

Vodič za zdravstvene radnike kod primjene lijeka Hemlibra (emicizumab)

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Hemlibra u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na <https://cinmed.me/registar-humanih-lijekova/>).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Instituta za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

- Prilikom istodobne primjene emicizumaba i aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (aPCC) mogući su tromboembolijski događaji te trombotska mikroangiopatija, stoga ovu kombinaciju treba izbjegavati.
- Pogrešno tumačenje nalaza standardnih testova koagulacije (koji su nepouzdati u bolesnika liječenih emicizumabom) može dovesti do po život opasnog krvarenja.
- Profilaktičko liječenje lijekovima koji zaobilaze aktivnost faktora VIII treba prekinuti dan prije započinjanja liječenja emicizumabom. Ako je istodobna primjena nužna, potrebna je prilagoda doze i trajanja liječenja, ovisno o lokaciji i opsegu krvarenja te o bolesnikovom kliničkom stanju.
- Kod primjene svih lijekova za koagulaciju (aPCC, rFVIIa, FVIII itd.), treba razmotriti potvrdu krvarenja prije ponovnog doziranja.
- Emicizumab utječe na testove za određivanje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) i na sve testove koji se temelje na aPTV u, stoga se ti testovi ne bi trebali koristiti za praćenje aktivnosti emicizumaba, određivanje doze nadomjestaka faktora ili antikoagulansa ili za mjerenje titra inhibitora faktora VIII.
- Emicizumab ne utječe na testove za određivanje pojedinačnih faktora koagulacije koji koriste kromogene metode ili imunometode, pa se oni mogu koristiti za praćenje parametara koagulacije tijekom liječenja.
- Svakom bolesniku/njegovatelju treba uručiti primjerak Kartice za bolesnika, da je ponese sa sobom i pokaže pri svakom posjetu zdravstvenim radnicima.

- Bolesnike koji primaju profilaksu lijekom Hemlibra treba nadzirati zbog moguće pojave trombotske mikroangiopatije (TMA) kod primjene aktiviranog protrombinskog kompleksa (engl. *activated prothrombin complex concentrate*, aPCC).
- Bolesnike koji primaju profilaksu lijekom Hemlibra treba pratiti zbog mogućeg razvoja tromboembolije kod primjene aPCC-a.
- Hemlibra utječe na testove za određivanje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) i sve testove koji se temelje na aPTV-u, kao što je jednostupanjski test za određivanje aktivnosti faktora VIII.

Zdravstvenim se radnicima preporučuje i da obavijeste voditelja laboratorija o tome na koje laboratorijske testove emicizumab utječe, a na koje ne. Voditelj laboratorija treba razgovarati sa zdravstvenim radnikom koji skrbi o bolesniku o svim odstupanjima u nalazima testova.

- Profilaktičko liječenje lijekovima koji zaobilaze aktivnost faktora VIII treba prekinuti dan prije uvođenja lijeka Hemlibra.
Ako je u bolesnika koji prima profilaksu lijekom Hemlibra indicirana primjena lijeka koji zaobilazi aktivnost faktora VIII, molimo pogledajte smjernice za doziranje lijekova koji zaobilaze aktivnost faktora VIII prikazane u nastavku i u sažetku opisa svojstava lijeka.
- **Svi bolesnici** koji se liječe lijekom Hemlibra **moraju od svog liječnika** dobiti **Karticu** za bolesnika i **Vodič** za bolesnike/njegovatelje. Tu Karticu bolesnik mora uvijek nositi sa sobom. Svrha tih materijala je upoznati bolesnike i njihove negovatelje s važnim rizicima, načinima njihova smanjivanja te potrebom da se znakovi i simptomi mogućih nuspojava odmah prijave nadležnom liječniku.

Nadležni liječnici trebaju uputiti bolesnike da Karticu za bolesnika **uvijek nose sa sobom** i da je **pokažu svim zdravstvenim radnicima** koji će ih liječiti. *To uključuje sve liječnike, ljekarnike, laboratorijsko osoblje, medicinske sestre ili stomatologe koje posjete - ne samo liječnika specijalista koji im propisuje lijek Hemlibra.*

O lijeku Hemlibra

Hemlibra sadrži emicizumab kao djelatnu tvar. Emicizumab je humanizirano monoklonsko modificirano imunoglobulinsko (IgG4) protutijelo bispecifične strukture koje se proizvodi rekombinantnom tehnologijom DNK na stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO).

Indicirana je za rutinsku profilaksu epizoda krvarenja u bolesnika s hemofilijom A sa ili bez inhibitora faktora VIII. Hemlibra se može primjenjivati u svim dobnim skupinama.

Mehanizam djelovanja

Emicizumab premošćuje aktivirani faktor IX i faktor X i tako ponovno uspostavlja funkciju nedostajućeg aktiviranog faktora VIII potrebnu za učinkovitu hemostazu. Emicizumab i faktor VIII nemaju srodnu strukturu ni podudaran slijed aminokiselina, pa emicizumab ne inducira i ne pospješuje razvoj izravnih inhibitora faktora VIII.

Profilaktička terapija lijekom Hemlibra skraćuje aPTV i uvećava prikazanu aktivnost faktora VIII (što je utvrđeno kromogenim testom s ljudskim faktorima koagulacije). Ta dva farmakodinamička biljega ne odražavaju stvaran hemostatski učinak emicizumaba *in vivo* (aPTV je previše skraćen, a prikazana aktivnost faktora VIII može biti precijenjena), ali služe kao relativan pokazatelj prokoagulacijskog učinka emicizumaba.

Način primjene

Hemlibra je namijenjena samo za supkutanu primjenu te ju treba primijeniti odgovarajućom aseptičkom tehnikom.

Za dodatne informacije i sveobuhvatne upute pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka.

Trombotska mikroangiopatija povezana s lijekom Hemlibra i aPCC-om

U kliničkom su ispitivanju u bolesnika koji su primali profilaksu lijekom Hemlibra prijavljeni slučajevi trombotske mikroangiopatije (TMA) kada se tijekom razdoblja od 24 sata ili dulje primijenila prosječna ukupna količina aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (aPCC) > 100 jedinica/kg/24 sata.

- ✓ Bolesnike koji primaju profilaksu lijekom Hemlibra treba nadzirati zbog moguće pojave TMA kod primjene aPCC-a.

Tromboembolija povezana s lijekom Hemlibra i aPCC-om

U kliničkom su ispitivanju u bolesnika koji su primali profilaksu lijekom Hemlibra prijavljeni trombotski događaji kada se tijekom razdoblja od 24 sata ili dulje

primijenila prosječna ukupna količina aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (aPCC) > 100 jedinica/kg/24 sata.

- ✓ Bolesnike koji primaju profilaksu lijekom Hemlibra treba pratiti zbog mogućeg razvoja tromboembolije kod primjene aPCC-a

Smjernice za primjenu lijekova koji zaobilaze aktivnost faktora VIII u bolesnika koji primaju profilaksu lijekom Hemlibra

Profilaktičko liječenje lijekovima koji zaobilaze aktivnost faktora VIII treba prekinuti dan prije uvođenja lijeka Hemlibra.

Hemlibra povećava koagulacijski potencijal bolesnika. Potrebna doza lijeka koji zaobilazi aktivnost faktora VIII stoga bi mogla biti manja nego ona koja se koristi kada nema profilakse lijekom Hemlibra. Doza i trajanje liječenja lijekovima koji zaobilaze aktivnost faktora VIII ovisit će o lokaciji i opsegu krvarenja te bolesnikovu kliničkom stanju.

- ✓ Liječnici trebaju sa svim bolesnicima i/ili njegovateljima razgovarati o točnoj dozi i rasporedu primjene lijekova koji zaobilaze aktivnost faktora VIII, ako je njihova primjena potrebna tijekom profilakse lijekom Hemlibra.

Kod primjene svih lijekova za koagulaciju (aPCC, rFVIIa, FVIII itd.) treba razmotriti potvrdu krvarenja prije ponovnog doziranja.

Primjenu aPCC-a treba izbjegavati, osim ako nisu dostupne druge mogućnosti liječenja.

- Ako je u bolesnika koji prima profilaksu lijekom Hemlibra krvarenje moguće liječiti samo aPCC-om, početna doza ne bi trebala biti veća od 50 jedinica/kg te se preporučuje laboratorijsko praćenje (uključujući, ali ne i ograničavajući se na praćenje bubrežne funkcije, određivanje broja trombocita i ocjenu tromboze).
- Ako se krvarenje ne može kontrolirati početnom dozom aPCC-a do 50 jedinica/kg, dodatne doze aPCC-a treba primijeniti pod vodstvom ili nadzorom liječnika te razmotriti laboratorijsko praćenje radi dijagnosticiranja TMA ili tromboembolije i potvrde krvarenja prije ponovnog doziranja. Ukupna doza aPCC-a tijekom 24 sata liječenja ne smije premašiti 100 jedinica/kg.
- Nadležni liječnici moraju pažljivo odvagnuti rizik od TMA i trombotskih događaja u odnosu na rizik od krvarenja kada razmatraju liječenje aPCC-om u dozi većoj od 100 jedinica/kg tijekom 24 sata.
- ✓ Sigurnost i djelotvornost emicizumaba nisu se formalno ispitivale u kirurškim uvjetima. Ako je u perioperacijskom razdoblju potrebno primijeniti lijekove koji zaobilaze aktivnost faktora VIII, preporučuje se praćenje gore navedenih smjernica za doziranje aPCC-a.

U kliničkim ispitivanjima nisu zabilježeni slučajevi TMA ni trombotskih događaja kada se u bolesnika koji su primali profilaksu lijekom Hemlibra primjenjivao samo aktivirani rekombinantni humani faktor VII (rFVIIa), međutim treba propisati najmanju dozu za koju se očekuje da će postići hemostazu.

- ✓ Zbog dugog poluvijeka lijeka Hemlibra treba se pridržavati smjernica za doziranje lijekova koji zaobilaze aktivnost faktora VIII najmanje 6 mjeseci nakon prekida profilakse lijekom Hemlibra.

Utjecaj na laboratorijske testove koagulacije

- ✓ Hemlibra utječe na testove za određivanje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) i na sve testove koji se temelje na aPTV-u, kao što je jednostupanjski test za određivanje aktivnosti faktora VIII (vidjeti Tablicu 1 u nastavku).
- ✓ Stoga se u bolesnika koji primaju profilaksu lijekom Hemlibra rezultati testova za određivanje aPTV-a i jednostupanjskih testova za određivanje aktivnosti faktora VIII ne bi trebali koristiti za praćenje aktivnosti lijeka Hemlibra, određivanje doze nadomjestaka faktora ili antikoagulansa ili za mjerenje titra inhibitora faktora VIII (vidjeti u nastavku).
- ✓ Međutim, emicizumab ne utječe na testove za određivanje pojedinačnih faktora koagulacije koji koriste kromogene metode ili imunometode, pa se oni mogu koristiti za praćenje parametara koagulacije tijekom liječenja, s time da kod kromogenih testova za određivanje aktivnosti FVIII treba u obzir uzeti specifične parametre.
- ✓ Kromogeni testovi za određivanje aktivnosti faktora VIII koji sadrže goveđe faktore koagulacije nisu osjetljivi na emicizumab (ne mjere njegovu aktivnost), pa se mogu koristiti za praćenje aktivnosti endogenog ili infundiranog faktora VIII ili za određivanje inhibitora FVIII. Za određivanje inhibitora faktora VIII može se koristiti kromogeni Bethesda test s goveđim koagulacijskim proteinima koji je neosjetljiv na emicizumab.
- ✓ Laboratorijski testovi na koje Hemlibra ne utječe prikazani su u Tablici 1 u nastavku.
- ✓ Zbog dugog poluvijeka lijeka Hemlibra, učinci na testove koagulacije mogu **potrajati do 6 mjeseci nakon posljednje doze** (vidjeti dio 5.2 Sažetka opisa svojstava lijeka).

Tablica 1 Testovi koagulacije na čije nalaze Hemlibra utječe, odnosno ne utječe

Nalazi na koje Hemlibra utječe	Nalazi na koje Hemlibra ne utječe
- aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) - aktivirano vrijeme zgrušavanja (ACT) - jednostupanjski testovi za određivanje pojedinačnih faktora koagulacije koji se temelje na aPTV-u - test za određivanje otpornosti na aktivirani protein C (engl. <i>activated protein C resistance</i>, APC-R) koji se temelji na aPTV-u - Bethesda testovi (utemeljeni na zgrušavanju) za određivanje titra inhibitora FVIII	- trombinsko vrijeme (TV) - jednostupanjski testovi za određivanje pojedinačnih faktora koagulacije koji se temelje na protrombinskom vremenu (PV) - kromogeni testovi za određivanje pojedinačnih faktora koagulacije osim FVIII¹ - imunotestovi (npr. ELISA, turbidimetrijske metode) - Bethesda testovi (goveđi kromogeni) za određivanje titra inhibitora FVIII - genetički testovi za određivanje faktora koagulacije (npr. faktor V Leiden, protrombin 20210)

¹Za važne parametre koje treba razmotriti kod kromogenih testova za određivanje aktivnosti FVIII pogledajte dio 4.5. Sažetka opisa svojstava lijeka.

Poziv na prijavljivanje neželjenih dejstava lijeka:

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka prijavite Odjeljenju za farmakovigilancu CInMED, popunjavanjem obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija na lijekove, koji možete naći na www.cinmed.me i poslati na jedan od sljedećih načina:

Poštom na adresu:

Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore
Bulevar Ivana Crnojevića 64A
81000 Podgorica
Tel: 020 310 280
Fax: 020 310 581

Elektronskom poštom: nezelenadejstva@cinmed.me

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i:

- putem IS zdravstvene zaštite (ukoliko Vam je dostupna aplikacija za prijavljivanje neželjenih dejstava)
- pomoću aplikacije za online prijavu, kojoj se pristupa preko portala CInMED (<http://www.cinmed.me>).

Kada prijavljujete neželjena dejstva, molimo Vas da navedete što je moguće više podataka, uključujući informacije o istoriji bolesti, istovremeno primjenjivanim lijekovima, datumu ispoljavanja neželjenog dejstva i datumu primjene lijeka pod sumnjom.

Dodatno, sumnju na neželjeno dejstvo na lijek RoActemra možete prijaviti i kompaniji Hoffmann – La Roche Ltd, dio stranog društva Podgorica: poštom (Hoffmann – La Roche Ltd, Cetinjska 11, 81000 Podgorica), elektronskom poštom (montenegro.drugsafety@roche.com) ili telefaksom (020 241 873).

Dodatni primjerci materijala

U slučaju potrebe za dodatnim primjercima edukativnog materijala možete se obratiti nosiocu dozvole za lijek Hemlibra, kompaniji Roche: montenegro.medinfo@roche.com.

