



Leitfaden für medizinisches Fachpersonal

HEMLIBRA® (Emicizumab)
Subkutane Injektion

Leitfaden für medizinisches Fachpersonal

HEMLIBRA® (Emicizumab) Subkutane Injektion

Leitfaden für medizinisches Fachpersonal* zur Gewährleistung der sicheren Anwendung von HEMLIBRA® bei der Behandlung von Hämophilie A

- Die risikominimierenden Schulungsmaterialien für HEMLIBRA® (Emicizumab) wurden vom Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel (Paul-Ehrlich-Institut) geprüft und genehmigt.
- Diese Schulungsmaterialien enthalten Empfehlungen zur Minimierung oder Vermeidung wichtiger Arzneimittelrisiken.
- Weitere Informationen zu möglichen Nebenwirkungen von HEMLIBRA® finden Sie in der Fachinformation.

* Dieser Leitfaden zur Anwendung von HEMLIBRA® wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung des Arzneimittels beauftragt, um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen zu reduzieren und das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von HEMLIBRA® zusätzlich zu unterstützen. Dieser Leitfaden ist damit verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die HEMLIBRA® verschreiben und zur Anwendung bringen, sowie Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

AUSGEWÄHLTE WICHTIGE INFORMATIONEN ZUR SICHERHEIT

Hinweis: Wenn ein Patient unter Prophylaxe mit HEMLIBRA® ein Bypassing-Präparat benötigt, sollten die unten stehenden Anwendungsempfehlungen für Bypassing-Präparate beachtet werden.

Mit HEMLIBRA® und aPCC assoziierte thrombotische Mikroangiopathie

- In einer klinischen Studie mit Patienten unter Prophylaxe mit HEMLIBRA® wurden Fälle thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) beobachtet, nachdem hohe kumulative Dosen eines aktivierten Prothrombinkomplex-Konzentrats (aPCC) gegeben worden waren.
- Wenn Patienten unter Prophylaxe mit HEMLIBRA® zusätzlich aPCC erhalten, müssen sie auf die Entwicklung von TMA hin überwacht werden.

Mit HEMLIBRA® und aPCC assoziierte Thromboembolie

- In einer klinischen Studie mit Patienten unter Prophylaxe mit HEMLIBRA® wurden thromboembolische Ereignisse (TE) beobachtet, nachdem hohe kumulative Dosen aPCC gegeben worden waren.
- Wenn Patienten unter Prophylaxe mit HEMLIBRA® zusätzlich aPCC erhalten, müssen sie auf die Entwicklung von Thromboembolien hin überwacht werden.

Interferenz bei Laborgerinnungstests

- HEMLIBRA® beeinflusst Tests für die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und alle Tests, die auf aPTT basieren, wie den Einstufentest zur Faktor-VIII-Aktivität.
- Deswegen sollten bei Patienten, die prophylaktisch mit HEMLIBRA® behandelt wurden, keine aPTT-basierten Gerinnungstests verwendet werden, um die Aktivität von HEMLIBRA® zu überwachen, die Dosis für eine Faktor-Ersatztherapie oder Antikoagulation zu bestimmen oder den Faktor-VIII-Hemmkörper-Titer zu messen.

Bitte lesen Sie diese Informationen aufmerksam durch, bevor Sie dieses Arzneimittel verordnen.

Patientenpass und Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen

Alle Patienten, die mit HEMLIBRA® behandelt werden, sollten von ihrem Arzt/Ihrer Ärztin einen Patientenpass und einen Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen erhalten. Der Patient muss diesen Patientenpass jederzeit bei sich tragen. Diese Unterlagen unterrichten die Patienten und ihre Betreuungspersonen über wichtige Risiken und wie sich diese Risiken vermindern lassen sowie über die Notwendigkeit, jegliche Anzeichen oder Symptome möglicher Nebenwirkungen umgehend dem behandelnden Arzt/der behandelnden Ärztin mitzuteilen.

Behandelnde Ärzte/behandelnde Ärztinnen sollten ihre Patienten anweisen, den Patientenpass jederzeit mit sich zu führen und allen anderen Ärzten/Ärztinnen und medizinischen Fachkräften, von denen sie behandelt werden, vorzuzeigen. *Hierzu gehören alle Ärzte/Ärztinnen, Apotheker/Apothekerinnen, Laborpersonal, Pflegekräfte oder Zahnärzte/Zahnärztinnen, die die Patienten aufsuchen, nicht nur der Facharzt/die Fachärztin, der/die den Patienten HEMLIBRA® verordnet.*

Exemplare des Patientenpasses und des Leitfadens für Patienten/Betreuungspersonen erhalten Sie bei Roche Medical Information (Telefon: +49 7624/14-2015, E-Mail: grenzach.medical_information@roche.com). Sie können die Unterlagen auch herunterladen unter: www.hemlibra.de

Was ist HEMLIBRA®?

Arzneimittel

- Emicizumab ist ein humanisierter, monoklonaler, modifizierter Immunglobulin-G4(IgG4)-Antikörper mit einer bispezifischen Antikörperstruktur, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt wird.
- Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, andere systemische Hämostatika, ATC-Code: B02BX06

Wirkungsweise

- Emicizumab verbindet aktivierten Faktor IX und Faktor X, um die Funktion des fehlenden aktivierten Faktor VIII zu übernehmen, der für eine effektive Hämostase notwendig ist.
- Emicizumab hat keine strukturelle Beziehung oder Sequenzhomologie zu Faktor VIII, sodass es die Entwicklung direkter Hemmkörper gegen Faktor VIII weder auslöst noch verstärkt.

Pharmakodynamik

- Eine prophylaktische Therapie mit HEMLIBRA® verkürzt die aPTT und erhöht die gemessene Faktor-VIII-Aktivität (bei Verwendung eines chromogenen Tests mit humanen Gerinnungsfaktoren). Diese beiden pharmakodynamischen Marker spiegeln nicht den wahren hämostatischen Effekt von Emicizumab *in vivo* wider (die aPTT wird übermäßig verkürzt und die gemessene Faktor-VIII-Aktivität kann überschätzt werden), vermitteln aber einen relativen Hinweis auf die gerinnungsfördernde Wirkung von Emicizumab.

Anwendungsgebiet

- HEMLIBRA® wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel):
 - mit Faktor-VIII-Hemmkörpern
 - ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit:
 - schwerer Erkrankung (FVIII < 1%)
 - mittelschwerer Erkrankung (FVIII ≥ 1% und ≤ 5%) mit schwerem Blutungsphänotyp.
- HEMLIBRA® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

Art der Anwendung

- Weitere Informationen und ausführliche Anweisungen zur Dosierung und Art der Anwendung siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.
- HEMLIBRA® ist nur zur subkutanen Anwendung geeignet.
- HEMLIBRA® muss unter angemessenen aseptischen Bedingungen angewendet werden.
- Weitere Informationen und ausführliche Anweisungen siehe Fachinformation.

Wichtige bekannte Risiken bei der Anwendung von HEMLIBRA® und wie diese vermindert werden können:

Mit HEMLIBRA® und aPCC assoziierte thrombotische Mikroangiopathie

- In einer klinischen Studie mit Patienten unter Prophylaxe mit HEMLIBRA® wurden Fälle von TMA beobachtet, nachdem eine durchschnittliche kumulative Menge von > 100 E/kg/24 Stunden eines aktivierten Prothrombinkomplex-Konzentrats (aPCC) über 24 Stunden oder länger gegeben worden war (WICHTIG: weitere Einzelheiten siehe Fachinformation).
- Wenn Patienten unter Prophylaxe mit HEMLIBRA® zusätzlich aPCC bekommen, sollten sie auf die Entwicklung von TMA hin überwacht werden.

Mit HEMLIBRA® und aPCC assoziierte Thromboembolie

- In einer klinischen Studie mit Patienten unter Prophylaxe mit HEMLIBRA® wurden TE beobachtet, nachdem eine durchschnittliche kumulative Menge von > 100 E/kg/24 Stunden aPCC über 24 Stunden oder länger gegeben wurde (WICHTIG: weitere Einzelheiten siehe Fachinformation).
- Wenn Patienten unter Prophylaxe mit HEMLIBRA® zusätzlich aPCC bekommen, sollten sie auf die Entwicklung von Thromboembolien hin überwacht werden.

Anwendungsempfehlungen für Bypassing-Präparate bei Patienten unter Prophylaxe mit HEMLIBRA®

- Die Behandlung mit prophylaktischen Bypassing-Präparaten sollte am Tag vor dem Beginn der Therapie mit HEMLIBRA® beendet werden.
- Der Arzt/die Ärztin sollte mit dem Patienten und/oder Betreuungspersonen die genaue Dosis und den Anwendungsplan von Bypassing-Präparaten besprechen, falls diese bei Bedarf während einer Prophylaxe mit HEMLIBRA® eingesetzt werden.
- HEMLIBRA® erhöht das Gerinnungspotenzial des Patienten. Deswegen ist es möglich, dass die erforderliche Dosis des Bypassing-Präparats niedriger ist als ohne Prophylaxe mit HEMLIBRA®. Die Dosis und die Anwendungsdauer des Bypassing-Präparats hängen von der Lokalisation und dem Ausmaß der Blutung sowie vom klinischen Zustand des Patienten ab.
- Bei Anwendung jeglicher Gerinnungsmittel (aPCC, rFVIIa, FVIII usw.) sollte die Blutung überprüft werden, bevor weitere Dosen gegeben werden.
- Die Anwendung von aPCC sollte vermieden werden, es sei denn, es stehen keine anderen Therapieoptionen/-alternativen zur Verfügung.
 - Wenn aPCC die einzige Therapieoption zur Behandlung einer Blutung bei einem Patienten unter Prophylaxe mit HEMLIBRA® ist, darf die Anfangsdosis 50 E/kg nicht überschreiten und es wird eine Überwachung der Laborwerte empfohlen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Überwachung der Nierenfunktion, Blutplättchen-Testung und Prüfung auf Thrombose).
 - Wenn die Blutung mit aPCC in einer Anfangsdosis von bis zu 50 E/kg nicht unter Kontrolle gebracht werden kann, sollten weitere aPCC-Dosen unter medizinischer Anleitung oder Aufsicht gegeben werden. Vor der Gabe weiterer Dosen sind die Laborwerte auf die Diagnose einer TMA oder Thromboembolie hin zu überwachen. Die Gesamtdosis von aPCC in den ersten 24 Stunden der Behandlung sollte 100 E/kg nicht überschreiten.

- Bei der Entscheidung, ob die Behandlung mit aPCC über die Dosis von 100 E/kg in 24 Stunden hinaus erhöht werden soll, muss der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin die Risiken von TMA und TE sorgfältig gegen das Blutungsrisiko abwägen.
- Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emicizumab im perioperativen Zeitraum wurden formal nicht geprüft. Sollten bei chirurgischen Eingriffen Bypassing-Präparate (z.B. aPCC und rFVIIa) benötigt werden, beachten Sie bitte die Dosierungsempfehlungen zur Anwendung von Bypassing-Präparaten (für aPCC siehe oben).
- In klinischen Studien wurden keine Fälle von TMA oder TE beobachtet, wenn aktivierter rekombinanter humaner Faktor VII (rFVIIa) allein bei Patienten unter Prophylaxe mit HEMLIBRA® eingesetzt wurde. Es sollte jedoch immer die niedrigste mögliche Dosis verordnet werden, unter der eine Hämostase zu erwarten ist.
- Aufgrund der langen Halbwertszeit von HEMLIBRA® sollten die Anwendungsempfehlungen für Bypassing-Präparate für mindestens 6 Monate nach Abschluss der Prophylaxe mit HEMLIBRA® weiter beachtet werden.
- Weitere Informationen und ausführliche Anweisungen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Interferenz bei Laborgerinnungstests

- HEMLIBRA® beeinflusst Tests für die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und alle Tests, die auf aPTT basieren, wie den Einstufentest zur Faktor-VIII-Aktivität (siehe Tabelle 1).
- Deswegen sollten bei Patienten, die prophylaktisch mit HEMLIBRA® behandelt werden, die Ergebnisse von aPTT-basierten und Einstufen-FVIII-Tests nicht verwendet werden, um die Aktivität von HEMLIBRA® zu beurteilen, die Dosis für eine Faktor-Ersatztherapie oder Antikoagulation zu bestimmen oder den Faktor-VIII-Hemmkörper-Titer zu messen (siehe unten).
- Einzelfaktor-Assays, die chromogen- oder immunbasierte Methoden anwenden, werden hingegen nicht von Emicizumab beeinflusst und können zur Überwachung der Gerinnungsparameter während der Behandlung eingesetzt werden. Für chromogene FVIII-Assays sind spezifische Aspekte zu beachten.
- Chromogene Tests zur Faktor-VIII-Aktivität mit bovinen Koagulationsfaktoren sind nicht sensitiv für Emicizumab (es wird keine Aktivität gemessen) und können zur Überwachung der endogenen oder infundierten Faktor-VIII-Aktivität oder zur Messung von FVIII-Hemmkörpern verwendet werden. Ein chromogener Bethesda-Assay mit einem bovin-basierten, chromogenen Faktor-VIII-Test, der nicht sensitiv für Emicizumab ist, kann verwendet werden.

- Labortests, die nicht durch HEMLIBRA® beeinflusst werden, sind in Tabelle 1 aufgeführt.
- Aufgrund der langen Halbwertszeit von HEMLIBRA® können diese Auswirkungen auf Gerinnungstests bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis anhalten (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Tabelle 1: Ergebnisse von Gerinnungstests, die von HEMLIBRA® beeinflusst bzw. nicht beeinflusst werden

Von HEMLIBRA® beeinflusste Ergebnisse	Von HEMLIBRA® nicht beeinflusste Ergebnisse
<ul style="list-style-type: none"> - Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) - Aktivierte Gerinnungszeit (ACT) - aPTT-basierter Einstufentest zur Einzelfaktorbestimmung - aPTT-basierte aktivierte Protein-C-Resistenz (APC-R) - Bethesda-Assays (gerinnungsbasiert) für FVIII-Hemmkörper-Titer 	<ul style="list-style-type: none"> - Thrombinzeit (TT) - Prothrombin-Zeit(PT)-basierter Einstufentest zur Einzelfaktorbestimmung - Chromogen-basierte Einzelfaktor-Assays zur Bestimmung eines anderen Faktors als FVIII¹ - Immunbasierte Assays (wie ELISA, turbidimetrische Methoden) - Bethesda-Assays (bovin chromogen) für FVIII-Hemmkörper-Titer - Gentests auf Gerinnungsfaktoren (z. B. Faktor V Leiden, Prothrombin 20210)

¹ Wichtige Aspekte zu chromogen-basierten Assays der FVIII-Aktivität, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Hinweise zu Schwangerschaft und Stillzeit

- Emicizumab sollte während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fötus überwiegt. Frauen, die schwanger werden können und Emicizumab erhalten, müssen während und mindestens 6 Monate nach Abschluss der Therapie mit Emicizumab eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.
- In der Stillzeit muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen abzubrechen oder ob die Behandlung mit HEMLIBRA® einzustellen ist bzw. ob auf die Behandlung mit HEMLIBRA® verzichtet werden soll. Dabei sollten sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden an:

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51–59
63225 Langen
Tel.: +49 6103/77-0
Fax: +49 6103/77-1234
Website: www.pei.de

oder

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Tel.: +49 30/400 456-500
Fax: +49 30/400 456-555
E-Mail: pharmakovigilanz@akdae.de
Website: www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/index.html

oder

Roche Pharma AG, Abt. Arzneimittelsicherheit

Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
E-Mail: grenzach.drug_safety@roche.com
Tel.: +49 7624/14-2014
Fax: +49 7624/14-3183
Website: www.roche.de

- Lesen Sie die Fachinformation, bevor Sie HEMLIBRA® verordnen, vorbereiten oder verabreichen.
- Für vollständige Informationen zu allen möglichen Nebenwirkungen beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation), die in allen Sprachen der EU/EEA auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) verfügbar ist (www.ema.europa.eu).
- Angehörige von Gesundheitsberufen, die Patienten in beteiligten Therapiezentren behandeln, sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das EUHASS Pharmakovigilanzsystem zu melden.
- Angehörige von Gesundheitsberufen sind außerdem aufgefordert, den Laborverantwortlichen/die Laborverantwortliche darüber zu informieren, welche Labortests Emicizumab beeinflusst bzw. nicht beeinflusst. Der/die Laborverantwortliche sollte sich an den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin wenden, um abnormale Testergebnisse zu besprechen.

Kontaktadresse im Unternehmen

Wenn Sie Fragen oder Probleme haben:

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Str. 1

79639 Grenzach-Wyhlen

E-Mail: grenzach.arzneimittel@roche.com

Tel.: +49 7624/14-0

Fax: +49 7624/14-3183

Website: www.roche.de

www.hemlibra.de

