PRZEWODNIK DLA FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO

HEMLIBRA (emicizumab)

PODANIE PODSKÓRNE

▼ Produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Szczegółowe informacje jak zgłaszać działania niepożądane znajdują się na ostatniej stronie.

Przewodnik dla fachowego personelu medycznego* przeznaczony dla świadczeniodawców usług medycznych w celu zapewnienia bezpiecznego stosowania produktu Hemlibra w leczeniu chorych na hemofilię A.

- Materiały służące minimalizacji ryzyka związanego z lekiem Hemlibra (emicizumab) podlegają ocenie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.
- Te materiały zawierają zalecenia, jak zminimalizować lub zapobiec ważnym zagrożeniom związanym ze stosowaniem leku.
- Więcej informacji o możliwych działaniach niepożądanych leku Hemlibra - patrz ChPL produktu Hemlibra.

*Ten materiał edukacyjny stanowi część wymagań będących warunkiem uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Hemlibra podawanego podskórnie w leczeniu pacjentów z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII i bez inhibitorów czynnika VIII w celu dalszej minimalizacji ważnych wybranych czynników ryzyka.

Wybrane ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania

Uwaga: w przypadku, gdy konieczne jest zastosowanie leku omijającego u pacjenta otrzymującego profilaktykę produktem Hemlibra, patrz poniższe wskazówki dotyczące dawkowania tego leku.

Mikroangiopatia zakrzepowa związana ze stosowaniem produktu Hemlibra i aPCC

- Zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA) w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów otrzymujących profilaktykę produktem Hemlibra, którzy zastosowali wysokie skumulowane dawki koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (ang. *activated prothrombin complex concentrate*, aPCC).
- Pacjenci otrzymujący aPCC podczas profilaktyki produktem Hemlibra powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia TMA.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe związane ze stosowaniem produktu Hemlibra i aPCC

- Zgłaszano zdarzenia zakrzepowe w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów otrzymujących profilaktykę produktem Hemlibra, którzy otrzymali wysokie skumulowane dawki aPCC.
- Pacjenci otrzymujący aPCC podczas profilaktyki produktem Hemlibra powinni być monitorowani pod kątem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Wpływ na wyniki laboratoryjnych parametrów krzepnięcia

- Hemlibra wpływa na wyniki oznaczania czasu kaolinowo-kefalinowego (aPTT) i na wyniki wszystkich badań opartych na aPTT, takich jak aktywność czynnika VIII mierzona metodą jednostopniową.
- Z tego względu u pacjentów otrzymujących profilaktykę produktem Hemlibra wyniki laboratoryjnych badań krzepnięcia oparte na wartościach aPTT nie powinny być wykorzystywane do monitorowania działania produktu Hemlibra, ustalania dawkowania w celu zastąpienia czynnika lub leczenia przeciwzakrzepowego bądź oznaczania miana inhibitorów czynnika VIII.

Należy uważnie przeczytać przedstawione informacje przed przepisaniem produktu.

Karta dla Pacjenta i Przewodnik dla Pacjenta/Opiekuna

Fachowy personel medyczny powinien przekazać wszystkim pacjentom leczonym produktem Hemlibra Kartę dla Pacjenta i Przewodnik dla Pacjenta/Opiekuna. Taką kartę pacjent zawsze powinien nosić przy sobie. Te materiały mają na celu edukację pacjentów i ich opiekunów w zakresie ważnych zagrożeń, sposobów ich minimalizacji oraz potrzeby niezwłocznego zgłaszania wszystkich podmiotowych lub przedmiotowych objawów potencjalnych zdarzeń niepożądanych swojemu lekarzowi prowadzącemu.

Lekarze prowadzący powinni doradzić swoim pacjentom, by zawsze nosili Kartę dla Pacjenta przy sobie i okazywali ją każdemu przedstawicielowi fachowego personelu medycznego. Dotyczy to **wszystkich** lekarzy, w tym stomatologów, farmaceutów, personelu laboratoryjnego, pielęgniarek, udzielających pacjentowi świadczeń medycznych – nie tylko specjalisty, który przepisuje produkt Hemlibra.

Aby uzyskać egzemplarze Karty dla Pacjenta i Przewodnika dla Pacjenta/Opiekuna, należy skontaktować się z Działem Informacji Medycznej firmy Roche (tel. 22 345 15 58, warsaw.informacja-medyczna@roche.com) lub pobrać je ze strony internetowej www.dlalekarzy.roche.pl

Co to jest produkt Hemlibra?

Produkt leczniczy

- Emicizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, zmodyfikowaną immunoglobuliną G4 (IgG4) o budowie biswoistego przeciwciała, wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO).
- Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, kod ATC: B02BX06

Mechanizm działania

- Emicizumab działa jako łącznik pomiędzy aktywowanym czynnikiem IX a czynnikiem X, w celu odtworzenia czynności brakującego aktywowanego czynnika VIII, który jest niezbędny dla skutecznej hemostazy.
- Emicizumab nie ma strukturalnego podobieństwa ani zgodności sekwencji z czynnikiem VIII i jako taki nie wywołuje ani nie nasila powstawania bezpośrednich inhibitorów czynnika VIII.

Farmakodynamika

- Profilaktyczne podawanie produktu Hemlibra skraca aPTT, a w teście przeprowadzonym metodą chromogenną z użyciem ludzkich czynników krzepnięcia zawyża aktywność VIII czynnika krzepnięcia (ocenianą). Te dwa markery farmakodynamiczne nie odzwierciedlają prawdziwego hemostatycznego działania emicizumabu *in vivo* (aPTT jest nadmiernie skrócony, a uzyskana aktywność czynnika VIII może być zawyżona), jednak względnie wskazują na prokoagulacyjne działanie emicizumabu.

Wskazania do stosowania

- Produkt leczniczy Hemlibra jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z:
  - hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) z inhibitorami czynnika VIII,
  - ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII, FVIII < 1%) bez inhibitorów czynnika VIII.
- Produkt Hemlibra może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.

Sposób podawania

- Dodatkowe informacje i szczegółowe instrukcje znajdują się w punkcie 4.2 ChPL.
- Produkt Hemlibra jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego.
- Produkt Hemlibra należy podawać stosując odpowiednią aseptyczną technikę podania.
- Dodatkowe informacje i szczegółowe instrukcje podano w ChPL.

Ważne zidentyfikowane zagrożenia związane ze stosowaniem produktu Hemlibra oraz sposoby ich uniknięcia:

Mikroangiopatia zakrzepowa związana ze stosowaniem produktu Hemlibra i aPCC

- W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów otrzymujących profilaktycznie produkt leczniczy Hemlibra zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej (TMA), gdy pacjenci otrzymali przeciętną skumulowaną ilość >100 j./kg mc./dobę koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) przez 24 godziny lub więcej.
  WAŻNE: patrz ChPL, aby uzyskać szczegółowe informacje.
- Pacjenci otrzymujący profilaktykę produktem Hemlibra powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia TMA podczas stosowania aPCC.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe związane ze stosowaniem produktu Hemlibra i aPCC

- W badaniu klinicznym u pacjentów otrzymujących profilaktykę produktem Hemlibra zgłaszano występowanie zdarzeń zakrzepowych, gdy pacjenci otrzymali przeciętnie skumulowaną ilość >100 j./kg mc./dobę koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) przez 24 godziny lub więcej.
  WAŻNE: patrz ChPL, aby uzyskać szczegółowe informacje.
- Pacjenci otrzymujący profilaktykę produktem Hemlibra powinni być monitorowani pod kątem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych podczas leczenia aPCC.

Wskazówki dotyczące stosowania leków omijających u pacjentów otrzymujących profilaktykę produktem Hemlibra

- Stosowanie profilaktyki lekami omijającymi należy zakończyć dzień przed rozpoczęciem leczenia produktem Hemlibra.
- Lekarze powinni omówić ze wszystkimi pacjentami i (lub) ich opiekunami dokładne dawkowanie i harmonogram stosowania leków omijających, w przypadkach gdy ich zastosowanie będzie konieczne podczas profilaktyki produktem Hemlibra.
- Lek Hemlibra zwiększa aktywność prokoagulacyjną osocza pacjenta. Wymagana dawka leku omijającego może zatem być mniejsza niż dawka stosowana bez profilaktyki produktem Hemlibra. Dawka i czas trwania leczenia lekami omijającymi będą zależeć od miejsca i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta.
- W przypadku zastosowania każdego z czynników krzepnięcia (aPCC, rFVIIa, FVIII, itp.), należy rozważyć weryfikację krwawień przed podaniem powtórnej dawki.
- Należy unikać stosowania aPCC, chyba że inne, alternatywne opcje leczenia nie są dostępne.
  - Jeżeli u pacjenta otrzymującego profilaktykę produktem Hemlibra, aPCC jest jedyną opcją w leczeniu krwawienia, to dawka początkowa aPCC nie powinna przekraczać 50 j./kg mc. i zalecane jest monitorowanie parametrów laboratoryjnych (obejmujące m.in., ale nie tylko, badania czynności nerek, oznaczanie płytek krwi i ocenę parametrów krzepnięcia krwi pod kątem wystąpienia zakrzepicy).

- Jeśli krwawienie nie zostanie opanowane za pomocą dawki początkowej aPCC wynoszącej do 50 j./kg mc., dodatkowe dawki aPCC powinny być podawane pod kierunkiem lub nadzorem medycznym z uwzględnieniem monitorowania laboratoryjnego pod kątem rozpoznania TMA lub zdarzeń zakrzepowo -zatorowych i weryfikacji krwawień przed podaniem powtórnej dawki. Całkowita, skumulowana dawka aPCC nie powinna przekraczać 100 j./kg mc. na 24 godziny leczenia.
- Rozważając leczenie aPCC w dawkach przekraczających maksymalną dawkę 100 j./kg mc. na 24 godziny, lekarz prowadzący musi dokonać starannej oceny stosunku ryzyka wystąpienia TMA i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych względem ryzyka związanego z wystąpieniem krwawienia.

- Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność emicizumabu nie były formalnie oceniane w warunkach zabiegów chirurgicznych. Jeśli w okresie okołooperacyjnym pacjent wymaga podania leków omijających, należy stosować się do podanych wyżej wskazówek dotyczących dawkowania aPCC.
- W badaniach klinicznych u pacjentów stosujących profilaktykę produktem Hemlibra i jedynie rekombinowany aktywowany ludzki czynnik VII (rFVIIa) nie obserwowano przypadków TMA lub zdarzeń zakrzepowych, niemniej jednak należy stosować najniższą wymaganą w celu osiągniecia hemostazy dawkę rFVIIa. Z uwagi na długi okres półtrwania produktu Hemlibra należy przestrzegać wskazówek dotyczących dawkowania leków omijających przez przynajmniej 6 miesięcy po przerwaniu profilaktyki produktem Hemlibra.
- Dodatkowe informacje i szczegółowe instrukcje podano w punkcie 4.4 ChPL.

Wpływ na wyniki laboratoryjnych badań układu krzepnięcia

- Hemlibra wpływa na wyniki badania czasu kaolinowo-kefalinowego (aPTT) i na wszystkie wyniki badań opartych na aPTT, takich jak aktywność czynnika VIII mierzona metodą jednostopniową (patrz Tabela 1 poniżej).
- Z tego względu aPTT i wyniki testów badających aktywność czynnika VIII metodą jednostopniową nie powinny być wykorzystywane do monitorowania działania produktu Hemlibra, ustalania dawkowania w celu zastąpienia czynnika lub leczenia przeciwzakrzepowego bądź oznaczania miana inhibitorów czynnika VIII u pacjentów otrzymujących produkt Hemlibra (patrz niżej).
- Jednak wyniki badań pojedynczych czynników metodą chromogenną lub immunologiczną nie podlegają wpływowi emicizumabu i testy oparte o te metody mogą być stosowane w celu monitorowania parametrów krzepnięcia podczas leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem badań aktywności FVIII metodą chromogenną.
- Testy badające aktywność FVIII metodą chromogenną zawierające bydlęce czynniki krzepnięcia są niewrażliwe na emicizumab (brak aktywności w pomiarze) i mogą być stosowane w celu monitorowania aktywności czynnika VIII, zarówno endogennego, jak i podawanego w infuzji lub w celu oznaczania inhibitorów anty-FVIII. Można używać chromogennego testu Bethesda wykorzystującego metodę chromogenną w oparciu o czynnik VIII pochodzenia bydlęcego, który jest niewrażliwy na działanie emicizumabu.

- Badania laboratoryjne niepodlegające wpływowi produktu Hemlibra zostały przedstawione poniżej w Tabeli 1.
- Z uwagi na długi okres półtrwania produktu Hemlibra wpływ na badania krzepnięcia może utrzymywać się do 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 5.2 ChPL).

Tabela 1. Wyniki badań krzepnięcia podlegające i niepodlegające wpływowi produktu Hemlibra

Badania, których wynik podlega wpływowi produktu Hemlibra	Badania, których wynik nie podlega wpływowi produktu Hemlibra
• Czas kaolinowo-kefalinowy (aPTT) • Czas krzepnięcia po aktywacji (ACT) • Oznaczanie pojedynczego czynnika w oparciu o aPTT metodą jednostopniową • Oporność na aktywowane białko C w oparciu o aPTT (APC-R) • Test Bethesda (krzepnięciowy) w celu oznaczenia miana inhibitorów FVIII	• Czas trombinowy (TT) • Oznaczanie pojedynczego czynnika w oparciu o czas protrombinowy (PT) metodą jednostopniową • Oznaczanie pojedynczego czynnika innego niż FVIII metodą chromogenną[1] • Badania immunologiczne (np. ELISA, metody turbidymetryczne) • Test Bethesda (metodą chromogenną z białkami bydlęcymi) w celu oznaczenia miana inhibitorów FVIII • Badania genetyczne czynników krzepnięcia (np. Factor V Leiden, Prothrombin 20210)

[1]*Ważne aspekty dotyczące badania aktywności FVIII metodą chromogenną, patrz punkt 4.4 ChPL.*

Wezwanie do zgłaszania działań niepożądanych

- Przed przepisaniem, przygotowaniem lub podaniem produktu Hemlibra należy zapoznać się z ChPL.
- Pełna informacja o wszystkich znanych możliwych działaniach niepożądanych znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej we wszystkich językach UE/EOG na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) (www.ema.europa.eu).
- ▼ **Niniejszy produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.**
- Osoby należące do fachowego personelu medycznego, leczące pacjentów w ośrodkach objętych systemem EUHASS, zachęca się do udziału i zgłaszania obserwowanych zdarzeń niepożądanych do systemu nadzoru nad farmakoterapią EUHASS.
- Osoby należące do fachowego personelu medycznego zachęca się również do informowania kierowników laboratoriów, w których badania podlegają lub nie podlegają wpływowi emicizumabu. Kierownicy laboratoriów powinni skontaktować się z osobami należącymi do fachowego personelu medycznego, aby omówić nieprawidłowe wyniki badań.
- Zgłoszenia działań niepożądanych należy przekazywać do: Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301; fax: +48 22 49 21 309; strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl lub Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa, tel. +48 22 345 18 88, fax +48 22 345 18 74 lub za pomocą formularza zgłoszeniowego znajdującego się pod adresem internetowym www.roche.pl/portal/pl/zglaszanie_dzialan_niepozadanych.

Punkt kontaktowy w firmie

W przypadku jakichkolwiek pytań lub problemów

Należy zadzwonić na nr

- 22 345 15 58

lub

Należy wejść na stronę

- www.roche.pl

Roche Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 39B, 02-672 Warszawa
tel.: +48 22 345 1888, fax: +48 22 345 1874
www.roche.pl