕНТА¹

1 Выбрать интервал дозирования



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

2 Рассчитать дозу на введение



3 Подобрать флаконы

Эмицизумаб доступен в форме раствора для подкожного введения в 2 концентрациях и в 4 флаконах с разными дозами.



Флаконы можно комбинировать, но нельзя объединять флаконы, содержащие препарат в разной концентрации, в один шприц. Флаконы предназначены только для однократного применения.

4 Рассчитать объем для введения**Использование флаконов одной концентрации**

Для расчета объема введения необходимо разделить **общую дозу** (шаг 2) в мг на **концентрацию** флакона – это 30 или 150 мг/мл.¹

Эмицизумаб: расчет объема инъекции для введения

Общая доза эмицизумаба на введение (мг) ÷ **концентрация** флакона (30 или 150 мг/мл) = **объем** эмицизумаба на введение (мл)

Комбинация флаконов разных концентраций (30 и 150 мг/мл)

Если необходимо использовать флаконы разных концентраций, то рекомендуется сначала израсходовать объем с концентрацией 150 мг/мл и затем ввести оставшуюся дозу с использованием концентрации 30 мг/мл.

Эмицизумаб: расчет объема инъекции для введения

1. Израсходовать доступный объем с концентрацией 150 мг/мл
2. Рассчитать оставшуюся дозу
3. Рассчитать объем для введения оставшейся дозы с концентрацией 30 мг/мл



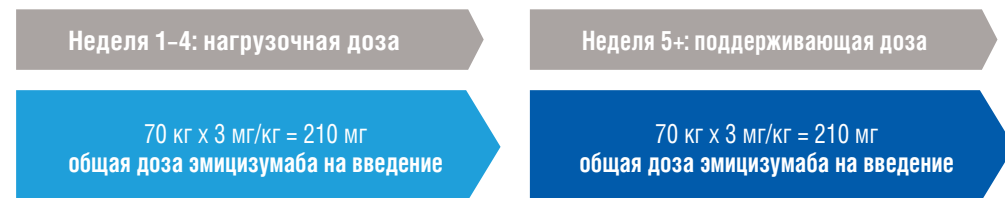
ПРИМЕР РАСЧЕТА | пациент массой 70 кг¹

1

Выбрать интервал дозирования

**2**

Рассчитать дозу на введение

**3**

Подобрать флаконы

Чтобы получить 210 мг эмицизумаба, можно использовать флаконы 1 концентрации или скомбинировать флаконы 2 концентраций.



Нагрузочная и поддерживающая доза с флаконами разной концентрации



Флаконы можно комбинировать, но нельзя объединять флаконы, содержащие препарат в разной концентрации, в один шприц.

4 Рассчитать объем для введения

Использование флаконов одной концентрации

Для расчета объема введения необходимо разделить **общую дозу** в мг на **концентрацию** флакона – это 30 или 150 мг/мл.¹

Эмицизумаб: расчет объема инъекции на 1 введение

$$210 \text{ мг} \div 150 \text{ мг/мл} = 1,4 \text{ мл на 1 введение}$$

Комбинация флаконов разных концентраций (30 и 150 мг/мл)

Если необходимо использовать флаконы разных концентраций, то рекомендуется сначала израсходовать объем с концентрацией 150 мг/мл, а затем ввести оставшуюся дозу с использованием концентрации 30 мг/мл.

Эмицизумаб: расчет объема инъекции на 1 введение

1. Израсходовать доступный объем с концентрацией 150 мг/мл:
 $150 \text{ мг} = 1 \text{ мл на 1 введение}$
2. Рассчитать оставшуюся дозу:
 $210 \text{ мг} - 150 \text{ мг} = 60 \text{ мг на 1 введение}$
3. Рассчитать объем для введения оставшейся дозы с концентрацией 30 мг/мл:
 $60 \text{ мг} \div 30 \text{ мг/мл} = 2 \text{ мл на 1 введение}$

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Эмицизумаб – это биспецифичные гуманизированные моноклональные антитела на основе иммуноглобулина G4 (IgG4).¹

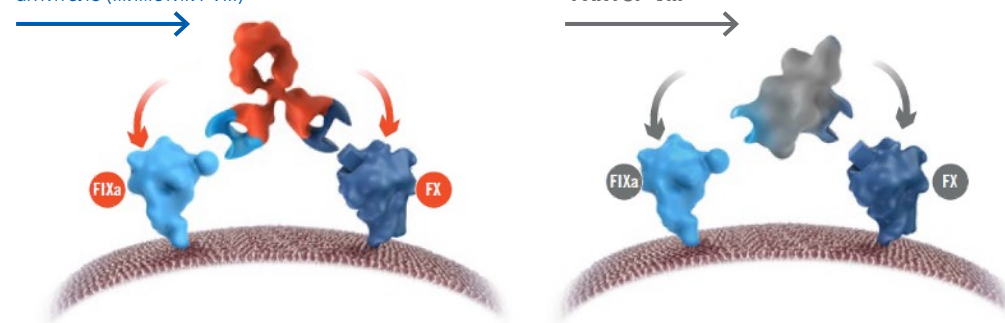
- Эмицизумаб не имеет структурного сходства или гомологичных последовательностей с фактором VIII (FVIII) и, соответственно, не индуцирует и не усиливает образование прямых ингибиторов FVIII¹
- Эмицизумаб связывает активированный фактор IX с фактором X для восполнения функции отсутствующего активированного фактора VIII, который необходим для эффективного гемостаза

Эмицизумаб восстанавливает естественный процесс гемостаза^{1,2}

- Связь эмицизумаба с FIXa и FX меньше, чем у FVIIIa, поэтому эмицизумаб не препятствует работе вводимого FVIII²⁻⁵

Эмицизумаб

Биспецифическое моноклональное антитело (миметик FVIII)



Эмицизумаб связывается с FIXa и FX, активируя фактор X и запуская коагуляционный каскад³

Фактор VIII позволяет FIXa связаться и активировать FX, запуская коагуляционный каскад³

ИММУНОГЕННОСТЬ

Риск развития ингибитора / нейтрализующих антител

- Эмицизумаб не вызывает выработку ингибиторов к FVIII и сохраняет эффективность при наличии ингибиторов к FVIII^{1,6,7}
- В исследованиях HAVEN приняли участие 668 пациентов, у которых проводили анализ на наличие антител к эмицизумабу, при этом у 34 (5,1%) пациентов результат был положительным¹
- Но только у 1 (0,2%) пациента с нейтрализующими антителами к эмицизумабу наблюдалась потеря эффективности с одновременным снижением концентрации эмицизумаба¹

30%

Риск развития
ингибитора на FVIII⁸

0,2%

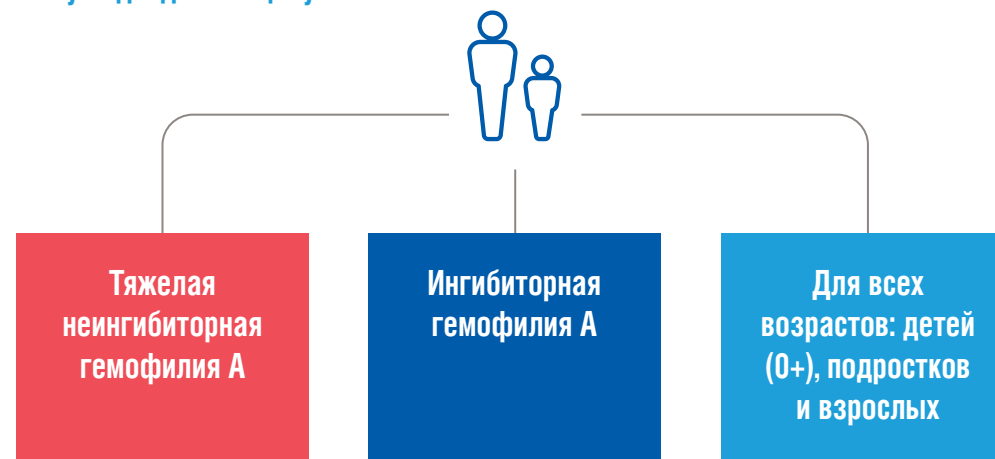
Риск развития
нейтрализующих антител
с потерей эффективности
эмицизумаба¹

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В качестве рутинной профилактики для предотвращения или снижения частоты кровотечений:

- У пациентов с тяжелой формой гемофилии А (наследственный дефицит фактора VIII, FVIII < 1%) без ингибиторов к фактору VIII
- У пациентов с гемофилией А (наследственный дефицит фактора VIII) с ингибиторами к фактору VIII

Кому подходит эмицизумаб

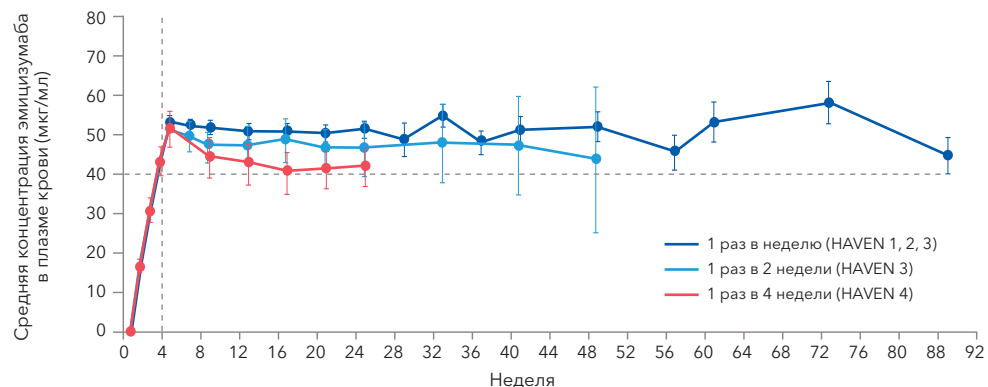


Критерии для включения пациентов в ВЗН, обновление 2021 года:⁹

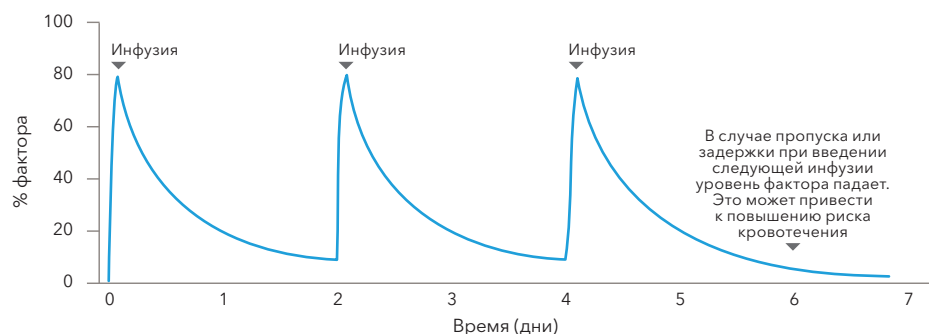
- Показание в соответствии с инструкцией
- Подтверждение активности фактора VIII менее 1% и/или наличия ингибиторов к фактору VIII в референсной лаборатории

ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ

Период полувыведения эмицизумаба в 30 раз больше по сравнению с препаратами FVIII с пролонгированным периодом полувыведения^{7,10-13}



- Период полувыведения эмицизумаба: 26,9 дня (> 645 часов)¹
- За счет длительного периода полувыведения достигается стабильная концентрация в плазме крови при введении 1 раз в 1, 2 или 4 недели^{10,11}
- Клинически эффективная стабильная концентрация препарата способствует контролю над кровотечениями^{10,11}



На данном графике представлена модель зависимости уровня фактора от частоты введения. Представлена схема введения фактора каждые 2 дня для поддержания остаточного уровня фактора выше целевого значения.

- Период полувыведения FVIII составляет 12-19 часов^{12,13}
- Короткий период полувыведения FVIII не способствует поддержанию стабильной терапевтической концентрации фактора в крови^{12,13}
- При падении концентрации в случае пропуска или задержки введения фактора повышается риск развития кровотечения^{12,13}

* Непрямое сравнение. При расчете использовано среднее время полувыведения пролонгированного фактора FVIII = 19 часов.^{12,13}

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

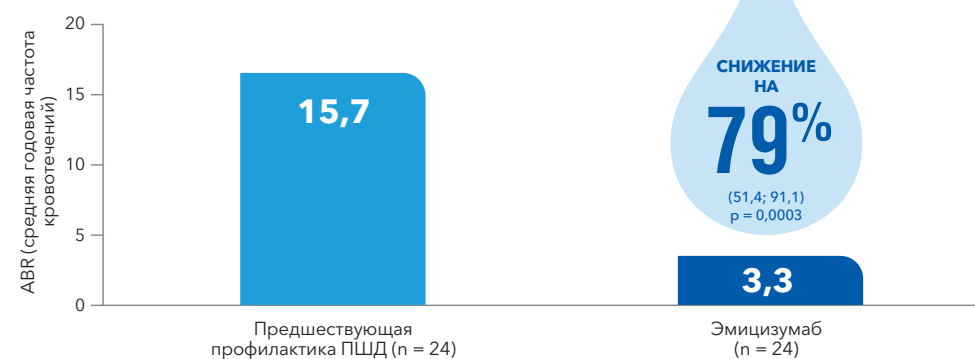
Снижение частоты кровотечений у пациентов с гемофилией А при переходе на эмицизумаб

Без ингибиторов к FVIII¹⁴



Оценка средней годовой частоты кровотечений в исследовании HAVEN 3 у пациентов с тяжелой гемофилией А без ингибиторов к FVIII. Группа пациентов, ранее получавших профилактику FVIII и перешедших на эмицизумаб.

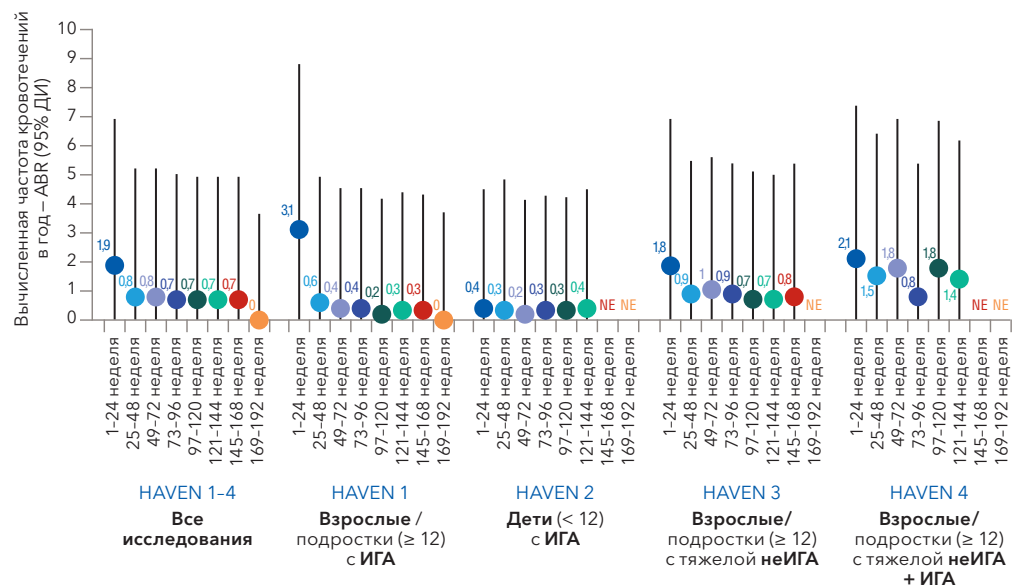
С ингибиторами к FVIII¹⁵



Оценка средней годовой частоты кровотечений в исследовании HAVEN 1 у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А. Группа пациентов, ранее получавших профилактику ПШД и перешедших на эмицизумаб.

Долгосрочные результаты применения эмицизумаба

Эффективность эмицизумаба не зависит от возраста пациентов и статуса ингибиторов к FVIII (результаты долгосрочного наблюдения за пациентами из исследований HAVEN 1-4)¹⁶



% пациентов с 0 и 1-3 кровотечениями, потребовавшими лечения (HAVEN 1-4)¹⁶

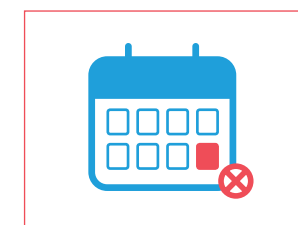
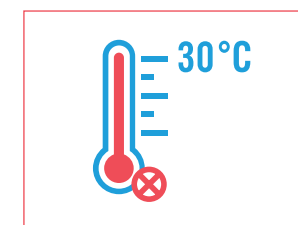
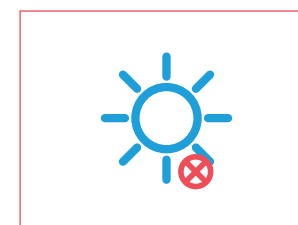
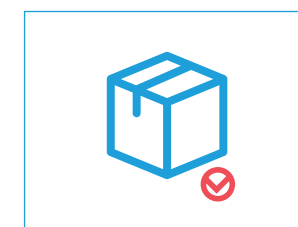
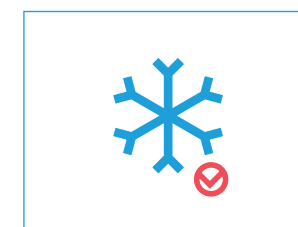
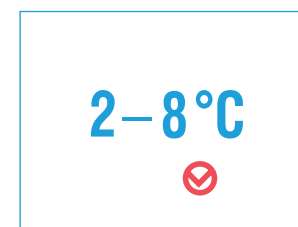


- На протяжении почти 3 лет наблюдения эмицизумаб демонстрирует низкую среднюю годовую частоту кровотечений вне зависимости от наличия ингибитора¹⁶
- На 121-144-й неделе наблюдения 82,4% пациентов имели 0 кровотечений¹⁶
- Эмицизумаб сохраняет благоприятный профиль безопасности на протяжении длительного периода терапии¹⁶

Как хранить эмицизумаб¹

Эмицизумаб следует хранить в холодильнике при температуре 2-8°C. В картонной пачке для защиты от света. Не замораживать.

- После извлечения из холодильника невскрытые флаконы можно хранить при комнатной температуре (ниже 30°C) не более 7 дней
- После хранения при комнатной температуре невскрытые флаконы могут быть снова помещены в холодильник
- Общее суммарное время хранения препарата при комнатной температуре не должно превышать 7 дней
- Набранный в шприц препарат используют или выбрасывают. После применения следует утилизировать остатки неиспользованного препарата эмицизумаб вместе с флаконом



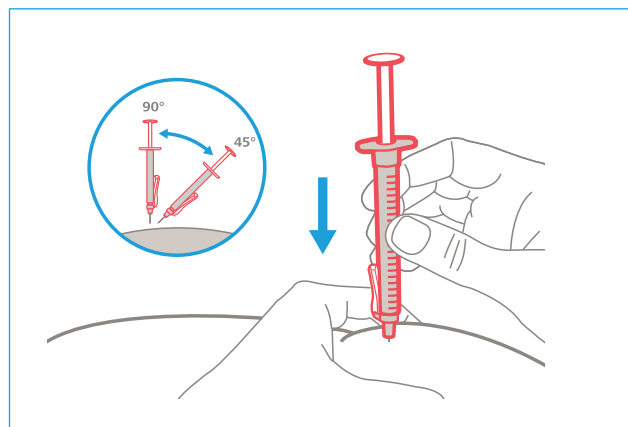
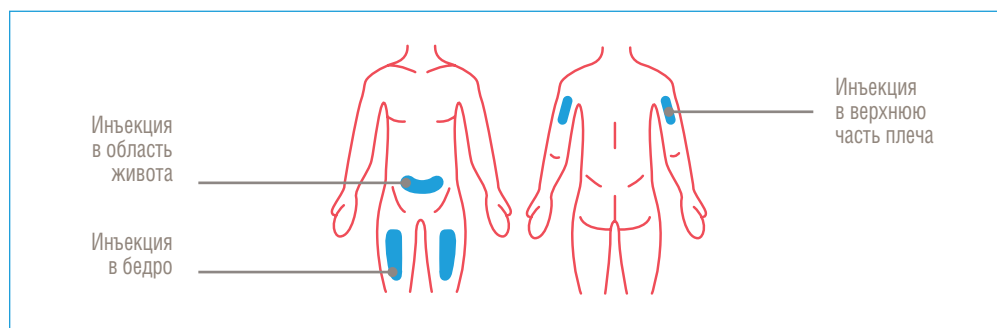
ИНСТРУКЦИЯ ПО ВВЕДЕНИЮ¹

Эмицизумаб показан только для подкожного введения.

Инъекции рекомендуется производить:

- В переднюю и среднюю поверхность бедра
- В нижнюю часть живота, за исключением области диаметром 5 сантиметров непосредственно вокруг пупка
- В верхнюю часть наружной поверхности плеча (только если инъекция производится лицом, ухаживающим за пациентом).

Подробную информацию по проведению инъекции смотрите в инструкции по медицинскому применению эмицизумаба.



КУПИРОВАНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Купирование кровотечений у пациентов без ингибиторов к FVIII на профилактике эмицизумабом¹

- Расчет дозы концентратов факторов свертывания крови и продолжительность лечения проводятся **исходя из вида кровотечения**¹
- При возникновении кровотечения **на фоне терапии эмицизумабом** для его купирования используются **те же дозы препарата фактора свертывания крови VIII (F VIII)**, что и ранее; частота введения определяется инструкцией к препарату FVIII¹

Купирование кровотечений у пациентов с ингибиторами к FVIII на профилактике эмицизумабом¹

- В случае кровотечений пациенту необходимо ввести препарат **шунтирующего действия**

Эптаког Альфа 90 мкг/кг
(предпочтительная опция)

Использовать Эптаког Альфа в соответствии с его инструкцией по медицинскому применению: 90 мкг/кг каждые 2–3 часа до остановки кровотечения

СТАНДАРТНАЯ ДОЗИРОВКА

АИКК 50 ЕД/кг
(второстепенная опция)

Начинать с 50 ЕД/кг
Общая доза, вводимая пациентом самостоятельно вне медицинского учреждения, **не должна превышать 100 ЕД/кг за первые 24 часа лечения**

СНИЖЕННАЯ ДОЗИРОВКА

Список литературы: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата эмицизумаб. Электронный ресурс. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96727.htm#farmakokinetika. Дата обращения 02.2022. 2. T. Kitazawa et al. Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens // *Thromb Haemost* 2017;117(07):1348-1357. 3. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood*.2017;130(23):2463-2468. 4. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med*. 2012;18(10):1570-1574. 5. Ragni M. Mimicking factor VIII to manage the factor VIII-deficient state. *N Engl J Med*. 2018;379(9):880-882. 6. Walsh C. E. et al. Impact of inhibitors on hemophilia a mortality in the United States // *American Journal of Hematology*. – 2015. – Т. 90. – № 5. – С. 400-405. 7. Shima M. et al. Long-term safety and efficacy of emicizumab in a phase 1/2 study in patients with hemophilia A with or without inhibitors // *Blood advances*. – 2017. – Т. 1. – № 22. – С. 1891-1899. 8. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с гемофилией А. Электронный ресурс. URL: <http://cr.minzdrav.ru/#/schema/104>. Дата запроса 02.2022. 9. <https://fcpiilo.minzdrav.gov.ru/wp-content/uploads/2021/07/Рекомендации-по-формированию-заявки-гемофилия.pdf>, дата доступа 02.2022. 10. S. W. Pipe et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study // *Lancet Haematol* 2019;6: e295-305. 11. Schmitt, Christophe, et al. "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Emicizumab in Persons with Hemophilia A with Factor VIII Inhibitors: HAVEN 1 Study." *Thrombosis and Haemostasis* (2020). 12. V. Jiménez-Yuste et al. Achieving and maintaining an optimal trough level for prophylaxis in haemophilia: the past, the present and the future // *Blood Transfusion* 2014 Jul;12(3):314-319. 13. den Uijl IE, Mauser Bunschoten EP, Roosendaal G, et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia*. 2011;17:849-853. 14. Mahlangu J. et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – Т. 379. – № 9. – С. 811-822. 15. Oldenburg J, et al. *N Engl J Med* 2017;377:809-818. 16. Callaghan M. U. et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. – 2021. – Т. 137. – № 16. – С. 2231-2242.



Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению эмицизумаба, отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке <https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/Hemlibra.html>

Если Вам требуется распечатанная актуальная инструкция, свяжитесь с нами по телефону +7 (495) 229-29-99, и мы пришлем инструкцию по указанному Вами адресу.

АО «Рош-Москва»
107031, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение I, этаж 1, комната 42
МФК «Галерея Неглинная»
Тел. +7 (495) 229-29-99
www.roche.ru

Для специалистов здравоохранения
M-RU-00006963 Апрель 2022 г.