

Viktig sikkerhetsinformasjon for helsepersonell

Hemlibra® (emicizumab) Subkutan injeksjon

- Dette materialet beskriver viktige risikominimeringstiltak
- Se oppdatert pakningsvedlegg, preparatomtale (SmPC) og opplæringsmateriell på www.felleskatalogen.no

SPESIELT VIKTIG SIKKERHETSINFORMASJON

Merk: I tilfeller der et bypass-middel er indisert hos en pasient som får Hemlibra profylaktisk, se under for doseringsveiledning for bruk av bypass-midler

Trombotisk mikroangiopati forbundet med Hemlibra og aPCC

- Det er rapportert tilfeller av trombotisk mikroangiopati (TMA) fra en klinisk studie hos pasienter som fikk Hemlibra forebyggende og hvor det ble administrert høye kumulative doser med aktivert protrombinkomplekskonsentrat (aPCC)
- Pasienter som får Hemlibra forebyggende bør monitoreres for utvikling av TMA ved administrering av aPCC

Tromboembolisme assosiert med Hemlibra og aPCC

- Det er rapportert trombotiske hendelser fra en klinisk studie hos pasienter som fikk Hemlibra forebyggende når det ble administrert høye kumulative doser med aPCC
- Pasienter som får Hemlibra forebyggende bør monitoreres for utvikling av tromboembolisme ved administrering av aPCC

Interferens på laboratorietester for koagulasjon

- Hemlibra påvirker tester for aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) og alle tester basert på aPTT, slik som ettstegs faktor VIII-aktivitet
- Derfor bør ikke resultater fra aPTT-baserte laboratorietester for koagulasjon hos pasienter som har blitt behandlet med Hemlibra forebyggende, benyttes til å monitorere aktivitet av Hemlibra, bestemme dosering for faktorstatning eller antikoagulasjon, eller måle titere for faktor VIII-inhibitor.

Les denne informasjonen nøye før du forskriver produktet.

Pasientkort og veiledning for pasienter/omsorgspersoner

Pasientkort og veiledning for pasienter/omsorgspersoner skal deles ut av behandlende helsepersonell til alle pasienter som får behandling med Hemlibra. Pasienten skal alltid ha med seg pasientkortet. Materiellet er ment å lære pasienter og omsorgspersoner om viktige risikoer, hvordan risikoene kan reduseres, og nødvendigheten av å umiddelbart kontakte behandlende lege ved ethvert tegn eller symptom på disse mulige bivirkningene.

Behandlende leger bør gi sine pasienter råd om å alltid ha med seg pasientkortet og vise det til helsepersonell som behandler dem. *Dette inkluderer enhver lege, farmasøyt, laboratoriepersonell, sykepleier eller tannlege som pasienten er i kontakt med, ikke bare spesialisten som forskriver Hemlibra.*

Pasientkort og veiledning for pasienter/omsorgspersoner kan bestilles ved å kontakte Roche Norge AS (tlf: 22 78 90 00, e-post: pharma.norge@roche.com) eller lastes ned via www.felleskatalogen.no.

Hva er Hemlibra?

Legemidlet

- Emicizumab er et humanisert monoklonalt modifisert immunglobulin G4 (IgG4)-antistoff med en bispesifikk antistoffstruktur produsert ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi i overieceller fra kinesisk hamster (CHO).
- Farmakoterapeutisk gruppe: Antihemoragika, ATC-kode: B02BX06

Virkningsmekanisme

- Emicizumab binder aktivert faktor IX og faktor X for å gjenopprette funksjonen til manglende aktivert faktor VIII som er nødvendig for effektiv hemostase.
- Emicizumab har ingen strukturlikhet eller homolog sekvens med faktor VIII og induserer eller forsterker dermed ikke utviklingen av direkte inhibitorer av faktor VIII.

Farmakodynamikk

- Forebyggende behandling med Hemlibra forkorter aPTT og øker rapportert faktor VIII-aktivitet (ved bruk av en kromogen analyse med humane koagulasjonsfaktorer). Disse to farmakodynamiske markørene reflekterer ikke faktisk hemostatisk effekt av emicizumab *in vivo* (aPTT er overdrevet forkortet og rapportert faktor VIII-aktivitet kan overestimeres), men gir en relativ indikasjon på den prokoagulerende effekten av emicizumab.

Indikasjon

Hemlibra er indisert til rutinemessig profylakse av blødningsepisoder hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel):

- med antistoff mot faktor VIII
- uten antistoff mot faktor VIII som har:
 - alvorlig sykdom (FVIII < 1 %)
 - moderat sykdom (FVIII ≥ 1 % og ≤ 5 %) med alvorlig blødningsfenotype
- Hemlibra kan brukes i alle aldersgrupper

Administrasjonsmåte

- Se pkt. 4.2 i preparatomtalen (SPC) for tilleggsinformasjon og utfyllende instruksjoner.
- Hemlibra er kun ment til subkutan bruk.
- Egnert aseptisk teknikk skal benyttes ved administrering av Hemlibra.

Viktige identifiserte risikoer forbundet med bruk av Hemlibra og hvordan de kan reduseres:

Trombotisk mikroangiopati assosiert med Hemlibra og aPCC

- Det er rapportert tilfeller av trombotisk mikroangiopati (TMA) fra en klinisk studie hos pasienter som fikk Hemlibra forebyggende når det ble gitt en gjennomsnittlig kumulativ mengde med aktivert protrombinkomplekskonsentrat (aPCC) på > 100 E/kg/24 timer i 24 timer eller mer. VIKTIG: Se preparatomtalen (SPC) for detaljer.
- Pasienter som får Hemlibra forebyggende bør monitoreres for utvikling av TMA ved administrering av aPCC.

Tromboembolisme assosiert med Hemlibra og aPCC

- Det er rapportert alvorlige trombotiske hendelser fra en klinisk studie hos pasienter som fikk Hemlibra forebyggende når det ble gitt en gjennomsnittlig kumulativ mengde med aktivert protrombinkomplekskonsentrat (aPCC) på > 100 E/kg/24 timer i 24 timer eller mer. VIKTIG: Se preparatomtalen (SPC) for detaljer.
- Pasienter som får Hemlibra forebyggende bør monitoreres for utvikling av tromboembolisme ved administrering av aPCC.

Veiledning for bruk av bypass-midler hos pasienter som får Hemlibra forebyggende

- Behandling med forebyggende bypass-midler bør seponeres dagen før oppstart med Hemlibra-behandling.
- Leger bør diskutere med alle pasienter og/eller omsorgspersoner nøyaktig dose og doseringsskjema for bruk av bypass-midler, dersom det er nødvendig under forebygging med Hemlibra.
- Hemlibra øker pasientens koagulasjonspotensiale. Den nødvendige dosen av bypass-middelet kan derfor være lavere enn dosen som brukes uten Hemlibra forebyggende. Dose og varighet av behandlingen med bypass-midler avhenger av plasseringen og omfanget av blødningen, samt pasientens kliniske tilstand.
- For alle koagulasjonsmidler (aPCC, rFVIIa, FVIII, etc.) bør det vurderes å bekrefte blødninger før gjentatt dosering.
- Bruk av aPCC bør unngås med mindre ingen andre behandlingsalternativer er tilgjengelig.
 - Dersom aPCC er eneste alternativ for å behandle blødning hos en pasient som får Hemlibra forebyggende, bør initial dose ikke overskride 50 E/kg og laboratoriemonitorering er anbefalt (inkludert, men ikke begrenset til, renal monitorering, blodplatetesting og vurdering av trombose).
 - Dersom blødning ikke er kontrollert med den initiale dosen av aPCC opptil 50 E/kg, bør ytterligere doser med aPCC administreres under medisinsk veiledning eller overvåking med hensyn til laboratoriemonitorering for diagnosen TMA eller tromboembolisme og verifisering av blødninger før gjentatt dosering. Total dose aPCC bør ikke overskride 100 E/kg i løpet av 24 timer med behandling.
 - Behandlende leger må nøye vurdere risikoen for TMA og tromboembolisme opp mot risikoen for blødning når det er aktuelt med aPCC-behandling utover 100 E/kg i løpet av 24 timer.
- Sikkerhet og effekt av emicizumab i forbindelse med kirurgi er ikke formelt evaluert. Dersom bypass-behandling er nødvendig perioperativt, anbefales det å følge doseringsveiledningen for aPCC ovenfor.
- Det ble ikke observert noen tilfeller av TMA eller trombotiske hendelser ved bruk av aktivert rekombinant human FVII (rFVIIa) alene hos pasienter som fikk Hemlibra forebyggende. Det bør imidlertid forskrives den laveste dosen som forventes å gi hemostase. På grunn av at Hemlibra har lang halveringstid, bør doseringsveiledningen for bypass-midler følges i minst 6 måneder etter seponering av Hemlibra forebyggende.
- Se pkt. 4.4 i preparatomtalen (SPC) for ytterligere informasjon og utfyllende instruksjoner.

Interferens på laborietester for koagulasjon

- Hemlibra påvirker analyser for aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) og alle analyser basert på aPTT, slik som ettstegs-faktor VIII-aktivitet (se tabell 1 nedenfor).
- Derfor bør ikke testresultater fra aPTT og ettstegs-FVIII-analyser hos pasienter som har blitt behandlet med Hemlibra forebyggende benyttes til å vurdere aktivitet av Hemlibra, bestemme dosering for faktorerstatning eller antikoagulasjon, eller måle titere for faktor VIII-inhibitor (se nedenfor).
- Enkeltfaktoranalyser som bruker kromogene eller immunbaserte metoder blir imidlertid ikke påvirket av emicizumab og kan brukes til å monitorere koagulasjonsparametre under behandling, med spesifikke hensyn til kromogene analyser for FVIII-aktivitet.
- Kromogene analyser for faktor VIII-aktivitet som inneholder bovine koagulasjonsfaktorer er ikke følsomme for emicizumab (ingen målt aktivitet) og kan brukes til å monitorere endogen eller infundert faktor VIII-aktivitet, eller til å måle anti-FVIII-inhibitorer. Det kan benyttes en kromogen Bethesda-analyse med en bovinbasert faktor VIII kromogen test som ikke er følsom for emicizumab.
- Tabell 1 nedenfor viser laborietester som ikke påvirkes av Hemlibra.
- På grunn av at Hemlibra har lang halveringstid kan disse påvirkningene på koagulasjonsanalyser vedvare i opptil 6 måneder etter siste dose (se pkt. 5.2 i SPC).

Tabell 1 Koagulasjonstester med resultat som påvirkes og ikke påvirkes av Hemlibra

Resultat påvirket av Hemlibra	Resultat ikke påvirket av Hemlibra
- Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) - Aktivert koagulasjonstid (ACT) - Ettstegs aPTT-baserte enkeltfaktoranalyser - aPTT-basert aktivert protein C-resistens (APC-R) - Bethesda-analyser (koagulasjonsbasert) for titere av FVIII-inhibitor	- Trombintid (TT) - Ettstegs protrombintid (PT)-baserte enkeltfaktoranalyser - Andre kromogenbaserte enkeltfaktoranalyser enn FVIII ¹ - Immunbaserte analyser (f.eks. ELISA, turbidimetriske metoder) - Bethesda-analyser (bovin, kromogen) for titere av FVIII-inhibitor - Genetiske tester for koagulasjonsfaktorer (f.eks. Faktor V Leiden, Protrombin 20210)

¹ For viktige hensyn i forbindelse med kromogene aktivitetsanalyser for FVIII, se pkt. 4.4 i SPC.

Annen informasjon og rapportering av bivirkninger

- Les preparatomtalen (SPC) før forskrivning, klargjøring eller administrering av Hemlibra
- Se oppdatert pakningsvedlegg, preparatomtale (SmPC) og opplæringsmaterieil på www.felleskatalogen.no

Helsepersonell bes melde nye, uventede og alvorlige mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema: www.dmp.no/meldeskjema

- Helsepersonell som behandler pasienter ved deltakende sentre oppfordres til å delta i og melde bivirkninger de observerer til EUHASS-systemet for bivirkningsovervåking.
- Helsepersonell oppfordres også til å informere ansvarlig laboratoriepersonell om hvilke laboratorietester som ikke påvirkes av emicizumab. Ansvarlig laboratoriepersonell bør kontakte behandlende helsepersonell for å diskutere eventuelle unormale testresultater.