



## Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn

### Hemlibra (emicizumab)

#### Inndæling undir húð

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn til að tryggja örugga notkun Hemlibra til meðferðar við dreyrasýki A

- Efni til lágmörkunar áhættu við notkun Hemlibra (emicizumab) er lesið yfir og metið af Lyfjastofnun.
- Í þessu efni eru ráðleggingar um hvernig megi lágmarka eða koma í veg fyrir mikilvæga áhættu við notkun lyfsins.
- Í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Hemlibra eru frekari upplýsingar um hugsanlegar aukaverkanir Hemlibra.

### VALDAR MIKILVÆGAR ÖRYGGISUPPLÝSINGAR

Athugið: Ef tilefni er til að nota hjáleidarlyf (bypassing agent) handa sjúklingi sem fær fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra á að fylgja skömmtunarleiðbeiningum um hjáleidarlyf hér fyrir neðan.

#### **Blóðstorkusmáæðakvilli (thrombotic microangiopathy) sem tengist Hemlibra og virkjuðu prótrombínfléttuþykknir (aPCC)**

- Tilkynnt hefur verið um tilvik blóðstorkusmáæðakvilla í klínískri rannsókn hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra ásamt stórum uppsöfnuðum skömmtum af virkjuðu prótrombínfléttuþykknir (aPCC)
- Fylgjast á með sjúklingum sem fá fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra með tilliti til blóðstorkusmáæðakvilla þegar þeim er gefið aPCC

#### **Segarek sem tengist Hemlibra og aPCC**

- Tilkynnt hefur verið um segamyndun í klínískri rannsókn hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra ásamt stórum uppsöfnuðum skömmtum af aPCC
- Fylgjast á með sjúklingum sem fá fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra með tilliti til segareks þegar þeim er gefið aPCC

#### **Áhrif á storkupróf á rannsóknarstofu**

- Hemlibra hefur áhrif á mælingar á virkjuðum trombóplastíntíma (aPTT) og allar mælingar sem byggja á aPTT, svo sem eins skrefs próf á virkni storkupáttar VIII
- Því á ekki að nota niðurstöður storkuprófa á rannsóknarstofum, sem byggja á aPTT, til að fylgjast með virkni Hemlibra, ákvarða skömmtun uppbótarstorkupáttar eða segavarnarlyfja, eða mæla mótefni gegn storkupætti VIII hjá sjúklingum sem hafa fengið fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra.

**Vinsamlega lesið þessar upplýsingar vandlega áður en lyfinu er ávísað.**

### **Sjúklingakort og leiðbeiningar fyrir sjúklinga/umönnunaraðila**

Læknar eiga að afhenda sjúklingum sem fá meðferð með Hemlibra sjúklingakort og leiðbeiningar fyrir sjúklinga/umönnunaraðila. Sjúklingarnir eiga alltaf að bera sjúklingakortið á sér. Þetta efni er útbúið til að fræða sjúklinga og umönnunaraðila þeirra um mikilvæga áhættu sem tengist notkun lyfsins, hvernig draga eigi úr henni, og mikilvægi þess að tilkynna læknum sem annast meðferðina tafarlaust um öll ummerki og einkenni hugsanlegra aukaverkana.

Læknar eiga að gefa sjúklingum sínum fyrirmæli um að bera sjúklingakortið alltaf á sér og sýna það öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem koma að umönnun þeirra. *Það á við um **alla** lækna, lyfjafræðinga, rannsóknarstofustarfsmenn, hjúkrunarfræðinga og tannlækna sem þeir hitta – ekki eingöngu sérfræðinginn sem ávísaði Hemlibra handa þeim.*

Hægt er að panta eintök af sjúklingakorti og leiðbeiningum fyrir sjúklinga/umönnunaraðila hjá umboðsaðila Roche á Íslandi, Icepharma hf, Lynghálsi 13, 110 Reykjavík, sími 540 8000.

### **Hvað er Hemlibra?**

#### Lyfið

- Emicizumab er manngert einstofna IgG4-mótefni, með tvíþætta sértækni (bispecific), sem framleitt er með erfðatækni í frumum úr eggjastokkum kíverskra hamstra (CHO-frumum).
- Flokkun eftir verkun: Blæðingarlyf, ATC-flokkur: B02BX06

#### Verkunarháttur

- Emicizumab tengir virkjaðan storkupátt IX og storkupátt X til að endurheimta virkni virkjaðs storkupáttar VIII ef hann vantar, en hann er nauðsynlegur fyrir virka stöðvun blæðinga.
- Emicizumab er ekki skylt storkupætti VIII að byggingu eða amínósýruröð og kemur því ekki af stað eða örvar myndun mótefna gegn storkupætti VIII.

#### Lyfhrif

- Fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra styttir virkjaðan tromboplastíntíma (aPTT) og eykur mælda virkni storkupáttar VIII (ef notuð er litmyndandi aðferð sem byggir á storkupáttum úr mönnum). Þessir tveir mælikvarðar á lyfhrif endurspeglar ekki raunveruleg blæðingastöðvandandi áhrif emicizumabs *in vivo* (aPTT er of mikið stytur og mæld virkni storkupáttar VIII getur verið ofmetin) heldur gefa þeir hlutfallslegar vísbendingar um for-storknunar áhrif emicizumabs.

### Ábendingar

- Hemlibra er ætlað til venjubundinnar fyrirbyggjandi meðferðar gegn blæðingum hjá sjúklingum með dreyrasýki A (arfgengur skortur á storkupætti VIII):
  - með mótefnum (inhibitors) gegn storkupætti VIII
  - án mótefna (inhibitors) gegn storkupætti VIII og með:
    - alvarlegan sjúkdóm (storkupáttur VIII <1%)
    - miðlungi alvarlegan sjúkdóm (storkupáttur VIII ≥1% og ≤5%) með alvarlega blæðingasvipgerð (severe bleeding phenotype).
- Nota má Hemlibra handa öllum aldurshópum.

### Aðferð við lyfjagjöf

- Hemlibra er eingöngu til notkunar undir húð.
- Gefa á Hemlibra að viðhafðri viðeigandi smitgát.
- Frekari upplýsingar og ítarlegar leiðbeiningar eru í Samantekt á eiginleikum lyfs.

### **Mikilvæg þekkt áhætta sem tengist notkun Hemlibra og leiðir til að draga úr henni:**

#### **Blóðstorkusmáæðakvilli sem tengist Hemlibra og aPCC**

- Tilkynnt hefur verið um tilvik blóðstorkusmáæðakvilla í klínískri rannsókn hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra þegar uppsafnað magn af aPCC, sem nam að meðaltali >100 einingum/kg/24 klst. var gefið í 24 klst. eða lengur (ÁRÍÐANDI: sjá ítarlegar upplýsingar í Samantekt á eiginleikum lyfs).
- Fylgjast á með sjúklingum sem fá fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra með tilliti til blóðstorkusmáæðakvilla þegar þeim er gefið aPCC.

#### **Segarek sem tengist Hemlibra og aPCC**

- Tilkynnt hefur verið um segamyndun í klínískri rannsókn hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra þegar uppsafnað magn af aPCC, sem nam að meðaltali >100 einingum/kg/24 klst. var gefið í 24 klst. eða lengur (ÁRÍÐANDI: sjá ítarlegar upplýsingar í Samantekt á eiginleikum lyfs).
- Fylgjast á með sjúklingum sem fá fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra með tilliti til segareks þegar þeim er gefið aPCC.

### **Mikilvæg hugsanleg áhætta sem tengist notkun Hemlibra:**

#### **Lífshættulegar blæðingar vegna mistúlkunar niðurstaðna hefðbundinna storkuprófa**

- Slík próf eru óáreiðanleg hjá sjúklingum sem fá meðferð með emicizumabi.
- Sjá nánar um storkupróf hér fyrir neðan.

#### **Leiðbeiningar um notkun hjáleidarlyfja handa sjúklingum sem fá fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra**

- Hætta á meðferð með hjáleidarlyfjum daginn áður en meðferð með Hemlibra er hafin.

- Læknar eiga að ræða við alla sjúklinga og/eða umönnunaraðila þeirra um nákvæma skammta og skömmtunaráætlun hjáleidarlyfja sem nota á ef þess gerist þörf meðan sjúklingarnir fá fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra.
- Hemlibra eykur storknunargetu sjúklingsins. Því gæti verið unnt að nota minni skammta af hjáleidarlyfjum en nota þarf ef ekki er veitt fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra. Skömmtun og meðferðarlengd með hjáleidarlyfjum fer eftir staðsetningu og umfangi blæðinga og klínísku ástandi sjúklingsins.
- Við notkun allra storkulyfja (aPCC, rFVIIa, FVIII o.s.frv.) á að íhuga að staðfesta blæðingar áður en endurteknir skammtar eru gefnir.
- Forðast á notkun aPCC nema önnur meðferðarúrræði séu ekki tiltæk.
  - Ef aPCC er eina úrræðið til að meðhöndla blæðingu hjá sjúklingi sem fær fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra á upphafsskammtur ekki að vera stærri en 50 einingar/kg og ráðlagt er að viðhafa eftirlit á rannsóknarstofu (þ.m.t. en ekki eingöngu eftirlit með nýrnastarfsemi, eftirlit með blóðflögum og mat á segamyndun).
  - Ef ekki næst stjórn á blæðingu með upphafsskammti af aPCC allt að 50 einingar/kg, á að gefa viðbótarskammta af aPCC undir stjórn eða eftirliti læknis, enda sé gætt að því að viðhafa eftirlit á rannsóknarstofu til greiningar blóðstorkusmáæðakvilla eða segareks og staðfestingar blæðinga, áður en endurteknir skammtar eru gefnir. Heildarskammtur af aPCC má ekki verða stærri en 100 einingar/kg á 24 klst.
  - Læknar sem stjórna slíkri meðferð þurfa að vega hættu á blóðstorkusmáæðakvilla og segareki vandlega á móti blæðingarhættu þegar íhugað er að veita meðferð með aPCC umfram 100 einingar/kg á 24 klst.
- Ekki hefur verið lagt formlegt mat á öryggi og verkun við notkun emicizumabs við skurðaðgerðir. Ef þörf er fyrir hjáleidarlyf á tímabilinu kringum skurðaðgerð er ráðlagt að fylgja skömmtunarleiðbeiningum fyrir aPCC hér fyrir ofan.
- Í klínískum rannsóknum sáust engin tilvik blóðstorkusmáæðakvilla eða segareks þegar virkjaður storkupáttur VII úr mönnum (rFVIIa), sem framleiddur var með erfðatækni, var gefinn einn sér sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra; þó á að ávísá minnsta skammti sem búist er við að dugi til að stöðva blæðingu. Vegna langs helmingunartíma Hemlibra á að fylgja skömmtunarleiðbeiningum fyrir hjáleidarlyf í a.m.k. 6 mánuði eftir að fyrirbyggjandi meðferð með Hemlibra er hætt.
- Frekari upplýsingar og ítarlegar leiðbeiningar eru í kafla 4.4 í Samantekt á eiginleikum lyfs.

#### **Áhrif á storkupróf á rannsóknarstofu**

- Hemlibra hefur áhrif á mælingar á aPTT (virkjuðum tromboplastíntíma) og öll próf sem byggja á aPTT, svo sem einpátta próf fyrir virkni storkupáttar VIII (sjá töflu 1 hér fyrir neðan).
- Því á ekki að nota niðurstöður storkuprófa sem byggja á aPTT eða einpátta prófa fyrir virkni storkupáttar VIII til að fylgjast með virkni Hemlibra, ákvarða

skömmtun uppbótarstorkupáttar eða segavarnarlyfja, eða mæla mótefni gegn storkupætti VIII hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með Hemlibra (sjá hér fyrir neðan).

- Einþátta próf sem nýta litmyndandi eða mótefnatengdar aðferðir verða þó ekki fyrir áhrifum af emicizumabi og er hægt að nota þau til að fylgjast með storknunarældum meðan á meðferð stendur, með sérstakri áherslu á litmyndandi próf fyrir virkni storkupáttar VIII.
- Litmyndandi próf fyrir virkni storkupáttar VIII sem innihalda storkuprótein úr nautgripum eru ónæm fyrir emicizumabi (engin virkni mælist) og er hægt að nota þau til að fylgjast með innri virkni storkupáttar VIII og virkni sem fæst með innrennsli hans, eða til að mæla mótefni gegn storkupætti VIII. Nota má litmyndandi Bethesda-próf sem byggir á litmyndandi prófi fyrir storkupátt VIII með efnum úr nautgripum, sem er ónæmt fyrir emicizumabi.
- Rannsóknastofupróf sem Hemlibra hefur ekki áhrif á eru sýnd í töflu 1 hér fyrir neðan.
- Vegna langs helmingunartíma Hemlibra geta þessi áhrif á storkupróf verið viðvarandi í allt að 6 mánuði eftir síðasta skammt af lyfinu (sjá kafla 5.2 í Samantekt á eiginleikum lyfs).

**Tafla 1 Niðurstöður úr storkuprófum sem Hemlibra hefur eða hefur ekki áhrif á**

Niðurstöður sem Hemlibra hefur áhrif á	Niðurstöður sem Hemlibra hefur ekki áhrif á
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Virkjaður tromboplastíntími (activated partial thromboplastin time, aPTT)</li> <li>- Virkjaður storknunarartími (activated clotting time, ACT)</li> <li>- Eins skrefs og einþátta próf sem byggja á aPTT</li> <li>- Próf fyrir ónæmi fyrir virkjuðu C-próteini (activated protein C resistance, APC-R) sem byggja á aPTT</li> <li>- Bethesda-próf fyrir mótefni gegn storkupætti VIII (sem byggja á storknun)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombíníntími (TT)</li> <li>- Eins skrefs og einþátta próf sem byggja á prótombíníntíma (PT)</li> <li>- Litmyndandi einþátta próf önnur en próf á virkni storkupáttar VIII<sup>1</sup></li> <li>- Próf sem byggja á mótefnum (t.d. ELISA, gruggpróf (turbidimetric methods))</li> <li>- Bethesda-próf fyrir mótefni gegn storkupætti VIII (litmyndandi með nautgripaefnum)</li> <li>- Erfðapróf fyrir storkupáttum (t.d. storkupáttur V Leiden, prótombín 20210)</li> </ul>

<sup>1</sup> Mikilvægar upplýsingar um litmyndandi próf fyrir virkni storkupáttar VIII eru í kafla 4.5 í Samantekt á eiginleikum lyfs.

### **Tilkynning aukaverkana**

- Lesið Samantekt á eiginleikum lyfs áður en Hemlibra er ávísað, útbúið eða gefið.
- Ítarlegar upplýsingar um allar hugsanlegar aukaverkanir eru í Samantekt á eiginleikum lyfs, sem er tiltæk á öllum tungumálum Evrópusambandsins/Evrópska efnahagssvæðisins á vefsíðum Lyfjastofnunar Evrópu ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) og á Sérlyfjaskrá ([www.serlyfjaskra.is](http://www.serlyfjaskra.is)).
- Heilbrigðisstarfsmenn eru minntir á skyldur sínar til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, samkvæmt leiðbeiningum á vefsíðum stofnunarinnar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).
- Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir til umboðsaðila Roche á Íslandi, Icepharma hf, Lynghálsi 13, 110 Reykjavík, sími 540 8000.
- Heilbrigðisstarfsmenn eru einnig hvattir til að upplýsa forstöðumenn rannsóknarstofa um hvaða próf emicizumab hefur eða hefur ekki áhrif á. Forstöðumaður rannsóknarstofunnar ætti að hafa samband við lækinn til að ræða allar óeðlilegar niðurstöður.

### **Tengiliður fyrirtækisins**

Vinsamlega hafið samband við umboðsaðila Roche á Íslandi, Icepharma hf, Lynghálsi 13, 110 Reykjavík, sími 540 8000 ef spurningar vakna eða vandamál koma upp.

