

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hemlibra 30 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Hemlibra 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Hemlibra 30 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Jeden ml roztworu zawiera 30 mg emicizumabu*.

Każda fiolka zawierająca 1 ml zawiera 30 mg emicizumabu w stężeniu 30 mg/ml.

Hemlibra 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Jeden ml roztworu zawiera 150 mg emicizumabu*.

Każda fiolka zawierająca 0,4 ml zawiera 60 mg emicizumabu w stężeniu 150 mg/ml.

Każda fiolka zawierająca 0,7 ml zawiera 105 mg emicizumabu w stężeniu 150 mg/ml.

Każda fiolka zawierająca 1 ml zawiera 150 mg emicizumabu w stężeniu 150 mg/ml.

* Emicizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, zmodyfikowaną immunoglobuliną G4 (IgG4), wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór w kolorze bezbarwnym do lekko żółtego.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Hemlibra jest wskazany do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z

- hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) z inhibitorami czynnika VIII
- ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII, FVIII < 1%) bez inhibitorów czynnika VIII.

Produkt Hemlibra może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i (lub) zaburzeń krzepnięcia.

Dawkowanie

Stosowanie (także w rutynowej profilaktyce) leków omijających (np. aPCC i rFVIIa) należy zakończyć dzień przed rozpoczęciem leczenia produktem Hemlibra (patrz punkt 4.4).

Profilaktykę czynnikiem VIII (FVIII) można kontynuować przez pierwsze 7 dni leczenia produktem Hemlibra.

Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie (dawka nasycająca), a następnie podaje się dawkę podtrzymującą wynoszącą albo 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, albo 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie, wszystkie dawki podawane we wstrzyknięciu podskórnym.

Schemat leczenia dawkami nasycającymi jest taki sam, niezależnie od schematu leczenia dawkami podtrzymującymi.

Schemat leczenia dawkami podtrzymującymi należy wybrać na podstawie preferencji lekarza prowadzącego i pacjenta/opiekuna, z myślą o jak najlepszym przestrzeganiu schematu leczenia.

Dawkę dla pacjenta (w mg) i objętość (w ml) należy obliczyć w następujący sposób:

- Dawka nasycająca (3 mg/kg mc.) raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie:
Masa ciała pacjenta (kg) x dawka (3 mg/kg mc.) = całkowita ilość (mg) emicizumabu do podania
- Następnie dawka podtrzymująca wynosząca albo 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie lub 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie, od 5. tygodnia i dalej:
Masa ciała pacjenta (kg) x dawka (1,5; 3 lub 6 mg/kg mc.) = całkowita ilość (mg) emicizumabu do podania

Całkowitą objętość produktu Hemlibra, jaką należy wstrzyknąć podskórnym sposobem oblicza się w następujący sposób:

Całkowita ilość (mg) emicizumabu, jaką należy podać ÷ stężenie leku w fiole (mg/ml) = całkowita objętość produktu Hemlibra (ml), jaką należy wstrzyknąć.

Nie należy łączyć roztworów produktu Hemlibra o różnych stężeniach (30 mg/ml i 150 mg/ml) w tej samej strzykawce.

W jednym wstrzyknięciu nie należy podawać objętości leku przekraczającej 2 ml.

Przykłady:

Pacjent o masie ciała 16 kg, otrzymujący lek według schematu podawania dawek podtrzymujących 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień:

- Przykład dawki nasycającej (pierwsze 4 tygodnie): $16 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg mc.} = 48 \text{ mg}$ emicizumabu potrzebnego do podania dawki nasycającej.
- Aby obliczyć objętość leku do podania należy podzielić obliczoną dawkę 48 mg przez 150 mg/ml: $48 \text{ mg emicizumabu} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,32 \text{ ml}$ produktu Hemlibra w postaci koncentratu o stężeniu 150 mg/ml, jaką należy wstrzyknąć.
- Należy dobrać odpowiednią dawkę i objętość z dostępnych fiolek o różnej mocy.
- Przykład dawki podtrzymującej (od 5. tygodnia i dalej): $16 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg mc.} = 24 \text{ mg}$ emicizumabu potrzebnego do podania dawki podtrzymującej.

- Aby obliczyć objętość leku do podania należy podzielić obliczoną dawkę 24 mg przez 30 mg/ml: $24 \text{ mg emicizumabu} \div 30 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ produktu Hemlibra w postaci koncentratu o stężeniu 30 mg/ml, jaką należy wstrzyknąć raz na tydzień.
- Należy dobrać odpowiednią dawkę i objętość z dostępnych fiolek o różnej mocy.

Pacjent o masie ciała 40 kg, otrzymujący lek według schematu podawania dawek podtrzymujących 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie:

- Przykład dawki nasycającej (pierwsze 4 tygodnie): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg mc.} = 120 \text{ mg}$ emicizumabu potrzebnego do podania dawki nasycającej.
- Aby obliczyć objętość leku do podania należy podzielić obliczoną dawkę 120 mg przez 150 mg/ml: $120 \text{ mg emicizumabu} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ produktu Hemlibra w postaci koncentratu o stężeniu 150 mg/ml, jaką należy wstrzyknąć.
- Należy dobrać odpowiednią dawkę i objętość z dostępnych fiolek o różnej mocy.
- Przykład dawki podtrzymującej (od 5. tygodnia i dalej): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg mc.} = 120 \text{ mg}$ emicizumabu potrzebnego do podania dawki podtrzymującej.
- Aby obliczyć objętość leku do podania należy podzielić obliczoną dawkę 120 mg przez 150 mg/ml: $120 \text{ mg emicizumabu} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ produktu Hemlibra w postaci koncentratu o stężeniu 150 mg/ml, jaką należy wstrzyknąć co dwa tygodnie.
- Należy dobrać odpowiednią dawkę i objętość z dostępnych fiolek o różnej mocy.

Pacjent o masie ciała 60 kg, otrzymujący lek według schematu dawkowania w leczeniu podtrzymującym dawką 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie:

- Przykład dawki nasycającej (pierwsze 4 tygodnie): $60 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg mc.} = 180 \text{ mg}$ emicizumabu potrzebnego do podania dawki nasycającej.
- Aby obliczyć objętość leku do podania należy podzielić obliczoną dawkę 180 mg przez 150 mg/ml: $180 \text{ mg emicizumabu} \div 150 \text{ mg/ml} = 1,20 \text{ ml}$ produktu Hemlibra w postaci koncentratu o stężeniu 150 mg/ml, jaką należy wstrzyknąć.
- Należy dobrać odpowiednią dawkę i objętość z dostępnych fiolek o różnej mocy.
- Przykład dawki podtrzymującej (od 5. tygodnia i dalej): $60 \text{ kg} \times 6 \text{ mg/kg mc.} = 360 \text{ mg}$ emicizumabu potrzebnego do podania dawki podtrzymującej.
- Aby obliczyć objętość leku do podania należy podzielić obliczoną dawkę 360 mg przez 150 mg/ml: $360 \text{ mg emicizumabu} \div 150 \text{ mg/ml} = 2,4 \text{ ml}$ produktu Hemlibra w postaci koncentratu o stężeniu 150 mg/ml, jaką należy wstrzyknąć co cztery tygodnie.
- Należy dobrać odpowiednią dawkę i objętość z dostępnych fiolek o różnej mocy.

Czas trwania leczenia:

Produkt Hemlibra jest przeznaczony do długotrwałej profilaktyki.

Dostosowanie dawki podczas leczenia

Nie zaleca się dostosowywania dawki produktu Hemlibra.

Opóźnienie lub pominięcie przyjęcia dawki

Jeśli pacjent pominie wyznaczone wstrzyknięcie podskórne produktu Hemlibra, należy zalecić, by jak najszybciej przyjął pominiętą dawkę, najpóźniej do jednego dnia przed dniem, w którym jest wyznaczone wstrzyknięcie kolejnej dawki. Następnie pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę leku według wcześniejszego harmonogramu. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek tego samego dnia, aby uzupełnić pominiętą dawkę leku.

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących pacjentów w wieku poniżej 1 roku.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkty 5.1 i 5.2). Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów w wieku powyżej 77 lat.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 5.2). Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Hemlibra u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Emicizumab nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz wątroby.

Postępowanie w okresie okołoperacyjnym

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność emicizumabu nie były formalnie oceniane w warunkach zabiegów chirurgicznych. Pacjenci uczestniczący w badaniach klinicznych byli poddawani koniecznym zabiegom chirurgicznym bez przerywania profilaktyki emicizumabem.

Jeśli w okresie okołoperacyjnym wymagane jest podanie leków omijających (np. aPCC i rFVIIa), należy zapoznać się ze wskazówkami dotyczącymi dawkowania leków omijających podanymi w punkcie 4.4. Jeśli w okresie okołoperacyjnym jest podane FVIII, należy zapoznać się z informacjami podanymi w punkcie 4.5.

W celu monitorowania u pacjentów podstawowej aktywności hemostatycznej należy zapoznać się z informacjami podanymi w punkcie 4.4 dotyczącymi badań laboratoryjnych niepodlegających wpływowi emicizumabu.

Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność emicizumabu u pacjentów otrzymujących trwającą indukcję tolerancji immunologicznej nie zostały jeszcze ustalone. Brak jest dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Hemlibra jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego; należy przy tym zachować odpowiednią, aseptyczną technikę podania (patrz punkt 6.6).

Wstrzyknięcia należy wykonywać tylko w zalecanych miejscach na ciele: w brzuch, zewnętrzną górną część ramion i uda (patrz punkt 5.2).

Podawanie produktu Hemlibra we wstrzyknięciu podskórnym w górną zewnętrzną część ramienia powinno być wykonywane przez opiekuna pacjenta lub fachowy personel medyczny.

Zmiana miejsc podawania leku może pomóc w zapobieganiu lub łagodzeniu reakcji w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8). Podskórnego wstrzyknięcia produktu Hemlibra nie należy wykonywać w miejsca, gdzie skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, bolesna lub stwardniała, a także w miejsca pokryte znamionami lub bliznami.

Podczas leczenia produktem Hemlibra najlepiej, by inne produktu lecznicze podawane podskórnym były wstrzykiwane w inne miejsca na ciele.

Podawanie przez pacjenta i (lub) opiekuna

Produkt Hemlibra jest przeznaczony do stosowania pod kierunkiem fachowego personelu medycznego. Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzyknięcia podskórnego pacjent może samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt Hemlibra lub może to robić jego opiekun, o ile lekarz uzna takie postępowanie za właściwe.

Lekarz i opiekun powinni ocenić zdolność dziecka do samodzielnego wstrzykiwania produktu Hemlibra. Jednak samodzielne podawanie leku nie jest zalecane w przypadku dzieci w wieku poniżej 7 lat.

Pełna instrukcja podawania produktu Hemlibra, patrz punkt 6.6 i ulotka dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Aby poprawić identyfikowalność biologicznych produktów leczniczych, należy odnotować w dokumentacji pacjenta nazwę i numer serii produktu podanego pacjentowi.

Mikroangiopatia zakrzepowa (TMA) związana ze stosowaniem produktu Hemlibra i koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów otrzymujących profilaktycznie produkt leczniczy Hemlibra zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej (TMA), gdy podano przeciętną skumulowaną ilość >100 j./kg mc./dobę koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) przez 24 godziny lub więcej (patrz punkt 4.8). Postępowanie w przypadku zdarzeń TMA obejmowało leczenie objawowe z zastosowaniem plazmaferezy i hemodializy lub bez. Objawy świadczące o poprawie obserwowano po upływie jednego tygodnia po odstawieniu aPCC i przerwaniu podawania leku Hemlibra. Tak szybka poprawa różni się od typowego przebiegu klinicznego obserwowanego w atypowym zespole hemolityczno-mocznicowym oraz klasycznych TMA, takich jak zakrzepowa płamica małopłytkowa (patrz punkt 4.8). Pacjent, który wznowił stosowanie leku Hemlibra po ustąpieniu TMA, nadal był bezpiecznie leczony.

Pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra należy monitorować pod kątem wystąpienia TMA podczas stosowania aPCC. Lekarz powinien natychmiast odstawić aPCC i przerwać leczenie produktem Hemlibra w przypadku wystąpienia objawów klinicznych i (lub) stwierdzenia odchyień w wynikach badań laboratoryjnych świadczących o TMA, a następnie wdrożyć odpowiednie postępowanie w zależności od wskazań klinicznych. Lekarze i pacjenci/opiekunowie powinni dokonać indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego ze wznowieniem profilaktyki produktem Hemlibra po całkowitym ustąpieniu TMA. W przypadku, gdy pacjent otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra ma wskazania do stosowania leku omijającego, należy zapoznać się ze wskazówkami dotyczącymi dawkowania leków omijających podanymi niżej.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem TMA (np. mających TMA w historii medycznej lub w wywiadzie rodzinnym) lub tych, którzy otrzymują jednocześnie leki znane jako czynniki ryzyka rozwoju TMA (np. cyklosporyna, chinina, takrolimus).

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe związane ze stosowaniem produktu Hemlibra i koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny

W badaniu klinicznym u pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra zgłaszano występowanie poważnych zdarzeń zakrzepowych, gdy pacjenci otrzymywali średnio łączną ilość >100 j./kg mc./dobę aPCC przez 24 godziny lub dłużej (patrz punkt 4.8). Żaden z przypadków nie wymagał leczenia przeciwzakrzepowego. Po odstawieniu aPCC i przerwaniu podawania leku Hemlibra objawy świadczące o poprawie lub ustąpieniu zdarzeń były obserwowane w ciągu miesiąca (patrz punkt 4.8). Pacjent, który wznowił stosowanie leku Hemlibra po ustąpieniu TMA, nadal był bezpiecznie leczony.

Pacjenci otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, podczas leczenia aPCC. Lekarz powinien natychmiast odstawić aPCC i przerwać terapię produktem Hemlibra w przypadku wystąpienia objawów klinicznych, odchyień w wynikach badań obrazowych i (lub) laboratoryjnych świadczących o wystąpieniu zdarzeń zakrzepowych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie w zależności od wskazań klinicznych. Lekarze i pacjenci/opiekunowie powinni dokonać indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego ze wznowieniem profilaktyki produktem Hemlibra po całkowitym ustąpieniu zdarzenia zakrzepowego. W przypadku, gdy pacjent otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra ma wskazania do stosowania leku omijającego, należy zapoznać się ze wskazówkami dotyczącymi dawkowania leków omijających podanymi niżej.

Wskazówki dotyczące stosowania leków omijających u pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra

Stosowanie leków omijających należy zakończyć dzień przed rozpoczęciem leczenia produktem Hemlibra.

Lekarze powinni omówić ze wszystkimi pacjentami i (lub) ich opiekunami dokładne dawkowanie i harmonogram przyjmowania leku omijającego, jeśli jego stosowanie jest konieczne podczas profilaktyki produktem Hemlibra.

Hemlibra zwiększa aktywność prokoagulacyjną osocza pacjenta. Wymagana dawka leku omijającego może zatem być mniejsza niż dawka stosowana bez profilaktyki produktem Hemlibra. Dawka i czas trwania leczenia lekiem omijającym będą zależeć od miejsca i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta. Należy unikać stosowania aPCC, chyba, że inne opcje leczenia/alternatywa nie są dostępne. Jeśli pacjent otrzymujący leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra ma wskazania do stosowania aPCC, dawka początkowa nie powinna przekraczać 50 j./kg mc i zalecane jest monitorowanie parametrów laboratoryjnych (w tym, ale nie wyłącznie, monitorowanie parametrów wydolności nerek, oznaczenie płytek krwi i ocena parametrów krzepnięcia krwi pod kątem wystąpienia zakrzepicy). Jeśli krwawienie nie zostanie opanowane za pomocą dawki początkowej aPCC wynoszącej do 50 j./kg mc., dodatkowe dawki aPCC powinny być podawane pod kierunkiem lub nadzorem medycznym z uwzględnieniem monitorowania laboratoryjnego pod kątem rozpoznania TMA lub zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i weryfikacji krwawień przed podaniem powtórnej dawki. Całkowita dawka aPCC nie powinna przekraczać 100 j./kg mc. w pierwszych 24 godzinach leczenia. Rozważając leczenie aPCC w dawkach przekraczających maksymalną dawkę 100 j./kg mc. w pierwszych 24 godzinach lekarz prowadzący musi dokonać starannej oceny stosunku ryzyka wystąpienia TMA i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych względem ryzyka związanego z wystąpieniem krwawienia.

W badaniach klinicznych nie obserwowano przypadków TMA lub zdarzeń zakrzepowych u pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra, u których stosowano jedynie rekombinowany aktywowany ludzki czynnik VII (rFVIIa).

Należy stosować się do wskazówek dotyczących dawkowania leku omijającego przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia profilaktyki produktem Hemlibra (patrz punkt 5.2).

Wpływ emicizumabu na wyniki badań układu krzepnięcia

Emicizumab przywraca aktywność kofaktora tenazy w przypadku braku aktywnego czynnika VIII (FVIIIa). Laboratoryjne testy krzepnięcia oparte na wewnątrzpochodnej aktywacji krzepnięcia, takie jak czas krzepnięcia po aktywacji (ACT) oraz czas kaolinowo-kefalinowy (aPTT), mierzą całkowity czas krzepnięcia, w tym czas potrzebny do aktywacji FVIII do FVIIIa przez trombinę. Takie testy oparte na wewnątrzpochodnej drodze aktywacji krzepnięcia ujawnią wyraźnie skrócony czas krzepnięcia pod wpływem emicizumabu, który nie wymaga aktywacji przez trombinę. Nadmiernie skrócony czas wewnątrzpochodnej aktywacji krzepnięcia będzie następnie zakłócał wyniki wszystkich testów pojedynczych czynników wykonywanych w oparciu o aPTT, takich jak oznaczenie aktywności FVIII metodą jednostopniową (patrz punkt 4.4, Tabela 1). Jednak badania pojedynczych czynników metodą chromogenną lub immunologiczną nie podlegają wpływowi emicizumabu i mogą być stosowane w celu monitorowania parametrów krzepnięcia podczas leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem podanych niżej aspektów dotyczących badań aktywności FVIII metodą chromogenną.

Testy badające aktywność czynnika VIII metodą chromogenną mogą być przeprowadzane z użyciem ludzkich lub bydlęcych białek krzepnięcia. Testy zawierające ludzkie czynniki krzepnięcia reagują z emicizumabem, i mogą przeszacowywać kliniczne działanie hemostatyczne emicizumabu. Natomiast testy zawierające bydlęce czynniki krzepnięcia są niewrażliwe na emicizumab (brak aktywności w pomiarze) i mogą być stosowane w celu monitorowania aktywności czynnika VIII, zarówno endogennego, jak i podawanego w infuzji lub w celu oznaczania inhibitorów anty-FVIII.

Emicizumab zachowuje aktywność w obecności inhibitorów skierowanych przeciwko czynnikowi VIII i dlatego będzie odpowiedzialny za fałszywie ujemne wyniki krzepnięciowego testu Bethesda oceniającego funkcjonalne zahamowanie czynnika VIII. Można natomiast używać chromogennego testu Bethesda wykorzystującego metodę chromogenną w oparciu o czynnik VIII pochodzenia bydlęcego, który jest niewrażliwy na działanie emicizumabu.

Te dwa markery farmakodynamiczne nie odzwierciedlają prawdziwego hemostatycznego działania emicizumabu *in vivo* (aPTT jest nadmiernie skrócony, a oceniona aktywność czynnika VIII może być przeszacowana), jednak względnie wskazują na prokoagulacyjne działanie emicizumabu.

Podsumowując, u pacjentów otrzymujących produkt Hemlibra wyniki laboratoryjnych parametrów krzepnięcia oparte na ocenie wewnątrzpochodnej drogi aktywacji nie powinny być wykorzystywane do monitorowania działania tego leku, ustalania dawkowania w celu zastąpienia czynnika lub leczenia przeciwzakrzepowego bądź oznaczania miana inhibitorów czynnika VIII.

Należy zachować ostrożność, jeśli stosowane są laboratoryjne testy krzepnięcia oparte na ocenie wewnątrzpochodnej drogi aktywacji, ponieważ błędna interpretacja ich wyników może prowadzić do nieskutecznego leczenia pacjentów z epizodami krwawień, co potencjalnie może skutkować wystąpieniem poważnych lub zagrażających życiu krwawień.

Badania laboratoryjne podlegające oraz niepodlegające wpływowi produktu emicizumabu zostały przedstawione w Tabeli 1 poniżej. Z uwagi na długi okres półtrwania emicizumabu ten wpływ na badania krzepnięcia może utrzymywać się do 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 5.2).

Tabela 1 Wyniki badań krzepnięcia podlegające i niepodlegające wpływowi emicizumabu

Badania, których wynik podlega wpływowi emicizumabu	Badania, których wynik nie podlega wpływowi emicizumabu
- Czas kaolinowo-kefalinowy (aPTT) - Test Bethesda (krzepięciowy) w celu oznaczenia miana inhibitorów FVIII - Oznaczanie pojedynczego czynnika w oparciu o aPTT metodą jedностopniową - Oporność na aktywowane białko C w oparciu o aPTT (APC-R) - Czas krzepnięcia po aktywacji (ACT)	- Test Bethesda (metodą chromogenną, z białkami bydlęcymi) w celu oznaczenia miana inhibitorów FVIII - Czas trombinowy (TT) - Oznaczanie pojedynczego czynnika w oparciu o czas protrombinowy (PT) metodą jedностopniową - Oznaczanie pojedynczego czynnika innego niż FVIII metodą chromogenną ¹ - Badania immunologiczne (np. ELISA, metody turbidymetryczne) - Badania genetyczne czynników krzepnięcia (e.g. Factor V Leiden, Prothrombin 20210)

¹Ważne aspekty dotyczące badania aktywności FVIII metodą chromogenną, patrz punkt 4.4.

Populacja pediatryczna

Brak danych u dzieci w wieku <1 roku. W związku ze zmiennością dynamicznie rozwijającego się układu hemostazy u noworodków i dzieci, przy dokonywaniu oceny stosunku korzyści do ryzyka leczenia, w tym potencjalnego ryzyka zakrzepicy (np. zakrzepica związana z cewnikiem ośrodkowym żylnym), powinny być brane pod uwagę względne stężenia białek pro i antykoagulujących, .

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono odpowiednich lub dobrze kontrolowanych badań interakcji typu lek-lek z emicizumabem.

Doświadczenie kliniczne wskazuje na występowanie interakcji lekowych pomiędzy emicizumabem a aPCC (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Doświadczenia przedkliniczne sugerują prawdopodobieństwo wystąpienia nadmiernej krzepliwości przy stosowaniu rFVIIa lub FVIII jednocześnie z emicizumabem. Emicizumab zwiększa zdolności prokoagulacyjne osocza, dlatego dawka FVIIa lub FVIII wymagana do uzyskania hemostazy może być mniejsza niż w sytuacji, gdy nie stosuje się profilaktyki produktem Hemlibra.

W przypadku wystąpienia powikłania zakrzepowego, w zależności od wskazań klinicznych, lekarz powinien rozważyć zaprzestanie podawania FVIIa lub FVIII i przerwać profilaktykę produktem Hemlibra. Dalsze postępowanie powinno być dostosowane do indywidualnego stanu klinicznego poszczególnych pacjentów.

- Decyzja o modyfikacji leczenia powinna uwzględniać okres półtrwania leków; należy mieć na uwadze, że przerwanie stosowania emicizumabu może nie mieć natychmiastowego skutku klinicznego.
- Monitorowanie czynnika VIII metodą chromogenną może być pomocne przy stosowaniu czynników krzepnięcia, można również rozważyć testy w kierunku zakrzepicy.

Doświadczenia dotyczące jednoczesnego podawania leków przeciwfibrinolitycznych z aPCC lub rFVIIa u pacjentów otrzymujących profilaktykę produktem Hemlibra jest ograniczone. Jednakże należy rozważyć możliwość wystąpienia zdarzeń zakrzepowych, gdy ogólnoustrojowe leki przeciwfibrinolityczne są stosowane w skojarzeniu z aPCC lub rFVIIa u pacjentów otrzymujących emicizumab.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym otrzymujące produkt Hemlibra powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem Hemlibra (patrz punkt 5.2).

Ciąża

Nie przeprowadzono badań klinicznych ze stosowaniem emicizumabu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na reprodukcję u zwierząt z użyciem produktu Hemlibra. Nie wiadomo, czy emicizumab może powodować uszkodzenia płodu, gdy produkt jest podawany kobietom ciężarnym lub czy może wpływać na zdolności reprodukcyjne. Produkt Hemlibra należy stosować podczas ciąży wyłącznie, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają możliwe ryzyko dla płodu pamiętając o tym, że podczas ciąży i po porodzie ryzyko zakrzepicy wzrasta oraz, że niektóre powikłania ciąży wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia rozlanego wykrzepiania wewnątrzmacicznego (DIC).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy emicizumab przenika do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ emicizumabu na laktację lub jego obecność w mleku kobiecym. Wiadomo, że ludzka IgG jest obecna w mleku kobiecym. Należy zdecydować, czy zakończyć karmienie piersią, czy zakończyć/powstrzymać się od leczenia produktem Hemlibra, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ leku na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Brak jest danych dotyczących wpływu leku na płodność ludzi. Dlatego wpływ emicizumabu na płodność mężczyzn i kobiet jest nieznany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Hemlibra nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych z produktem Hemlibra były mikroangiopatia zakrzepowa (TMA) i zdarzenia zakrzepowe, w tym zakrzepica zatoki jamistej (CST) i zakrzepica żył powierzchownych współwystępująca z martwicą skóry (patrz niżej i punkt 4.4).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych przynajmniej jedną dawką produktu Hemlibra były: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (20%), ból stawów (15%) i ból głowy (14%).

Łącznie w badaniach klinicznych trzech pacjentów (0,8%), otrzymujących profilaktykę produktem Hemlibra wycofało się z leczenia z powodu działań niepożądanych, którymi były TMA, martwica skóry z współistniejącym zakrzepowym zapaleniem żył powierzchownych oraz ból głowy.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Zestawienie niżej wymienionych działań niepożądanych opiera się na zbiorczych danych z czterech

badan klinicznych III fazy (badania z udziałem osób dorosłych i młodzieży [BH29884 – HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3 i BO39182 – HAVEN 4] i badanie pediatryczne BH29992 – HAVEN 2), w których łącznie 373 pacjentów płci męskiej z hemofilią A otrzymało przynajmniej jedną dawkę produktu Hemlibra w ramach rutynowej profilaktyki. W badaniach uczestniczyło 266 (71%) osób dorosłych, 47 (13%) nastolatków (≥ 12 do < 18 lat), 55 (15 %) dzieci (≥ 2 do < 12 lat) oraz pięcioro (1 %) niemowląt i małych dzieci (1 miesiąc do < 2 lat). Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie we wszystkich badaniach wyniosła 33 tygodnie (zakres: 0,1 do 94,3 tygodnia).

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych fazy III u pacjentów otrzymujących produkt Hemlibra zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (Tabela 2). Odpowiednie kategorie częstości występowania działań niepożądanych zostały oparte na następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2 Podsumowanie działań niepożądanych na podstawie zbiorczych badań klinicznych HAVEN z produktem Hemlibra

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Działania niepożądane (Preferowana terminologia, MedDRA)	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Mikroangiopatia zakrzepowa	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych	Niezbyt często
	*Zakrzepica zatoki jamistej	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Martwica skóry	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Bardzo często
	Ból mięśni	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często
	Gorączka	Często

* Zaburzenia naczyń są drugorzędym SOC w przypadku zakrzepicy zatoki jamistej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Mikroangiopatia zakrzepowa

W zbiorczych badaniach klinicznych III fazy, w trakcie leczenia emicizumabem zdarzenia mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) były zgłaszane u mniej niż 1% pacjentów (3/373) oraz u 9,7% pacjentów (3/31), którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę aPCC. Wszystkie 3 zdarzenia TMA wystąpiły, gdy podczas leczenia pacjentom podano przeciętnie skumulowana ilość > 100 j./kg mc./dobę aPCC przez 24 godziny lub więcej (patrz punkt 4.4). Pacjenci mieli małopłytkowość, mikroangiopatyczną niedokrwistość hemolityczną i ostre uszkodzenie nerek, bez dużego niedoboru aktywności ADAMTS13. Jeden pacjent wznowił przyjmowanie produktu Hemlibra po ustąpieniu TMA, nie obserwowano nawrotu TMA.

Zdarzenia zakrzepowe

W zbiorczych badaniach klinicznych III fazy, ciężkie zdarzenia zakrzepowe były zgłaszane u mniej niż 1% pacjentów (2/373) oraz u 6,5% pacjentów (2/31), którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę aPCC w trakcie leczenia emicizumabem. Oba ciężkie zdarzenia zakrzepowe wystąpiły, gdy podczas leczenia pacjentom podano przeciętnie skumulowaną ilość aPCC > 100 j./kg mc./dobę przez 24 godziny lub więcej. Jeden pacjent wznowił przyjmowanie produktu Hemlibra po ustąpieniu zdarzenia zakrzepowego. Nie obserwowano nawrotu zdarzenia zakrzepowego (patrz punkt 4.4).

Charakterystyka interakcji między emicizumabem a leczeniem aPCC w głównych badaniach klinicznych

Odnotowano 82 przypadki zastosowania aPCC* u pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra, z których osiem (10%) polegało na podaniu średniej skumulowanej ilości > 100 j./kg mc./dobę aPCC przez 24 godziny lub więcej; dwa z ośmiu przypadków wiązały się z wystąpieniem zdarzeń zakrzepowych, a trzy z ośmiu przypadków – z wystąpieniem TMA (Tabela 3). TMA lub zdarzenia zakrzepowe nie były związane z żadnym z pozostałych przypadków zastosowania aPCC. Spośród wszystkich przypadków leczenia aPCC 68% stanowiły przypadki podania tylko jednej infuzji dawki < 100 j./kg mc.

Tabela 3 Charakterystyka leczenia aPCC* w zbiorczych badaniach klinicznych III fazy

Czas trwania leczenia aPCC	Średnia skumulowana ilość aPCC w ciągu 24 godzin (j./kg mc./dobę)		
	<50	50–100	>100
<24 godziny	9	47	13
24-48 godzin	0	3	1 ^b
>48 godzin	1	1	7 ^{a,a,a,b}

* Przypadek leczenia aPCC definiuje się jako wszystkie dawki aPCC otrzymane przez pacjenta, z dowolnej przyczyny, aż do czasu, gdy nastąpiła przerwa w leczeniu trwająca 36 godzin. Obejmuje wszystkie przypadki leczenia aPCC, z wyjątkiem tych, które miały miejsce w pierwszych 7 dniach oraz tych, które wystąpiły 30 dni po zakończeniu leczenia produktem Hemlibra.

^a Mikroangiopatia zakrzepowa

^b Zdarzenie zakrzepowe

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISR) były bardzo często zgłaszane (20%) w badaniach klinicznych. Wszystkie ISR obserwowane w badaniach klinicznych z produktem Hemlibra były zgłaszane jako nieciężkie i miały one nasilenie łagodne do umiarkowanego, a 95% ustąpiła bez leczenia. Najczęściej zgłaszanymi objawami ISR był rumień w miejscu wstrzyknięcia (11%), ból w miejscu wstrzyknięcia (4%) i świąd w miejscu wstrzyknięcia (3%).

Dzieci i młodzież

Badana populacja dzieci i młodzieży obejmuje łącznie 107 pacjentów, z których 5 (5%) było niemowlętami i małymi dziećmi (w wieku od 1 miesiąca do mniej niż 2 lat), 55 (51%) stanowiły dzieci (w wieku od 2 do mniej niż 12 lat), a 47 (44%) stanowiła młodzież (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat).

Profil bezpieczeństwa produktu Hemlibra był na ogół spójny u niemowląt, dzieci, młodzieży i dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem produktu Hemlibra jest ograniczone.

Objawy

Przypadkowe przedawkowanie może skutkować nadmierną krzepliwością.

Postępowanie

Pacjenci, u których doszło do przypadkowego przedawkowania powinni natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym i być ściśle monitorowani.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, inne leki hemostatyczne działające ogólnie, kod ATC: B02BX06

Mechanizm działania

Emicizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, zmodyfikowaną immunoglobuliną G4 (IgG4) o budowie bispecyficznej przeciwciała.

Emicizumab stanowi łącznik pomiędzy aktywowanym czynnikiem IX a czynnikiem X, w celu odtworzenia czynności brakującego aktywowanego czynnika VIII, który jest niezbędny dla skutecznej hemostazy.

Emicizumab nie posiada strukturalnego związku ani zgodności sekwencji z czynnikiem VIII i jako taki nie wywołuje ani nie nasila powstawania bezpośrednich inhibitorów czynnika VIII.

Farmakodynamika

Profilaktyczne podawanie produktu Hemlibra skraca aPTT i zawyża aktywność VIII czynnika krzepnięcia (oceniając metodą chromogenną z użyciem ludzkich czynników krzepnięcia). Te dwa markery farmakodynamiczne nie odzwierciedlają prawdziwego hemostatycznego działania emicizumabu *in vivo* (aPTT jest nadmiernie skrócony, a uzyskana aktywność czynnika VIII może być zawyżona), jednak względnie wskazują na prokoagulacyjne działanie emicizumabu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu Hemlibra w rutynowej profilaktyce u pacjentów z hemofilią A z lub bez inhibitorów FVIII była oceniana w czterech badaniach klinicznych (w trzech badaniach z udziałem osób dorosłych i młodzieży [HAVEN 3, HAVEN 1 i HAVEN 4] i w jednym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży [HAVEN 2]).

Badania kliniczne z udziałem dorosłych i młodzieży

Pacjenci (w wieku ≥ 12 lat i > 40 kg) z hemofilią A bez inhibitorów FVIII (Badanie BH30071 – HAVEN 3)

Badanie HAVEN 3 było randomizowanym, wielośrodkowym, otwartym badaniem klinicznym III fazy z udziałem 152 mężczyzn i nastoletnich chłopców (w wieku ≥ 12 lat i > 40 kg) z ciężką hemofilią A bez inhibitorów FVIII, którzy wcześniej otrzymywali epizodyczne („na żądanie”) lub profilaktyczne leczenie preparatami czynnika VIII. Pacjenci otrzymywali podskórnie produkt Hemlibra w dawce 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie, a następnie albo w dawce 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień (grupy A i D) albo w dawce 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie (grupa B) lub nie otrzymywali żadnej profilaktyki (grupa C). Pacjenci z grupy C mogli zmienić leczenie na produkt Hemlibra (3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie) po ukończeniu przynajmniej 24 tygodni bez stosowania profilaktyki. W przypadku grup A i B stopniowe zwiększanie dawki do 3 mg/kg mc. na tydzień było dozwolone po 24 tygodniach u pacjentów, którzy doświadczyli dwóch lub większej liczby krwawień (tj. spontanicznych i klinicznie istotnych krwawień występujących w stanie stacjonarnym). Pacjenci z grupy D mogli stopniowo zwiększyć dawkę po wystąpieniu drugiego krwawienia. W chwili przeprowadzania pierwszej analizy zwiększenie dawki podtrzymującej miało miejsce u pięciu pacjentów.

Osiemdziesięciu dziewięciu pacjentów wcześniej otrzymujących epizodyczne („na żądanie”) leczenie FVIII zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:2:1 do grupy otrzymującej produkt Hemlibra albo raz w tygodniu (grupa A; N = 36), albo raz na dwa tygodnie (grupa B; N = 35), albo do grupy bez profilaktyki (grupa C; N = 18), ze stratyfikacją uwzględniającą wcześniejszy 24-tygodniowy odsetek krwawień (< 9 lub ≥ 9). Sześćdziesięciu trzech pacjentów wcześniej otrzymujących profilaktyczne leczenie FVIII zostało włączonych do grupy D w celu leczenia produktem Hemlibra (1,5 mg/kg mc. raz na tydzień).

Pierwszorzędownym celem badania była ocena skuteczności profilaktyki produktem Hemlibra podawanym co tydzień (grupa A) lub co dwa tygodnie (grupa B) w porównaniu z brakiem profilaktyki (grupa C) u pacjentów wcześniej otrzymujących epizodycznie preparaty czynnika VIII, na podstawie liczby krwawień wymagających leczenia czynnikami krzepnięcia (patrz Tabela 4). Inne cele badania obejmowały ocenę randomizowanych porównań grup A lub B i grupy C pod kątem skuteczności profilaktyki produktem Hemlibra w zakresie zmniejszenia liczby wszystkich krwawień, krwawień spontanicznych, krwawień w obrębie stawów i krwawień do wybranych stawów (patrz Tabela 4), a także ocena preferencji pacjentów związanych z leczeniem przy użyciu ankiety preferencji.

Skuteczność profilaktyki produktem Hemlibra była także porównywana z wcześniejszym profilaktycznym leczeniem FVIII (grupa D) u pacjentów, którzy wcześniej uczestniczyli w badaniu nieinterwencyjnym (NIS) przed włączeniem do tego badania (patrz Tabela 5). Tylko pacjenci z NIS zostali uwzględnieni w tym porównaniu, ponieważ dane dotyczące krwawień i leczenia były zbierane z taką samą szczegółowością, jak w badaniu HAVEN 3.

NIS to badanie obserwacyjne, którego głównym celem jest rejestracja szczegółowych danych klinicznych dotyczących epizodów krwawień i zużycia leków na hemofilię u pacjentów z hemofilią A poza badaniem interwencyjnym.

Pacjenci (w wieku powyżej 12 lat) z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII (Badanie BH29884 – HAVEN 1)

Badanie HAVEN 1 było randomizowanym, wielośrodkowym, otwartym badaniem klinicznym z udziałem 109 nastoletnich chłopców i dorosłych mężczyzn (w wieku ≥ 12 lat) cierpiących na

hemofilię A z inhibitorami czynnika VIII, u których wcześniej stosowano epizodyczne lub profilaktyczne leczenie preparatami omijającymi (aPCC i rFVIIa). Podczas badania pacjenci otrzymywali co tydzień produkt Hemlibra w ramach profilaktyki (grupy A, C i D) — w dawce 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez cztery tygodnie, a następnie w dawce 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień — lub nie otrzymywali żadnej profilaktyki (grupa B). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy B mogli zmienić leczenie na profilaktykę produktem Hemlibra po ukończeniu przynajmniej 24 tygodni bez stosowania profilaktyki. Zwiększenie dawki do 3 mg/kg mc. raz na tydzień było dozwolone po 24 tygodniach profilaktyki produktem Hemlibra w przypadku pacjentów, u których wystąpiły dwa lub więcej kwalifikowane krwawienia (tj. samoistne i zweryfikowane klinicznie istotne krwawienia występujące w stanie stacjonarnym). Do momentu przeprowadzenia pierwszej analizy u dwóch pacjentów zwiększono dawkę podtrzymującą do 3 mg/kg mc. raz na tydzień.

Pięćdziesięciu trzech pacjentów otrzymujących wcześniej epizodyczne („na żądanie”) leczenie preparatami omijającymi zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej profilaktykę produktem Hemlibra (grupa A) lub nieotrzymującej profilaktyki (grupa B), ze stratyfikacją uwzględniającą wcześniejszą częstość krwawień w okresie 24 tygodni (< 9 lub ≥ 9).

Czterdziestu dziewięciu pacjentów otrzymujących wcześniej profilaktykę lekami omijającymi zostało włączonych do grupy C objętej profilaktycznym podawaniem produktu Hemlibra. Siedmiu pacjentów otrzymujących wcześniej epizodyczne („na żądanie”) leczenie preparatami omijającymi, którzy przed włączeniem do tego badania uczestniczyli w NIS, ale nie mogli zostać włączeni do badania HAVEN 1 przed zamknięciem grup A i B, zostało włączonych do grupy D, która otrzymywała leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra.

Pierwszorzędowym celem badania była ocena wpływu leczenia cotygodniowymi profilaktycznymi dawkami produktu Hemlibra wśród pacjentów leczonych wcześniej epizodycznie („na żądanie”) preparatami omijającymi w porównaniu z brakiem profilaktyki (grupa A w por. z grupą B) na liczbę krwawień wymagających podawania czynników krzepnięcia w czasie (minimum 24 tygodni lub do chwili zakończenia leczenia) (Tabela 6). Inne drugorzędowe cele randomizowanego porównania grupy A z grupą B obejmowały skuteczność cotygodniowej profilaktyki produktem Hemlibra w zmniejszaniu liczby wszystkich krwawień, krwawień samoistnych, krwawień do stawów i krwawień do wybranych stawów (Tabela 6), a także ocena HRQoL i ocena stanu zdrowia pacjentów (Tabela 9 i 10). Średni czas ekspozycji (+SD) u wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu wyniósł 21,38 tygodnia (12,01). W każdej grupie terapeutycznej średni czas ekspozycji (+SD) wyniósł 28,86 tygodnia (8,37) w grupie A, 8,79 (3,62) w grupie B, 21,56 (11,85) w grupie C i 7,08 (3,89) w grupie D. Jeden pacjent z grupy A wycofał się z badania przed rozpoczęciem leczenia produktem Hemlibra.

W badaniu oceniano także skuteczność cotygodniowego leczenia profilaktycznego produktem Hemlibra w porównaniu z wcześniejszym epizodycznym („na żądanie”) lub profilaktycznym podawaniem leków omijających (odrębne porównania) u pacjentów uczestniczących w badaniu NIS przed włączeniem do tego badania (odpowiednio grupy A i C) (Tabela 7).

Pacjenci (w wieku ≥ 12 lat) z hemofilią A z lub bez inhibitorów czynnika VIII (badanie BO39182 – HAVEN 4)

Produkt Hemlibra był badany w wielośrodkowym, jednoramiennym badaniu klinicznym III fazy z udziałem 41 mężczyzn i nastoletnich chłopców (w wieku ≥ 12 lat i > 40 kg) z hemofilią A z inhibitorami czynnika VIII lub ciężką hemofilią A bez inhibitorów czynnika VIII, którzy wcześniej otrzymywali epizodyczne („na żądanie”) lub profilaktyczne leczenie preparatami omijającymi lub preparatami czynnika VIII. Pacjenci otrzymywali profilaktykę produktem Hemlibra – w dawce 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez cztery tygodnie, a następnie w dawce 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie.

Pierwszorzędowym celem badania była ocena skuteczności profilaktyki stosowanym raz na cztery tygodnie produktem Hemlibra w utrzymaniu odpowiedniej kontroli krwawień, w oparciu o liczbę leczonych krwawień. Innymi celami badania była ocena skuteczności klinicznej profilaktyki produktem Hemlibra w odniesieniu do wszystkich krwawień, leczonych krwawień spontanicznych,

leczonych krwawień do stawów i leczonych krwawień do wybranych stawów (patrz Tabela 8). Oceniano także preferencje pacjentów dotyczące leczenia przy pomocy ankiety preferencji.

Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów dorosłych i młodzieży

HAVEN 3

W Tabeli 4 przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności profilaktyki produktem Hemlibra w porównaniu z brakiem profilaktyki, w odniesieniu do odsetka leczonych krwawień, wszystkich krwawień, leczonych krwawień spontanicznych, leczonych krwawień do stawów i leczonych krwawień do wybranych stawów.

Tabela 4 Badanie HAVEN 3: Wskaźnik krwawień w skali roku w grupie otrzymującej profilaktykę produktem Hemlibra w porównaniu z grupą bez profilaktyki u pacjentów w wieku ≥ 12 lat bez inhibitorów czynnika VIII

Punkt końcowy	Grupa C: Brak profilaktyki (N = 18)	Grupa A: Hemlibra 1,5 mg/kg mc. na tydzień (N = 36)	Grupa B: Hemlibra 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie (N = 35)
Leczone krwawienia			
ABR (95% CI)	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
% redukcja (RR), wartość p	NA	96% (0,04), < 0,0001	97% (0,03), < 0,0001
% pacjentów z 0 krwawieniami (95% CI)	0,0 (0,0; 18,5)	55,6 (38,1; 72,1)	60,0 (42,1; 76,1)
Mediana ABR (IQR)	40,4 (25,3; 56,7)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,9)
Wszystkie krwawienia			
ABR (95% CI)	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
% redukcja (RR), wartość p	NA	95% (0,05), <0,0001	94% (0,06), <0,0001
% pacjentów z 0 krwawieniami (95% CI)	0 (0,0;18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)
Leczone krwawienia spontaniczne			
ABR (95% CI)	15,6 (7,6; 31,9)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
% redukcja (RR), wartość p	NA	94% (0,06), <0,0001	98% (0,02), <0,0001
% pacjentów z 0 krwawieniami (95% CI)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)
Leczone krwawienia do stawów			
ABR (95% CI)	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
% redukcja (RR), wartość p	NA	96% (0,04), <0,0001	97% (0,03), <0,0001
% pacjentów z 0 krwawieniami (95% CI)	0 (0; 18,5)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)

Punkt końcowy	Grupa C: Brak profilaktyki (N = 18)	Grupa A: Hemlibra 1,5 mg/kg mc. na tydzień (N = 36)	Grupa B: Hemlibra 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie (N = 35)
Leczone krwawienia do wybranych stawów			
ABR (95% CI)	13,0 (5,2; 32,3)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)
% redukcja (RR), wartość p	NA	95% (0,05), <0,0001	95% (0,05), <0,0001
% pacjentów z 0 krwawieniami (95% CI)	27,8 (9,7; 53,5)	69,4 (51,9; 83,7)	77,1 (59,9; 89,6)
<p>Współczynnik częstości i przedział ufności (CI) obliczane z modelu dwumianowej regresji negatywnej (NBR), a wartość p pochodzi ze stratyfikowanego testu Walda, porównującego częstość krwawień pomiędzy określonymi grupami. Grupa C: obejmuje tylko okres bez profilaktyki. Definicje krwawienia przyjęte na podstawie kryteriów ISTH. Leczone krwawienia = krwawienia leczone FVIII. Wszystkie krwawienia = krwawienia leczone i nieleczone FVIII. Obejmuje dane wyłącznie przed zwiększeniem dawki, u pacjentów, których dawka została zwiększona. Pacjenci otrzymujący emicizumab rozpoczęli od dawki nasycającej wynoszącej 3mg/kg mc./tydzień podawanej przez 4 tygodnie. ABR= wskaźnik krwawień w skali roku; CI= przedział ufności; RR= współczynnik częstości; IQR= rozstęp ćwiartkowy, pomiędzy 25-ym percentylem a 75-ym percentylem NA=Nie dotyczy</p>			

W analizie wewnątrzsobniczej w badaniu klinicznym HAVEN 3 profilaktyka produktem Hemlibra spowodowała statystycznie istotną ($p < 0,0001$) redukcję (68 %) częstości krwawień w odniesieniu do leczonych krwawień w porównaniu z wcześniejszą profilaktyką preparatami czynnika VIII, udokumentowaną w badaniu nieinterwencyjnym poprzedzającym włączenie do tego badania (Tabela 5).

Tabela 5 Badanie HAVEN 3: Wewnętrznosobnicze porównanie danych dotyczących wskaźnika krwawień (krwawienia leczone) w skali roku po zastosowaniu profilaktyki produktem Hemlibra w porównaniu z profilaktyką FVIII

Punkt końcowy	Grupa D NIS: Wcześniejsza profilaktyka FVIII (N = 48)	Grupa D: Hemlibra 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień (N = 48)
Mediana okresu skuteczności (tygodnie)	30,1	33,7
Krwawienia leczone		
ABR (95% CI) a	4,8 (3,2; 7,1)	1,5 (1; 2,3)
% redukcja (RR), wartość p	68% (0,32), <0,0001	
% pacjentów z zero krwawieniami (95% CI)	39,6 (25,8; 54,7)	54,2 (39,2; 68,6)
Mediana ABR (IQR)	1,8 (0; 7,6)	0 (0; 2,1)
<p>Współczynnik częstości i przedział ufności (CI) obliczane z modelu dwumianowej regresji negatywnej (NBR), a wartość p pochodzi ze stratyfikowanego testu Walda, porównującego ABR pomiędzy określonymi grupami.</p> <p>Dane do porównania wewnętrznosobniczego pochodzą z badania nieinterwencyjnego. Do analizy włączono tylko pacjentów, którzy uczestniczyli w NIS i w badaniu HAVEN 3.</p> <p>Obejmuje dane wyłącznie przed zwiększeniem dawki, u pacjentów, których dawka została zwiększona..</p> <p>Leczone krwawienia = krwawienia leczone FVIII. Definicje krwawienia przyjęte na podstawie kryteriów ISTH ABR= wskaźnik krwawień w skali roku; CI= przedział ufności; RR= współczynnik częstości; IQR= rozstęp ćwiartkowy, pomiędzy 25-ym percentylem a 75-ym percentylem</p> <p>Chociaż w profilaktyce emicizumabem obserwowano większe przestrzeganie zaleceń dotyczących terapii niż w przypadku stosowanej wcześniejszej profilaktyki FVIII, nie stwierdzono różnicy w ABR u pacjentów z $\geq 80\%$ lub $< 80\%$ zgodnością w zakresie przyjętych dawek podczas profilaktyki FVIII zgodnie ze standardowymi wymogami podanymi w drukach informacyjnych (dane należy interpretować z zachowaniem ostrożności ze względu na małą wielkość próby).</p> <p>Ze względu na krótki okres półtrwania FVIII nie zakłada się występowania efektu przeniesienia po odstawieniu FVIII.</p> <p>Tylko pięć pierwszych dawek emicizumabu musiało być podawanych pod nadzorem, aby zapewnić bezpieczeństwo stosowania i wprawę w technice wstrzykiwania. Podobnie jak w przypadku profilaktyki FVIII wszystkie kolejne dawki emicizumabu mogły być wstrzykiwane samodzielnie w domu.</p> <p>Wszyscy pacjenci byli leczeni przez specjalistów mających doświadczenie w leczeniu hemofilii, którzy potwierdzili, że pacjenci uwzględnieni w porównaniach wewnętrznosobniczych otrzymali odpowiednią profilaktykę FVIII, co potwierdza stosowanie równoważnej rutynowej profilaktyki w różnych ośrodkach i u różnych pacjentów.</p>		

HAVEN 1

W Tabeli 6 przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności profilaktyki produktem Hemlibra w porównaniu z brakiem profilaktyki, w odniesieniu do odsetka leczonych krwawień, wszystkich krwawień, leczonych krwawień spontanicznych, leczonych krwawień do stawów i leczonych krwawień do wybranych stawów.

Tabela 6 HAVEN 1: Wskaźnik krwawień w skali roku w grupie otrzymującej profilaktykę produktem Hemlibra w porównaniu z grupą bez profilaktyki u pacjentów w wieku \geq 12 lat z inhibitorami czynnika VIII

Punkt końcowy	Grupa B: brak profilaktyki	Grupa A: Hemlibra w dawce 1,5 mg/kg mc./tydzień
	N=18	N=35
Leczone krwawienia		
ABR (95% CI)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% redukcja (RR), wartość p	87% (0,13), < 0,0001	
% pacjentów z 0 krwawieniami (95% CI)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
Mediana ABR (IQR)	18,8 (12,97; 35,08)	0 (0; 3,73)
Wszystkie krwawienia		
ABR (95% CI)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% redukcja (RR), wartość p	80% (0,20), < 0,0001	
% pacjentów z 0 krwawieniami (95% CI)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Leczone krwawienia samoistne		
ABR (95% CI)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% redukcja (RR), wartość p	92% (0,08), < 0,0001	
% pacjentów z 0 krwawieniami (95% CI)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Leczone krwawienia do stawów		
ABR (95% CI)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% redukcja (RR), wartość p	89% (0,11), 0,0050	
% pacjentów z 0 krwawieniami (95% CI)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
Leczone krwawienia do wybranych stawów		
ABR (95% CI)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% redukcja (RR), wartość p	95% (0,05), 0,0002	
% pacjentów z 0 krwawieniami (95% CI)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
<p>Współczynnik częstości i przedział ufności (CI) obliczane z modelu dwumianowej regresji negatywnej (NBR), a wartość p pochodzi ze stratyfikowanego testu Walda, porównującego częstość krwawień pomiędzy określonymi grupami. Grupa B: obejmuje tylko okres bez profilaktyki. Definicje krwawienia przyjęte na podstawie kryteriów ISTH. Leczone krwawienia = krwawienia leczone preparatami omijającymi. Wszystkie krwawienia = krwawienia leczone i nieleczone preparatami omijającymi. Obejmuje dane wyłącznie przed zwiększeniem dawki, u pacjentów, których dawka została zwiększona.. Pacjenci otrzymujący emicizumab rozpoczęli od dawki nasycającej wynoszącej 3mg/kg mc./tydzień podawanej przez 4 tygodnie. ABR= wskaźnik krwawień w skali roku; CI= przedział ufności; RR= współczynnik częstości; IQR= rozstęp ćwiartkowy, pomiędzy 25-ym percentylem a 75-ym percentylem.</p>		

W badaniu HAVEN 1 analiza danych wewnątrzsobniczych wykazała, że profilaktyka produktem Hemlibra spowodowała statystycznie znamiennej ($p = 0,0003$) i klinicznie znaczącą redukcję (79%) w częstości krwawień dotyczących leczonych krwawień w porównaniu z wcześniej prowadzoną profilaktyką preparatem omijającym, udokumentowaną w badaniu NIS przed włączeniem do tego badania (patrz Tabela 7).

Tabela 7 HAVEN 1: Wewnątrzsobnicze porównanie wskaźnika krwawień (leczone krwawienia) w skali roku pomiędzy profilaktyką produktem Hemlibra a wcześniejszą profilaktyką preparatami omijającymi (pacjenci uczestniczący w badaniu NIS)

Punkt końcowy	Grupa C_{NIS}: wcześniejsza profilaktyka lekiem omijającym	Grupa C: Hemlibra 1,5 mg/kg mc./tydzień
	N=24	N=24
Leczone krwawienia		
ABR (95% CI)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
% pacjentów z liczbą krwawień = 0 (95% CI)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
Mediana ABR (IQR)	12,0 (5,73; 24,22)	0,0 (0,00; 2,23)
% redukcja (RR), wartość p	79% (0,21), 0,0003	
<p>Współczynnik częstości i przedział ufności obliczane z modelu dwumianowej regresji negatywnej (NBR), a wartość p jest stratyfikowanym testem Walda, porównującym ABR pomiędzy określonymi grupami..</p> <p>Dane porównawcze dotyczące tego samego pacjenta z badania NIS.</p> <p>Uwzględniono tylko pacjentów uczestniczących w badaniu NIS i w badaniu HAVEN 1.</p> <p>Obejmuje dane wyłącznie przed zwiększeniem dawki, u pacjentów, których dawka została zwiększona.</p> <p>Leczone krwawienia = krwawienia leczone preparatami omijającymi.</p> <p>Definicje krwawienia przyjęte na podstawie kryteriów ISTH.</p> <p>ABR= wskaźnik krwawień w skali roku; CI= przedział ufności; RR= współczynnik częstości; IQR=rozstęp ćwiartkowy, pomiędzy 25-tym a 75-tym percentylem</p> <p>Chociaż w profilaktyce emicizumabem obserwowano większe przestrzeganie zaleceń dotyczących terapii niż w przypadku stosowanej wcześniejszej profilaktyki preparatami omijającymi (BPA), nie stwierdzono różnicy w ABR u pacjentów z $\geq 80\%$ lub $< 80\%$ zgodnością w zakresie przyjętych dawek podczas profilaktyki BPA zgodnie ze standardowymi wymogami podanymi w drukach informacyjnych (dane należy interpretować z zachowaniem ostrożności ze względu na małą wielkość próby).</p> <p>Ze względu na krótki okres półtrwania preparatów omijających nie zakłada się występowania efektu przeniesienia po odstawieniu BPA.</p> <p>Tylko pięć pierwszych dawek emicizumabu musiało być podawanych pod nadzorem, aby zapewnić bezpieczeństwo stosowania i wprawę w technice wstrzykiwania. Podobnie jak w przypadku profilaktyki BPA wszystkie kolejne dawki emicizumabu mogły być wstrzykiwane samodzielnie w domu.</p>		

HAVEN 4

W Tabeli 8 przedstawiono wyniki pierwotnej analizy dotyczące skuteczności profilaktyki produktem Hemlibra podawanym co cztery tygodnie w odniesieniu do odsetka leczonych krwawień, wszystkich krwawień, leczonych krwawień spontanicznych, leczonych krwawień do stawów i leczonych krwawień do wybranych stawów. Ocenę skuteczności przeprowadzono u 41 pacjentów w wieku ≥ 12 lat, a mediana czasu obserwacji wyniosła 25,6 tygodnia (zakres: 24,1 – 29,4).

Tabela 8 HAVEN 4: Wskaźnik krwawień w skali roku u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z inhibitorami czynnika VIII lub bez, otrzymujących profilaktykę produktem Hemlibra

	Hemlibra 6mg/kg mc. Q4W		
Punkty końcowe	^aABR (95% CI)	^bMediana ABR (IQR)	% Zero krwawień (95%CI)
N	41	41	41
Krwawienia leczone	2,4 (1,4; 4,3)	0,0 (0,0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)
Wszystkie krwawienia	4,5 (3,1; 6,6)	2,1 (0,0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)
Leczone krwawienia spontaniczne	0,6 (0,3;1,5)	0,0 (0,0; 0,0)	82,9 (67,9;92,8)
Leczone krwawienia do stawów	1,7 (0,8; 3,7)	0,0 (0,0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)
Leczone krwawienia do wybranych stawów	1,0 (0,3; 3,3)	0,0 (0,0;0,0)	85,4 (70,8; 94,4)

^a Obliczane z modelu dwumianowej regresji negatywnej (NBR)
^b Obliczony ABR
Definicje krwawienia przyjęte na podstawie kryteriów ISTH.
Leczone krwawienia: krwawienia leczone FVIII lub rFVIIa
Wszystkie krwawienia: krwawienia leczone i nieleczone FVIII lub rFVIIa
Pacjenci otrzymujący emicizumab zaczęli od dawki nasycającej 3 mg/kg mc./tydzień przez 4 tygodnie.
ABR= wskaźnik krwawień w skali roku; CI= przedział ufności; IQR=rozstęp ćwiartkowy, pomiędzy 25-tym a 75-tym percentylem; Q4W= profilaktyka raz na cztery tygodnie

Ocena wyników związanych ze stanem zdrowia u pacjentów dorosłych i młodzieży

W badaniach klinicznych HAVEN prowadzonych z udziałem dorosłych i młodzieży oceniano zgłaszane przez pacjentów wyniki dotyczące jakości życia związanej z hemofilią posługując się kwestionariuszem jakości życia swoistym dla hemofilii (Haem-A-QoL) przeznaczonym dla pacjentów dorosłych (≥ 18 lat) i jego wersją dla młodzieży (Haemo-QoL-SF, dla pacjentów w wieku od 8 do <18 lat). Wynik dotyczący zdrowia fizycznego (tj. bolesnych obrzęków, obecności bólu stawów, bólu podczas poruszania, trudności z chodzeniem na duże odległości i potrzeba dłuższego czasu na przygotowanie się) oraz wynik całkowity (zestawienie wszystkich wyników) były zdefiniowanymi w protokole punktami końcowymi będącymi przedmiotem zainteresowania. Aby zmierzyć zmianę w stanie zdrowia badano wynik indeksu użyteczności (IUS) i wzrokową skalę analogową (VAS) z kwestionariusza EQ-5D-5l (EuroQoL Five-Dimension-Five Levels Questionnaire).

Wyniki leczenia dotyczące stanu zdrowia pacjenta w badaniu HAVEN 1

W tym badaniu wyjściowe wyniki całkowite (średnia = odpowiednio 41,14 i 44,58) oraz wyniki w skali zdrowia fizycznego (średnia = odpowiednio 52,41 i 57,19) były podobne w przypadku profilaktyki produktem Hemlibra i braku profilaktyki. W Tabeli 9 przedstawiono zestawienie porównawcze grupy otrzymującej profilaktykę produktem Hemlibra (grupa A) z grupą z brakiem profilaktyki (grupa B) w odniesieniu do całkowitego wyniku w kwestionariuszu Haem-A-QoL oraz wyniku w skali zdrowia fizycznego po 24 tygodniach leczenia z korektą względem stanu wyjściowego. Grupa otrzymująca cotygodniową profilaktykę produktem Hemlibra wykazywała statystycznie znamiennej i klinicznie znaczącą poprawę w porównaniu z grupą bez profilaktyki w odniesieniu do predefiniowanego punktu końcowego, czyli całkowitego wyniku Haem-A-QoL w skali zdrowia fizycznego w 25. tygodniu.

Tabela 9 HAVEN 1: Zmiana w wyniku dotyczącym zdrowia fizycznego i wyniku całkowitego w kwestionariuszu Haem-A-QoL po zastosowaniu profilaktyki produktem Hemlibra w porównaniu z brakiem profilaktyki u pacjentów w wieku ≥ 18 lat z inhibitorami czynnika VIII

Wyniki kwestionariusza Haem-A-QoL w 25 tygodniu	Grupa B: brak profilaktyki (N=14)	Grupa A: Hemlibra w dawce 1,5 mg/kg mc./tydzień (N=25)
Wynik dotyczący zdrowia fizycznego (zakres od 0 do 100)		
Skorygowana średnia	54,17	32,61
Różnica w skorygowanych średnich (95% CI)	21,55 (7,89; 35,22)	
Wartość p	0,0029	
Wynik całkowity (zakres od 0 do 100)		
Skorygowana średnia	43,21	29,2
Różnica w skorygowanych średnich (95% CI)	14,01 (5,56; 22,45)	
<p>Grupa B: obejmuje tylko okres bez profilaktyki. Obejmuje dane wyłącznie przed zwiększeniem dawki, u pacjentów, których dawka została zwiększona. Pacjenci otrzymujący emicizumab rozpoczęli od dawki nasycającej 3mg/kg mc./tydzień podawanej przez 4 tygodnie. Skale Haem-A QoL mają zakres od 0 do 100; niższe wyniki oznaczają lepszą HRQoL. Klinicznie znacząca różnica: Całkowity wynik: 7 punktów; Zdrowie fizyczne: 10 punktów. Analizy opierają się na danych pacjentów zebranych zarówno na początku badania, jak i w 25. tygodniu oceny.</p>		

Wyniki związane ze stanem zdrowia w badaniu HAVEN 1

W Tabeli 10 przedstawiono porównanie grupy otrzymującej leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra (grupa A) z grupą bez profilaktyki (grupa B) w odniesieniu do indeksów użyteczności w skali EQ-5D-5L i wizualnej skali analogowej po 24 tygodniach leczenia z korektą względem stanu wyjściowego.

Tabela 10 HAVEN 1: Wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L u pacjentów \geq 12 lat w 25 tygodniu

Wyniki EQ-5D-5L po 24 tygodniach	Grupa B: brak profilaktyki (N=16)	Grupa A: Hemlibra 1,5 mg/kg mc./tydzień (N=29)
Wizualna skala analogowa		
Skorygowana średnia	74,36	84,08
Różnica w skorygowanych średnich (95% CI)	-9,72 (-17,62, -1,82)	
Wynik indeksu użyteczności		
Skorygowana średnia	0,65	0,81
Różnica w skorygowanych średnich (95% CI)	-0,16 (-0,25, -0,07)	
<p>Grupa B: obejmuje tylko okres bez profilaktyki. Obejmuje dane wyłącznie przed zwiększeniem dawki, u pacjentów, których dawka została zwiększona. Pacjenci otrzymujący emicizumab rozpoczęli od dawki nasycającej 3mg/kg mc./tydzień podawanej przez 4 tygodnie. Niższe wyniki oznaczają lepszą jakość życia. Klinicznie znacząca różnica: VAS: 7 punktów; wynik indeksu użyteczności: 0,07 punktu. Analizy opierają się na danych pacjentów zebranych zarówno na początku badania, jak i w 25. tygodniu oceny.</p>		

Badanie kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży

Pacjenci pediatryczni (wiek poniżej 12 lat, od 12 do 17 lat ważący poniżej 40 kg) z hemofilią A i inhibitorami czynnika VIII (Badanie BH29992- HAVEN 2)

Cotygodniową profilaktykę produktem Hemlibra oceniano w wielośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym z jedną grupą terapeutyczną z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku < 12 lat lub od 12 do 17 lat ważących < 40 kg) z hemofilią A i inhibitorami VIII czynnika krzepnięcia. Pacjenci otrzymywali leczenie profilaktyczne produktem Hemlibra w dawce 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie w dawce 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień.

W badaniu oceniano właściwości farmakokinetyczne, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność, w tym skuteczność cotygodniowej profilaktyki produktem Hemlibra w porównaniu z wcześniejszym epizodycznym lub profilaktycznym stosowaniem leków omijających u pacjentów uczestniczących w badaniu NIS przed włączeniem do tego badania (porównanie danych dotyczących tego samego pacjenta).

Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu HAVEN 2 z udziałem dzieci i młodzieży (analiza etapowa)

W chwili przeprowadzania analizy etapowej skuteczność oceniono u 59 pacjentów w wieku < 12 lat, którzy otrzymywali cotygodniową profilaktykę produktem Hemlibra przez co najmniej 12 tygodni, w tym u czterech pacjentów w wieku < 2 lat, 17 pacjentów w wieku od 2 do < 6 lat, 38 pacjentów w wieku od 6 do < 12 lat. Obliczano wskaźnik krwawień w skali roku i odsetek pacjentów z 0 krwawieniami (patrz Tabela 11). Mediana czasu obserwacji u tych pacjentów wyniosła 29,6 tygodnia (zakres: 18,4 do 63,0 tygodni).

Tabela 11 HAVEN 2: Przegląd skuteczności (analiza etapowa)

Punkt końcowy	^aABR (95% CI) ^bN = 59	^cMediana ABR (IQR) ^bN = 59	% pacjentów z brakiem krwawień (95% CI) ^bN = 59
Leczone krwawienia	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0; 0)	86,4 (75; 94)
Wszystkie krwawienia	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Leczone krwawienia samoistne	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)
Leczone krwawienia do stawów	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Leczone krwawienia do wybranych stawów	0,1 (0; 0,7)	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)

ABR = wskaźnik krwawień w skali roku; CI = przedział ufności; IQR = rozstęp ćwiartkowy, pomiędzy 25-tym a 75-tym percentylem
a Obliczane z modelu dwumianowej regresji negatywnej (NBR).
b Dane dotyczące skuteczności pochodzą od pacjentów w wieku < 12 lat, którzy uczestniczyli w badaniu HAVEN 2 przez co najmniej 12 tygodni (N = 59), ponieważ głównym celem badania była ocena skutków leczenia w zależności od wieku.
c Obliczony ABR
Definicje krwawienia przyjęte na podstawie kryteriów ISTH.
Leczone krwawienia: krwawienia leczone preparatami omijającymi.
Wszystkie krwawienia: krwawienia leczone i nieleczone preparatami omijającymi.
Pacjenci z narażeniem na emicizumab rozpoczęli od dawki nasycającej 3 mg/kg mc./tydzień przez 4 tygodnie.

W analizie danych wewnątrzsobniczych cotygodniowa profilaktyka produktem Hemlibra spowodowała klinicznie istotną (98%) redukcję występowania leczonych krwawień u 18 dzieci i młodzieży, którzy otrzymywali co najmniej przez 12 tygodni profilaktykę produktem Hemlibra w porównaniu z częstością krwawień u tych pacjentów odnotowaną w badaniu NIS przed włączeniem do tego badania (Tabela 12).

Tabela 12 HAVEN 2: Porównanie wewnątrzsobnicze wskaźnika krwawień (krwawienia leczone) w skali roku po zastosowaniu profilaktyki produktem Hemlibra w porównaniu z wcześniejszą profilaktyką preparatami omijającymi

Punkt końcowy	Wcześniejsze leczenie lekami omijającymi* (N = 18)	Profilaktyka produktem Hemlibra (N = 18)
Krwawienia leczone		
ABR (95% CI)	19,8 (15,3; 25,7)	0,4 (0,15; 0,88)
% redukcja (RR)	98% 0,02	
% pacjentów z 0 krwawieniami (95% CI)	5,6 (0,1; 27,3)	77,8 (52,4; 93,6)
Mediana ABR (IQR)	16,2 (11,49; 25,78)	0 (0; 0)
<p>* Wcześniejsze leczenie profilaktyczne u 15 z 18 pacjentów; wcześniejsze leczenie epizodyczne („na żądanie”) u 3 pacjentów Współczynnik częstości i przedział ufności (CI) obliczane z modelu dwumianowej regresji negatywnej (NBR), a wartość p pochodzi ze stratyfikowanego testu Walda, porównującego częstość krwawień pomiędzy określonymi grupami. Dane do porównania wewnątrzsobniczego pochodzą z NIS. Analizą objęto tylko pacjentów uczestniczących w badaniu NIS i w badaniu HAVEN 2. Definicje krwawienia przyjęte na podstawie kryteriów ISTH. Leczone krwawienia: krwawienia leczone preparatami omijającymi. Pacjenci narażeni na emicizumab rozpoczęli od dawki nasycającej wynoszącej 3mg/kg mc./tydzień podawanej przez 4 tygodnie. ABR = wskaźnik krwawień w skali roku; CI = przedział ufności; IQR = rozstęp ćwiartkowy, pomiędzy 25-tym a 75-tym percentylem</p> <p>Chociaż w profilaktyce emicizumabem obserwowano większe przestrzeganie zaleceń dotyczących terapii niż w przypadku stosowanej wcześniejszej profilaktyki preparatami omijającymi (BPA), nie stwierdzono różnicy w ABR u pacjentów z $\geq 80\%$ lub $< 80\%$ zgodnością w zakresie przyjętych dawek podczas profilaktyki BPA zgodnie ze standardowymi wymogami podanymi w drukach informacyjnych (dane należy interpretować z zachowaniem ostrożności ze względu na małą wielkość próby)</p> <p>Ze względu na krótki okres półtrwania preparatów omijających nie zakłada się występowania efektu przeniesienia po odstawieniu BPA.</p> <p>Tylko pięć pierwszych dawek emicizumabu musiało być podawanych pod nadzorem, aby zapewnić bezpieczeństwo stosowania i wprawę w technice wstrzykiwania. Podobnie jak w przypadku profilaktyki BPA wszystkie kolejne dawki emicizumabu mogły być wstrzykiwane samodzielnie w domu.</p>		

Wyniki związane ze stanem zdrowia u dzieci i młodzieży

Wyniki związane ze stanem zdrowia w badaniu HAVEN 2

W badaniu HAVEN 2 HRQoL u pacjentów w wieku od ≥ 8 do < 12 lat oceniano w tygodniu 25. na podstawie kwestionariusza Haemo-QoL-SF przeznaczonego dla dzieci (patrz Tabela 13). Kwestionariusz Haemo-QoL-SF jest sprawdzoną i rzetelną miarą HRQoL. HRQoL u pacjentów w wieku < 12 lat oceniano także w tygodniu 25. na podstawie dostosowanego kwestionariusza InhibQoL z aspektami dotyczącymi obciążenia opiekunów, wypełnianego przez opiekunów (patrz Tabela 13). Dostosowany kwestionariusz InhibQoL jest sprawdzoną i rzetelną miarą HRQoL.

Tabela 13 **Badanie HAVEN 2: Zmiana od wartości wyjściowych do tygodnia 25. w ocenie wyniku zdrowia fizycznego pacjentów (w wieku < 12 lat) po leczeniu profilaktycznym produktem Hemlibra, na podstawie zgłoszeń pacjentów i opiekunów**

	Haemo-QoL-SF
Wynik dotyczący zdrowia fizycznego (zakres od 0 do 100)^a	
Średni wynik wyjściowy (95% CI) (n = 18)	29,5 (16,4 – 42,7)
Średnia zmiana od wyniku wyjściowego (95% CI) (n = 15)	-21,7 (-37,1 - -6,3)
	Dostosowany kwestionariusz InhibQoL z aspektami obciążenia opiekunów
Wynik dotyczący zdrowia fizycznego (zakres od 0 do 100)^a	
Średni wynik wyjściowy (95% CI) (n = 54)	37,2 (31,5 – 42,8)
Średnia zmiana od wyniku wyjściowego (95% CI) (n = 43)	-32,4 (-38,6 - -26,2)
^a Mniejsze wyniki (wyniki ujemne dotyczące zmiany) odpowiadają lepszemu funkcjonowaniu Analizy opierają się na danych pacjentów zebranych zarówno na początku badania, jak i w 25. tygodniu oceny.	

Doświadczenie ze stosowaniem leków omijających lub FVIII podczas operacji i zabiegów chirurgicznych jest ograniczone. Stosowanie leków omijających lub FVIII podczas operacji i zabiegów chirurgicznych było określane przez badacza.

W razie wystąpienia krwawienia przełomowego u pacjentów otrzymujących profilaktykę emicizumabem należy zastosować dostępne terapie. Wskazówki dotyczące stosowania preparatów omijających - patrz punkt 4.4

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych istnieje możliwość wystąpienia reakcji immunologicznej u pacjentów leczonych emicizumabem. W badaniach klinicznych HAVEN 1 - 4 przebadano łącznie 398 pacjentów pod kątem przeciwciał przeciwko emicizumabowi. U mniej niż 5% pacjentów badania przeciwciał przeciwko emicizumabowi dały wynik dodatni, a u < 1% pacjentów występowały przeciwciała przeciwko emicizumabowi o potencjalnym działaniu neutralizującym (na podstawie zmniejszających się wartości parametrów farmakokinetycznych). Utratę skuteczności leku obserwowano u 1 z 398 pacjentów.

W przypadku klinicznych oznak utraty skuteczności leku należy rozważyć jego zmianę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania produktu Hemlibra u cierpiących na hemofilię A pacjentów w wieku 65 lat i starszych pochodzą z badań HAVEN 1, HAVEN 3 i HAVEN 4 z udziałem pacjentów dorosłych i młodzieży. Na podstawie ograniczonych danych nie ma dowodów sugerujących występowanie różnic w skuteczności lub bezpieczeństwie stosowania u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne emicizumabu określano za pomocą analizy niekompartmentowej u osób zdrowych oraz analizy farmakokinetyki populacyjnej w bazie danych pochodzących od 389 pacjentów z hemofilią A.

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu pacjentom z hemofilią A, okres półtrwania absorpcji wyniósł 1,6 dnia.

Po wielokrotnym podskórnym podaniu dawki 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie pacjentom z hemofilią A średnie (\pm SD) najmniejsze stężenie emicizumabu w osoczu osiągnęło wartość $52,6 \pm 13,6$ μ g/ml po 5. tygodniu.

Tabela 14 przedstawia przewidywane średnie (\pm SD) C_{trough} i C_{max} oraz stosunki $C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$ w stanie stacjonarnym po podaniu zalecanych dawek podtrzymujących 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie lub 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie.

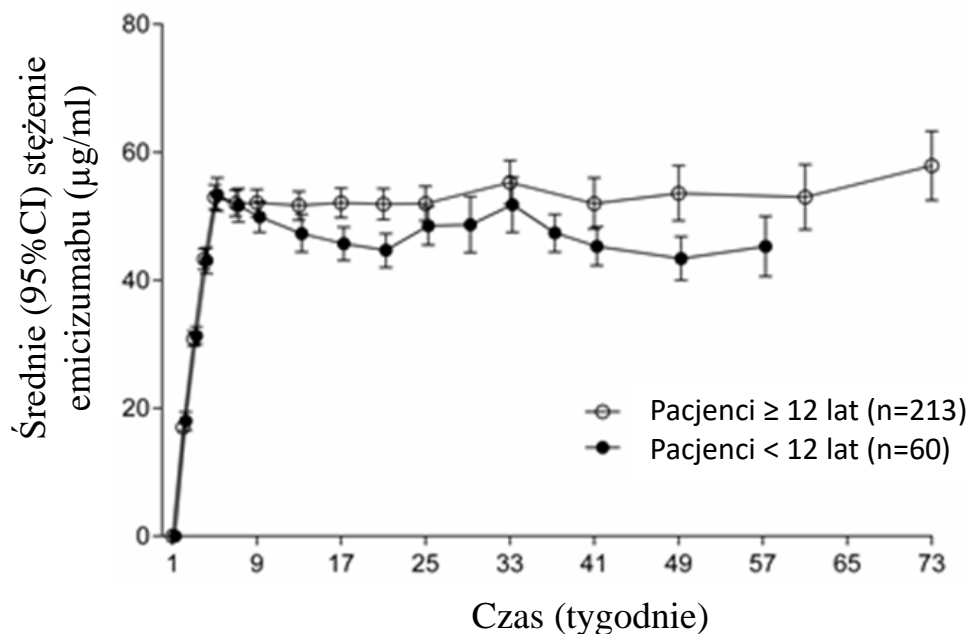
Tabela 14 Średnie (\pm SD) stężenie emicizumabu w stanie stacjonarnym

Parametry	Dawka podtrzymująca		
	1,5 mg/kg mc. raz na tydzień	3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie	6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie
$C_{\text{max, ss}}$ (μ g/ml)	$54,9 \pm 15,9$	$58,1 \pm 16,5$	$66,8 \pm 17,7$
$C_{\text{avg, ss}}$ (μ g/ml)	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$
$C_{\text{trough, ss}}$ (μ g/ml)	$51,1 \pm 15,3$	$46,7 \pm 16,9$	$38,3 \pm 14,3$
$C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$ stosunek	$1,08 \pm 0,03$	$1,26 \pm 0,12$	$1,85 \pm 0,46$

$C_{\text{avg, ss}}$ = średnie stężenie w stanie stacjonarnym; $C_{\text{max, ss}}$ = maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym; $C_{\text{trough, ss}}$ = najmniejsze stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym; QW = raz w tygodniu; Q2W = co dwa tygodnie; Q4W = co cztery tygodnie. Parametry farmakokinetyczne pochodzą z modelu farmakokinetyki populacyjnej.

Podobne profile farmakokinetyczne obserwowano po dawkowaniu raz na tydzień (3 mg/kg mc./tydzień przez 4 tygodnie, a następnie 1,5 mg/kg mc./tydzień) u dorosłych/młodzieży (≥ 12 lat) i dzieci (< 12 lat) (patrz Rycina 1).

Rycina 1 Średnie ($\pm 95\%$ CI) stężenie emicizumabu w osoczu w porównaniu z profilami czasu u pacjentów w wieku ≥ 12 lat (badania HAVEN 1 I HAVEN 3) w porównaniu z pacjentami w wieku < 12 lat (badanie HAVEN 2)



U osób zdrowych bezwzględna dostępność biologiczna po podskórnym podaniu dawki 1 mg/kg mc. mieściła się pomiędzy 80,4% a 93,1%, w zależności od miejsca wstrzyknięcia. Podobne parametry farmakokinetyczne obserwowano po podskórnym podaniu w brzuch, górną część ramienia i udo. Emicizumab może być podawany zamiennie w te miejsca na ciele (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki emicizumabu wynoszącej 0,25 mg/kg mc. osobom zdrowym objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wyniosła 106 ml/kg mc. (tj. 7,4 l u osoby dorosłej ważącej 70 kg).

Pozorna objętość dystrybucji (V/F), szacowana na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, u pacjentów z hemofilią A po podaniu wielokrotnych podskórnych dawek emicizumabu wyniosła 10,4 l.

Metabolizm

Metabolizm emicizumabu nie był badany. Przeciwciała IgG są głównie katabolizowane w mechanizmie proteolizy lizosomalnej, a następnie usuwane z organizmu lub ponownie przez niego wykorzystywane.

Eliminacja

Po dożylnym podaniu dawki 0,25 mg/kg mc. osobom zdrowym, całkowity klirens emicizumabu wyniósł 3,26 ml/kg mc./dobę (tj. 0,228 l/dobę u osoby dorosłej ważącej 70 kg), a średni okres półtrwania w fazie końcowej wyniósł 26,7 dnia.

Po pojedynczym podskórnym wstrzyknięciu leku osobom zdrowym okres półtrwania eliminacji wyniósł około 4 do 5 tygodni.

Po wielokrotnych podskórnych wstrzyknięciach leku pacjentom z hemofilią A, pozorny klirens wyniósł 0,272 l/dobę, a pozorny okres półtrwania eliminacji wyniósł 26,8 dni.

Liniowość dawki

U pacjentów z hemofilią A po podaniu pierwszej dawki produktu Hemlibra w zakresie dawek od 0,3 do 6 mg/kg mc. farmakokinetyka emicizumabu była proporcjonalna do dawki leku. Ekspozycja ($C_{avg,ss}$) po podaniu wielokrotnych dawek jest porównywalna pomiędzy dawką 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie i dawką 6 mg/kg mc. co 4 tygodnie.

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Wpływ wieku na farmakokinetykę emicizumabu był oceniany w analizie farmakokinetyki populacyjnej, którą objęto 5 niemowląt (≥ 1 miesiąca do < 2 lat), 55 dzieci (poniżej 12 lat) i 50 nastolatków (12 do < 18 lat) z hemofilią A.

Wiek nie miał wpływu na farmakokinetykę emicizumabu u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

Wpływ wieku na farmakokinetykę emicizumabu był oceniany w analizie farmakokinetyki populacyjnej, którą objęto trzynastu pacjentów w wieku 65 lat i starszych (żaden z pacjentów nie miał więcej niż 77 lat). Względna biodostępność zmniejszyła się w starszym wieku, ale nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce emicizumabu pomiędzy pacjentami w wieku < 65 lat a pacjentami w wieku ≥ 65 lat.

Rasa

Analizy farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzone u pacjentów z hemofilią A wykazały, że rasa nie miała wpływu na farmakokinetykę emicizumabu. Nie ma konieczności dostosowania dawki leku pod kątem tego czynnika demograficznego.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specjalnych badań poświęconych wpływowi zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę emicizumabu.

U większości pacjentów z hemofilią A objętych analizą farmakokinetyki populacyjnej występowała prawidłowa czynność nerek ($N = 332$; klirens kreatyniny $[CLcr] \geq 90$ ml/min) lub łagodne zaburzenia czynności nerek ($N = 27$; $CLcr$ 60-89 ml/min). Łagodne zaburzenia czynności nerek nie miały wpływu na farmakokinetykę emicizumabu. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Hemlibra u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (tylko 2 pacjentów z $CLcr$ 30-59 ml/min) i brak jest dostępnych danych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Wpływ umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę emicizumabu nie może być określony.

Emicizumab jest przeciwciałem monoklonalnym i jest usuwany na drodze katabolizmu, a nie wydzielania nerkowego, zatem nie należy oczekiwać konieczności zmiany dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań poświęconych wpływowi zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę emicizumabu. U większości pacjentów z hemofilią A objętych analizą farmakokinetyki populacyjnej występowała prawidłowa czynność wątroby (stężenie bilirubiny i aktywność AspAT \leq GGN, N=300) lub łagodne zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny \leq GGN i aktywność AspAT $>$ GGN lub stężenie bilirubiny od 1,0 do $1,5 \times$ GGN i dowolna aktywność AspAT, N=51). Tylko u 6 pacjentów występowały umiarkowane zaburzenia czynności wątroby ($1,5 \times$ GGN $<$ stężenie bilirubiny $\leq 3 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT). Łagodne zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na farmakokinetykę emicizumabu (patrz punkt 4.2). Nie były przeprowadzone specyficzne badania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności emicizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby byli włączani do badań klinicznych. Brak jest danych dotyczących stosowania produktu Hemlibra u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Emicizumab jest przeciwciałem monoklonalnym i jest usuwany na drodze katabolizmu, a nie metabolizmu wątrobowego, zatem nie należy oczekiwać konieczności zmiany dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Inne populacje specjalne

Modelowanie pokazuje, że rzadsze dawkowanie u pacjentów z hipoalbuminemią i zbyt niską w stosunku do wieku masą ciała powoduje mniejszą ich ekspozycję na emicizumab; symulacje wskazują, że tacy pacjenci nadal mogliby odnieść korzyści z leczenia emicizumabem. Jednak tacy pacjenci nie zostali włączeni do programu badań klinicznych z lekiem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, wynikające z badań toksyczności ostrej i toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, w tym punktów końcowych w badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa i punktów końcowych dotyczących toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Płodność

Emicizumab nie powodował żadnych zmian w narządach rozrodczych samców i samic małp cynomolgus do najwyższej badanej dawki wynoszącej 30 mg/kg mc./tydzień (co odpowiada 11-krotności ekspozycji na lek u ludzi po podaniu największej dawki wynoszącej 3 mg/kg mc./tydzień, w oparciu o AUC).

Działanie teratogenne

Brak jest dostępnych danych dotyczących potencjalnych działań niepożądanych emicizumabu na rozwój zarodka i płodu.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

U zwierząt po wstrzyknięciu podskórnym odnotowano odwracalny krwotok, okołonaczyniowy naciek z komórek jednojądrzastych, zwyrodnienie/martwicę tkanki podskórnej oraz obrzęk śródbłonna w tkance podskórnej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-Arginina
L-Histydyna
Kwas L-asparaginowy
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie obserwowano niezgodności farmaceutycznych pomiędzy produktem Hemlibra a zalecanymi strzykawkami polipropylenowymi lub poliwęglanowymi oraz igłami ze stali nierdzewnej.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

Hemlibra 30 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2 lata.

Hemlibra 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2 lata.

Po wyjęciu z lodówki nieotwarte fiolki można przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 30°C) przez okres do 7 dni.

Po przechowywaniu w temperaturze pokojowej nieotwarte fiolki można włożyć z powrotem do lodówki. Jeśli produkt jest przechowywany poza lodówką, a następnie ponownie umieszczony w lodówce, całkowity łączny czas przechowywania poza lodówką nie powinien przekraczać 7 dni. Fiolki nie powinny być nigdy narażone na działanie temperatury powyżej 30°C. Fiolki przechowywane w temperaturze pokojowej dłużej niż przez 7 dni lub narażone na działanie temperatury przekraczającej 30°C należy wyrzucić.

Przekłuta fiolka i napełniona strzykawka

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po przeniesieniu roztworu z fiolki do strzykawki produkt leczniczy należy natychmiast zużyć. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty za warunki i czas przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).
Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w zewnętrznym pudełku kartonowym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Hemlibra 30 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Fiolka o pojemności 3 ml wykonana z bezbarwnego szkła typu I, z zatyczką z gumy butylowej powlekana warstwą fluoro-żywicy, z karbowaną aluminiową nakładką i plastikowym kapslem. Każda fiolka zawiera 30 mg emicizumabu w 1 ml roztworu do wstrzykiwań. Każde pudełko kartonowe zawiera jedną fiolkę.

Hemlibra 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Fiolka o pojemności 3 ml wykonana z bezbarwnego szkła typu I, z zatyczką z gumy butylowej powlekana warstwą fluoro-żywicy, z karbowaną aluminiową nakładką i plastikowym kapslem. Każda fiolka zawiera 60 mg emicizumabu w 0,4 ml roztworu do wstrzykiwań. Każde pudełko kartonowe zawiera jedną fiolkę.

Fiolka o pojemności 3 ml wykonana z bezbarwnego szkła typu I, z zatyczką z gumy butylowej powlekana warstwą fluoro-żywicy, z karbowaną aluminiową nakładką i plastikowym kapslem. Każda fiolka zawiera 105 mg emicizumabu w 0,7 ml roztworu do wstrzykiwań. Każde pudełko kartonowe zawiera jedną fiolkę.

Fiolka o pojemności 3 ml wykonana z bezbarwnego szkła typu I, z zatyczką z gumy butylowej powlekana warstwą fluoro-żywicy, z karbowaną aluminiową nakładką i plastikowym kapslem. Każda fiolka zawiera 150 mg emicizumabu w 1 ml roztworu do wstrzykiwań. Każde pudełko kartonowe zawiera jedną fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór Hemlibra jest jałowym, gotowym do użycia roztworem niezawierającym konserwantów, przeznaczonym do wstrzyknięcia podskórnego i niewymagającym rozcieńczenia.

Należy obejrzeć uważnie produkt Hemlibra przed podaniem, aby upewnić się, że nie zawiera on cząstek lub przebarwień. Roztwór Hemlibra ma kolor od bezbarwnego do lekko żółtego. W przypadku widocznych cząstek lub przebarwień roztwór Hemlibra należy wyrzucić.

Nie wstrząsać.

Fiolki z produktem Hemlibra w postaci roztworu do wstrzykiwań są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.

Aby pobrać produkt Hemlibra z fiolki i wykonać wstrzyknięcie podskórne potrzebna jest strzykawka, igła do pobierania roztworu z fiolki i igła do wstrzyknięcia.

Zalecenia:

Do wstrzyknięcia roztworu Hemlibra o pojemności do 1 ml należy użyć strzykawki o pojemności 1 ml, natomiast do wstrzyknięcia objętości powyżej 1 ml i nieprzekraczającej 2 ml należy używać strzykawki o pojemności od 2 do 3 ml.

Wskazówki dotyczące postępowania w przypadku pobierania zawartości kilku fiolek do jednej strzykawki, patrz "Instrukcja użycia" produktu Hemlibra. W pojedynczym wstrzyknięciu przepisanej dawki nie należy łączyć produktu Hemlibra pochodzącego z fiolek o różnych stężeniach (30 mg/ml i 150 mg/ml).

Strzykawka 1 ml

Kryteria: Przezroczysta strzykawka polipropylenowa lub poliwęglanowa z zakończeniem typu Luer-lock™, z podziałką co 0,01 ml.

Strzykawka o pojemności od 2 do 3 ml

Kryteria: Przezroczysta strzykawka polipropylenowa lub poliwęglanowa z zakończeniem typu Luer-lock™, z podziałką co 0,1 ml.

Igła z filtrem do pobierania roztworu z fiolki

Kryteria dla igły z filtrem do pobierania roztworu z fiolki: Igła wykonana ze stali nierdzewnej z łącznikiem typu Luer-lock™, o grubości 18 G i długości 35 mm (1½"), zawierająca filtr o średnicy 5 µm oraz najlepiej z połowicznie stępionym zakończeniem.

Igła do wstrzyknięć

Kryteria: Igła wykonana ze stali nierdzewnej z łącznikiem typu Luer-lock™, o grubości 26 G (dopuszczalny zakres: 25-27 G) i długości zalecanej 9 mm (3/8") lub maksymalnie 13mm (½"), najlepiej posiadająca zabezpieczenie igły bezpiecznej.

Dodatkowe informacje dotyczące podawania, patrz punkt 4.2 i ulotka dla pacjenta (punkt 7 Instrukcja użycia).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1271/001 (30 mg/1 ml)
EU/1/18/1271/002 (60 mg/0,4 ml)
EU/1/18/1271/003 (105 mg/0,7 ml)
EU/1/18/1271/004 (150 mg/1 ml)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lutego 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

7 grudnia 2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.