

Risicominimalisatie-materiaal betreffende emicizumab

Brochure voor Zorgverleners

De risicominimalisatie-materialen voor emicizumab zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

Samenvatting:

- Bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met emicizumab en geactiveerd protrombinecomplex-concentraat (aPCC) kunnen **trombotische microangiopathie (TMA)** en **trombo-embolie** optreden.
 - Zorgvuldige afweging van het risico op TMA en trombo-embolie en het risico op bloedingen is essentieel wanneer behandeling met aPCC overwogen wordt;
 - Als een bypassing agent (zoals aPCC en rFVIIa) geïndiceerd is bij een patiënt die profylaxe met emicizumab ontvangt, raadpleeg dan de doseringsadviezen voor het gebruik van bypassing agents in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC);
 - Patiënten en verzorgers moeten worden voorgelicht over de symptomen van deze bijwerkingen en het belang om deze direct te melden aan de behandelend arts.
- Emicizumab beïnvloedt **laboratoriumtests** die aangrijpen op de intrinsieke stollingsroute. Misinterpretatie van de resultaten kan leiden tot onderbehandeling van patiënten met bloedingen, wat mogelijk tot **ernstige en levensbedreigende bloedingen** kan leiden.
 - Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) voor een overzicht van de stollingstesten die gebruikt kunnen worden voor het bepalen van stollingsparameters bij gebruik van emicizumab;
 - De behandelend arts en het laboratorium personeel dienen met elkaar te overleggen over de interpretatie van de uitslagen van de laboratoriumtests;
 - Gezien de lange halfwaardetijd van emicizumab kunnen deze effecten op stollingstests tot een half jaar na de laatste dosis aanhouden.

Lees deze brochure goed door voordat u emicizumab voorschrijft.

Wat is emicizumab?

Emicizumab is een gehumaniseerd monoklonaal gemodificeerd immunoglobuline G4 (IgG4) antilichaam met een bispecifieke structuur dat wordt geproduceerd door middel van DNA-recombinatietechniek in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO).

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragica, andere systemische hemostatica, ATC-code: B02BX06.

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.

Farmacodynamiek

Profylactische therapie met emicizumab 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.

Indicatie

Emicizumab is geïndiceerd voor de routineprofylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A met remmers tegen factor VIII.

Emicizumab kan bij alle leeftijdsgroepen worden gebruikt.

Wijze van toediening

Emicizumab is alleen voor subcutaan gebruik en moet met passende aseptische techniek worden toegediend.

Lees voor aanvullende informatie de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) op www.roche.nl/hemlibra en op www.cbg-meb.nl.

Gebruik van emicizumab en geactiveerd protrombinecomplex-concentraat (aPCC) verhoogt het risico op trombotische microangiopathie (TMA) en trombo-embolie

TMA en trombo-embolie kunnen optreden als de patiënt gelijktijdig wordt behandeld met emicizumab en geactiveerd protrombinecomplex-concentraat (aPCC).

- Zorgvuldig afweging van de risico's en controle op bloedingen is essentieel;
- Patiënten en verzorgers moeten worden voorgelicht over de symptomen van deze bijwerkingen en het belang om deze direct te melden aan de behandelend arts.

Patiënten die profylactisch emicizumab ontvangen, moeten bij toediening van aPCC op symptomen van TMA of trombo-embolie worden gecontroleerd.

Let op bij gebruik van *bypassing agents* bij patiënten die profylaxe met emicizumab ontvangen

- De behandeling met *bypassing agents* moet een dag voor aanvang van de behandeling met emicizumab 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 emicizumab moeten worden toegediend.
- Emicizumab 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 emicizumab. De dosis en duur van behandeling met *bypassing agents* hangt af van de plaats en mate van de bloeding en de klinische conditie van de patiënt.
- Voor alle *bypassing agents* (aPCC, rFVIIa, FVIII, etc.) geldt dat er gecontroleerd moet worden op bloedingen voordat er een herhaalde dosering gegeven wordt.
- Gebruik van aPCC moet worden vermeden tenzij er geen andere behandelingsopties/alternatieven voorhanden zijn.
 - Als aPCC de enige behandelingsoptie is bij een patiënt die profylaxe met emicizumab ontvangt, mag de aanvangsdosis niet hoger zijn dan 50 E/kg en worden laboratorium-controles 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, met laboratoriumcontroles op de diagnose TMA of trombo-embolie en verificatie van bloedingen voordat de toediening wordt herhaald. 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.

Als *bypassing agents* (zoals aPCC en rFVIIa) in de perioperatieve periode nodig zijn, zie dan de doseringsadviezen voor gebruik van *bypassing agents* in de SmPC en hierboven.

Het doseringsadvies voor de *bypassing agent* moet worden opgevolgd gedurende minstens 6 maanden na stopzetting van profylaxe met emicizumab.

Emicizumab en verstoring van stollingstests

- Emicizumab beïnvloedt laboratoriumtests die aangrijpen op de intrinsieke stollingsroute, waaronder de geactiveerde stollingstijd (ACT), geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) en alle tests op basis van aPTT, zoals de 1-staps Factor VIII-activiteit (zie tabel 1 hieronder).
- Gebruik geen laboratoriumtestuitslagen op basis van de intrinsieke stollingsroute bij patiënten die met emicizumab worden behandeld om de emicizumab-activiteit te controleren, de dosis voor factorvervanging of antistolling te bepalen, of de titer van factor VIII-remmers te meten.

Voorzichtigheid is geboden, aangezien de misinterpretatie van de resultaten kan leiden tot onderbehandeling van patiënten met bloedingen, wat mogelijk tot **ernstige en levensbedreigende bloedingen** kan leiden.

- Bepalingen van een enkelvoudige factor met behulp van chromogeen- of immuungebaseerde methoden worden niet door emicizumab beïnvloed en kunnen worden gebruikt om tijdens de behandeling de stollingsparameters te controleren. Voor chromogene FVIII-activiteitstests gelden de volgende specifieke overwegingen.
- Chromogene factor VIII-activiteitstests die boviene stollingsfactoren bevatten zijn ongevoelig voor emicizumab (geen gemeten activiteit); deze 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 voor emicizumab is kan worden gebruikt.

Voor laboratoriumtests die niet beïnvloed worden door emicizumab, zie tabel 1 hieronder.

Gezien de lange halfwaardetijd van emicizumab kunnen de effecten op stollingstests tot een half jaar na de laatste dosis aanhouden.

Bespreek deze informatie met het laboratoriumpersoneel in uw ziekenhuis voordat stollingstests worden uitgevoerd.

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

Wel door emicizumab beïnvloede resultaten	Niet door emicizumab beïnvloede resultaten
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) ▪ Geactiveerde stollingstijd (ACT) ▪ one stage, 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) ▪ One stage, protrombinetijd (PT)-gebaseerde, enkelvoudige factortests ▪ Chromogeengebaseerde enkelvoudige factortests anders dan FVIII ▪ Immungebaseerde tests (zoals ELISA, turbidimetrische methoden) ▪ Bethesda-assays (boven chromogeen) voor FVIII-remmertiters ▪ Genetische tests van stollingsfactoren (zoals Factor V Leiden, Protrombine 20210)

Risicominimalisatie-materialen voor patiënten en verzorgers

Het is belangrijk dat u de **Patiëntenwaarschuwingskaart** en **Informatiebrochure voor Patiënten en Verzorgers** aan iedere patiënt/verzorger geeft die een behandeling met emicizumab krijgt. Patiënten moeten worden geadviseerd om de waarschuwingskaart altijd bij zich te dragen en te laten zien aan iedere zorgverlener die hen behandelt. U kunt de waarschuwingskaart ook gebruiken tijdens het bespreken van de risico's gerelateerd aan de behandeling.

De risicominimalisatie-materialen zijn beschikbaar op www.roche.nl/hemlibra en op www.cbg-meb.nl. U kunt extra extra materiaal opvragen via de afdeling Drug Safety & Medical Information via woerden.medinfo@roche.com of via telefoon 0348 438171.

Aanvullende informatie betreffende emicizumab is beschikbaar in de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en bijsluiters op www.roche.nl/hemlibra en op www.cbg-meb.nl.

Melden van bijwerkingen

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl). Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product. De naam en contactgegevens van de vergunninghouder staan vermeld op de verpakking en in de bijsluiter.