

▼ *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.*

# HEMLIBRA ▼ (emicizumab):

## VODIČ ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Ovaj Vodič predstavlja deo edukativnog materijala čija je svrha dodatna minimizacija i prevencija određenih rizika povezanih sa primenom leka **Hemlibra (emicizumab)**, rastvor za injekciju, koji se primenjuje supkutano u terapiji pacijenata sa hemofilijom A.

- Ovaj edukativni materijal odobren je od strane Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS).

Za više informacija o leku Hemlibra obavezno pogledajte priloženi Sažetak karakteristika leka.

## **KARTICA SA UPOZORENJIMA ZA PACIJENTA I VODIČ ZA PACIJENTA/NEGOVATELJA**

Svi pacijenti koji primaju lek Hemlibra moraju od svog lekara dobiti *Karticu sa upozorenjima za pacijenta* i *Vodič za pacijenta/negovatelja*. *Karticu sa upozorenjima za pacijenta* pacijenti stalno treba da nose sa sobom. Svrha ovih materijala je da edukuju pacijente i njihove negovatelje o važnim rizicima povezanim sa primenom leka Hemlibra, načinima kako da ih ublaže, kao i o potrebi da odmah prijave sve znake i simptome potencijalnih neželjenih dejstava svom ordinirajućem lekaru.

Ordinirajući lekari treba da savetuju svojim pacijentima da nose *Karticu sa upozorenjima za pacijenta* sa sobom u svakom trenutku, i da je pokažu svim zdravstvenim radnicima koji će ih lečiti. *To obuhvata sve lekare, farmaceute, laboratorijsko osoblje, medicinske sestre/tehničare ili zubare kod kojih odlaze – a ne samo lekara specijalistu koji im propisuje lek Hemlibra.*

### **NAJVAŽNIJE BEZBEDNOSNE INFORMACIJE**

*Napomena:* U slučaju da je indikovano „bypassing” agens (lekovi kojima se može premostiti delovanje inhibitora) za pacijenta koji prima profilaksu lekom Hemlibra, pogledajte smer-nice za doziranje „bypassing” agenasa u nastavku.

#### **Trombotička mikroangiopatija povezana sa lekom Hemlibra i aPCC-om**

- U kliničkom ispitivanju kod pacijenata koji su primali profilaksu lekom Hemlibra i visoke ukupne doze aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (aPCC) prijavljeni su slučajevi trombotičke mikroangiopatije (TMA).
- Pacijente koji primaju profilaksu lekom Hemlibra treba pratiti zbog moguće pojave TMA prilikom primene aPCC-a.

#### **Tromboembolija povezana sa lekom Hemlibra i aPCC-om**

- U kliničkom ispitivanju kod pacijenata koji su primali profilaksu lekom Hemlibra kada su primenjivane visoke ukupne doze aPCC-a prijavljeni su trombotički događaji (TD).
- Pacijente koji primaju profilaksu lekom Hemlibra treba pratiti zbog mogućeg razvoja tromboembolije prilikom primene aPCC-a.

#### **Uticao na laboratorijske testove koagulacije**

- Hemlibra utiče na testove za određivanje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT) i na sve testove na bazi aPTT-a, kao što je jednostepeni test za određivanje aktivnosti faktora VIII.
- Stoga kod pacijenata koji primaju profilaksu lekom Hemlibra rezultate laboratorijskih testova koagulacije na bazi aPTT-a ne treba koristiti za praćenje aktivnosti leka Hemlibra, određivanje doze za nadoknadu faktora ili antikoagulantnu terapiju, ili merenje titra inhibitora faktora VIII.

#### **Pažljivo pročitajte ove informacije pre propisivanja leka.**

## SADRŽAJ

<b>Šta je lek Hemlibra?</b> .....	<b>4</b>
Lek .....	4
Mehanizam dejstva .....	4
Farmakodinamika.....	4
Indikacija .....	4
Način primene.....	4
<b>Važni ustanovljeni rizici povezani s primenom leka Hemlibra i kako ih ublažiti:</b> .....	<b>5</b>
Trombotička mikroangiopatija povezana sa lekom Hemlibra i aPCC-om .....	5
Tromboembolija povezana sa lekom Hemlibra i aPCC-om .....	5
Smernice za doziranje „bypassing” agensa kod pacijenata koji primaju profilaksu lekom Hemlibra.....	5
Uticaj na laboratorijske testove koagulacije.....	6
<b>Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija na lek</b> .....	<b>8</b>
<b>Dodatni primerci materijala</b> .....	<b>8</b>
<b>Kontakt osoba kompanije</b> .....	<b>8</b>

# ŠTA JE LEK HEMLIBRA?

## Lek

- Emicizumab je humanizovano monoklonsko modifikovano antitelo imunoglobulina G4 (IgG4) sa bispecifičnom strukturom antitela koje se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNK u kulturi jajnih ćelija kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO).
- Farmakoterapijska grupa: Antihemoragici, ATC kod: 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 (što je utvrđeno hromogenim testom sa humanim faktorima koagulacije). Ova dva farmakodinamska markera ne odražavaju stvarno hemostatsko dejstvo emicizumaba *in vivo* (aPTT je previše skraćen, a zabeležena aktivnost faktora VIII može biti precenjena), ali služe kao relativan pokazatelj prokoagulantnog dejstva emicizumaba.

## Indikacija

- Lek Hemlibra je indikovano za rutinsku profilaksu epizoda krvarenja kod pacijenata sa
  - hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) sa inhibitorima faktora VIII
  - teškom hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII, FVIII < 1%) bez inhibitora faktora VIII.
- Lek Hemlibra se može primenjivati u svim starosnim grupama.

## Način primene

- Radi dodatnih informacija i sveobuhvatnih uputstava, pogledajte odeljak 4.2 Sažetka karakteristika leka.
- Lek Hemlibra namenjen je isključivo za supkutanu primenu.
- Lek Hemlibra treba primeniti odgovarajućom aseptičnom tehnikom.

## **VAŽNI USTANOVLJENI RIZICI POVEZANI S PRIMENOM LEKA HEMLIBRA I KAKO IH UBLAŽITI:**

### **Trombotička mikroangiopatija povezana sa lekom Hemlibra i aPCC-om**

- U kliničkom ispitivanju kod pacijenata koji su primali profilaksu lekom Hemlibra prijavljeni su slučajevi trombotičke mikroangiopatije (TMA) kada je tokom perioda od 24 sata ili duže bila primenjena prosečna ukupna količina aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (aPCC) >100 jedinica/kg/24 sata. [VAŽNO: pogledati Sažetak karakteristika leka za više informacija]
- Pacijente koji primaju profilaksu lekom Hemlibra treba pratiti zbog moguće pojave TMA prilikom primene aPCC-a.

### **Tromboembolija povezana sa lekom Hemlibra i aPCC-om**

- U kliničkom ispitivanju kod pacijenata koji su primali profilaksu lekom Hemlibra prijavljeni su trombotički događaji (TD) kada je tokom perioda od 24 sata ili duže bila primenjena prosečna ukupna količina aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (aPCC) >100 jedinica/kg/24 sata. [VAŽNO: pogledati Sažetak karakteristika leka za više informacija]
- Pacijente koji primaju profilaksu lekom Hemlibra treba pratiti zbog mogućeg razvoja tromboembolije prilikom primene aPCC-a.

### **Smernice za doziranje „bypassing” agensa kod pacijenata koji primaju profilaksu lekom Hemlibra**

- Profilaktičku terapiju „bypassing” agensima treba prekinuti dan pre otpočinjanja terapije lekom Hemlibra.
- Lekari treba da porazgovaraju sa svim pacijentima odnosno negovateljima o tačnoj dozi i rasporedu primene „bypassing” agensa, ukoliko je njihova primena potrebna tokom profilakse lekom Hemlibra.
- Lek Hemlibra povećava koagulacioni potencijal pacijenta. Stoga, potrebna doza „bypassing” agensa može biti manja od one koja se koristi kada nema profilakse lekom Hemlibra. Doza i trajanje terapije „bypassing” agensima zavisice od lokalizacije i obima krvarenja, kao i kliničkog stanja pacijenta.
- Kod primene svih lekova za koagulaciju (aPCC, rFVIIa, FVIII, itd.) treba razmotriti proveru postojanja krvarenja pre primene ponovne doze.
- Upotrebu aPCC-a treba izbegavati, osim ukoliko nisu dostupne druge terapijske opcije/alternative.
  - Ukoliko aPCC predstavlja jedinu opciju za lečenje krvarenja kod pacijenta koji prima profilaksu lekom Hemlibra, inicijalna doza ne bi trebalo da bude veća od

50 jedinica/kg, a preporučuje se i laboratorijsko praćenje (uključujući, ali ne ograničavajući se na, praćenje bubrežne funkcije, određivanje broja trombocita i procenu tromboze).

- Ukoliko se krvarenje ne može kontrolisati početnom dozom aPCC-a do 50 jedinica/kg, dodatne doze aPCC-a treba primeniti pod vođstvom ili nadzorom lekara, uzimajući u obzir laboratorijsko praćenje radi dijagnoze TMA ili tromboembolije i potvrdu krvarenja pre ponovnog doziranja. Ukupna doza aPCC-a tokom perioda od 24 sata ne treba da premaši 100 jedinica/kg.
  - Ordinirajući lekari moraju pažljivo da razmotre rizik od pojave TMA i tromboembolije u odnosu na rizik od krvarenja kada razmišljaju o lečenju aPCC-om u dozi većoj od 100 jedinica/kg tokom perioda od 24 časa.
- Bezbednost i efikasnost emicizumaba nisu zvanično ispitivani u pogledu hirurškog lečenja. Ukoliko su pacijentima potrebni „bypassing” agensi u perioperativnom periodu, preporučuje se pridržavanje prethodno navedenih smernica za doziranje aPCC-a.
  - U kliničkim ispitivanjima nisu zabeleženi slučajevi TMA ili trombotičkih događaja kada se kod pacijenata koji su primali profilaksu lekom Hemlibra primenjivao samo aktivirani rekombinantni humani faktor VII (rFVIIa). Ipak, treba propisivati najnižu dozu za koju se očekuje da će postići hemostazu. Zbog dugog poluvremena eliminacije leka Hemlibra, potrebno je pridržavati se smernica za doziranje „bypassing“ agenasa najmanje 6 meseci nakon prekida profilakse lekom Hemlibra.
  - Radi dodatnih informacija i sveobuhvatnih uputstava, pogledajte odeljak 4.4 Sažetka karakteristika leka.

## Uticaj na laboratorijske testove koagulacije

- Lek Hemlibra utiče na testove za određivanje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT) i na sve testove na bazi aPTT-a, kao što je jednostepeni test određivanja aktivnosti faktora VIII (pogledati tabelu 1 u nastavku).
- Stoga, kod pacijenata koji primaju profilaksu lekom Hemlibra, rezultate testova za određivanje aPTT-a i jednostepenog testa za određivanje aktivnosti faktora VIII ne treba koristiti za praćenje aktivnosti leka Hemlibra, određivanje doze za nadoknadu faktora ili antikoagulantnu terapiju, ili merenje titra inhibitora faktora VIII videti nastavak).
- Ipak, emicizumab ne utiče na testove za određivanje pojedinačnih faktora u kojima se koriste hromogene ili imunometode, pa se oni mogu iskoristiti za praćenje parametara koagulacije tokom terapije, s tim da se kod hromogenih testova za određivanje aktivnosti FVIII treba uzeti u obzir specifične parametre.
- Hromogeni testovi za određivanje aktivnosti faktora VIII koji sadrže goveđe faktore koagulacije nisu osetljivi na emicizumab (ne mere njegovu aktivnost) i mogu se upotrebiti za praćenje aktivnosti endogenog ili ubačenog faktora VIII. Za određivanje inhibitora FVIII

može se upotrebiti hromogeni Bethesda test, hromogeni test na bazi govedjih proteina, koji nije osetljiv na emicizumab.

- Laboratorijske analize na koje lek Hemlibra ne utiče prikazane su u tabeli 1 u nastavku.
- Zbog dugog poluvremena eliminacije leka Hemlibra, pomenuti uticaji na testove koagulacije mogu potrajati do 6 meseci nakon poslednje doze (pogledajte odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka).
- Potrebno je da zdravstveni radnici uključeni u terapiju pacijenata lekom Hemlibra i stručnjaci iz laboratorije budu u kontaktu kako bi razgovorali o svim patološkim rezultatima testova.

**Tabela 1 - Rezultati testova koagulacije na koje utiče odnosno ne utiče lek Hemlibra**

<b>Rezultati na koje utiče lek Hemlibra</b>	<b>Rezultati na koje ne utiče lek Hemlibra</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT)</li><li>- Aktivirano vreme zgrušavanja (ACT)</li><li>- Jednostepeni testovi za određivanje pojedinačnih faktora koagulacije na bazi aPTT-a</li><li>- Test za određivanje otpornosti na aktivni protein C koji se bazira na aPTT (engl. <i>activated protein C resistance</i>, APCR)</li><li>- Bethesda testovi (na bazi koagulacije) za određivanje titra inhibitora FVIII</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Trombinsko vreme (TT)</li><li>- Jednostepeni testovi za određivanje pojedinačnih faktora na bazi protrombinskog vremena</li><li>- Hromogeni testovi za određivanje pojedinačnih faktora koagulacije izuzev FVIII<sup>1</sup></li><li>- Imunotestovi (npr. ELISA, turbidimetrijske metode)</li><li>- Bethesda testovi (govedi hromogeni) za određivanje titra inhibitora FVIII</li><li>- Genetski testovi faktora koagulacije (npr. faktor V Leiden, protrombin 20210)</li></ul>

<sup>1</sup>Za važne napomene koje treba razmotriti kod hromogenih testova za određivanje aktivnosti FVIII, pogledajte odeljak 4.4 Sažetka karakteristika leka

## POZIV NA PRIJAVLJIVANJE NEŽELJENIH REAKCIJA NA LEK

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs) i slanjem:
  - poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
  - telefaksom na (011) 3951 130 ili
  - elektronskom poštom na [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs).
- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs).

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Hemlibra kompaniji Roche:

- elektronskom poštom na e-mail: [serbia.drugsafety@roche.com](mailto:serbia.drugsafety@roche.com), ili
- na broj telefona - 011/2022-803.

Lek Hemlibra spada u grupu bioloških lekova i pri prijavi sumnje na neželjene reakcije potrebno je navesti zaštićeno ime leka Hemlibra i broj primenjene serije.

## DODATNI PRIMERCIMATERIJALA

U slučaju potrebe za dodatnim primercima edukativnog materijala (*Vodič za zdravstvene radnike, Kartica sa upozorenjima za pacijenta, Vodič za pacijenta/negovatelja*), možete se obratiti nosiocu dozvole za lek Hemlibra, kompaniji Roche: 011/2022803, [serbia.medinfo@roche.com](mailto:serbia.medinfo@roche.com)

Hemlibra edukativni materijal dostupan je u elektronskoj formi i na sajtu ALIMS-a, u okviru podnaslova Upravljanje rizicima: <https://www.alims.gov.rs/ciril/farmakovigilanca/bezbedonosne-informacije/>.

## KONTAKT OSOBA KOMPANIJE

Za više informacija o leku Hemlibra, molimo Vas kontaktirajte Odeljenje za informacije o lekovima kompanije Roche d.o.o. Beograd, telefonom (+381 11 2022 803) ili putem e-mail adrese ([serbia.medinfo@roche.com](mailto:serbia.medinfo@roche.com))).

ALIMS broj stručnog mišljenja:  
515-06-00446-2019-2-003

