

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

### 1. IME LEKA

Hemlibra<sup>®</sup>, 30 mg/mL, rastvor za injekciju  
Hemlibra<sup>®</sup>, 150 mg/mL, rastvor za injekciju

INN: emicizumab

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Hemlibra<sup>®</sup>, 30 mg/mL, rastvor za injekciju

Jedan mL rastvora sadrži 30 mg emicizumaba.\*

Jedna bočica od 1 mL sadrži 30 mg emicizumaba\* u koncentraciji od 30 mg/mL.

Hemlibra<sup>®</sup>, 150mg/mL, rastvor za injekciju, 60mg/0,4mL

Jedan mL rastvora sadrži 150 mg emicizumaba.\*

Jedna bočica od 0,4 mL sadrži 60 mg emicizumaba u koncentraciji od 150 mg/mL.

Hemlibra<sup>®</sup>, 150mg/mL, rastvor za injekciju, 105mg/0,7mL

Jedan mL rastvora sadrži 150 mg emicizumaba.\*

Jedna bočica od 0,7 mL sadrži 105 mg emicizumaba u koncentraciji od 150 mg/mL.

Hemlibra<sup>®</sup>, 150 mg/mL, rastvor za injekciju

Jedan mL rastvora sadrži 150 mg emicizumaba.\*

Jedna bočica od 1 mL sadrži 150 mg emicizumaba u koncentraciji od 150 mg/mL.

\* proizveden tehnologijom rekombinantne DNK u kulturi jajnih ćelija kineskog hrčka (CHO).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bezbojan do blago žućkast rastvor.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Hemlibra je indikovano za rutinsku profilaksu epizoda krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom A sa inhibitorima faktora VIII.

Lek Hemlibra se može primenjivati u svim starosnim grupama.

### 4.2. Doziranje i način primene

Terapiju treba započeti pod nadzorom lekara koji ima iskustva sa lečenjem hemofilije i/ili poremećaja koagulacije.

#### Doziranje

Terapiju (uključujući rutinsku profilaksu) lekovima kojima se može premostiti delovanje inhibitora - „bypassing“ agensima (npr. aPCC i rFVIIa) treba prekinuti dan pre započinjanja terapije lekom Hemlibra (videti odeljak 4.4).

Preporučena doza je 3 mg/kg jednom nedeljno tokom prve 4 nedelje (udarna doza), a nakon toga 1,5 mg/kg jednom nedeljno (doza održavanja), primenjeno u vidu subkutane injekcije.

Doza za pacijenta (u mg) kao i zapremina (u mL) izračunavaju se na sledeći način:

- Udarna doza (3 mg/kg) jednom nedeljno tokom prve 4 nedelje:  
Telesna masa pacijenta (kg) x doza (3 mg/kg) = ukupna količina (mg) emicizumaba koju treba primeniti;
- Nakon toga sledi doza održavanja (1,5 mg/kg) jednom nedeljno od 5. nedelje pa nadalje:  
Telesna masa pacijenta (kg) x doza (1,5 mg/kg) = ukupna količina (mg) emicizumaba koju treba primeniti.

Ukupna zapremina leka Hemlibra koju treba primeniti u vidu subkutane injekcije izračunava se na sledeći način:

Ukupna količina (mg) emicizumaba koju treba primeniti ÷ koncentracija u bočici (mg/mL) = ukupna zapremina leka Hemlibra (mL) koju treba injektovati.

Prilikom pripreme ukupne zapremine koju treba primeniti ne treba kombinovati različite koncentracije leka Hemlibra (30 mg/mL i 150 mg/mL).

Jednom injekcijom se ne sme primeniti zapremina veća od 2 mL.

Primeri:

Telesna masa pacijenta je 60 kg:

- Primer udarne doze (prve 4 nedelje):  $60 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 180 \text{ mg}$  emicizumaba potrebno je za udarnu dozu.
- Da bi se izračunala zapremina koju treba primeniti, treba podeliti izračunatu dozu od 180 mg sa 150 mg/mL:  $180 \text{ mg emicizumaba} \div 150 \text{ mg/mL} = 1,20 \text{ mL}$  (zapremina leka Hemlibra koncentracije 150 mg/mL koju treba ubrizgati).
- Odaberite odgovarajuće doziranje i zapreminu među dostupnim jačinama leka u bočicama.
- Primer doze održavanja (od 5. nedelje nadalje):  $60 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg} = 90 \text{ mg}$  emicizumaba potrebno je za dozu održavanja.
- Da bi se izračunala zapremina koju treba primeniti, treba podeliti izračunatu dozu od 90 mg sa 150 mg/mL:  $90 \text{ mg emicizumaba} \div 150 \text{ mg/mL} = 0,6 \text{ mL}$  (zapremina leka Hemlibra koncentracije 150 mg/mL koju treba ubrizgati).
- Odaberite odgovarajuće doziranje i zapreminu među dostupnim jačinama leka u bočicama.

Telesna masa pacijenta je 16 kg:

- Primer udarne doze (prve 4 nedelje):  $16 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 48 \text{ mg}$  emicizumaba potrebno je za udarnu dozu.
- Da bi se izračunala zapremina koju treba primeniti, treba podeliti izračunatu dozu od 48 mg sa 150 mg/mL:  $48 \text{ mg emicizumaba} \div 150 \text{ mg/mL} = 0,32 \text{ mL}$  (zapremina leka Hemlibra koncentracije 150 mg/mL koju treba ubrizgati).
- Odaberite odgovarajuće doziranje i zapreminu među dostupnim jačinama leka u bočicama.
- Primer doze održavanja (od 5. nedelje nadalje):  $16 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg} = 24 \text{ mg}$  emicizumaba potrebno je za dozu održavanja.
- Da bi se izračunala zapremina koju treba primeniti, treba podeliti izračunatu dozu od 24 mg sa 30 mg/mL:  $24 \text{ mg emicizumaba} \div 30 \text{ mg/mL} = 0,8 \text{ mL}$  (zapremina leka Hemlibra koncentracije 30 mg/mL koju treba ubrizgati).
- Odaberite odgovarajuće doziranje i zapreminu među dostupnim jačinama leka u bočicama.

### *Trajanje terapije*

Lek Hemlibra namenjen je za dugotrajnu profilaktičku terapiju.

### *Podešavanja doze tokom terapije*

Ne preporučuju se nikakva podešavanja doze leka Hemlibra.

### *Zakasnele ili propuštene doze*

Ukoliko pacijent propusti nedeljnu subkutanu injekciju leka Hemlibra, treba ga uputiti da propuštenu dozu primeni što je moguće pre, najkasnije dan pre sledeće planirane doze. Nakon toga pacijent treba da primeni sledeću dozu prema uobičajenom režimu doziranja. Pacijent ne treba da primeni dvostruku dozu kako bi nadoknadio propuštenu.

### Posebne grupe pacijenata

#### *Pedijatrijska populacija*

Ne preporučuju se nikakva podešavanja doze za pedijatrijske pacijente (videti odeljak 5.2). Nema podataka o primeni kod pacijenata mlađih od godinu dana.

#### *Starije osobe*

Ne preporučuju se nikakva podešavanja doze za pacijente  $\geq 65$  godina (videti odeljak 5.2). Nema podataka o primeni kod pacijenata starijih od 75 godina.

#### *Poremećaj funkcije bubrega i jetre*

Ne preporučuju se nikakva podešavanja doze za pacijente sa blago poremećenom funkcijom bubrega ili blago i umereno poremećenom funkcijom jetre (videti odeljak 5.2). Emicizumab nije ispitivan kod pacijenata sa umereno ili teško poremećenom funkcijom bubrega ili teško poremećenom funkcijom jetre

#### *Perioperativno zbrinjavanje*

Bezbednost i efikasnost emicizumaba nisu formalno ispitivani u hirurškim uslovima. Ukoliko je u perioperativnom periodu potrebno primenjivati „bajpas“ agense (npr. aPCC i rFVIIa), videti smernice za doziranje „bajpas“ agenasa navedene u odeljku 4.4.

#### *Indukcija imunološke tolerancije (ITI)*

Bezbednost i efikasnost emicizumaba kod pacijenata koji primaju indukciju imunološke tolerancije još nisu ustanovljeni. Nema dostupnih podataka.

### Način primene

Lek Hemlibra namenjen je isključivo za supkutanu upotrebu, i treba ga primeniti odgovarajućom aseptičnom tehnikom (videti odeljak 6.6).

Primenu treba ograničiti na preporučena mesta za davanje injekcije: abdomen, spoljni deo nadlaktice i butine (videti odeljak 5.2).

Primenu supkutane injekcije leka Hemlibra u spoljni deo nadlaktice treba da vrše negovatelj ili zdravstveni radnik.

Promena mesta ubrizgavanja injekcije može pomoći u sprečavanju ili smanjenju reakcija na mestu primene (pogledajte odeljak 4.8). Supkutana injekcija leka Hemlibra ne sme se primenjivati na mestima na kojima je koža crvena, prekrivena modricom, osetljiva ili tvrda, ili delove sa mladežima ili ožiljcima.

Tokom terapije lekom Hemlibra, poželjno je druge lekove za supkutanu primenu davati u druga anatomski mesta.

### *Primena od strane pacijenta odnosno negovatelja*

Lek Hemlibra namenjen je za primenu pod nadzorom zdravstvenog radnika. Nakon pravilne obuke za tehniku davanja supkutanih injekcija, pacijent može sam sebi davati injekciju leka Hemlibra, ili mu je može davati negovatelj, ukoliko lekar utvrdi da je to prikladno.

Lekar i negovatelj treba da se utvrde da li je primereno da dete samo sebi daje injekciju leka Hemlibra. Ipak, ne preporučuje se da deca mlađa od 7 godina sama sebi daju injekcije.

Za sveobuhvatna uputstva o primeni leka Hemlibra, videti odeljak 6.6 i Upustvo za lek.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, potrebno je jasno zabeležiti naziv i broj serije primenjenog leka.

#### Trombotička mikroangiopatija povezana sa lekom Hemlibra i aktiviranim koncentratom protrombinskog kompleksa

Slučajevi trombotičke mikroangiopatije (TMA) zabeleženi su u kliničkom ispitivanju kod pacijenata koji su primali profilaksu lekom Hemlibra kada je u toku 24 sata ili duže bila primenjivana prosečno kumulativna količina od  $>100$  U/kg/24 sata aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *activated prothrombin complex concentrate*, aPCC) (videti odeljak 4.8). Lečenje TMA događaja obuhvatilo je i suportivno zbrinjavanje sa plazmaferezom i hemodijalizom ili bez njih. Dokazi poboljšanja primećeni su tokom nedelju dana nakon prestanka primene aPCC i prekida primene leka Hemlibra. Ovo brzo poboljšanje razlikuje se od uobičajenog kliničkog toka zabeleženog u atipičnom hemolitičkom uremičnom sindromu i

klasičnim TMA, kao što je trobotička trombocitopenična purpura (pogledajte odeljak 4.8). Jedan pacijent je nastavio da prima lek Hemlibra nakon otklanjanja TMA i primena leka Hemlibra je bila bezbedna..

Pacijente koji primaju profilaktički lek Hemlibra treba pratiti zbog pojave TMA prilikom primene aPCC. Lekar treba odmah da prestane sa davanjem aPCC i prekine terapiju lekom Hemlibra ukoliko se pojave klinički simptomi odnosno laboratorijski nalazi konzistentni sa TMA, i da postupi kako je klinički indikovano. Lekari i pacijenti/negovatelji treba da razmotre koristi i rizike nastavka profilakse lekom Hemlibra nakon potpunog otklanjanja TMA kod svakog bolesnika pojedinačno. U slučaju da je indikovano „bajpasing“ agens za pacijenta koji prima profilaksu lekom Hemlibra, pogledajte smernice za doziranje „bajpasing“ agensa u nastavku.

Treba postupati pažljivo kada se leče pacijenti koji su u velikom riziku od pojave TMA (npr. imaju prethodnu ličnu ili porodičnu anamnezu TMA), ili oni koji istovremeno primaju lekove za koje se zna da su faktori rizika za pojavu TMA (npr. ciklosporin, kinin, takrolimus).

#### Tromboembolija povezana sa lekom Hemlibra i aktiviranim koncentratom protrombinskog kompleksa

Ozbiljni trombotski događaji zabeleženi su u kliničkom ispitivanju sa pacijentima koji su primali profilaksu lekom Hemlibra kada je u toku 24 sata ili duže bila primenjivana prosereno kumulativana količina od >100 U/kg/24 sata aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (aPCC) (pogledajte odeljak 4.8). Ni u jednom slučaju nije bila potrebna antikoagulantna terapija. Nakon prestanka primene aPCC i prekida primene leka Hemlibra, dokazi poboljšanja ili otklanjanja događaja zabeleženi su tokom jednog meseca (pogledajte odeljak 4.8). Jedan pacijent nastavio je da prima lek Hemlibra nakon otklanjanja trombotskog događaja i njegova terapija je bezbedno nastavljena.

Pacijente koji primaju profilaksu lekom Hemlibra treba pratiti zbog pojave tromboembolije prilikom primene aPCC. Lekar treba odmah da prestane sa davanjem aPCC i prekine terapiju lekom Hemlibra ukoliko se pojave klinički simptomi odnosno laboratorijski ili imidžing nalazi konzistentni sa trombotskim događajima, i da postupi kako je klinički indikovano. Lekari i pacijenti/negovatelji treba da razmotre koristi i rizike nastavka profilakse lekom Hemlibra nakon potpunog otklanjanja trombotskih događaja kod svakog pacijenta pojedinačno. U slučaju da je indikovano „bajpasing“ agens za pacijenta koji prima profilaksu lekom Hemlibra, pogledajte smernice za doziranje „bajpasing“ agensa u nastavku.

#### Smernice za doziranje „bajpasing“ agensa kod pacijenata koji primaju profilaktički lek Hemlibra

Terapiju „bajpasing“ agensima treba prekinuti dan pre otpočinjanja terapije lekom Hemlibra.

Lekari treba da porazgovaraju sa svim pacijentima odnosno negovateljima o tačnoj dozi i rasporedu uzimanja „bajpasing“ agensa, ukoliko su potrebni dok se prima profilaksa lekom Hemlibra.

Lek Hemlibra povećava koagulacioni potencijal pacijenta. Potrebna doza „bajpasing“ agensa stoga može biti manja od one koja se koristi kada se ne primenjuje profilaksa lekom Hemlibra. Doza i trajanje terapije „bajpasing“ agensima zavisice od lokacije i obima krvarenja, kao i kliničkog stanja pacijenta. Upotrebu aPCC treba izbegavati, osim ukoliko nisu dostupne nikakve druge terapijske opcije/alternative. Ukoliko je aPCC indikovano za pacijenta koji prima profilaktički lek Hemlibra, inicijalna doza ne bi trebalo da premašuje 50 U/kg, a preporučuje se i laboratorijsko praćenje (uključujući, ali se ne ograničavajući na, praćenje bubrežne funkcije, testiranje trombocita i procenu tromboze). Ukoliko se krvarenje ne može staviti pod kontrolu pomoću inicijalne doze aPCC do 50 U/kg, treba dati dodatne doze aPCC pod medicinskim nadzorom ili uputstvima, uzimajući u obzir laboratorijsko praćenje radi dijagnoze TMA ili tromboembolije i potvrdu krvarenja pre ponovne doze. Ukupna doza aPCC ne treba da premašuje 100 U/kg tokom prvih 24

sata terapije. Ordinirajući lekari moraju pažljivo da razmotre rizik od pojave TMA i tromboembolije u odnosu na rizik od krvarenja kada razmišljaju o terapiji aPCC preko maksimalnih 100 U/kg tokom prvih 24 časa.

U kliničkim ispitivanjima nisu zabeleženi slučajevi TMA ili trombotskih događaja uz upotrebu samo aktiviranog rekombinantnog humanog FVII (rFVIIa) kod pacijenata koji su primali profilaksu lekom Hemlibra.

Smernica u pogledu doziranja „bajpasing“ agensa treba se pridržavati barem 6 meseci nakon prestanka primene profilakse lekom Hemlibra (pogledajte odeljak 5.2).

#### Uticaj emicizumaba na testove koagulacije

Emicizumab zamenjuje kofaktorsku aktivnost aktiviranog faktora VIII (FVIIIa) u kompleksu tenaze. Laboratorijski testovi koagulacije na bazi unutrašnjeg puta koagulacije, uključujući aktivirano vreme zgrušavanja (ACT), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (npr. aPTT), mere ukupno vreme koagulacije, uključujući i vreme potrebno da se faktor FVIII trombinom aktivira u FVIIIa. Takvi testovi na bazi unutrašnjeg puta koagulacije će sa primenom emicizumaba zabeležiti previše skraćena vremena koagulacije, za koja nije potrebna aktivacija trombinom. Previše skraćeno vreme unutrašnjeg puta koagulacije će onda poremetiti sve jednofaktorske testove na bazi aPTT, kao što je jednostepeni test određivanja aktivnosti FVIII (pogledajte odeljak 4.4, tabelu 1). Ipak, emicizumab ne utiče na jednofaktorske analize u kojima se koriste hromogene ili imunometode i one se mogu iskoristiti za praćenje parametara koagulacije tokom terapije, sa posebnim specifičnostima hromogenog testa analize FVIII koje su opisane u nastavku.

Hromogeni testovi aktivnosti faktora VIII mogu biti proizvedeni bilo sa humanim ili sa goveđim proteinima koagulacije. Testovi koji sadrže humane faktore koagulacije reaguju na emicizumab, ali mogu preceniti klinički hemostatski potencijal emicizumaba. Nasuprot tome, testovi koji sadrže goveđe faktore koagulacije nisu osetljivi na emicizumab (ne mere aktivnost emicizumaba) i mogu se upotrebiti za praćenje aktivnosti endogenog ili ubačenog faktora VIII, ili za merenje inhibitora FVIII.

Emicizumab ostaje aktivan u prisustvu inhibitora faktora VIII i stoga će dovesti do lažno negativnog rezultata Bethesda testova za funkcionalnu inhibiciju faktora VIII, koji se zasnivaju na koagulaciji. Umesto toga se može upotrebiti hromogeni Bethesda test, hromogeni test za faktor VIII na bazi goveđih proteina, koji nije osetljiv na emicizumab.

Ova dva farmakodinamska markera ne odražavaju pravo hemostatsko dejstvo emicizumaba *in vivo* (aPTT je previše skraćeno, a zabeležena aktivnost faktora VIII može biti precenjena), ali daju relativnu indikaciju prokoagulantnog dejstva emicizumaba.

Ukratko, rezultate laboratorijskih testova na bazi unutrašnjeg puta koagulacije kod pacijenata lečenih lekom Hemlibra ne treba koristiti za praćenje njegove aktivnosti, određivanje doze za nadoknadu faktora ili antikoagulanse, ili merenje titra inhibitora faktora VIII. Potreban je oprez ukoliko se koriste laboratorijski testovi na bazi unutrašnjeg puta, jer pogrešno tumačenje njihovih rezultata može da dovede do slabije terapije pacijenata koji imaju epizode krvarenja, što potencijalno može da rezultuje teškim krvarenjima ili krvarenjima opasnim po život.

Laboratorijski testovi na koje emicizumab ne utiče takođe su prikazani u tabeli 1 u nastavku. Zbog dugog poluvremena eliminacije, uticaj na koagulacione testove može potrajati do 6 meseci nakon poslednje doze (pogledajte odeljak 5.2).

**Tabela 1 Rezultati testova koagulacije na koje utiče i na koje ne utiče emicizumab**

<b>Rezultati testova koagulacije na koje utiče emicizumab</b>	<b>Rezultati testova koagulacije na koje ne utiče emicizumab</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT)</li> <li>- Bethesda testovi (na bazi koagulacije) za titar inhibitora FVIII</li> <li>- Jednostepeni testovi za pojedinačne faktore koagulacije na bazi aPTT</li> <li>- Test rezistencije na aktivni protein C koji se bazira na aPTT (APCR)</li> <li>- Aktivirano vreme zgrušavanja (ACT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bethesda testovi (goveđi hromogeni) za titar inhibitora FVIII</li> <li>- Trombinsko vreme (TT)</li> <li>- Jednostepeni testovi za pojedinačne faktore na bazi protrombinskog vremena (PT)</li> <li>- Hromogeni testovi za pojedinačne faktore koagulacije izuzev FVIII<sup>1</sup></li> <li>- Imunotestovi (npr. ELISA, turbidimetrijske metode)</li> <li>- Genetski testovi faktora koagulacije (npr. Factor V Leiden, Prothrombin 20210)</li> </ul>

<sup>1</sup>Za važne napomene u pogledu hromogenih testova hromogenske aktivnosti FVIII, pogledajte odeljak 4.4.

### Pedijatrijska populacija

Nema podataka za decu mlađu od godinu dana. Hemostatski sistem koji je u razvoju kod novorođenčadi i odojčadi jeste dinamičan i evoluirao, i relativne koncentracije pro- i anti-koagulantnih proteina kod tih pacijenata treba uzeti u obzir prilikom razmatranja procene koristi i rizika, uključujući i potencijalni rizik od pojave tromboze (npr. tromboze u vezi sa centralnim venskim kateterom).

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu sprovedena odgovarajuće niti dobro kontrolisana ispitivanja interakcija između emicizumaba i drugih lekova.

Kliničko iskustvo ukazuje na to da postoji interakcija između emicizumaba i aPCC-a (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Preklinički eksperimenti su pokazali da postoji mogućnost pojave hiperkoagulabilnosti kada se uz emicizumab primenjuje rFVIIa ili FVIII. Emicizumab povećava potencijal za koagulaciju, stoga bi doza faktora koagulacije potrebna za postizanje hemostaze mogla biti manja od one koja se koristi kada nema profilakse lekom Hemlibra.

Iskustvo sa istovremenom primenom antifibrinolitika uz aPCC ili rFVIIa kod pacijenata koji primaju profilaktički emicizumab je ograničeno. Ipak, treba razmotriti mogućnost pojave trombotičkih događaja kada se sistemska primena antifibrinolitika primenjuje u kombinaciji sa aPCC ili rFVIIa kod pacijenata koji primaju emicizumab.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene u reproduktivnom dobu/kontracepcija

Žene u reproduktivnom dobu koje primaju lek Hemlibra treba da koriste efikasnu kontracepciju tokom lečenja i najmanje 6 meseci nakon prestanka terapije lekom Hemlibra (videti odeljak 5.2).

#### Trudnoća

Nisu sprovedena klinička ispitivanja o primeni emicizumaba kod trudnica. Nisu sprovedena predklinička ispitivanja o uticaju leka Hemlibra na reproduktivnost životinja. Nije poznato da li emicizumab može da ošteti fetus kada se daje trudnicama ili da li može da utiče na reproduktivnu sposobnost. Lek Hemlibra treba koristiti u trudnoći samo ako potencijalna korist za majku nadmašuje potencijalni rizik za fetus, uzimajući u obzir da je tokom trudnoće i nakon porođaja rizik za pojavu tromboze povećan i da se nekoliko tipova

komplikacija u toku trudnoće povezuje sa povećanim rizikom od diseminovane intravaskularne koagulacije (DIC).

### Dojenje

Nije poznato da li se emicizumab izlučuje u majčino mleko. Nisu sprovedena ispitivanja za procenu uticaja emicizumaba na lučenje mleka ili njegovog prisustva u majčinom mleku. Poznato je da su humani IgG prisutni u humanom mleku. Potrebno je odlučiti da li će se prekinuti dojenje ili će se prekinuti/uzdržati od terapije lekom Hemlibra, imajući pritom na umu korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom za majku.

### Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (pogledajte odeljak 5.3). Nema dostupnih podataka o uticaju na plodnost kod ljudi. Stoga dejstvo emicizumaba na plodnost muškaraca i žena nije poznato.

## **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Hemlibra nema uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

## **4.8. Neželjena dejstva**

### Sažetak bezbednosnog profila

Najozbiljnije neželjene reakcije na lek (ADRs) zabeležene u kliničkim ispitivanjima sa lekom Hemlibra bile su trombotička mikroangiopatija (TMA) i trombotički događaji, uključujući trombozu kavernoznog sinusa (CST) i površinsku vensku trombozu uz istovremenu nekrozu kože (videti u nastavku i odeljak 4.4).

Najčešće neželjene reakcije na lek koje su zabeležene kod više od 10% pacijenata lečenih barem jednom dozom leka Hemlibra bile su: reakcije na mestu primene (19%), glavobolja (15%) i artralgiya (10%).

Ukupno četiri pacijenta (2,1%) u kliničkim ispitivanjima koji su primali profilaktički lek Hemlibra prekinula su lečenje zbog neželjenih reakcija na lek, a to su bile TMA, nekroza kože i površinski tromboflebitis, kao i reakcija na mestu primene injekcije.

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije na lek (ADRs) baziraju se na objedinjenim podacima iz dva klinička ispitivanja faze III (Studija BH29884 i Studija BH29992) i jednog kliničkog ispitivanja faze I/II (Studija ACE002JP), u kojima je ukupno 189 pacijenata muškog pola sa hemofilijom A primilo najmanje jednu dozu leka Hemlibra kao rutinsku profilaksu. Devedeset i četiri pacijenta (50%) bili su odrasli. Sedam od 189 pacijenata (4%) uključenih u populaciju za procenu bezbednosti bili su pacijenti bez inhibitora FVIII iz kliničkog ispitivanja faze I/II. Medijana dužine izloženosti u svim studijama bila je 38 nedelja (raspon: 0,8 do 177,2 nedelje).

Neželjene reakcije na lek iz kliničkih ispitivanja sa pacijentima koji su primili lek Hemlibra navedene su prema klasi sistema organa MedDRA (tabela 2). Odgovarajuće kategorije učestalosti za svaku neželjenu reakciju na lek zasnivaju se na sledećoj konvenciji o učestalosti: veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), povremena ( $\geq 1/1,000$  do  $< 1/100$ ), retka ( $\geq 1/10,000$  do  $< 1/1,000$ ), veoma retka ( $< 1/10,000$ ) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).



**Tabela 2 Kratak pregled neželjenih reakcija iz objedinjenih kliničkih ispitivanja sa lekom Hemlibra**

Klasa sistema organa (SOC)	Neželjene reakcije (poželjan termin, MedDRA)	Učestalost (%)
Infekcije i infestacije	Tromboza kavernoznog sinusa	Povremeno
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Trombotička mikroangiopatija	Često
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Veoma često
Vaskularni poremećaji	Površinski tromboflebitis	Povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Nekroza kože	Povremeno
Poremećaji mišićno-skeletnog, i vezivnog tkiva	Artralgija	Često
	Mijalgija	Često
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Reakcije na mestu primene	Veoma često
	Pireksija	Često

### Opis odabranih neželjenih reakcija

#### *Trombotička mikroangiopatija*

Događaji trombotičke mikroangiopatije (TMA) zabeleženi su kod 1,6% pacijenata (3/189) iz kliničkih ispitivanja i kod 8,3% pacijenata (3/36) koji su primili barem jednu dozu aPCC dok su bili na terapiji emicizumabom. Sva 3 ozbiljna trombotička događaja zabeležena su kada je za događaj do kog je došlo u toku terapije, u toku 24 sata ili duže bila primenjivana prosečno kumulativna količina od >100 U/kg/24 sata aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (pogledajte odeljak 4.4). Kod pacijenata su se javili trombocitopenija, mikroangiopatska hemolitička anemija i akutno oštećenje bubrega, bez teške deficijencije uaktivnostiADAMTS13.

#### *Trombotički događaji*

Ozbiljni trombotički događaji zabeleženi su kod 1,1% pacijenata (2/189) iz kliničkih ispitivanja i kod 5,6% pacijenata (2/36) koji su primili barem jednu dozu aPCC dok su bili na terapiji emicizumabom. Oba ozbiljna trombotička događaja zabeležena su kada za događaj do kog je došlo u toku terapije, u toku 24 sata ili duže bila primenjivana prosečno kumulativna količina od >100 U/kg/24 sata aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (pogledajte odeljak 4.4).

#### *Karakterizacija interakcije između emicizumaba i terapije aPCC u pivotalnim kliničkim ispitivanjima*

Pacijenti koji su primali profilaktički emicizumab primili su aPCC u 79 slučajeva, od kojih je u osam slučajeva (10,1%) u toku 24 sata ili duže bila primenjivana prosečno kumulativna količina od >100 U/kg/24 sata aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa; dva od tih osam bila su povezana sa trombotičkim događajima, a tri od osam bila su povezana sa TMA (tabela 3). Nijedan TMA ili trombotički događaj nije bio povezan sa preostalim slučajevima primene aPCC-a. Od svih slučajeva primene aPCC terapije, 67,1% sastojalo se od samo jedne infuzije < 100 U/kg.

**Tabela 3 Karakterizacija terapije sa aPCC\* u studijama BH29884 i BH29992**

Trajanje aPCC terapije	Prosečna kumulativna količina aPCC-a tokom 24 sata (U/kg/24 sata)		
	<50	50–100	100%
<24 sata	6	47	13
24–48 sati	0	3	1 <sup>b</sup>
>48 sati	1	1	7 <sup>a,a,a,b</sup>

\* Epizoda lečenja aPCC-om definiše se kao sve doze aPCC koje primi pacijent, iz bilo kog razloga, sve do pauze od 36 sati bez terapije.

<sup>a</sup> Trombotička mikroangiopatija

<sup>b</sup> Trombotički događaji

#### *Reakcije na mestu primene*

Reakcije na mestu primene (*engl. injection site reactions (ISR)*) prijavljivane su veoma često u kliničkim ispitivanjima. Sve reakcije na mestu primene u kliničkim ispitivanjima sa lekom Hemlibra nisu bile okarakterisane kao ozbiljne, a generalno su bile blagog do umerenog intenziteta. Većina reakcija na mestu primene prošla je bez terapije. Najčešći simptomi reakcija na mestu primene bili su eritem na mestu uboda (7,4 %), pruritus na mestu uboda (5,3%) i bol na mestu uboda (5,3%).

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivana pedijatrijska populacija obuhvatila je ukupno 95 pacijenata, od kojih su 2 (2%) bila odojčad (uzrasta od 1 mesec do manje od 2 godine), 55 (58%) su bila deca (uzrasta 2 do manje od 12 godina) a 38 (40%) su bili adolescenti (uzrasta od 12 do manje od 18 godina).

Bezbednosni profil leka Hemlibra generalno je bio konzistentan kod odojčadi, dece, adolescenata i odraslih.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Iskustvo sa predoziranjem lekom Hemlibra je ograničeno.

#### Simptomi

Slučajno predoziranje može dovesti do hiperkoagulabilnosti.

## Zbrinjavanje

Pacijenti koji slučajno prime preveliku dozu treba odmah da se obrate svom lekaru, i treba ih pažljivo pratiti.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** antihemoragici, ostali sistemski hemostatici

**ATC šifra:** B02BX06

### Mehanizam dejstva

Emicizumab premošćava aktivirani faktor IX i faktor X i tako ponovo uspostavlja funkciju aktiviranog faktora VIII koji nedostaje, a koji je potreban kako bi hemostaza bila delotvorna.

Emicizumab nema sličnu strukturu niti sekvencijalnu homologiju sa faktorom VIII i, kao takav, ne indukuje niti podstiče razvoj direktnih inhibitora za faktor VIII.

### *Farmakodinamika*

Profilaktička terapija lekom Hemlibra skraćuje aPTT i povećava prikazanu aktivnost faktora VIII (uz upotrebu hromogenog testa sa humanim faktorima koagulacije). Ova dva farmakodinamska markera ne odražavaju pravo hemostatsko dejstvo emicizumaba *in vivo* (aPTT je previše skraćen, a zabeležena aktivnost faktora VIII može biti precenjena), ali daju relativnu indikaciju prokoagulantnog dejstva emicizumaba.

### Klinička efikasnost i bezbednost

*Pacijenti (uzrasta 12 do 75 godina) sa hemofilijom A i inhibitorima faktora VIII (Studija BH29884)*

Profilaksa lekom Hemlibra procenjivana je u randomizovanoj, multicentričnoj, otvorenoj kliničkoj studiji kod 109 adolescenata i odraslih muškaraca (uzrasta 12 do 75 godina) sa hemofilijom A i inhibitorima faktora VIII koji su prethodno primali terapiju „bajpasing“ agensima (aPCC i rFVIIa) za lečenje epizoda krvarenja ili kao profilaktičku terapiju.. U ovoj studiji pacijenti su primali nedeljno profilaksu lekom Hemlibra (grupe A, C i D) — 3 mg/kg jednom nedeljno tokom 4 nedelje, a nakon toga 1,5 mg/kg jednom nedeljno — ili nisu primali profilaksu (grupa B). Povećanje doze na 3 mg/kg jednom nedeljno bilo je dozvoljeno nakon 24 nedelje profilakse lekom Hemlibra u slučaju suboptimalne efikasnosti (tj.  $\geq 2$  spontana i klinički značajna krvarenja). Tokom studije kod dva pacijenta doza održanja povećana je na 3 mg/kg jednom nedeljno.

Pedeset i tri pacijenta koji su prethodno primali „bajpasing“ agense za lečenje epizoda krvarenja (po potrebi) bili su randomizovani u odnosu 2:1 da primaju profilaksu lekom Hemlibra (grupa A) ili da ne primaju profilaksu (grupa B), uz stratifikaciju prema stopi krvarenja u prethodne 24 nedelje ( $< 9$  ili  $\geq 9$ ). Pacijenti randomizovani u grupu B mogli su da pređu na lek Hemlibra nakon najmanje 24 nedelje bez profilakse.

Četrdeset i devet pacijenata koji su prethodno lečeni profilaktički „bajpasing“ agensima uključeni su u granu C i primali suprofilaksu lekom Hemlibra. Pacijenti koji su prethodno primali „bajpasing“ agense za lečenje epizoda krvarenja (po potrebi) i koji su učestvovali u neintervencionoj studiji (NIS) pre uključivanja, ali koji nisu mogli da budu uključeni u Studiju BH29884 pre zatvaranja grana A i B, bili su uključeni u granu D i primali profilaksu lekom Hemlibra. NIS je opservaciona studija čiji je glavni cilj da prikupi detaljne kliničke podatke o epizodama krvarenja i korišćenju lekova za hemofiliju kod pacijenata sa hemofilijom A izvan intervencionog ispitivanja.

Primarni cilj studije bio je da se među pacijentima koji su prethodno primali „bajpasing“ agense za lečenje epizoda krvarenja efekat nedeljne profilaktičke primene leka Hemlibra u poređenju sa odsustvom profilakse (grupa A u poređenju sa grupom B) na broj krvarenja za koja je bila neophodna terapija faktorima

koagulacije tokom vremena (najmanje 24 nedelje ili datum prekida primene). Drugi sekundarni ciljevi randomizovanog poređenja grana A i B bili su efikasnost nedeljne profilakse lekom Hemlibra u pogledu smanjenja broja svih krvarenja, spontanih krvarenja, krvarenja u zglobove i krvarenja u ciljane (“target”) zglobove, kao i procena pacijenata vezano za njihovo zdravstveno stanje i kvaliteta života u pogledu zdravlja. Srednje vreme izloženosti (+ standardna devijacija) za sve pacijente u studiji bilo je 21,38 nedelja (12,01). Srednja vremena izloženosti (+ standardna devijacija) za svaku terapijsku granu pojedinačno bila su 28,86 nedelja (8,37) za granu A, 8,79 (3,62) za granu B, 21,56 (11,85) za granu C i 7,08 (3,89) za granu D. Jedan pacijent u grupi A povukao se iz studije pre početka primene leka Hemlibra.

U studiji je takođe ispitivana efikasnost nedeljne profilakse lekom Hemlibra u poređenju sa primenom “bajpasing” agenasa za lečenje epizoda krvarenja (po potrebi) epizodnim (na zahtev) odn. profilaktički (odvojena poređenja) kod pacijenata koji su učestvovali u NIS pre uključivanja u studiju (grane A i C, tim redom). Samo pacijenti iz NIS bili su uključeni u ovo poređenje, jer su podaci o krvarenju i terapiji prikupljeni sa istim nivoom granularnosti u oba perioda.

U studiji BH29884 ispunjeni su svi primarni i sekundarni ciljevi (pogledajte tabele 4 i 5 u nastavku).

**Tabela 4 Studija BH29884: Pregled efikasnosti (ITT populacija)**

Cilj	Grupa B: bez profilakse	Grupa A: 1,5 mg/kg leka Hemlibra nedeljno
	N=18	N=35
<b>Lečena krvarenja</b>		
ABR (95% CI)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% redukcije (RR), p-vrednost	87% (0,13), < 0,0001	
% pacijenata sa 0 krvarenja (95% CI)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
Medijana ABR (IDQ)	18,8 (12,97;35,08)	0 (0; 3,73)
<b>Sva krvarenja</b>		
ABR (95% CI)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% redukcije (RR), p-vrednost	80% (0,20), < 0,0001	
% pacijenata sa 0 krvarenja (95% CI)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
<b>Lečena spontana krvarenja</b>		
ABR (95% CI)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% redukcije (RR), p-vrednost	92% (0,08), < 0,0001	
% pacijenata sa 0 krvarenja (95% CI)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
<b>Lečena krvarenja u zglobove</b>		
ABR (95% CI)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% redukcije (RR), p-vrednost	89% (0,11), 0,0050	
% pacijenata sa 0 krvarenja (95% CI)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
<b>Lečena krvarenja u ciljne zglobove</b>		
ABR (95% CI)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% redukcije (RR), p-vrednost	95% (0,05), 0,0002	
% pacijenata sa 0 krvarenja (95% CI)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
<p>Odnos stopa i interval poverenja (CI) potiču iz modela negativne binomne regresije (NBR) i p-vrednosti iz stratifikovanog Wald testa, poredeći stope krvarenja između navedenih grupa.</p> <p>Grupa B: obuhvata samo period bez profilakse.</p> <p>Definicije krvarenja adaptiranje na osnovu kriterijuma ISTH.</p> <p>Lečena krvarenja = krvarenja lečena „bajpasing“ agensima.</p> <p>Sva krvarenja = krvarenja lečena i nelečena „bajpasing“ agensima.</p> <p>Obuhvata samo podatke pre povećanja doze za pacijente čija je doza povećana.</p> <p>Pacijenti izloženi emicizumabu počeli su od udarne doze od 3 mg/kg/nedeljno u periodu od 4 nedelje.</p> <p>ABR= izračunata godišnja stopa krvarenja (engl. <i>Annualized Bleed Rate</i>); CI= interval poverenja; RR= odnos stopa; IQR= interkvartilni raspon, 25. percentil do 75. percentila.</p>		

U intraindividualnoj analizi, profilaksa lekom Hemlibra dovela je do statistički značajnog ( $p = 0,0003$ ) i klinički značajnog smanjenja (79%) u stopi krvarenja za lečena krvarenja u poređenju sa prethodnom profilaksom „bajpasing“ agensom prikupljenim u NIS pre uključivanja u studiju (pogledajte tabelu 5).

**Tabela 5 Studija BH29884: Izračunata godišnja stopa krvarenja za profilaksu lekom Hemlibra intraindividualno poređenje– lečena krvarenja (NIS pacijenti)**

Cilj	Grupa C <sub>NIS</sub> : prethodna terapija profilaktičkim „bajpasing“ agensom	Grupa C: Hemlibra 1,5 mg/kg nedeljno
	N=24	N=24
<b>Lečena krvarenja</b>		
ABR (95% CI)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
% pacijenata sa 0 krvarenja (95% CI)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
Medijana ABR (IDQ)	12,0 (5,73; 24,22)	0,0 (0,00; 2,23)
% redukcije (RR), p-vrednost	79% (0,21), 0,0003	
<p>Odnos stopa i interval poverenja (CI) potiču iz modela negativne binomne regresije (NBR) i p-vrednosti iz stratifikovanog Wald testa, poredeći ABR među navedenim grupama.</p> <p>Podaci za intraindividualno poređenje iz NIS-a.</p> <p>Obuhvaćeni su samo pacijenti koji su učestvovali u NIS i studiji BH29884.</p> <p>Obuhvata samo podatke pre povećanja doze za pacijente čija je doza povećana.</p> <p>Lečena krvarenja = krvarenja lečena „bajpasing“ agensima.</p> <p>Definicije krvarenja adaptiranje na osnovu kriterijuma ISTH.</p> <p>ABR= izračunata godišnja stopa krvarenja; CI= interval poverenja; RR= odnos stopa; IQR= interkvartilni raspon, 25. percentil do 75. percentila.</p>		

U studiji BH29884, kvalitet života u vezi sa zdravljem za pacijente uzrasta  $\geq 18$  godina procenjivan je u 25. nedelji na osnovu *Upitnika za kvalitet života koji je specifičan za hemofiliju (Haemophilia specific quality of life, Haem-A-QoL)* za odrasle. Ukupni početni rezultati (srednji = 41,14 odnosno 44,58) i rezultati skale fizičkog zdravlja (srednji = 52,41 odnosno 57,19) bili su slični kod pacijenata koji su dobijali profilaktički lek Hemlibra i onih koji nisu dobijali profilaktički ovaj lek. U tabeli 6 prikazan je kratak pregled poređenja ukupnog rezultata Haem-A-QoL i rezultata fizičkog zdravlja nakon 24 nedelje terapije između grane koja je primala profilaksu lekom Hemlibra (grana A) i grane koja nije primala profilaksu (grana B), korigovano za početne vrednosti. Nedeljna primena profilakse lekom Hemlibra pokazala je statistički značajno i klinički znatno poboljšanje u poređenju sa odsustvom profilakse u unapred određenim ciljevima studije ukupnog rezultata upitnika Haem-A-QoL i rezultata fizičkog zdravlja prilikom procene u 25. nedelji.

**Tabela 6 Studija BH29884: Rezultat Haem-A-QoL kod pacijenata  $\geq 18$  godina nakon 24 nedelje**

<b>Rezultat Haem-A-QoL nakon 24 nedelje</b>	<b>Grana B: bez profilakse (n=14)</b>	<b>Grana A: 1,5 mg/kg leka Hemlibra nedeljno (n=25)</b>
<b>Ukupan rezultata</b>		
Korigovana srednja vrednost	43,21	29,2
Razlika u korigovanim srednjim vrednostima (95% CI)	14,01 (5,56, 22,45)	
p-vrednost	0,0019	
<b>Fizičko zdravlje</b>		
Korigovana srednja vrednost	54,17	32,61
Razlika u korigovanim srednjim vrednostima (95% CI)	21,55 (7,89, 35,22)	
p-vrednost	0,0029	
Grupa B: obuhvata samo period bez profilakse. Obuhvata samo podatke pre povećanja doze za pacijente čija je doza povećana. Kod pacijenata lečenim emicizumabom terapija je započeta udarnom dozom od 3 mg/kg/nedeljno u periodu od 4 nedelje. Skale Haem-A_QoL su u rasponu od 0 do 100; niži skorovi ukazuju na bolji kvalitet života u vezi sa zdravljem. Klinički značajna razlika: Ukupni rezultat: 7 bodova; Fizičko zdravlje: 10 bodova.		

U studiji BH29884, zdravstveni status pacijenata procenjivan je pomoću *EuroQoL upitnika sa pet dimenzija i pet nivoa (EuroQoL Five-Dimension-Five Levels Questionnaire EQ-5D-5L)*. U tabeli 7 prikazan je kratak pregled poređenja između grane koja je primala profilaksu lekom Hemlibra (grana A) i grane koja nije primala profilaksu (grana B) vezano za indeks korisnosti EQ-5D-5L i vizuelnoj analognoj skali nakon 24 nedelje terapije, korigovano za početne vrednosti. Nedeljna primena profilakse lekom Hemlibra pokazala je statistički značajno i klinički značajno poboljšanje u poređenju sa odsustvom profilakse u unapred ciljevima studije indeksa korisnosti EQ-5D-5L i vizuelnoj analognoj skali prilikom procene u 25. nedelji.

**Tabela 7 Studija BH29884: EQ-5D-5L rezultati kod pacijenata  $\geq 12$  godina nakon 24 nedelje**

<b>Rezultat EQ-5D-5L nakon 24 nedelje</b>	<b>Grana B: bez profilakse (n=16)</b>	<b>Grana A: 1,5 mg/kg leka Hemlibra nedeljno (n=29)</b>
<b>Vizuelna analogna skala</b>		
Korigovana srednja vrednost	74,36	84,08
Razlika u korigovanim srednjim vrednostima (95% CI)	-9,72 (-17,62, -1,82)	
p-vrednost	0,0171	
<b>Rezultat indeksa korisnosti</b>		
Korigovana srednja vrednost	0,65	0,81
Razlika u korigovanim srednjim vrednostima (95% CI)	-0,16 (-0,25, -0,07)	
p-vrednost	0,0014	

Grana B: obuhvata samo period bez profilakse.  
 Obuhvata samo podatke pre povećanja doze za pacijente čija je doza povećana.  
 Kod pacijenata lečenim emicizumabom terapija je započeta udarnom dozom od 3 mg/kg/nedeljno u periodu od 4 nedelje.

Viši skorovi ukazuju na bolji kvalitet života.

Klinički značajna razlika: VAS: 7 bodova, Rezultat indeksa korisnosti: 0,07 bodova

*Pedijatrijski pacijenti (uzrasta < 12 godina, ili 12 do 17 godina težine manje od 40 kg) sa hemofilijom A sa inhibitorima faktora VIII (Studija BH29992) (Interim analiza)*

Nedeljna profilaksa lekom Hemlibra procenjavana je u multicentričnoj, otvorenoj kliničkoj studiji sa jednom granom pedijatrijskih pacijenata (uzrasta < 12 godina, ili 12 do 17 godina težine manje od 40 kg) sa hemofilijom A sa inhibitorima faktora VIII. Pacijenti su primali profilaksu lekom Hemlibra 3 mg/kg jednom nedeljno tokom 4 nedelje, a nakon toga 1,5 mg/kg jednom nedeljno.

U studiji je procenjavana farmakokinetiku, bezbednost i efikasnost, uključujući i efikasnost nedeljne profilakse lekom Hemlibra u poređenju sa prethodnim primenom „bajpasing“ agenasa za lečenje epizoda krvarenja odn. profilaktički kod pacijenata koji su učestvovali u NIS pre uključivanja (intraindividualno poređenje).

U vremeinterim analize u kliničku studiju je bilo uključeno 60 pacijenata muškog pola. Dva pacijenta uzrasta < 2 godine, 17 pacijenata uzrasta 2 do < 6 godina, 38 pacijenata uzrasta 6 do < 12 godina i 3 pacijenta uzrasta ≥ 12 godina, što je 57 pacijenata koji su bili < 12 godina kod kojih je ispitivana efikasnost emicizumaba. Izračunata godišnja stopa krvarenja i procenat pacijenata sa nula krvarenja izračunati su za 23 pacijenta mlađih od 12 godina koji su primali nedeljnu profilaksu lekom Hemlibra u periodu od najmanje 12 nedelja (pogledajte tabelu 7). Medijana vremena opservacije za ove pacijente bila je 38,1 nedelja (raspon: 12,7 do 41,6 nedelja).

Rezultati interim analize efikasnosti za studiju BH29992 prikazani su u nastavku (pogledajte tabele 8 i 9). Ukupno 20 od 23 (87%) pacijenta imalo je nula lečenih krvarenja a 8 od 23 (34,8%) nije imalo nikakva krvarenja dok su primali profilaksu lekom Hemlibra (pogledajte tabelu 8).

**Tabela 8 Studija BH29992: Pregled efikasnosti (interim analiza)**

Cilj	ABR (95% CI) N = 23	Medijana ABR (IQR) N = 23	% nula krvarenja (95% CI) N = 23
Lečena krvarenja	0,2 (0,06; 0,62)	0 (0; 0)	87 (66,4; 97,2)
Sva krvarenja	2,9 (1,75; 4,94)	1,5 (0; 4,53)	34,8 (16,4; 57,3)
Lečena spontana krvarenja	0,1 (0,01; 0,47)	0 (0; 0)	95,7 (78,1; 99,9)
Lečena krvarenja u zglobove	0,1 (0,01; 0,47)	0 (0; 0)	95,7 (78,1; 99,9)
Lečena krvarenja u target zglobove	Nije moguće proceniti*	0 (0; 0)	100 (85,2; 100)

\*Nisu zabeležena krvarenja iz ciljanih zglobova

ABR = izračunata godišnja stopa krvarenja; CI = interval poverenja; IQR = interkvartilni raspon, 25. percentil do 75. percentila

U intra-individualnoj analizi, profilaksa lekom Hemlibra dovela je do klinički značajnog smanjenja (99%) u stopi lečenih krvarenja kod trinaest pedijatrijskih pacijenata nakon najmanje 12 nedelja terapije u poređenju sa njihovom stopom krvarenja zabeleženom u NIS pre uključivanja u studiju.



**Tabela 9 Studija BH29992: Izračunata godišnja stopa krvarenja za profilaksu lekom Hemlibra intra-individualna analiza među pedijatrijskim pacijentima < 12 godina (interim analiza) - lečena krvarenja (NIS pacijenti)**

Cilj	Prethodna terapija „bajpasing“ agensom* (N = 13)	Profilaksa lekom Hemlibra (N = 13)
<b>Lečena krvarenja</b>		
ABR (95% CI)	17,2 (12,38; 23,76)	0,2 (0,06; 0,76)
% redukcije RR (95% CI)	99% 0,01 (0,004; 0,044)	
% pacijenata sa nula krvarenja (95% CI)	7,7 (0,2; 36)	84,6 (54,6; 98,1)
Medijana ABR (IQR)	14,3 (11,02; 24,35)	0 (0; 0)

ABR = godišnja stopa krvarenja; CI = interval poverenja; RR = odnos stopa

\* Prethodna profilaktička terapija za 12 pacijenata; prethodna terapija za lečenje epizoda krvarenja (po potrebi) za 1 ispitanika

Iskustvo sa primenom „bajpasing“ agenasa tokom hirurških zahvata i procedura je ograničeno. Upotreba „bajpasing“ agenasa tokom hirurških zahvata i procedura bila je određena od strane istraživača.

#### Imunogenost

Kao i sa svim terapijskim proteinima, postoji potencijal za imunski odgovor kod pacijenata lečenih emicizumabom. Ukupno je 389 pacijenata testirano na anti-emicizumab antitela u kliničkim ispitivanjima HAVEN 1-4. Manje od 5% pacijenata imalo je pozitivan nalaz na antiemicizumab antitela i <1% pacijenata je imalo antiemicizumab antitela sa neutrališućim potencijalom (na osnovu smanjenja vrednosti farmakokinetičkih parametara). Primećen je gubitak efikasnosti.

Podaci odražavaju broj pacijenata čiji su rezultati testova smatrani pozitivnim na antitela na emicizumab uz upotrebu enzimoimunotestom (*enzyme-linked immunosorbent assay* - ELISA). Nekoliko faktora može da utiče na rezultate testova imunogenosti, i oni obuhvataju osetljivost i specifičnost testova, rukovanje uzorcima, vreme prikupljanja uzoraka, lekovi koji se istovremeno uzimaju i osnovna bolest. Stoga poređenje incidence antitela na emicizumab sa incidencom antitela na druge preparate može da zavara.

U slučaju kliničkih znakova gubitka efikasnosti potrebno je razmotriti promenu terapije.

#### Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata studija sa lekom Hemlibra u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u lečenju nasledne deficijencije faktora VIII (za informacija o pedijatrijskoj primeni pogledajte odeljak 4.2).

### **5.2. Farmakokinetički podaci**

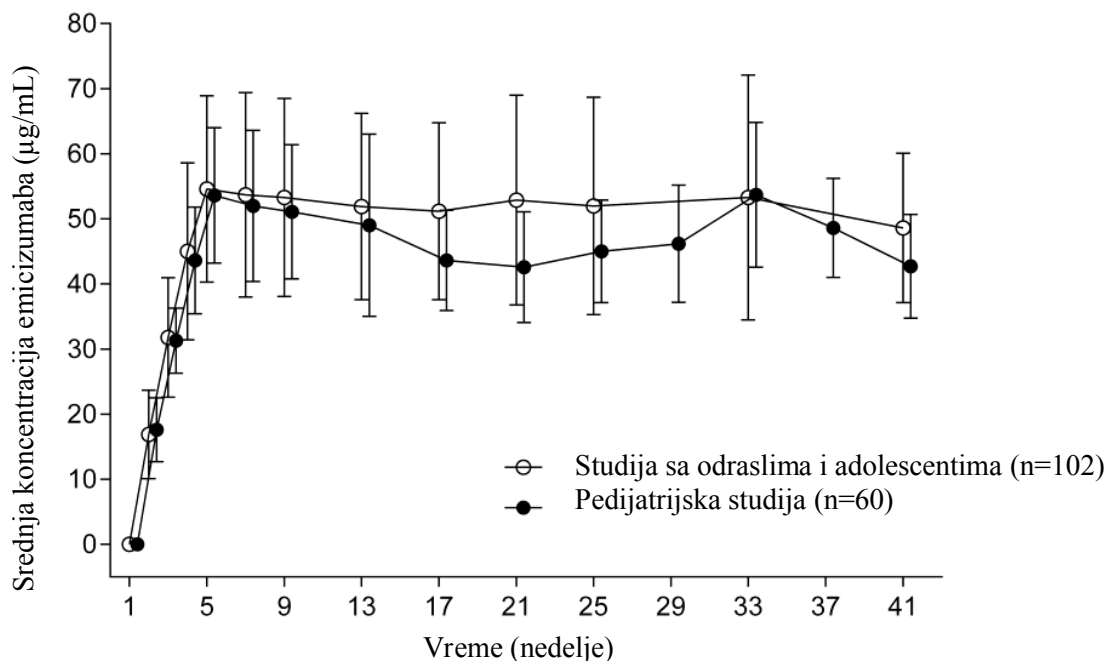
Farmakokinetika emicizumaba određena je primenom ne-prostorne analize kod zdravih ispitanika i populacionom farmakokinetičkom analizom baze podataka koja se sastoji od 141 pacijenta sa hemofilijom A.

#### Resorpcija

Nakon subkutane primene kod pacijenata sa hemofilijom A, poluvreme resorpcije iznosilo je 1,7 dana.

Nakon višestruke subkutane primene doze od 3 mg/kg jednom nedeljno tokom prve 4 nedelje pacijentima sa hemofilijom A, srednja vrednost ( $\pm$ standardna devijacija) najnižih koncentracija emicizumaba u plazmi povećala se do  $54,6 \pm 14,3 \mu\text{g/mL}$  u 5. nedelji. Najniže koncentracije u plazmi od približno  $50 \mu\text{g/mL}$  održavane su nakon toga uz nedeljnu primenu doze od  $1,5 \text{ mg/kg}$  (slika 1).

**Slika 1. Studije BH29884 (studija sa odraslim pacijentima i adolescentima) i BH29992 (pedijatrijska studija): srednja vrednost najnižih koncentracija emicizumaba u plazmi neposredno pred primenu naredne doze ( $\mu\text{g/ml}$ )**



Predviđena srednja vrednost ( $\pm$ SD)  $C_{\text{through}}$  i  $C_{\text{max}}$  u stanju ravnoteže iznosila je  $52,2 \pm 13,5 \mu\text{g/mL}$  odnosno  $56,5 \pm 13,5 \mu\text{g/mL}$ . Srednja vrednost ( $\pm$ SD) odnosa  $C_{\text{max}}/C_{\text{through}}$  u stanju ravnoteže iznosila je  $1,07 \pm 0,03$ .

Kod zdravih ispitanika, apsolutna bioraspoloživost nakon subkutane primene  $1 \text{ mg/kg}$  kretala se između  $80,4\%$  i  $93,1\%$  u zavisnosti od mesta injektovanja. Slični farmakokinetički profili zabeleženi su nakon subkutanog davanja u abdomen, nadlakticu i butinu. Emicizumab se može davati naizmenično u ova anatomiska mesta (videti odeljak 4.2).

#### Distribucija

Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže, nakon primene jedne intravenske doze od  $0,25 \text{ mg/kg}$  emicizumaba kod zdravih ispitanika, iznosio je  $106 \text{ mL/kg}$  (tj.  $7,4 \text{ L}$  za odraslu osobu od  $70 \text{ kg}$ ).

Prividni volumen distribucije ( $V/F$ ), procenjen na osnovu populacione PK analize, kod pacijenata sa hemofilijom A nakon više subkutanih doza emicizumaba iznosio je  $11,4 \text{ L}$ .

#### Metabolizam

Metabolizam emicizumaba nije ispitivan. IgG antitela prevashodno se katabolišu putem lipozomalne proteolize, nakon čega se eliminišu iz tela, ili ih telo ponovo koristi.

## Eliminacija

Nakon intravenske primene doze od 0,25 mg/kg kod zdravih ispitanika, ukupni klirens emicizumaba bio je 3,26 mL/kg/dan (tj. 0,228 L/d za odraslu osobu od 70 kg), a srednja vrednost terminalnog poluvremena iznosila 26,7 dana.

Poluvreme eliminacije nakon jedne subkutane injekcije kod zdravih ispitanika, iznosilo je u proseku 4 do 5 nedelja.

Prividni klirens nakon višestrukih subkutanih injekcija kod pacijenata sa hemofilijom A, iznosio je 0,244 L dnevno, dok je prividno poluvreme eliminacije iznosilo 27,8 dana.

## Linearnost doze

Emicizumab je, u rasponu doza od 0,3 do 3 mg/kg, pokazao farmakokinetiku proporcionalnu sa dozom kod pacijenata sa hemofilijom A nakon subkutane primene jednom nedeljno.

## Posebne grupe pacijenata

### *Pedijatrijska populacija*

Uticaj uzrasta na farmakokinetiku emicizumaba procenjen je u populacionoj farmakokinetičkoj analizi koja je obuhvatila 59 dece (mlađe od 12 godina) i 38 adolescenata (12 do 17 godina) sa hemofilijom A. Dodatna deskriptivna analiza farmakokinetičkih podataka prikupljenih iz studije BH29992 izvršena je na dva odojčeta (1 mesec do < 2 godine), 55 dece ( $\geq$  2 godine do < 12 godina) i 3 adolescenta (12 do 17 godina).

Uzrast nije uticao na farmakokinetiku emicizumaba kod pedijatrijskih pacijenata.

### *Starije osobe*

Uticaj životne dobi na farmakokinetiku emicizumaba procenjen je u populacionoj farmakokinetičkoj analizi koja je obuhvatila tri ispitanika starosti 65 godina i starijih (nijedan ispitanik nije bio stariji od 75 godina). Klirens se povećao sa starošću, ali nisu zabeležene nikakve klinički važne razlike u farmakokinetici emicizumaba između ispitanika mlađih od 65 godina i ispitanika sa 65 godina ili starijih.

### *Rasa*

Analize populacione farmakokinetike kod pacijenata sa hemofilijom A pokazale su da rasa ne utiče na farmakokinetiku emicizumaba. Za ovaj demografski faktor nije potrebna korekcija doze.

### *Poremećena funkcija bubrega*

Nisu sprovedene posebne studije uticaja poremećene funkcije bubrega na farmakokinetiku emicizumaba.

Bezbednost i efikasnost emicizumaba nije posebno ispitivana kod pacijenata sa poremećenom funkcijom bubrega. Postoje ograničeni podaci o upotrebi leka Hemlibra kod pacijenata sa blago poremećenom funkcijom bubrega. Nema dostupnih podataka o upotrebi leka Hemlibra kod pacijenata sa umereno do teško poremećenom funkcijom bubrega. Blago poremećena funkcija bubrega nije uticala na farmakokinetiku emicizumaba.

Emicizumab je monoklonsko antitelo i eliminiše se katabolizmom pre nego renalnom ekskrecijom te se ne očekuje da će za pacijente sa poremećenom funkcijom bubrega biti potrebna promena doze.

### *Poremećena funkcija jetre*

Nisu sprovedene posebne studije uticaja poremećene funkcije jetre na farmakokinetiku emicizumaba. Većina pacijenata sa hemofilijom A u populacionoj farmakokinetičkoj analizi imala je normalnu funkciju jetre (bilirubin i AST  $\leq$  ULN, n=113) ili blago poremećenu funkciju jetre (bilirubin  $\leq$  ULN i AST  $>$  ULN ili bilirubin  $<$  1,0 do 1,5  $\times$  ULN i bilo koji AST, n=17). Blago oštećena funkcija jetre nije uticala na farmakokinetiku emicizumaba (pogledajte odeljak 4.2). Bezbednost i efikasnost emicizumaba nisu posebno ispitivani kod pacijenata sa poremećenom funkcijom jetre. Pacijenti sa blago i umereno poremećenom funkcijom jetre uključivani su u klinička ispitivanja. Nema dostupnih podataka o upotrebi leka Hemlibra kod pacijenata sa teško poremećenom funkcijom jetre.

Emicizumab je monoklonsko antitelo i eliminiše se katabolizmom (pre nego metabolizmom u jetri), te se ne očekuje da će za pacijente sa poremećenom funkcijom jetre biti potrebna promena doze.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinički podaci ne otkrivaju nikakve posebne opasnosti na osnovu studija akutne toksičnosti i toksičnosti ponovljene doze, uključujući bezbednosne farmakološke ciljeve i ciljeve reproduktivne toksičnosti.

#### Plodnost

Emicizumab nije izazvao nikakve promene na reproduktivnim organima mužjaka ili ženki makaki majmuna sve do najviše testirane doze od 30 mg/kg nedeljno (što odgovara 11 puta većoj izloženosti ljudi pri najvišoj dozi od 3 mg/kg nedeljno, na osnovu AUC).

#### Teratogenost

Nema dostupnih podataka u pogledu potencijalnih neželjenih dejstava emicizumaba na embriofetalni razvoj.

#### Reakcije na mestu primene

Reverzibilno krvarenje, perivaskularna mononuklearna ćelijska infiltracija, degeneracija/nekroza subkutisa i oticanje endotelijuma u subkutisu zabeleženi su kod životinja nakon davanja supkutane injekcije.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

L-Arginin  
L-Histidin  
L-Asparaginska kiselina  
Poloksamer 188  
Voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primećena inkompatibilnost između leka Hemlibra i polipropilenskih ili polikarbonatnih špriceva i igala od nerđajućeg čelika.

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, s obzirom da nisu sprovedena ispitivanja kompatibilnosti.

### **6.3. Rok upotrebe**

### Rok upotrebe pre otvaranja:

30 meseci.

Kada se izvade iz frižidera, neotvorene bočice se mogu čuvati na sobnoj temperaturi (ispod 30°C) najviše 7 dana.

Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, neotvorene bočice se mogu vratiti u frižider. Ukoliko se čuvaju van frižidera, pa se zatim vrate u frižider, ukupno vreme čuvanja van frižidera ne sme biti duže od 7 dana. Bočice nikada ne treba izlagati temperaturama iznad 30°C. Bočice koje su čuvane na sobnoj temperaturi duže od 7 dana ili koje su bile izložene temperaturama iznad 30 °C treba baciti.

### Rok upotrebe nakon prvog otvaranja:

Sa mikrobiološke tačke gledišta, kada se lek prebaci iz bočice u špric, treba ga odmah primeniti. Ukoliko se ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja leka u stanju spremnog za upotrebu su odgovornost korisnika.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati u frižideru (2°C –8°C). Ne zamrzavati. Bočice čuvati u spoljašnjem kartonskom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka**

### Hemlibra, 30 mg/mL, rastvor za injekciju

Bočica od providnog stakla tipa I, zapremine 3 mL sa zatvaračem od butil gume presvučenim slojem fluoro-smole, zapečaćena aluminijumskim poklopcem sa plastičnim *flip-off* diskom. Jedna bočica sadrži 30 mg emicizumaba u 1 mL rastvora za injekciju. Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

### Hemlibra, 150 mg/mL, rastvor za injekciju, 60mg/0,4mL

Bočica od providnog stakla tipa I, zapremine 3 mL sa zatvaračem od butil gume presvučenim slojem fluoro-smole, zapečaćena aluminijumskim poklopcem sa plastičnim *flip-off* diskom. Jedna bočica sadrži 60 mg emicizumaba u 0,4 mL rastvora za injekciju. Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

### Hemlibra, 150 mg/mL, rastvor za injekciju, 105mg/0,7mL

Bočica od providnog stakla tipa I, zapremine 3 mL sa zatvaračem od butil gume presvučenim slojem fluoro-smole, zapečaćena aluminijumskim poklopcem sa plastičnim *flip-off* diskom. Jedna bočica sadrži 105 mg emicizumaba u 0,7 mL rastvora za injekciju. Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

### Hemlibra, 150 mg/mL, rastvor za injekciju

Bočica od providnog stakla tipa I, zapremine 3 mL sa zatvaračem od butil gume presvučenim slojem fluoro-smole, zapečaćena aluminijumskim poklopcem sa plastičnim *flip-off* diskom. Jedna bočica sadrži 150 mg emicizumaba u 1 mL rastvora za injekciju. Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Rastvor leka Hemlibra je sterilan, bez konzervansa i spreman za upotrebu kao supkutana injekcija koju ne treba razblaživati.

Rastvor leka Hemlibra pre primene treba vizuelno pregledati kako bi se potvrdilo da ne sadrži vidljive čestice i da nije došlo do promene boje. Rastvor leka Hemlibra je bezbojan do blago žućkast. Rastvor treba baciti ukoliko postoje vidljive čestice ili ukoliko je došlo do promene boje.

Ne mućkati.

Bočice leka Hemlibra, rastvor za injekciju, namenjene su isključivo za jednokratnu upotrebu.

Špric, transferna igla (ili adapter za bočicu) i injekciona igla su potrebni kako bi se rastvor leka Hemlibra izvukao iz bočice i primenio supkutano (pogledati preporuke u nastavku).

Za ubrizgavanje do 1 mL rastvora leka Hemlibra, treba upotrebiti špric volumena 1mL, dok za ubrizgavanje od 1 mL do 2 mL treba koristiti špric volumena 2 mL do 3 mL.

Videti „Uputstvo za upotrebu“ leka Hemlibra radi uputstava o rukovanju prilikom kombinovanja sadržaja više bočica u jednom špricu. Kada se za primenu propisane doze kombinuje sadržaj više bočica, ne smeju se mešati različite koncentracije leka Hemlibra (30 mg/mL i 150 mg/mL).

#### Špric volumena 1 mL

Kriterijumi: Providan polipropilenski ili polikarbonatni špric sa *Luer-lock* vrhom, graduisan na 0,01 mL. Kada se koristi zajedno sa adapterom za bočicu, mora se koristiti špric od 1 mL sa malom zapreminom mrtvog prostora (providan polipropilenski ili polikarbonatni špric sa *Luer-lock* vrhom, graduisan na 0,01 mL).

#### Špric volumena 2 mL do 3 mL

Kriterijumi: Providan polipropilenski ili polikarbonatni špric sa *Luer-lock* vrhom, graduisan na 0,1 mL. Kada se koristi zajedno sa adapterom za bočicu, mora se koristiti špric od 3 mL sa malom zapreminom mrtvog prostora (providan polipropilenski ili polikarbonatni špric sa *Luer-lock* vrhom, graduisan na 0,01 mL).

#### Transferna igla ili adapter za bočicu

Kriterijumi za transfernu iglu: Nerđajući čelik sa *Luer-lock* spojnicom, veličina 18 G, dužina 35mm (1½"), poželjno sa poluzatupljenim vrhom.

Kriterijumi za adapter za bočicu: polikarbonatni sa *Luer-lock* spojnicom, sterilan, koji odgovara grlu bočice spoljašnjeg prečnika 15 mm, za jednokratnu upotrebu, bez lateksa i apirogen.

#### Injekciona igla

Kriterijumi: Nerđajući čelik sa *Luer-lock* spojnicom, veličina 26 G, poželjna dužina 9mm (3/8") ili najviše 13mm (½"), po mogućnosti sa sigurnosnim zatvaračem za iglu.

Za dodatne informacije o primeni leka, videti odeljak 4.2 i uputstvo za lek (odeljak 7 Uputstvo za upotrebu).

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

ROCHE D.O.O. BEOGRAD  
Milutina Milankovića 11a, Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Hemlibra, 30 mg/mL, rastvor za injekciju: 515-01-02044-18-001

Hemlibra, 150 mg/mL, rastvor za injekciju, 60mg/0,4mL: 515-01-02047-18-001

Hemlibra, 150 mg/mL, rastvor za injekciju, 105mg/0,7mL: 515-01-02050-18-001

Hemlibra, 150 mg/mL, rastvor za injekciju: 515-01-02052-18-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Hemlibra, 30 mg/mL, rastvor za injekciju: 18.04.2019.

Hemlibra, 150 mg/mL, rastvor za injekciju, 60mg/0,4mL: 18.04.2019.

Hemlibra, 150 mg/mL, rastvor za injekciju, 105mg/0,7mL: 18.04.2019.

Hemlibra, 150 mg/mL, rastvor za injekciju: 18.04.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April, 2019.