



De Europese gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van het geneesmiddel Hemlibra. Het verplicht plan voor risicobeperking in België en het Groothertogdom Luxemburg, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Hemlibra te waarborgen (RMA versie 03/2019)

Hemlibra® (emicizumab)▼

Subcutane injectie

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Informatiebrochure voor gezondheidszorgbeoefenaars

Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor de volledige informatie, lees aandachtig de SKP vooraleer Hemlibra® voor te schrijven (en/of te gebruiken en/of af te leveren). De volledige en geactualiseerde tekst van deze SKP is beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek “BIJSLUITER en SKP van geneesmiddel”.

Lees deze informatie aandachtig voordat u het product voorschrijft.

Wat is Hemlibra?

Een geneesmiddel

- Emicizumab is een gewijzigd gehumaniseerd monoklonaal antilichaam van het type immunoglobuline G4 (IgG4) met een bispecifieke structuur dat wordt geproduceerd door middel van DNA-recombinatietechniek in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO).
- Farmacotherapeutische categorie: antihemorragica, ATC-code: B02BX06.

Therapeutische indicaties

- Hemlibra is een geneesmiddel dat gebruikt kan worden voor de behandeling van patiënten met:
 - hemofilie A, die factor VIII-remmers hebben ontwikkeld
 - of met ernstige hemofilie A die geen factor VIII-remmers hebben ontwikkeld (de hoeveelheid factor VIII in het bloed is minder dan 1%).
- Hemlibra kan bij alle leeftijdsgroepen worden gebruikt.

Werkingsmechanisme

- Emicizumab vormt een brug tussen geactiveerde factor IX en factor X om zo de functie van de ontbrekende geactiveerde factor VIII te herstellen, wat nodig is voor effectieve hemostase.
- Emicizumab heeft geen structurele relatie of sequentiehomologie met factor VIII en induceert of versterkt daarom niet de ontwikkeling van directe remmers tegen factor VIII.

Wijze van toediening

- Hemlibra is alleen voor subcutaan gebruik.
- Hemlibra moet met passende aseptische techniek worden toegediend.
- Zie de SKP (rubriek 4.2) voor meer informatie en de volledige instructies.

Farmacodynamische effecten

- Profylactische therapie met Hemlibra verkort de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) en verhoogt de gemeten factor VIII-activiteit (aan de hand van een chromogene bepaling met humane stollingsfactoren). Deze twee farmacodynamische markers geven niet het feitelijke hemostatische effect van emicizumab in vivo weer (aPTT is sterk verkort en de gemeten factor VIII-activiteit kan worden overschat), maar geven een relatieve indicatie van het stollingsbevorderende effect van emicizumab.

Belangrijke risico's in verband met de toediening van Hemlibra en hoe ze te beperken:

Trombotische microangiopathie geassocieerd met Hemlibra en geactiveerd protrombinecomplex-concentraat (aPCC)

- In een klinisch onderzoek bij patiënten die profylactisch Hemlibra kregen, werden gevallen van trombotische microangiopathie (TMA) gemeld wanneer een cumulatieve hoeveelheid geactiveerd protrombinecomplex-concentraat (aPCC) van gemiddeld >100 E/kg/24 uur gedurende 24 uur of langer werd toegediend.
 - Behandeling van de TMA bestond uit ondersteunende zorg met of zonder plasmaferese en hemodialyse. Binnen een week na stopzetting van aPCC en onderbreking van Hemlibra werden tekenen van verbetering gezien. Deze snelle verbetering is anders dan het gebruikelijke klinische beloop dat wordt gezien bij atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS) en klassieke vormen van TMA, zoals trombotische trombocytopenische purpura (TTP). Bij één patiënt werd Hemlibra behandeling hervat na herstel van TMA en werd verder veilig behandeld.
- Patiënten die profylactisch Hemlibra ontvangen, moeten bij toediening van aPCC op tekenen van TMA worden gecontroleerd. Als er klinische symptomen en/of laboratoriumbevindingen optreden die bij TMA passen, moet de arts aPCC direct stopzetten en de behandeling met Hemlibra onderbreken en behandelen zoals klinisch geïndiceerd. Na volledig herstel van TMA moeten artsen en patiënten/verzorgers de voordelen en risico's van hervatting van profylaxe met Hemlibra per geval beoordelen. Als een *bypassing agent* geïndiceerd is bij een patiënt die profylaxe met Hemlibra ontvangt, zie dan de doseringsadviezen hieronder voor het gebruik van *bypassing agents*.
- Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met een verhoogd risico op TMA (zoals met een voorgeschiedenis of familieanamnese van TMA), of bij wie gelijktijdig geneesmiddelen worden gebruikt met een risicofactor voor de ontwikkeling van TMA (zoals ciclosporine, kinine, tacrolimus).

Trombo-embolie geassocieerd met Hemlibra en geactiveerd protrombinecomplex-concentraat (aPCC)

- In een klinisch onderzoek bij patiënten die profylactisch Hemlibra kregen, werden ernstige trombotische voorvallen gemeld wanneer een cumulatieve hoeveelheid geactiveerd protrombinecomplex-concentraat (aPCC) van gemiddeld >100 E/kg/24 uur gedurende 24 uur of meer werd toegediend (zie rubriek 4.8). Bij geen van deze gevallen was behandeling met anticoagulantia nodig. Binnen een maand na stopzetting van aPCC en onderbreking van Hemlibra werden er tekenen van verbetering of herstel gezien (zie rubriek 4.8). Een patiënt hervatte de

behandeling met Hemlibra na herstel van trombotische voorvallen en werd verder veilig behandeld.

- Patiënten die profylactisch Hemlibra ontvangen, moeten bij toediening van aPCC op tekenen van trombo-embolie worden gecontroleerd. Bij klinische symptomen, beeldvorming en/of laboratoriumbevindingen die passen bij trombotische voorvallen, moet de arts aPCC direct stopzetten, en behandeling met Hemlibra onderbreken en behandelen zoals klinisch geïndiceerd. Na volledig herstel van de trombotische voorvallen moeten artsen en patiënten/verzorgers de voordelen en risico's van hervatting met Hemlibra profylaxe per geval beoordelen. Als een *bypassing agent* geïndiceerd is bij een patiënt die profylaxe met Hemlibra ontvangt, zie dan de doseringsadviezen hieronder voor het gebruik van *bypassing agents*.

Adviezen voor gebruik van *bypassing agents* bij patiënten die Hemlibra ontvangen

- De behandeling met *bypassing agents* moet een dag voor aanvang van de behandeling met Hemlibra worden gestopt.
- Artsen moeten met alle patiënten en/of verzorgers de exacte dosis en het schema van de te gebruiken *bypassing agents* bespreken als deze tijdens profylaxe met Hemlibra moeten worden toegediend.
- Hemlibra verhoogt het stollingspotentieel van de patiënt. De vereiste dosis van de *bypassing agent* kan daarom lager zijn dan de dosis die gebruikt wordt zonder profylaxe met Hemlibra. De dosis en duur van behandeling met *bypassing agents* hangen af van de plaats en mate van de bloeding en de klinische conditie van de patiënt.
- Voor alle stollingsmiddelen (aPCC, rFVIIa, FVIII, etc.) moet overwogen worden om bloedingen te verifiëren voordat er een herhaalde dosis gegeven wordt.
- Gebruik van aPCC moet worden vermeden tenzij er geen andere behandelingsopties/alternatieven voorhanden zijn.
 - Als aPCC geïndiceerd is bij een patiënt die profylaxe met Hemlibra ontvangt, mag de aanvangsdosis niet hoger zijn dan 50 E/kg en worden laboratoriumcontroles aanbevolen (inclusief maar niet beperkt tot controles van nieren, trombocytenaantal en beoordeling van trombose).
 - Als de bloeding met een aanvangsdosis aPCC tot 50 E/kg niet onder controle komt, moeten onder medisch(e) begeleiding of toezicht extra doses aPCC worden toegediend. Gedurende de eerste 24 uur van de behandeling mag de totale dosis aPCC niet hoger zijn dan 100 E/kg.
 - Behandelend artsen moeten het risico op TMA en trombo-embolie zorgvuldig afwegen tegen het risico op bloeding als zij overwegen gedurende de eerste 24 uur meer aPCC toe te dienen dan het maximum van 100 E/kg.
- De veiligheid en werkzaamheid van emicizumab zijn niet formeel beoordeeld in de chirurgische setting. Als *bypassing agents* in de perioperatieve periode nodig zijn, wordt de arts aanbevolen de bovenstaande toedieningsadviezen voor aPCC te volgen.

- In klinisch onderzoek zijn er bij gebruik van alleen geactiveerd recombinant humaan FVII (rFVIIa) bij patiënten die profylaxe met Hemlibra ontvingen, geen gevallen van TMA of trombotische voorvallen waargenomen. Toch moet de laagste dosis waarmee homeostase te verwachten is, worden voorgeschreven.
- Gezien de lange halfwaardetijd van Hemlibra, moet het doseringsadvies voor *bypassing agents* gedurende minstens 6 maanden na stopzetting van profylaxe met Hemlibra worden opgevolgd.
- Zie rubriek 4.4 van de SKP voor meer informatie en de volledige instructies.

Involed op stollingstests in het laboratorium

- Hemlibra heeft invloed op tests voor geactiveerde partiële tromboplastinetijd (type aPTT) en alle aPTT-gebaseerde analyses, zoals de *one stage* factor VIII-activiteit (zie tabel 1 hieronder).
- Daarom mogen uitslagen van laboratoriumtests op basis van de intrinsieke stollingsroute bij patiënten die als profylaxe worden behandeld met Hemlibra, niet worden gebruikt om de activiteit daarvan te monitoren, noch om de dosis voor factorvervanging of antistolling te bepalen, of om de titer van factor VIII-remmers te meten (zie hieronder).
- Bepalingen van een enkelvoudige factor met behulp van chromogeen- of immuunbaseerde methoden worden echter niet door emicizumab beïnvloed, en kunnen dus worden gebruikt om tijdens de behandeling de stollingsparameters te controleren. Voor chromogene FVIII-activiteitstests gelden specifieke overwegingen.
- Assays met boviene stollingsfactoren zijn ongevoelig voor emicizumab (geen gemeten activiteit) en kunnen worden gebruikt om de activiteit van endogene of geïnfundeerde factor VIII te meten of om anti-FVIII-remmers te meten. Een chromogene Bethesda-assay op basis van boviene chromogene factor VIII-test die niet gevoelig is voor emicizumab, kan worden gebruikt.
- In tabel 1 hieronder staan ook laboratoriumtests die niet door Hemlibra worden beïnvloed.
- Gezien de lange halfwaardetijd kunnen de effecten op stollingstests tot een half jaar na het stopzetten van de behandeling met Hemlibra aanhouden (zie rubriek 5.2 van de SKP).

Tabel 1 Uitslagen van stollingstests die wel en niet door Hemlibra worden beïnvloed

Wel door Hemlibra beïnvloede resultaten	Niet door Hemlibra beïnvloede resultaten
<ul style="list-style-type: none"> - Geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) - Geactiveerde stollingstijd (ACT) - <i>One stage</i>, aPTT-gebaseerde, enkelvoudige factortests - aPTT-gebaseerde geactiveerde proteïne C-resistentie (APC-R) - Bethesda-assays (stollingsgebaseerd) voor FVIII-remmertiters 	<ul style="list-style-type: none"> - Trombinetijd (TT) - <i>One stage</i>, protrombinetijd (PT)-gebaseerde, enkelvoudige factortests - Chromogeengebaseerde enkelvoudige factortests anders dan FVIII¹ - Immungebaseerde tests (zoals ELISA, turbidimetrische methoden) - Bethesda-assays (bovien chromogeen) voor FVIII-remmertiters - Genetische tests van stollingsfactoren (zoals Factor V Leiden, Protrombine 20210)

¹ Zie rubriek 4.4 van de SKP voor belangrijke overwegingen ten aanzien van FVIII chromogene activiteitstests.

Patiëntenwaarschuwingskaart en informatiebrochure voor de patiënt/verzorger

Alle patiënten die behandeld worden met Hemlibra moeten een patiëntenwaarschuwingskaart en een informatiebrochure voor de patiënt/verzorger ontvangen van hun gezondheidszorgbeoefenaar. De patiënt(e) moet deze patiëntenwaarschuwingskaart altijd bij zich dragen. Deze documenten zijn bedoeld om patiënten en hun verzorgers te informeren over de belangrijke risico's, hoe deze te beperken en de noodzaak om alle tekenen of symptomen van deze mogelijke ongewenste voorvallen onmiddellijk te melden aan hun behandelend arts.

Behandelend artsen moeten hun patiënten adviseren om de patiëntenwaarschuwingskaart altijd bij zich te dragen en te tonen aan elke gezondheidszorgbeoefenaar door wie zij behandeld kunnen worden. *Dit betreft alle artsen, apothekers, laboratoriumpersoneel, verpleegkundigen of tandartsen die zij ontmoeten, en niet alleen de specialist die Hemlibra heeft voorgeschreven.*

BIJWERKINGEN MELDEN

- Voor volledige informatie over alle mogelijke ongewenste voorvallen kunt u de samenvatting van de productkenmerken (SKP) raadplegen die beschikbaar is op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (<https://www.fagg.be>).
- **Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.** Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Voor België:

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Hemlibra® te melden aan de afdeling Vigilantie van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG). Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de “papierene gele fiche” die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres FAGG – Afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528 40 01 of per e-mail naar adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

- Bijwerkingen kunnen ook bij de afdeling Geneesmiddelenbewaking van Roche worden gemeld per post aan N.V. Roche S.A., Dantestraat 75, 1070 Brussel, per telefoon op het nummer +32 (0)2 525 82 99, fax +32 (0)2 525 84 66 of per e-mail: brussels.drug_safety@roche.com.
- Gezondheidszorgbeoefenaars die patiënten in deelnemende centra behandelen, worden verzocht deel te nemen aan het geneesmiddelenbewakingssysteem EUHASS en er ongewenste voorvallen te melden.
- De gezondheidszorgbeoefenaars worden ook verzocht de directeur van het laboratorium mee te delen welke laboratoriumtests wel of niet door emicizumab worden beïnvloed. De gezondheidszorgbeoefenaar moet bij elk abnormaal analyseresultaat door de laboratoriumdirecteur worden gecontacteerd.

MATERIAAL BESTELLEN

Exemplaren van de informatiebrochures voor gezondheidszorgbeoefenaars (inclusief laboratoriumpersoneel), de informatiebrochure voor de patiënt/verzorger en de patiëntenwaarschuwingskaart kunt u bestellen via:

- N.V. Roche S.A.
Dantestraat 75
1070 Brussel
- Telefonisch: +32 2 525 82 99
- Per fax: +32 2 525 84 66
- Per e-mail aan brussels.drug_safety@roche.com

U kunt deze documenten ook downloaden en afdrukken via de website van het fagg: www.fagg.be → Tab “Informatie voor professionelen” → Goedgekeurde RMA-materialen.