

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hemlibra 30 mg/ml soluție injectabilă
Hemlibra 150 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Hemlibra 30 mg/ml soluție injectabilă

Fiecare ml de soluție conține emicizumab 30 mg*

Fiecare flacon de 0,4 ml conține emicizumab 12 mg, în concentrație de 30 mg/ml.

Fiecare flacon de 1 ml conține emicizumab 30 mg, în concentrație de 30 mg/ml.

Hemlibra 150 mg/ml soluție injectabilă

Fiecare ml de soluție conține emicizumab 150 mg*

Fiecare flacon de 0,4 ml conține emicizumab 60 mg, în concentrație de 150 mg/ml.

Fiecare flacon de 0,7 ml conține emicizumab 105 mg, în concentrație de 150 mg/ml.

Fiecare flacon de 1 ml conține emicizumab 150 mg, în concentrație de 150 mg/ml.

Fiecare flacon de 2 ml conține emicizumab 300 mg, în concentrație de 150 mg/ml.

* Emicizumab este un anticorp monoclonal umanizat modificat de tip imunoglobulină G4 (IgG4) produs prin utilizarea tehnologiei ADN recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc (OHC)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție incoloră până la ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hemlibra este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru episoadele de sângerare la pacienți cu hemofilie A (deficiență congenitală de factor VIII):

- care prezintă inhibitori de factor VIII
- care nu prezintă inhibitori de factor VIII având:
 - forme severe ale bolii (FVIII < 1%)
 - forme moderate ale bolii (FVIII $\geq$ 1% și $\leq$ 5%), cu fenotipul sângerării sever.

Hemlibra poate fi utilizat la toate grupele de vârstă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei și/sau tulburărilor hemoragice.

Doze

Tratamentul (inclusiv profilaxia de rutină) cu substanțe hemostatice de bypassing (de exemplu, concentrat de complex protrombinic activat [CCPa] și factor VII recombinant uman activat FVII [rFVIIa]) trebuie întrerupt în ziua precedentă inițierii terapiei cu Hemlibra (vezi pct. 4.4).

Profilaxia cu factor VIII (FVIII) poate fi continuată în primele 7 zile ale tratamentului cu Hemlibra.

Doza recomandată este de 3 mg/kg o dată pe săptămână în primele 4 săptămâni (doză de încărcare), urmată apoi de doza de întreținere începând cu săptămâna 5, fie de 1,5 mg/kg o dată pe săptămână, 3 mg/kg la fiecare două săptămâni, sau 6 mg/kg la fiecare patru săptămâni, toate dozele fiind administrate sub formă de injecție subcutanată.

Schema terapeutică a dozei de încărcare este aceeași, indiferent de schema terapeutică a dozei de întreținere.

Schema terapeutică a dozei de întreținere trebuie aleasă pe baza preferinței medicului și a pacientului/aparținătorului acestuia pentru a îmbunătăți aderența la tratament.

Doza (exprimată în mg) și volumul (exprimat în ml) necesare pentru pacient trebuie calculate după cum urmează:

- Doză de încărcare (3 mg/kg) o dată pe săptămână pentru primele 4 săptămâni :
 $\text{Greutatea corporală a pacientului (kg)} \times \text{doză (3 mg/kg)} = \text{cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată}$
- Urmată de o doză de întreținere începând cu săptămâna 5, fie de 1,5 mg/kg o dată pe săptămână, 3 mg/kg la fiecare două săptămâni sau 6 mg/kg la fiecare patru săptămâni:
 $\text{Greutatea corporală a pacientului (kg)} \times \text{doză (1,5; 3 sau 6 mg/kg)} = \text{cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată}$

Volumul total de Hemlibra care trebuie administrat subcutanat trebuie calculat după cum urmează:
 $\text{Cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată} \div \text{concentrația flaconului (mg/ml)} = \text{volumul total de Hemlibra (ml) care trebuie administrat.}$

Nu trebuie combinate în aceeași seringă diferite concentrații de Hemlibra (30 mg/ml și 150 mg/ml) atunci când se constituie volumul total care trebuie administrat.

Nu trebuie administrat un volum mai mare de 2 ml per injecție.

Exemple:

Un pacient cu greutatea corporală de 16 kg, cu o schemă terapeutică a dozei de întreținere de 1,5 mg/kg o dată pe săptămână:

- Exemplu de doză de încărcare (primele 4 săptămâni): $16 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 48 \text{ mg}$ emicizumab necesar pentru doza de încărcare.
- Pentru a calcula volumul care trebuie administrat, se împarte doza calculată de 48 mg la 150 mg/ml: $48 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,32 \text{ ml Hemlibra 150 mg/ml}$ care trebuie injectată.
- Alegeți doza adecvată și volumul din flacoanele disponibile.
- Exemplu de doză de întreținere (începând cu săptămâna 5): $16 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg} = 24 \text{ mg}$ emicizumab necesar pentru doza de întreținere.

- Pentru a calcula volumul care trebuie administrat, se împarte doza calculată de 24 mg la 30 mg/ml: $24 \text{ mg emicizumab} \div 30 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml Hemlibra 30 mg/ml}$ care trebuie injectată o dată pe săptămână.
- Se alege doza adecvată și volumul din flacoanele disponibile.

Un pacient cu greutatea corporală de 40 kg, cu o schemă terapeutică a dozei de întreținere de 3 mg/kg la fiecare două săptămâni:

- Exemplu de doză de încărcare (primele 4 săptămâni): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg emicizumab}$ necesar pentru doza de încărcare.
- Pentru a calcula volumul care trebuie administrat, se împarte doza calculată de 120 mg la 150 mg/ml: $120 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml Hemlibra 150 mg/ml}$ care trebuie injectată.
- Alegeți doza adecvată și volumul din flacoanele disponibile.
- Exemplu de doză de întreținere (începând cu săptămâna 5): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg emicizumab}$ necesar pentru doza de întreținere.
- Pentru a calcula volumul care trebuie administrat, se împarte doza calculată de 120 mg la 150 mg/ml: $120 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml Hemlibra 150 mg/ml}$ care trebuie injectată la fiecare două săptămâni.
- Se alege doza adecvată și volumul din flacoanele disponibile.

Un pacient cu greutatea corporală de 60 kg, cu o schemă terapeutică a dozei de întreținere de 6 mg/kg la fiecare patru săptămâni:

- Exemplu de doză de încărcare (primele 4 săptămâni): $60 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 180 \text{ mg emicizumab}$ necesar pentru doza de încărcare.
- Pentru a calcula volumul care trebuie administrat, se împarte doza calculată de 180 mg la 150 mg/ml: $180 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 1,20 \text{ ml de Hemlibra 150 mg/ml}$ trebuie injectat.
- Se alege doza adecvată și volumul din flacoanele disponibile.
- Exemplu de doză de întreținere (începând cu săptămâna 5): $60 \text{ kg} \times 6 \text{ mg/kg} = 360 \text{ mg emicizumab}$ necesar pentru doza de întreținere.
- Pentru a calcula volumul care trebuie administrat, se împarte doza calculată de 360 mg la 150 mg/ml: $360 \text{ mg emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 2,4 \text{ ml de Hemlibra 150 mg/ml}$ care trebuie injectată la fiecare patru săptămâni.
- Se alege doza adecvată și volumul din flacoanele disponibile.

Durata tratamentului

Hemlibra este destinat tratamentului profilactic pe termen lung.

Ajustări ale dozei pe durata tratamentului

Nu există recomandări privind ajustările dozei de Hemlibra.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

Dacă pacientul omite să administreze una dintre injecțiile subcutanate de Hemlibra programate, acesta trebuie instruit să administreze doza omisă cât mai curând posibil, până la o zi înainte de ziua programată pentru administrarea dozei următoare. Pacientul va administra doza următoare conform programului obișnuit de administrare. Pacientul nu trebuie să administreze două doze în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienții copii și adolescenți (vezi pct. 5.2). Nu sunt date disponibile la pacienții cu vârsta mai mică de 1 an.

Pacienți vârstnici

Nu sunt recomandate ajustări ale dozelor la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste (vezi pct. 5.1 și 5.2). Nu sunt date disponibile la pacienții cu vârsta peste 77 de ani.

Insuficiență renală și hepatică

Nu sunt recomandate ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică ușoară (vezi pct. 5.2). Sunt date limitate disponibile referitoare la administrarea de Hemlibra la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală moderată. Emicizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică severă.

Abordarea în condiții perioperatorii

Siguranța și eficacitatea emicizumab nu au fost evaluate în mod formal în cazul intervențiilor chirurgicale.

În studiile clinice, pacienții au avut intervenții chirurgicale fără întreruperea tratamentului profilactic cu emicizumab.

În cazul în care administrarea substanțelor hemostatice de bypassing (de exemplu, CCPa și rFVIIa) este necesară în perioada perioperatorie, vă rugăm să consultați ghidul cu privire la doze în cazul administrării substanțelor hemostatice de bypassing de la pct. 4.4. În cazul în care administrarea FVIII este necesară în perioada perioperatorie, vă rugăm să consultați pct. 4.5.

Când se monitorizează activitatea hemostatică reală a pacienților, vă rugăm să consultați pct. 4.4 pentru testele de laborator care nu sunt influențate de prezența emicizumab.

Inducerea toleranței imune (ITI)

Siguranța și eficacitatea emicizumab la pacienții la care se efectuează inducerea toleranței active nu au fost încă stabilite. Nu sunt date disponibile.

Mod de administrare

Hemlibra este destinat exclusiv utilizării subcutanate și trebuie administrat cu respectarea tehnicilor adecvate de asepsie (vezi pct. 6.6).

Administrarea trebuie efectuată numai în zonele recomandate pentru injecții: abdomen, regiunea superioară exterioară a brațelor și coapse (vezi pct. 5.2).

Administrarea injecției subcutanate cu Hemlibra în regiunea superioară exterioară a brațului trebuie efectuată de un aparținător sau cadru medical.

Alternarea locului de injectare poate ajuta la prevenirea sau ameliorarea reacțiilor la locul de injectare (vezi pct. 4.8). Injecția subcutanată cu Hemlibra nu trebuie administrată în zone în care pielea este eritematoasă, cu echimoze, sensibilă sau indurată sau în zone cu alunițe sau cicatrici.

Pe parcursul tratamentului cu Hemlibra, administrarea altor medicamente pe cale subcutanată trebuie să se realizeze, de preferat, în alte zone anatomice.

Administrarea de către pacient și/sau aparținător

Hemlibra este destinat administrării sub supravegherea unui cadru medical. După ce a fost instruit corespunzător asupra tehnicii de injectare subcutanată, pacientul își poate administra singur Hemlibra sau medicamentul i se poate administra de către aparținător, dacă medicul consideră că acest lucru este adecvat.

Medicul și aparținătorul trebuie să stabilească oportunitatea unei autoadministrări a injecției de către copil. Cu toate acestea, autoadministrarea nu este recomandată în cazul copiilor cu vârsta sub 7 ani.

Pentru instrucțiuni complete cu privire la administrarea Hemlibra, vezi pct. 6.6 și prospectul.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și numărului lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate clar.

Microangiopatie trombotică asociată cu administrarea Hemlibra și CCPa

Într-un studiu clinic, au fost raportate cazuri de microangiopatie trombotică (MAT) la pacienți cărora li se administra Hemlibra ca tratament profilactic în timpul în care li s-a administrat, în medie, o cantitate cumulată de >100U/kg/24 ore de CCPa timp de 24 ore sau mai mult (vezi pct. 4.8). Tratamentul evenimentelor de MAT a constat în îngrijire suportivă în asociere sau nu cu plasmafereză și hemodializă. Semnele de îmbunătățire au fost observate în decurs de o săptămână de la întreruperea administrării CCPa și a Hemlibra. Acest tip de îmbunătățire clinică rapidă diferă de evoluția clinică obișnuită observată în cazul sindromului hemolitic uremic atipic și a clasicele cazuri de MAT, precum purpura trombotică trombocitopenică (vezi pct. 4.8). Un pacient a reluat administrarea Hemlibra, ca urmare a rezoluției MAT și a continuat tratamentul în siguranță.

Pacienții care urmează tratament profilactic cu Hemlibra trebuie monitorizați pentru apariția MAT atunci când li se administrează concomitent CCPa. Medicul trebuie să sisteze imediat administrarea CCPa și să întrerupă terapia cu Hemlibra în cazul în care apar simptome clinice și/sau rezultate ale analizelor de laborator sugestive pentru MAT și să abordeze terapeutic cazul, după cum este indicat clinic. După rezoluția MAT, medicii și pacienții/ persoanele care îi îngrijesc pe pacienți trebuie să analizeze, în funcție de caz, riscurile și beneficiile reluării tratamentului profilactic cu Hemlibra. În situațiile în care este indicată utilizarea unei substanțe hemostatice de bypassing la un pacient care urmează tratament profilactic cu Hemlibra, consultați recomandările de mai jos cu privire la administrarea substanțelor hemostatice de bypassing.

Este necesară precauție în cazul tratamentului la pacienții care prezintă risc crescut de MAT (de exemplu, antecedente personale sau heredocolaterale de MAT), sau în cazul pacienților tratați concomitent cu medicamente despre care se cunoaște că sunt factori de risc pentru dezvoltarea MAT (de exemplu, ciclosporină, chinină, tacrolimus).

Tromboembolism asociat cu administrarea Hemlibra și CCPa

În cadrul unui studiu clinic, au fost raportate cazuri de evenimente trombotice la pacienți care au utilizat Hemlibra ca tratament profilactic în timpul în care li s-a administrat, în medie, o cantitate cumulată de >100 U/kg/24 ore de CCPa timp de 24 ore sau mai mult (vezi pct. 4.8). Niciunul dintre cazuri nu a necesitat tratament cu anticoagulate. După întreruperea administrării CCPa și a Hemlibra, au fost înregistrate dovezi de ameliorare sau rezoluție a evenimentelor (vezi pct. 4.8). Un pacient a

reluat tratamentul cu Hemlibra, după rezoluția evenimentului trombotic și a continuat tratamentul în siguranță.

Pacienții care urmează tratament profilactic cu Hemlibra trebuie monitorizați pentru apariția evenimentelor de tromboembolism atunci când li se administrează concomitent CCPa. Medicul trebuie să sisteze imediat administrarea CCPa și să întrerupă terapia cu Hemlibra în cazul în care apar simptome clinice și/sau rezultate ale analizelor de laborator sugestive pentru evenimente trombotice și să abordeze terapeutic cazul, după cum este indicat clinic. După rezoluția evenimentelor trombotice, medicii și pacienții/ persoanele care îi îngrijesc pe pacienți trebuie să analizeze, în funcție de caz, beneficiile și riscurile reluării tratamentului profilactic cu Hemlibra. În situațiile în care este indicată utilizarea unei substanțe hemostatice de bypassing la un pacient care urmează tratament profilactic cu Hemlibra, consultați recomandările de mai jos cu privire la administrarea substanțelor hemostatice de bypassing.

Recomandări privind utilizarea substanțelor hemostatice de bypassing la pacienții care urmează tratament profilactic cu Hemlibra

Tratamentul cu substanțe hemostatice de bypassing trebuie întrerupt în ziua precedentă inițierii terapiei cu Hemlibra.

Medicii trebuie să discute cu fiecare dintre pacienți și/sau persoanele care îi îngrijesc pe pacienți dozele exacte și schema de administrare a substanțelor hemostatice de bypassing care vor fi utilizate, în cazul în care se impune administrarea acestora pe durata tratamentului profilactic cu Hemlibra.

Hemlibra crește potențialul de coagulare la pacienții tratați. Prin urmare, poate fi necesară o doză mai mică de substanță hemostatică de bypassing decât cea utilizată în absența profilaxiei cu Hemlibra. Doza și durata tratamentului cu substanțe hemostatice de bypassing va depinde de localizarea și gravitatea sângerării, precum și de starea clinică a pacientului. Utilizarea de CCPa trebuie evitată cu excepția situației în care nu sunt disponibile alte opțiuni terapeutice/tratamente alternative. În cazul în care se recomandă utilizarea CCPa la un pacient care urmează tratament profilactic cu Hemlibra, doza inițială nu trebuie să depășească 50 U/kg, iar monitorizarea rezultatelor de laborator este recomandată (inclusiv, dar fără a fi limitat la, monitorizare renală, parametrii trombocitari și evaluarea pentru tromboză). Dacă nu se reușește controlarea hemoragiei cu doza inițială de CCPa de maximum 50 U/kg, dozele suplimentare de CCPa trebuie administrate sub îndrumare sau supraveghere medicală, ținând cont de rezultatele de laborator privind diagnosticul de MAT sau tromboembolism și verificând eventuale sângerări înainte de a repeta doza. Doza totală de CCPa nu trebuie să depășească 100 U/kg în primele 24 de ore de tratament. Medicii curanți trebuie să analizeze atent riscul de apariție a MAT și tromboembolismului comparativ cu riscul de hemoragie atunci când iau în considerare continuarea tratamentului cu CCPa după administrarea unei doze maxime de 100 U/kg în primele 24 de ore.

În cadrul studiilor clinice nu au fost înregistrate cazuri de MAT sau de evenimente tromboembolice asociate cu administrarea de rFVIIa în monoterapie la pacienții care utilizau Hemlibra ca tratament profilactic.

Recomandările privind administrarea substanțelor hemostatice de bypassing trebuie respectate timp de cel puțin 6 luni după întreruperea terapiei profilactice cu Hemlibra (vezi pct. 5.2).

Imunogenitate

În studiile clinice a fost observată, mai puțin frecvent, dezvoltarea anticorpilor anti-emicizumab neutralizanți, cu scăderea concentrației plasmatice de emicizumab, care a dus la pierderea eficacității (vezi pct. 4.8 și 5.1). Pacienții având semne clinice de pierdere a eficacității tratamentului (de exemplu, o creștere a incidenței evenimentelor de sângerări intercurrente) trebuie evaluați imediat pentru determinarea etiologiei și, în cazul în care se suspectează apariția anticorpilor anti-emicizumab neutralizanți, trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice.

Efectele emicizumab asupra rezultatelor coagulogramei

Emicizumab restabilește activitatea lipsă de cofactor pentru tenază a factorului VIII activat (FVIIIa). Testele de laborator pe bază de coagulare intrinsecă, inclusiv timpul de coagulare activă (ACT), timpul de tromboplastină parțial activat (de exemplu, aPTT) măsoară timpul de coagulare total, inclusiv timpul necesar activării de către trombină a factorului FVIII la FVIIIa. Aceste tipuri de teste bazate pe coagulare intrinsecă vor genera timpi de coagulare extrem de reduși în cazul tratamentului cu emicizumab, care nu necesită activare mediată de trombină. Timpul de coagulare intrinsecă foarte redus va interfera cu rezultatele tuturor testelor de determinare a activității unui singur factor pe baza aPTT, cum ar fi testul de determinare într-o etapă a activității factorului FVIII (vezi pct. 4.4, Tabelul 1). Cu toate acestea, rezultatele testelor de determinare a unui singur factor care utilizează metode cromogenice sau imunologice nu sunt influențate de emicizumab și pot fi utilizate pentru evaluarea parametrilor de coagulare pe parcursul tratamentului, ținându-se cont de aspectele specifice privind testele de determinare cromogenică a activității factorului FVIII descrise mai jos.

Testele cromogenice privind activitatea FVIII pot fi fabricate din proteine de coagulare de proveniență umană sau bovină. Testele care conțin factori de coagulare umani sunt sensibile la emicizumab, dar pot supraestima potențialul hemostatic clinic al emicizumab. În contrast, testele care conțin factori de coagulare de origine bovină nu sunt sensibile la emicizumab (nu a fost măsurată activitatea) și pot fi utilizate în monitorizarea activității factorului VIII endogen sau administrat în perfuzie, sau în măsurarea inhibitorilor anti FVIII.

Emicizumab rămâne activ în prezența inhibitorilor FVIII și va determina un rezultat fals negativ al testelor Bethesda (pe bază de coagulare) pentru inhibarea funcțională a FVIII. Pe de altă parte, poate fi utilizat un test cromogenic Bethesda care se bazează pe un test cromogenic pentru FVIII din sursă bovină, care nu este sensibil la emicizumab.

Acești doi markeri farmacodinamici nu reflectă efectul hemostatic real al emicizumab *in vivo* (aPTT prezintă o reducere marcată și activitatea raportată a FVIII poate fi supraestimată), ci oferă o indicație relativă asupra efectului pro-coagulant al emicizumab.

În concluzie, la pacienții tratați cu Hemlibra, rezultatele testelor de laborator bazate pe coagularea intrinsecă nu trebuie utilizate pentru monitorizarea activității acestuia, pentru determinarea dozelor factorului de înlocuire sau anticoagulare sau pentru măsurarea titrului inhibitorilor FVIII. Este necesară precauție în cazul în care sunt utilizate teste de laborator bazate pe coagularea intrinsecă, deoarece interpretarea greșită a acestor rezultate poate duce la subdozarea tratamentului la pacienții care prezintă episoade hemoragice, ceea ce poate determina sângerări severe sau care pot pune viața în pericol.

Testele de laborator care sunt sau nu sunt influențate de prezența emicizumab sunt menționate în Tabelul 1 de mai jos. Din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prelungit, aceste efecte asupra testelor de coagulare pot persista timp de până la 6 luni după administrarea ultimei doze (vezi pct 5.2).

Tabelul 1 Rezultate ale testelor de coagulare influențate și neinfluențate de emicizumab

Rezultate influențate de emicizumab	Rezultate neinfluențate de emicizumab
- Timp de tromboplastină parțial activat (aPTT) - Teste Bethesda (pe bază de coagulare) de determinare a titrurilor de inhibitor pentru FVIII - Teste de determinare într-o etapă a unui singur factor, pe baza aPTT - Test pe baza aPTT de determinare a rezistenței la proteina C activată (APC-R) - Timp de coagulare activat (ACT)	- Teste Bethesda (substrat cromogenic de origine bovină) de determinare a titrurilor de inhibitor pentru FVIII - Timpul de trombină (TT) - Teste de determinare într-o etapă a unui singur factor, pe baza PT - Teste cromogenice de determinare a unui singur factor, altul decât FVIII ¹ - Determinări imunologice (de exemplu, ELISA, metode turbidimetrice) - Teste genetice pentru factori de coagulare (de exemplu, Factorul V Leiden, Protrombină 20210)

¹Pentru atenționări importante referitoare la testele cromogene de determinare a activității FVIII, vezi pct. 4.4.

Copii și adolescenți

Nu există date la pacienții cu vârsta < 1 an. Constituirea sistemului hemostatic la nou-născuți și sugari este un proces dinamic și în dezvoltare, iar concentrațiile relative ale proteinelor pro și anticoagulante la acești pacienți trebuie luate în considerare atunci când se efectuează evaluarea beneficiu-risc, inclusiv riscul potențial de tromboză (de exemplu, tromboză asociată cateterului venos central).

Materiale educaționale

Toți medicii de la care se așteaptă să prescrie, să utilizeze sau să supravegheze administrarea Hemlibra trebuie să se asigure că au primit și s-au familiarizat cu materialele educaționale pentru medici. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să explice și să discute beneficiile și riscurile terapiei cu Hemlibra cu pacientul și persoanele care îi îngrijesc pe aceștia și să se asigure că le sunt furnizate Cardul pentru pacient și Ghidul pentru pacienți/persoanele care îi îngrijesc pe pacienți. Pacientul/persoana care îl îngrijește trebuie să fie instruit să aibă asupra sa întotdeauna Cardul pacientului și să îl prezinte oricărui alt profesionist din domeniul sănătății consultat.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii adecvate sau bine-controlate privind interacțiunile emicizumab.

Experiența clinică sugerează că există o interacțiune medicamentoasă între emicizumab și CCPa (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Pe baza studiilor preclinice, există posibilitatea apariției fenomenului de hipercoagulare în cazul administrării de rFVIIa sau FVIII în asociere cu emicizumab. Emicizumab crește potențialul de coagulare, prin urmare doza de rFVIIa sau FVIII necesară pentru a atinge hemostaza poate fi mai mică decât în cazul în care nu se administrează tratament profilactic cu Hemlibra.

În cazul complicațiilor trombotice, medicul trebuie să ia în considerare întreruperea rFVIIa sau FVIII și a tratamentului profilactic cu Hemlibra, așa cum este indicat din punct de vedere clinic. Administrarea ulterioară trebuie să fie adaptată la circumstanțele clinice specifice.

- Decizia cu privire la modificarea dozei trebuie să aibă în vedere și timpul de înjumătățire al medicamentelor; în mod specific, întreruperea tratamentului cu emicizumab poate să nu aibă un efect imediat.
- Monitorizarea folosind o metodă de analiză cromogenică FVIII poate indica administrarea unor factori de coagulare și trebuie luată în considerare testarea caracteristicilor trombofilice.

Experiența în cazul administrării concomitente de medicamente antifibrinolitice și CCPa sau rFVIIa la pacienții cărora li se administrează tratament profilactic cu Hemlibra este limitată. Cu toate acestea, trebuie să se ia în considerare posibilitatea apariției de evenimente trombotice în cazul în care medicamentele antifibrinolitice sunt utilizate în asociere cu CCPa sau rFVIIa la pacienții tratați cu emicizumab.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția

Femeile aflate la vârsta fertilă tratate cu Hemlibra trebuie să utilizeze metode eficace de contracepție pe durata și timp de cel puțin 6 luni de la încetarea tratamentului cu Hemlibra (vezi pct. 5.2).

Sarcina

Nu există studii clinice de utilizare a emicizumab la femeile gravide. Nu s-au efectuat studii privind efectele Hemlibra asupra funcției de reproducere la animale. Nu se cunoaște dacă emicizumab are efecte nocive asupra fătului atunci când este administrat la femeile gravide sau dacă poate afecta capacitatea de reproducere. Hemlibra nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât în cazul în care posibilul beneficiu pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt și luând în considerare, faptul că, în timpul sarcinii și după naștere, riscul de tromboză este crescut, iar unele complicații legate de naștere sunt asociate cu un risc crescut de coagulare intravasculară diseminată (CID).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă emicizumab se excretă în laptele uman. Nu au fost efectuate studii de evaluare a impactului emicizumab asupra producerii de lapte sau de determinare a prezenței acestuia în laptele matern. Se cunoaște faptul că IgG umană este prezentă în laptele matern. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/a se abține de la tratamentul cu Hemlibra, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea pentru funcția de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date cu privire la efectele asupra fertilității la om. Prin urmare, nu se cunoaște efectul emicizumab asupra fertilității masculine și feminine.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Hemlibra nu are nicio influență sau o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță al Hemlibra se bazează pe datele din studiile clinice și din supraviețuirea după punerea pe piață. Cele mai grave reacții adverse induse de medicament, raportate din studiile clinice cu Hemlibra, au fost microangiopatia trombotică (MAT) și evenimentele trombotice, inclusiv tromboza de sinus cavernos (TSC) și tromboza venoasă superficială concomitent cu necroza tisulară (vezi mai jos și pct. 4.4).

Cele mai frecvente reacții adverse induse de medicament, raportate la $\geq 10\%$ dintre pacienții tratați cu cel puțin o doză de Hemlibra, au fost: reacții la locul injectării (19,4%), artralgie (14,2%) și cefalee (14,0%).

În total, trei pacienți (0,7%) din studiile clinice care au urmat tratament profilactic cu Hemlibra au renunțat la tratament din cauza reacțiilor adverse induse de acesta, și anume MAT, necroză tisulară concomitent cu tromboflebită superficială, precum și cefalee.

Lista reacțiilor adverse induse de medicament, prezentată sub formă de tabel

Reacțiile adverse induse de medicament prezentate în continuare au la bază datele din supraviețuirea după punerea pe piață și datele cumulate din cinci studii clinice de fază III (studii la adulți și adolescenți [BH29884 - HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3 și BO39182 – HAVEN 4], un grup de studiu cu pacienți de toate vârstele [BO41423 – HAVEN 6] și un studiu pediatric [BH29992 - HAVEN 2]), în cadrul cărora un număr total de 444 de pacienți cu hemofilie A au utilizat cel puțin o doză de Hemlibra ca tratament profilactic uzual (vezi pct. 5.1). Trei sute șapte pacienți (69,1%) dintre participanții în studiile clinice erau adulți (din care doi erau femei), 61 (13,7%) erau adolescenți (≥ 12 până la < 18 ani), 71 (16%) erau copii (≥ 2 până la < 12 ani) și cinci (1,1%) erau sugari și copii mici (1 lună până la < 2 ani). Durata mediană a expunerii în cadrul studiilor a fost de 32 săptămâni (interval: 0,1 până la 94,3 săptămâni).

RA raportate din studiile clinice de fază III și din supraviețuirea după punerea pe piață sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe clase de aparate, sisteme și organe (Tabel 2). Categoriile corespunzătoare de frecvență pentru fiecare reacție adversă indusă de medicament sunt bazate pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2 Rezumatul reacțiilor adverse induse de medicament din studiile clinice HAVEN și din supraviețuirea după punerea pe piață cu Hemlibra

Aparate, sisteme și organe (ASC)	Reacții adverse (Termen preferat, MedDRA)	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	Microangiopatie trombotică	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente
Tulburări vasculare	Tromboflebită superficială	Mai puțin frecvente
	Tromboză de sinus cavernos ^a	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Necroză tisulară	Mai puțin frecvente
	Angioedem	Mai puțin frecvente
	Urticarie	Frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Foarte frecvente
	Mialgie	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul injectării	Foarte frecvente
	Febră	Frecvente
	Scăderea răspunsului terapeutic ^b	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente
^a Tulburările vasculare reprezintă o clasă secundară conform ASC pentru tromboza de sinus cavernos. ^b În prezența anticorpilor anti-emicizumab neutralizanți a fost raportată pierderea eficacității tratamentului (scăderea răspunsului terapeutic), manifestată ca o creștere a evenimentelor de sângerări intercurrente, cu scăderea concentrației de emicizumab (a se vedea Descrierea reacțiilor adverse selectate induse de medicament și pct. 4.4 și 5.1).		

Descrierea reacțiilor adverse selectate induse de medicament

Microangiopatie trombotică

În studiile clinice cumulate de fază III, au fost raportate evenimente de MAT la mai puțin de 1% dintre pacienții înrolați (3/444) și la 9,7% dintre pacienții (3/31) la care s-a administrat cel puțin o doză de CCPa în timpul tratamentului cu emicizumab. Toate cele 3 cazuri de MAT au apărut atunci când, în medie, a fost administrată în timpul tratamentului o cantitate cumulată > 100 U/kg/24 ore de CCPa, în decurs de 24 ore sau mai mult (vezi pct. 4.4). Pacienții au prezentat trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică și afectare renală acută, neasociate cu deficiențe severe în activitatea ADAMTS13. Un pacient a reluat administrarea Hemlibra, ca urmare a rezoluției MAT fără recurență.

Evenimente trombotice

În studiile clinice cumulate de fază III, au fost raportate evenimente trombotice grave la mai puțin de 1% dintre pacienții (2/444) și la 6,5% dintre pacienți (2/31) la care s-a administrat cel puțin o doză de CCPa în timpul tratamentului cu emicizumab. Ambele evenimente trombotice grave au apărut atunci când, în medie, a fost administrată în timpul tratamentului o cantitate cumulată > 100 U/kg/24 ore de CCPa, în decurs de 24 ore sau mai mult. Un pacient a reluat administrarea Hemlibra, ca urmare a rezoluției evenimentului trombotic fără recurență (vezi pct. 4.4).

Caracterizarea interacțiunilor dintre emicizumab și CCPa în studiile clinice pivot

Au existat 82 cazuri de administrare de CCPa la pacienții care utilizau Hemlibra ca tratament* profilactic, din care 8 cazuri (10%) au constat în administrarea, în medie, a unei cantități cumulate de CCPa >100 U/kg/24 ore în decurs de 24 ore sau mai mult; două din opt cazuri au fost asociate cu evenimente trombotice și trei din opt cazuri au fost asociate cu MAT (Tabelul 3). În restul cazurilor de tratament cu CCPa nu s-au raportat MAT sau evenimente trombotice. Dintre toate cazurile de tratament cu CCPa, 68% au constat într-o singură perfuzie < 100 U/kg.

Tabelul 3 Caracterizarea tratamentului cu CCPa* în studiile clinice cumulate de fază III

Durata tratamentului cu CCPa	Cantitatea cumulată medie de CCPa în decurs de 24 ore (U/kg/24 ore)		
	<50	50–100	>100
<24 ore	9	47	13
24-48 ore	0	3	1 ^b
>48 ore	1	1	7 ^{a,a,a,b}

* Un caz de tratament cu CCPa este definit ca toate dozele de CCPa administrate unui pacient, din orice motiv, până când s-a ajuns la o perioadă de 36 ore fără tratament. Include toate cazurile de tratament cu CCPa, excluzându-le pe cele din primele 7 zile și pe cele care au apărut la 30 de zile după întreruperea tratamentului cu Hemlibra.

^a Microangiopatie trombotică

^b Eveniment trombotic

Reacții la locul injectării

Reacțiile la locul injectării (RLI) au fost raportate foarte frecvent (19,4%) în rezultatele din studiile clinice de fază III. Toate RLI observate în studiile clinice cu Hemlibra au fost raportate ca non-grave și, ușoare până la moderate ca intensitate iar 94,9% s-au remis fără tratament. Cel mai frecvent raportate simptome de RLI au fost eritemul la locul injectării (10,6%), durerea la locul de injectare (4,1%), prurit la locul injectării (2,9%) și umflare la locul injectării (2,7 %).

Imunogenitate

În toate studiile clinice de fază III cu Hemlibra, dezvoltarea anticorpilor anti-emicizumab neutralizanți asociată cu scăderea concentrației plasmatice de emicizumab a fost mai puțin frecventă (vezi pct. 5.1). La un pacient care a dezvoltat anticorpi anti-emicizumab neutralizanți cu scăderea concentrației plasmatice de emicizumab, tratamentul și-a pierdut eficacitatea (fapt semnalat prin apariția sângerărilor intercurrente) după cinci săptămâni de tratament, acesta întrerupând ulterior tratamentul cu Hemlibra (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Copii și adolescenți

Populația pediatrică studiată a cuprins un total de 137 pacienți, dintre care 5 (3,6%) au fost sugari și copii mici (cu vârsta de la 1 lună până la mai puțin de 2 ani), 71 (51,8%) au fost copii (de la 2 ani până la mai puțin de 12 ani) și 61 (44,5%) au fost adolescenți (de la 12 ani până la mai puțin de 18 ani). În general, profilul de siguranță al Hemlibra a fost similar la sugari, copii, adolescenți și adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența privind supradozajul cu Hemlibra este limitată.

Simptome

Supradozajul accidental poate duce la hipercoagulabilitate.

Abordare terapeutică

Pacienții care utilizează în mod accidental o doză mai mare decât cea recomandată trebuie să se adreseze imediat medicului curant și să fie monitorizați strict.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice, alte hemostatice sistemice; codul ATC: B02BX06

Mecanism de acțiune

Emicizumab este un anticorp monoclonal umanizat modificat de tip imunoglobulină G4 (IgG4), cu structură de anticorp bispecific.

Emicizumab se leagă simultan de factorul IX activat și de factorul X, reconstituind astfel funcția FVIIIa, care este necesar pentru o hemostază eficientă.

Emicizumab nu prezintă nicio conexiune structurală sau omologie secvențială cu FVIII și, prin urmare, nu induce sau stimulează dezvoltarea de inhibitori ai FVIII.

Efecte farmacodinamice

Terapia profilactică cu Hemlibra reduce aPTT și crește activitatea raportată a factorului FVIII (la utilizarea unui test cromogenic cu factori de coagulare umani). Acești doi markeri farmacodinamici nu

reflectă efectul hemostatic real al emicizumab *in vivo* (aPTT prezintă o reducere marcată și activitatea raportată a FVIII poate fi supraestimată), ci oferă o indicație relativă asupra efectului pro-coagulant al emicizumab.

Eficacitatea și siguranța clinică

Eficacitatea Hemlibra ca tratament profilactic uzual la pacienți cu hemofilie A a fost evaluată în cinci studii clinice (trei studii la pacienți adulți și adolescenți cu hemofilie A cu sau fără inhibitor ai FVIII [HAVEN 1, HAVEN 3 și HAVEN 4], un studiu derulat la pacienți copii și adolescenți cu hemofilie A cu inhibitor ai FVIII [HAVEN 2] și un grup de studiu cu pacienți de toate vârstele având forme ușoare sau moderate de hemofilie A fără inhibitor de FVIII [HAVEN 6]).

Studiile clinice la pacienți adulți și adolescenți cu hemofilie A cu sau fără inhibitori ai FVIII

Pacienți (cu vârsta ≥ 12 ani și greutate corporală > 40 kg) cu hemofilie A care nu prezintă inhibitor de FVIII (studiul BH30071 – HAVEN 3)

Studiul HAVEN 3 a fost un studiu de fază III, randomizat, multicentric, deschis, derulat la 152 de pacienți adulți și adolescenți de sex masculin (cu vârsta ≥ 12 ani și greutatea corporală > 40 kg) cu hemofilie A severă, fără inhibitori de factor VIII, care primiseră anterior tratament episodic („la cerere”) sau profilactic cu factor VIII. Pacienților li s-a administrat Hemlibra pe cale subcutanată, în doză de 3 mg/kg o dată pe săptămână în primele patru săptămâni, și ulterior fie doze de 1,5 mg/kg o dată pe săptămână (brațele A și D), fie de 3 mg/kg o dată la două săptămâni (brațul B) sau niciun tratament profilactic (brațul C). Pacienții din brațul C au avut posibilitatea să treacă la tratamentul cu Hemlibra (3 mg/kg o dată la două săptămâni) după minimum 24 de săptămâni fără tratament profilactic. În brațele A și B a fost permisă creșterea dozei la 3 mg/kg săptămânal după 24 de săptămâni de tratament în cazul pacienților care au prezentat două sau mai multe sângerări calificate (episoade hemoragice spontane și clinic semnificative apărute la starea de echilibru a concentrației plasmatic). La pacienții din brațul D s-a permis creșterea dozei după al doilea episod de sângerare calificată. La momentul analizei primare, a fost mărită doza de întreținere pentru cinci pacienți.

Optzeci și nouă de pacienți care primiseră anterior tratament episodic („la cerere”) cu FVIII au fost randomizați în raport de 2:2:1 pentru a primi Hemlibra, fie o dată pe săptămână (brațul A; N = 36), fie la două săptămâni (brațul B; N = 35) sau niciun tratament profilactic (brațul C; N = 18), fiind stratificați în funcție de rata anterioară a episoadelor hemoragice la 24 de săptămâni (< 9 sau ≥ 9). Șaizeci și trei de pacienți care au primit anterior tratament profilactic cu FVIII au fost înrolați în brațul D pentru a primi Hemlibra (1,5 mg/kg o dată pe săptămână).

Obiectivul principal al studiului a fost să evalueze, în rândul pacienților care primiseră anterior terapie episodică cu FVIII, eficacitatea profilaxiei cu Hemlibra, administrată săptămânal (brațul A) sau o dată la două săptămâni (brațul B), comparativ cu neutilizarea tratamentului profilactic (brațul C), pe baza numărului de episoade hemoragice necesitând tratament cu factori de coagulare (vezi Tabelul 4). Alte obiective ale studiului au inclus evaluarea rezultatelor comparației randomizate a brațului A sau B cu brațul C sub aspectul eficacității profilaxiei cu Hemlibra în reducerea numărului total al sângerărilor, al sângerărilor survenite spontan, sângerărilor la nivelul articulațiilor în general și la nivelul articulațiilor țintă (vezi Tabelul 4), precum și evaluarea preferințelor pacienților în ceea ce privește tratamentul cu ajutorul unui sondaj.

Eficacitatea profilaxiei cu Hemlibra a fost comparată, de asemenea, cu tratamentul profilactic anterior cu FVIII (brațul D) la pacienți care participaseră la un studiu non-intervențional (SNI) înainte de înrolare (vezi Tabelul 5). Această analiză comparativă a inclus numai pacienții din SNI, deoarece datele cu privire la sângerări și tratament au fost colectate la același nivel de granularitate ca în studiul HAVEN 3. SNI este un studiu observațional al cărui principal obiectiv este să colecteze date clinice detaliate privind episoadele de sângerare și utilizarea medicamentelor antihemofilice de la pacienții cu hemofilie A neînrolați în studii clinice intervenționale.

Pacienți (cu vârsta ≥ 12 ani) cu hemofilie A cu inhibitori ai FVIII (studiul BH29884– HAVEN 1)

HAVEN 1 a fost un studiu clinic randomizat, multicentric, deschis, derulat la 109 subiecți de sex masculin, adolescenți și adulți (cu vârsta ≥ 12 ani), cu hemofilie A și inhibitori de FVIII prezenți, cărora li se administrase anterior tratament episodic sau profilactic cu substanțe hemostatice de bypassing (CCPa și rFVIIa). În cadrul studiului, pacienților li s-a administrat săptămânal tratamentul profilactic cu Hemlibra (brațele A, C și D) — doza de 3 mg/kg, o dată pe săptămână, timp de patru săptămâni și ulterior doze de 1,5 mg/kg, o dată pe săptămână — sau nu li s-a administrat niciun tratament (brațul B). Pacienții randomizați în brațul B au avut posibilitatea să treacă la tratamentul cu Hemlibra după minimum 24 de săptămâni fără tratament profilactic. A fost permisă creșterea dozei săptămânale la 3 mg/kg după 24 săptămâni de tratament profilactic cu Hemlibra, în cazul pacienților care au prezentat două sau mai multe sângerări calificate (de exemplu, episoade semnificative hemoragice spontane și verificate clinic, apărute la starea de echilibru). La momentul analizei primare, la doi pacienți doza de întreținere a fost mărită la 3 mg/kg o dată pe săptămână.

Cincizeci și trei de pacienți tratați anterior cu substanțe hemostatice de bypassing (“la nevoie”) în funcție de apariția episoadelor, au fost randomizați în raport de 2:1 în grupul de tratament profilactic cu Hemlibra (braț A) sau în grupul fără tratament (braț B), fiind stratificați în funcție de rata anterioară a episoadelor hemoragice la 24 de săptămâni (< 9 sau ≥ 9).

Patruzeci și nouă de pacienți tratați anterior cu substanțe hemostatice de bypassing în regim profilactic au fost înrolați în brațul C pentru a li se administra tratament profilactic cu Hemlibra. Șapte pacienți tratați anterior cu substanțe hemostatice de bypassing (“la nevoie”) în funcție de apariția episoadelor, care participaseră înainte de înrolare la un SNI, dar nu au reușit să se înroleze în studiul HAVEN 1, anterior închiderii brațelor A și B, au fost înrolați în brațul D pentru a li se administra tratament profilactic cu Hemlibra.

Criteriul principal al studiului a fost evaluarea la pacienții tratați anterior cu substanțe hemostatice de bypassing (“la nevoie”) a efectului terapeutic al profilaxiei săptămânale cu Hemlibra, comparativ cu neutilizarea tratamentului profilactic (brațul A, comparativ cu brațul B) asupra numărului de episoade hemoragice care au necesitat tratament cu factori de coagulare într-un interval de timp (minimum de 24 de săptămâni sau până la data întreruperii tratamentului) (vezi Tabelul 6). În cadrul studiului randomizat, de comparație între brațele A și B, alte criterii secundare de evaluare au fost eficacitatea tratamentului profilactic săptămânal cu Hemlibra în a reduce numărul total al sângerărilor, al sângerărilor spontane, sângerărilor la nivelul articulațiilor în general și la nivelul articulațiilor țintă (vezi Tabelul 6), precum și evaluarea calitatea vieții corelată stării de sănătate (HRQoL) și a stării de sănătate a pacienților (vezi Tabelele 10 și 11). Timpul de expunere mediu (+DS) pentru toți pacienții din studiu a fost de 21,38 săptămâni (12,01). Pentru fiecare braț de tratament, timpii de expunere medii au fost de 28,86 săptămâni (8,37) pentru brațul A, 8,79 (3,62) pentru brațul B, 21,56 (11,85) pentru brațul C și 7,08 (3,89) pentru brațul D. Un pacient din brațul A s-a retras din studiu înaintea inițierii tratamentului cu Hemlibra.

Studiul a evaluat, de asemenea, eficacitatea profilaxiei săptămânale cu Hemlibra, comparativ cu utilizarea anterioară episodică (la nevoie) și profilactică de substanțe hemostatice de bypassing (comparații separate) la pacienți care participaseră la SNI anterior înrolării (brațele A și, respectiv, C) (vezi Tabelul 7).

Pacienți (cu vârsta ≥ 12 ani) cu hemofilie A cu sau fără inhibitori de FVIII (studiul BO39182 – HAVEN 4)

Hemlibra a fost investigat în cadrul unui studiu clinic de fază III, cu un singur braț, multicentric, derulat la 41 de pacienți adulți și adolescenți de sex masculin (cu vârsta > 12 ani și greutatea corporală > 40 kg) cu hemofilie A, cu inhibitori de factor VIII sau hemofilie A severă, fără inhibitori de factor VIII, care primiseră anterior tratament episodic (“la nevoie”) sau profilactic cu agenți hemostatici de bypass sau factor VIII. Pacienții au primit tratament profilactic cu Hemlibra – în doză de 3 mg/kg o dată pe săptămână timp de patru săptămâni și, ulterior, în doză de 6 mg/kg la fiecare patru săptămâni. Obiectivul principal al studiului a fost evaluarea eficacității tratamentului profilactic cu Hemlibra administrat la fiecare patru săptămâni în menținerea controlului adecvat al sângerărilor, pe baza

episoadelor de sângerare tratate. Alte obiective au fost reprezentate de evaluarea eficacității profilaxiei cu Hemlibra în prevenirea tuturor sângerărilor, a sângerărilor tratate survenite spontan, apărute la nivelul articulațiilor în general și la nivelul articulațiilor țintă (vezi Tabelul 8). Au fost, de asemenea, evaluate preferințele pacienților în ceea ce privește tratamentul cu ajutorul unui sondaj.

Pacienți (toate vârstele) cu hemofilie A ușoară sau moderată fără inhibitori ai FVIII (Studiul BO41423 – HAVEN 6)

Studiul HAVEN 6 a fost un studiu clinic de fază III multicentric, deschis, cu un singur braț, derulat la 71 de pacienți tratați cu emicizumab (toate vârstele) cu hemofilie A ușoară (n = 20 [28,2%]) sau moderată (n = 51 [71,8%]) fără inhibitori FVIII pentru care a fost indicată profilaxia, așa cum a fost evaluată de investigator. Majoritatea pacienților au fost bărbați (69 pacienți [97,2%]), iar 2 au fost femei (2,8%). La intrarea în studiu, 34 de pacienți (47,9%) erau în tratament episodic și 37 de pacienți (52,1%) urmau tratament profilactic cu FVIII. Pacienții au primit Hemlibra subcutanat 3 mg/kg o dată pe săptămână în primele patru săptămâni, urmată de preferința pacientului pentru unul dintre următoarele regimuri de întreținere, începând cu săptămâna 5: 1,5 mg/kg o dată pe săptămână (n = 24 [33,8%]), 3 mg/kg la fiecare două săptămâni (n = 39 [54,9%]) sau 6 mg/kg la fiecare patru săptămâni (n = 8 [11,3%]). Creșterea dozei la 3 mg/kg săptămânal a fost permisă după 24 de săptămâni pentru pacienții care au prezentat două sau mai multe sângerări calificate (adică sângerări spontane și semnificative clinic care au apărut la starea de echilibru). La momentul analizei intermediare, niciun pacient nu a suferit o creștere a dozei de întreținere.

Obiectivul principal de eficacitate al studiului a fost de a evalua în timp eficacitatea profilaxiei Hemlibra pe baza numărului de sângerări care necesită tratament cu factori de coagulare (adică rata de sângerare a sângerărilor tratate, vezi Tabelul 9). Alte obiective au fost evaluarea eficacității profilaxiei Hemlibra pe baza numărului tuturor sângerărilor, al sângerărilor spontane, al sângerărilor articulare și sângerărilor articulare țintă de-a lungul timpului, precum și evaluarea pacientului raportat, HRQoL, folosind de-a lungul timpului chestionarul (CATCH), Instrumentul complex de evaluare al provocărilor în hemofilie.

Rezultatele privind eficacitatea

HAVEN 3

Rezultatele privind eficacitatea profilaxiei cu Hemlibra comparativ cu neutilizarea unui tratament profilactic în ceea ce privește rata sângerărilor tratate, a tuturor sângerărilor, a sângerărilor tratate survenite spontan, apărute la nivelul articulațiilor în general și la nivelul articulațiilor țintă, sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4 Studiul HAVEN 3: Rata anualizată a sângerărilor pentru brațul cu tratament profilactic cu Hemlibra comparativ cu brațul fără niciun tratament profilactic, la pacienți cu vârsta ≥ 12 ani, care nu au dezvoltat inhibitori de FVIII

Obiectiv	Brațul C: Niciun tratament profilactic (N = 18)	Braț A: Hemlibra 1,5 mg/kg săptămânal (N = 36)	Brațul B: Hemlibra 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni (N = 35)
Sângerări tratate			
ABR (ÎÎ 95%)	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
reducere de 0% (RR), valoare p	NA	96% (0,04), < 0,0001	97% (0,03), < 0,0001
% pacienți cu 0 episoade hemoragice (ÎÎ 95%)	0,0 (0,0; 18,5)	55,6 (38,1; 72,1)	60,0 (42,1; 76,1)
ABR mediană (IQR)	40,4 (25,3; 56,7)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,9)
Toate sângerările			
ABR (ÎÎ 95%)	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
Reducere de 0% (RR), valoare p	NA	95% (0,05) < 0,0001	94% (0,06), < 0,0001
% pacienți cu 0 episoade hemoragice (ÎÎ 95%)	0 (0,0; 18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)
Sângerări spontane tratate			
ABR (ÎÎ 95%)	15,6 (7,6; 31,9)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
Reducere de 0% (RR), valoare p	NA	94% (0,06), < 0,0001	98% (0,02), < 0,0001
% pacienți cu 0 episoade hemoragice (ÎÎ 95%)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)
Sângerări tratate, survenite la nivelul articulațiilor			
ABR (ÎÎ 95%)	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
Reducere de 0% (RR), valoare p	NA	96% (0,04), < 0,0001	97% (0,03), < 0,0001
% pacienți cu 0 episoade hemoragice (ÎÎ 95%)	0 (0; 18,5)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)

Obiectiv	Brațul C: Niciun tratament profilactic (N = 18)	Braț A: Hemlibra 1,5 mg/kg săptămânal (N = 36)	Brațul B: Hemlibra 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni (N = 35)
Sângerări tratate, survenite la nivelul articulațiilor țintă			
ABR (Î 95%)	13,0 (5,2; 32,3)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)
reducere de 0% (RR), valoare p	NA	95% (0,05), < 0,0001	95% (0,05), < 0,0001
% pacienți cu 0 episoade hemoragice (Î 95%)	27,8 (9,7; 53,5)	69,4 (51,9; 83,7)	77,1 (59,9; 89,6)
Raportul ratelor și intervalul de încredere (Î) provin din modelul de regresie binomială negativă (RBN) și valoarea p din testul Wald stratificat, comparându-se rata sângerărilor între brațele specificate. Brațul C: include doar perioada fără tratament profilactic. Definiții ale sângerărilor adaptate pe baza criteriilor ISTH (<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>, Societatea Internațională de Tromboză și Hemostază). Sângerări tratate= sângerări tratate cu factor VIII Toate sângerările= sângerările tratate și netratate cu FVIII. Include doar datele colectate anterior creșterii dozei, pentru pacienții a căror doză a fost crescută. Pacienții expuși la emicizumab au început tratamentul cu o doză de inițiere de 3 mg/kg/săptămână timp de 4 săptămâni. ABR= rata anualizată a sângerărilor (<i>Annualised Bleed Rate</i>); Î= interval de încredere; RR= raportul ratelor; IQR= interval interquartile (<i>interquartile range</i>), de la a 25-a percentilă la a 75-a percentilă, NA= neaplicabil (<i>Not Applicable</i>)			

În cadrul analizei intra-individuale a pacienților din studiul clinic HAVEN 3, tratamentul profilactic cu Hemlibra a generat o reducere (68 %) semnificativă statistic ($p < 0,0001$) a ratei episoadelor de sângerare pentru sângerările tratate în comparație cu tratamentul profilactic anterior cu FVIII, conform datelor colectate în cadrul SNI anterior înrolării (vezi Tabelul 5).

Tabelul 5 Studiul HAVEN 3: Comparație intra-individuală a ratei anualizate a sângerărilor (sângerări tratate) survenite cu Hemlibra comparativ cu tratamentul profilactic anterior cu FVIII

Obiectiv	Brațul D SNI Profilaxie anterioară cu FVIII (N = 48)	Brațul D: Hemlibra 1,5 mg/kg săptămânal (N = 48)
Perioada mediană de evaluare a eficacității (săptămâni)	30,1	33,7
Sângerări tratate		
ABR (ÎI 95%)	4,8 (3,2; 7,1)	1,5 (1; 2,3)
Reducere de 0% (RR), valoare p	68% (0,32), < 0,0001	
% pacienți cu zero episoade hemoragice (ÎI 95%)	39,6 (25,8; 54,7)	54,2 (39,2; 68,6)
ABR mediană (IQR)	1,8 (0; 7,6)	0 (0; 2,1)
Raportul ratelor și intervalul de încredere (ÎI) provin din modelul de regresie binomială negativă (RBN) și valoarea p din testul Wald stratificat, comparându-se ABR între brațele de tratament. Date comparative intra-individuale, provenite din SNI. Sunt incluși doar pacienții care au participat la SNI și la studiul HAVEN 3. Include doar datele colectate anterior creșterii dozei, pentru pacienții a căror doză a fost crescută. Sângerări tratate = sângerări tratate cu factor VIII. Definiții ale sângerărilor adaptate pe baza criteriilor ISTH. ABR= rata anualizată a sângerărilor (<i>Annualised Bleed Rate</i>); ÎI= interval de încredere; RR= raportul ratelor; IQR= interval interquartile (<i>interquartile range</i>), de la a 25-a percentilă la a 75-a percentilă Deși s-a observat o aderență superioară la tratamentul profilactic cu emicizumab față de tratamentul profilactic anterior cu FVIII, nu s-a putut identifica nicio diferență a ABR la pacienții cu $\geq 80\%$ sau $< 80\%$ doze compatibile în tratamentul profilactic cu FVIII, în conformitate cu cerințele dozei standard (datele trebuie interpretate cu prudență datorită dimensiunilor mici ale eșantioanelor). Datorită timpului de înjumătățire scurt al FVIII, nu se estimează niciun efect de transmisie după întreruperea sa. Doar primele cinci doze de emicizumab a trebuit să fie administrate sub supraveghere pentru a asigura siguranța și eficiența tehnicii de injectare. Similar tratamentului profilactic cu FVIII, auto-administrarea la domiciliu a fost permisă pentru toate dozele ulterioare de emicizumab. Toți pacienții au fost tratați de experți în hemofilie, care au confirmat că tratamentul profilactic adecvat cu FVIII a fost administrat pacienților incluși în comparația intra-individuală, susținând profilaxia uzuală echivalentă pentru toate locurile și pacienții.		

HAVEN 1

Rezultatele privind eficacitatea profilaxiei cu Hemlibra comparativ cu neutilizarea unui tratament profilactic în ceea ce privește rata sângerărilor tratate, a tuturor sângerărilor, a sângerărilor tratate survenite spontan, apărute la nivelul articulațiilor în general și la nivelul articulațiilor țintă, sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6 Studiul HAVEN 1: Rata anualizată a sângerărilor pentru brațul cu tratament profilactic cu Hemlibra comparativ cu brațul fără niciun tratament profilactic, la pacienți cu vârsta ≥ 12 ani, care prezintă inhibitori de FVIII

Criteriu de evaluare	Braț B: niciun tratament profilactic	Braț A: Hemlibra 1,5 mg/kg săptămânal
	N=18	N=35
Sângerări tratate		
ABR (ÎÎ 95%)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
Reducere de 0% (RR), valoare p	87% (0,13), < 0,0001	
% pacienți cu 0 episoade hemoragice (ÎÎ 95%)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
ABR mediană (IQR)	18,8 (12,97; 35,08)	0 (0; 3,73)
Toate sângerările		
ABR (ÎÎ 95%)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
Reducere de 0% (RR), valoare p	80% (0,20), < 0,0001	
% pacienți cu 0 episoade hemoragice (ÎÎ 95%)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Sângerări spontane tratate		
ABR (ÎÎ 95%)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
Reducere de 0% (RR), valoare p	92% (0,08), < 0,0001	
% pacienți cu 0 episoade hemoragice (ÎÎ 95%)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Sângerări tratate, survenite la nivelul articulațiilor		
ABR (ÎÎ 95%)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
Reducere de 0% (RR), valoare p	89% (0,11), 0,0050	
% pacienți cu 0 episoade hemoragice (ÎÎ 95%)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
Sângerări tratate, survenite la nivelul articulațiilor țință		
ABR (ÎÎ 95%)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
Reducere de 0% (RR), valoare p	95% (0,05), 0,0002	
% pacienți cu 0 episoade hemoragice (ÎÎ 95%)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
Raportul ratelor și intervalul de încredere (ÎÎ) provin din modelul de regresie binomială negativă (RBN) și valoarea p este stratificată prin testul Wald, comparându-se rata sângerărilor între brațele de tratament specificate. Brațul B: include doar perioada fără tratament profilactic. Definițiile sângerărilor pe baza criteriilor ISTH (<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>, Societatea Internațională de Tromboză și Hemostază) Sângerări tratate= sângerări tratate cu substanțe hemostatice de bypassing. Toate sângerările= sângerările tratate și netratate cu substanțe hemostatice de bypassing. Include doar datele colectate anterior creșterii dozei, pentru pacienții a căror doză a fost crescută. Pacienții expuși la emicizumab au început tratamentul cu o doză de inițiere de 3 mg/kg/săptămână timp de 4 săptămâni. ABR= rata anualizată a sângerărilor (<i>Annualised Bleed Rate</i>); ÎÎ= interval de încredere; RR= raportul ratelor de incidență; IQR= interval interquartile (<i>interquartile range</i>), de la a 25-a percentilă la a 75-a percentilă.		

În cadrul analizei intra-individuale a pacienților, HAVEN 1, tratamentul profilactic cu Hemlibra a generat o reducere semnificativă statistic ($p = 0,0003$) și relevantă clinic (79%) a incidenței episoadelor de sângerare pentru sângerările tratate, în comparație cu tratamentul anterior de profilaxie cu substanțe hemostatice de bypassing, conform datelor colectate în SNI înainte de înrolare (vezi Tabelul 7).

Tabelul 7 HAVEN 1: Comparația intra-individuală a ratei anualizate a sângerărilor (sângerări tratate) a tratamentului profilactic cu Hemlibra, comparativ cu tratamentul anterior de profilaxie cu substanțe hemostatice de bypassing (pacienți din SNI)

Criteriu de evaluare	Brațul C _{SNI} : tratament anterior de profilaxie cu substanțe hemostatice de bypassing	Brațul C: Hemlibra 1,5 mg/kg săptămânal
	N=24	N=24
Sângerări tratate		
ABR (ÎI 95%)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)
% pacienți cu 0 episoade hemoragice (ÎI 95%)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)
Valoare mediană a ABR (IQR)	12,0 (5,73; 24,22)	0,0 (0,00; 2.23)
Reducere de % (RR), valoare p	79% (0,21), 0,0003	
Raportul ratelor și intervalul de încredere (ÎI) provin din modelul de regresie binomială negativă (RBN) și valoarea p este stratificată prin testul Wald, comparându-se ABR între brațele de tratament specificate. Date comparative intra-individuale, provenite din SNI. Sunt incluși doar pacienții care au participat în SNI și în studiul HAVEN 1. Include doar datele colectate anterior creșterii dozei, pentru pacienții a căror doză a fost crescută. Sângerări tratate= sângerări tratate cu substanțe hemostatice de bypassing. Definițiile sângerărilor pe baza criteriilor ISTH ABR= Rata anualizată a sângerărilor (<i>Annualised Bleed Rate</i>); ÎI= interval de încredere; RR= raportul ratelor de incidență; IQR= interval interquartile (<i>interquartile range</i>), de la a 25-a percentilă la a 75-a percentilă. Deși s-a observat o aderență superioară la tratamentul profilactic cu emicizumab față de tratamentul profilactic anterior cu substanță hemostatică de bypassing (BPA), nu s-a putut identifica nicio diferență a ABR la pacienții cu ≥ 80% sau < 80% doze compatibile în tratamentul profilactic cu BPA, în conformitate cu cerințele dozei standard (datele trebuie interpretate cu prudență datorită dimensiunilor mici ale eșantioanelor). Datorită timpului de înjumătățire scurt al substanțelor hemostatice de bypassing, nu se estimează niciun efect de transmisie după întreruperea lor. Doar primele cinci doze de emicizumab a trebuit sa fie administrate sub supraveghere pentru a asigura siguranța și eficiența tehnicii de injectare. Similar tratamentului profilactic cu BPA, auto-administrarea la domiciliu a fost permisă pentru toate dozele ulterioare de emicizumab.		

HAVEN 4

Rezultatele analizei primare de eficacitate a tratamentului profilactic cu Hemlibra, administrat la fiecare 4 săptămâni, în ceea ce privește rata sângerărilor tratate, a tuturor sângerărilor, a sângerărilor tratate survenite spontan, apărute la nivelul articulațiilor în general și la nivelul articulațiilor țintă, sunt prezentate în Tabelul 8. Patruzeci și unu de pacienți cu vârstă ≥ 12 ani au fost evaluați pentru eficacitatea tratamentului, intervalul median de observație fiind de 25,6 săptămâni (interval: 24,1-29,4).

Tabelul 8 Studiul HAVEN 4: Rata anualizată a sângerărilor pentru tratamentul profilactic cu Hemlibra la pacienți cu vârsta ≥ 12 ani, cu sau fără inhibitori de FVIII

	Hemlibra 6 mg/kg Q4W		
Obiective	^a ABR (ÎÎ 95%)	^b ABR mediană (IQR)	% pacienților cu 0 episoade hemoragice (ÎÎ 95%)
N	41	41	41
Sângerări tratate	2,4 (1,4; 4,3)	0,0 (0,0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)
Toate sângerările	4,5 (3,1; 6,6)	2,1 (0,0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)
Sângerări spontane tratate	0,6 (0,3; 1,5)	0,0 (0,0; 0,0)	82,9 (67,9; 92,8)
Sângerări tratate, survenite la nivelul articulațiilor	1,7 (0,8; 3,7)	0,0 (0,0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)
Sângerări tratate, survenite la nivelul articulațiilor țintă	1,0 (0,3; 3,3)	0,0 (0,0; 0,0)	85,4 (70,8; 94,4)
^a Calculată prin intermediul modelului de regresie binomială negativă (RBN) ^b ABR calculată Definiții ale sângerărilor adaptate pe baza criteriilor ISTH Sângerări tratate= sângerări tratate cu FVIII sau rFVIIa. Toate sângerările= sângerările tratate și netratate cu FVIII sau rFVIIa. Pacienții expuși la emicizumab au început tratamentul cu o doză de inițiere de 3 mg/kg/săptămână timp de 4 săptămâni. ABR= rata anualizată a sângerărilor (<i>Annualized Bleed Rate</i>), ÎÎ= interval de încredere; IQR= interval interquartile (<i>interquartile range</i>); de la a 25-a percentilă la a 75-a percentilă; Q4W= profilaxie o dată la patru săptămâni			

HAVEN 6 (analiză intermediară)

Cincizeci și unu de pacienți cu hemofilie A moderată, cu vârsta cuprinsă între 2 și 56 de ani au fost evaluați din punct de vedere al eficacității, cu un timp mediu de observație de 30,4 săptămâni (interval: 17,4 - 61,7). Rezultatele intermediare privind eficacitatea ale profilaxiei cu Hemlibra la pacienții cu hemofilie A moderată (vezi pct. 4.1) în ceea ce privește rata sângerărilor tratate, toate sângerările, sângerările spontane tratate, sângerările survenite la nivelul articulațiilor tratate și sângerările survenite la nivelul articulațiilor țintă tratate, sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9 Studiul HAVEN 6: Rata anualizată a sângerărilor pentru tratamentul profilactic cu Hemlibra la pacienți cu forme moderate ale hemofiliei A fără inhibitori de FVIII

	^c Hemlibra 1,5 mg/kg QW, 3 mg/kg Q2W sau 6 mg/kg Q4W		
Obiective	^a ABR (ÎÎ 95%)	^b ABR mediană (IQR)	% pacienților cu 0 episoade hemoragice (ÎÎ 95%)
N	51	51	51
Sângerări tratate	0,9 [0,43;1,89]	0,0 [0,00; 0,00]	78,4 [64,7; 88,7]
Toate sângerările	2,6 [1,81; 3,81]	1,7 [0,00; 3,90]	43,1 [29,3; 57,8]
Sângerări spontane tratate	0,1 [0,03; 0,30]	0,0 [0,00; 0,00]	94,1 [83,8; 98,8]
Sângerări tratate, survenite la nivelul articulațiilor	0,3 [0,10; 0,84]	0,0 [0,00; 0,00]	90,2 [78,6; 96,7]
Sângerări tratate, survenite la nivelul articulațiilor țintă	0,1 [0,02; 0,26]	0,0 [0,00; 0,00]	96,1 [86,5; 99,5]
^a Calculată prin intermediul modelului de regresie binomială negativă (RBN) ^b ABR calculată Definiții ale sângerărilor adaptate pe baza criteriilor ISTH Sângerări tratate: sângerări tratate cu FVIII. Toate sângerările: sângerările tratate și netratate cu FVIII. Pacienții expuși la emicizumab au început tratamentul cu o doză de inițiere de 3 mg/kg/săptămână timp de 4 săptămâni. ABR= rata anualizată a sângerărilor (<i>Annualized Bleed Rate</i>), ÎÎ= interval de încredere; IQR=interval interquartile (<i>interquartile range</i>); de la a 25-a percentilă la a 75-a percentilă; QW=profilaxie o dată în fiecare săptămână; Q2W= profilaxie o dată la două săptămâni; Q4W= profilaxie o dată la patru săptămâni ^c 1,5 mg/kg QW (n = 16); 3 mg/kg Q2W (n = 30); 6 mg/kg Q4W (n = 5)			

Instrumente de evaluare ale rezultatelor corelate stării de sănătate

Studiile clinice HAVEN au evaluat HRQoL și starea de sănătate utilizând măsuri de evaluare a rezultatelor clinice. HAVEN 1 și 2 au utilizat Chestionarul de evaluare a calității vieții, specific pentru hemofilie (*Haemophilia-specific Quality of Life*, Haem-A-QoL), versiunea pentru adulți (vârsta ≥ 18 ani) și, respectiv cea pentru adolescenți (Haemo-QoL-SF, pacienți cu vârsta cuprinsă între 8 și, respectiv 18 ani), pentru care scorul de sănătate fizică (de exemplu, inflamații dureroase, prezența durerii articulare, durerea la mișcare, dificultatea de deplasare pe distanțe mai mari și perioadă mai îndelungată necesară pentru pregătire) și Scorul Total (suma tuturor scorurilor) au fost parametri de interes definiți în protocol. HAVEN 2 a folosit în plus chestionarul InhibQoL (chestionar de evaluare a calității vieții la pacienți cu hemofilie și inhibitori) adaptat cu chestionarul “Aspectele sarcinilor persoanelor care îi îngrijesc pe pacienți” (*Aspects of Caregiver Burden*, chestionar de evaluare a stresului resimțit de aparținători) pentru a obține raportul de îngrijitor al HRQoL la copii și adolescenți < 12 ani. HAVEN 6 a evaluat HRQoL la pacienții adulți, copii și adolescenți, precum și la aparținătorii pacienților copii și adolescenți, folosind chestionarul (CATCH), Instrumentul complex de evaluare al provocărilor în hemofilie. Au fost examinate domeniile percepției riscului și impactului hemofiliei asupra activităților zilnice, activităților sociale, activităților recreative și muncii/școlii, precum și preocuparea și sarcina de tratament. Pentru evaluarea modificării stării de sănătate, au fost utilizate Scorul de utilitate (*Index Utility Score*, IUS) și scala analogică vizuală (VAS) din chestionarul EuroQoL cu cinci domenii și cinci niveluri (*EuroQoL Five-Dimension-Five Levels Questionnaire*, EQ-5D-5L).

Rezultate corelate stării de sănătate din studiul HAVEN 1

În acest studiu scorurile totale la momentul inițial (medie = 41,14 și 44,58, respectiv) și scorurile din scala privind sănătatea fizică (medie = 52,41 și 57,19, respectiv) au fost similare în cazul tratamentului profilactic cu Hemlibra și în cazul neadministrării unui tratament profilactic. Tabelul 10 prezintă un rezumat al comparației dintre brațul cu tratament profilactic cu Hemlibra (brațul A) și brațul fără tratament profilactic (brațul B) în ceea ce privește scorul total al Haem-A-QoL și a scalei de sănătate fizică după 24 de săptămâni de tratament, ajustat pentru momentul inițial. Tratamentul profilactic săptămânal cu Hemlibra a arătat o îmbunătățire semnificativă statistic și relevantă clinic, comparativ

cu brațul fără tratament profilactic, în cadrul obiectivului prespecificat reprezentat de scorul Haem-A-QoL privind sănătatea fizică de la evaluarea din săptămâna 25.

Tabelul 10 Studiul HAVEN 1: Modificarea scorului de sănătate fizică Haem-A-QoL și scorului total asociat tratamentului profilactic cu Hemlibra comparativ cu lipsa profilaxiei la pacienți cu vârsta ≥ 18 ani care prezintă inhibitori de FVIII

Scorurile Haem-A-QoL la săptămâna 25	Braț B: niciun tratament profilactic (N=14)	Braț A: Hemlibra 1,5 mg/kg săptămânal (N=25)
Scorul de sănătate fizică (interval cuprins între 0 și 100)		
Valoarea medie ajustată	54,17	32,61
Diferența între valorile medii ajustate (Î 95%)	21,55 (7,89, 35,22)	
Valoare p	0,0029	
Scor total (interval cuprins între 0 și 100)		
Valoarea medie ajustată	43,21	29,2
Diferența între valorile medii ajustate (Î 95%)	14,01 (5,56, 22,45)	
Brațul B: include doar perioada fără tratament profilactic. Include doar datele colectate anterior creșterii dozei, pentru pacienții a căror doză a fost crescută. Pacienții expuși la emicizumab au început tratamentul cu o doză de inițiere de 3 mg/kg/săptămână timp de 4 săptămâni. Scalele Haem-A_QoL au un interval între 0 și 100; Scorurile mai mici reflectă o mai bună calitate a vieții corelată stării de sănătate. Diferență relevantă clinic: Scor total: 7 puncte; Sănătate fizică: 10 puncte. Analizele sunt bazate pe date provenite de la persoane care au oferit răspunsuri atât la evaluarea de referință, cât și la cea din Săptămâna 25.		

Rezultate corelate stării de sănătate din studiul HAVEN 1

Tabelul 11 prezintă un rezumat al comparației dintre brațul cu tratament profilactic cu Hemlibra (brațul A) și brațul fără tratament profilactic (brațul B) pe IUS EQ-5D-5L și pe VAS după 24 de săptămâni de tratament, cu ajustare la momentul inițial.

Tabelul 11 HAVEN 1: Scorurile EQ-5D-5L la pacienții cu vârsta ≥ 12 ani în săptămâna 25

Scorurile EQ-5D-5L după 24 săptămâni	Braț B: niciun tratament profilactic (N=16)	Braț A: Hemlibra 1,5 mg/kg săptămânal (N=29)
Scala analogic-vizuală		
Valoarea medie ajustată	74,36	84,08
Diferența între valorile medii ajustate (Î 95%)	-9,72 (-17,62, -1,82)	
Scor de utilitate		
Valoarea medie ajustată	0,65	0,81
Diferența între valorile medii ajustate (Î 95%)	-0,16 (-0,25, -0,07)	
Brațul B: include doar perioada fără tratament profilactic. Include doar datele colectate anterior creșterii dozei, pentru pacienții a căror doză a fost crescută. Pacienții expuși la emicizumab au început tratamentul cu o doză de inițiere de 3 mg/kg/săptămână timp de 4 săptămâni. Scorurile mai mari indică o mai bună calitate a vieții. Diferență relevantă clinic: VAS: 7 puncte; Scor de utilitate: 0,07 puncte. Analizele sunt bazate pe date provenite de la persoane care au oferit răspunsuri atât la evaluarea de referință, cât și la cea din Săptămâna 25.		

Rezultate corelate stării de sănătate din studiul HAVEN 6

În HAVEN 6, a fost evaluată în săptămâna 25 HRQoL pentru pacienții de toate vârstele, cu hemofilie A moderată, pe baza chestionarului CATCH. Chestionarul CATCH (versiunea 1.0) este un instrument validat care evaluează efectul hemofiliei și tratamentul acesteia. Există diferite versiuni ale chestionarului pentru pacienții adulți, pacienții copii și adolescenți și persoanele care îi îngrijesc pe pacienții copii și adolescenți. Calitatea vieții legată de sănătate cu profilaxia Hemlibra a rămas în general stabilă, cu o îmbunătățire a domeniului sarcinii de tratament pentru CATCH, observată în mod constant în grupurile de respondenți.

Copii și adolescenți

Pacienți copii și adolescenți (cu vârsta < 12 ani, sau cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, având o greutate corporală < 40 kg) cu hemofilie tip A cu inhibitori ai FVIII prezenți (studiul BH29992 – HAVEN 2)

Tratamentul profilactic săptămânal cu Hemlibra a fost evaluat în cadrul unui studiu clinic cu un singur braț, multicentric, deschis, la pacienți copii și adolescenți (cu vârsta sub 12 ani sau cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani și greutate corporală < 40 kg) cu hemofilie tip A cu inhibitori de FVIII prezenți. Pacienții au urmat tratament profilactic cu Hemlibra în doză de 3 mg/kg, o dată pe săptămână în primele 4 săptămâni și ulterior în doză de 1,5 mg/kg, o dată pe săptămână.

Studiul a evaluat farmacocinetica (FC), siguranța și eficacitatea, inclusiv eficacitatea administrării săptămânale a tratamentului cu Hemlibra, comparativ cu tratamentul anterior episodic și profilactic cu substanțe hemostatice de bypassing la pacienți care participaseră la SNI înainte de înrolare (analiză intraindividuală).

Rezultatele privind eficacitatea

HAVEN 2 (analiza intermediară)

La momentul analizei intermediare s-a evaluat eficacitatea la 59 de pacienți care aveau vârsta < 12 ani și primiseră tratament profilactic săptămânal cu Hemlibra timp de cel puțin 12 săptămâni. Dintre aceștia, patru pacienți aveau vârsta < 2 ani, 17 pacienți aveau vârste cuprinse între 2 și 6 ani și 38 de pacienți aveau vârste cuprinse între 6 și 12 ani. S-a calculat rata anualizată a sângerărilor și proporția pacienților cu zero episoade de sângerare (vezi Tabelul 12). Durata mediană de observație la acești pacienți a fost de 29,6 săptămâni (interval: 18,4 până la 63,0 săptămâni).

Tabelul 12 HAVEN 2: Prezentare generală a eficacității (analiza intermediară)

Criteriu de evaluare	^a ABR (Î 95%) ^b N = 59	^c Valoare mediană a ABR (IQR) ^b N = 59	% Zero sângerări (Î 95%) ^b N = 59
Sângerări tratate	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0; 0)	86,4 (75; 94)
Toate sângerările	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Sângerări spontane tratate	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)
Sângerări tratate la nivelul articulațiilor	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Sângerări tratate la nivelul articulațiilor țintă	0,1 (0; 0,7)	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)

ABR= rata anualizată a sângerărilor (*Annualised Bleed Rate*); Î= interval de încredere; IQR= interval interquartile (*interquartile range*), de la a 25-a percentilă la a 75-a percentilă
^a Calculată prin intermediul modelului de regresie binomială negativă (RBN)
^b Date privind eficacitatea provenite de la pacienți tratați cu vârsta < 12 ani, care participaseră la studiul HAVEN 2 cel puțin 12 săptămâni (N = 59), întrucât studiul a avut ca obiectiv principal investigarea efectului tratamentului în funcție de vârstă.
^c ABR calculată
Definiții ale sângerărilor adaptate pe baza criteriilor ISTH.
Sângerări tratate: sângerări tratate cu agenți hemostatici de tip bypass.
Toate sângerările: sângerările tratate și netratate cu agenți hemostatici de tip bypass.
Pacienții expuși la emicizumab au început tratamentul cu o doză de inițiere de 3 mg/kg/săptămână timp de 4 săptămâni.

În cadrul analizei intraindividuale, tratamentul profilactic săptămânal cu Hemlibra a determinat o reducere semnificativă clinic (98%) a sângerărilor tratate la 18 pacienți copii și adolescenți care au avut minimum 12 săptămâni de profilaxie cu Hemlibra, comparativ cu rata sângerărilor la aceiași pacienți în cadrul SNI anterior înrolării (Tabelul 13).

Tabelul 13 HAVEN 2: Comparație intra-individuală cu privire la rata anualizată a sângerărilor (sângerări tratate) în cazul tratamentului profilactic cu Hemlibra comparativ cu tratamentul profilactic anterior cu substanțe hemostatice de bypassing

Criteriu de evaluare	Tratament anterior cu substanțe hemostatice de bypassing* (N = 18)	Tratament profilactic cu Hemlibra (N = 18)
Sângerări tratate		
ABR (ÎÎ 95%)	19,8 (15,3; 25,7)	0,4 (0,15; 0,88)
% reducere (RR)	98% (0,02)	
% pacienți cu 0 sângerări (ÎÎ 95%)	5,6 (0,1; 27,3)	77,8 (52,4; 93,6)
Valoare mediană a ABR (IQR)	16,2 (11,49; 25,78)	0 (0; 0)
* Tratament profilactic anterior pentru 15 dintre cei 18 pacienți; tratament episodic (la cerere) anterior pentru 3 subiecți Raportul ratelor și intervalul de încredere (ÎÎ) provin din modelul de regresie binomială negativă (RBN) și valoarea p din testul Wald stratificat, comparându-se ABR între brațele specificate. Date comparative intra-individuale, provenite din SNI. Sunt incluși doar pacienții care au participat la SNI și la studiul HAVEN 2. Definiții ale sângerărilor adaptate pe baza criteriilor ISTH. Sângerări tratate: sângerări tratate cu agenți hemostatici de tip bypass. Pacienții expuși la emicizumab au început tratamentul cu o doză de inițiere de 3 mg/kg/săptămână timp de 4 săptămâni. ABR= rata anualizată a sângerărilor (<i>Annualised Bleed Rate</i>); ÎÎ= interval de încredere; RR= raportul ratelor; IQR= interval interquartile (<i>interquartile range</i>), de la a 25-a percentilă la a 75-a percentilă Deși s-a observat o aderență superioară la tratamentul profilactic cu emicizumab față de tratamentul profilactic anterior cu substanță hemostatică de bypassing (BPA), nu s-a putut identifica nicio diferență a ABR la pacienții cu $\geq 80\%$ sau $< 80\%$ doze compatibile în tratamentul profilactic cu BPA, în conformitate cu cerințele dozei standard (datele trebuie interpretate cu prudență datorită dimensiunilor mici ale eșantioanelor) Datorită timpului de înjumătățire scurt al substanțelor hemostatice de bypassing, nu se estimează niciun efect de transmisie după întreruperea lor. Doar primele cinci doze de emicizumab a trebuit să fie administrate sub supraveghere pentru a asigura siguranța și eficiența tehnicii de injectare. Similar tratamentului profilactic cu BPA, auto-administrarea la domiciliu a fost permisă pentru toate dozele ulterioare de emicizumab.		

Rezultatele corelate stării de sănătate la copii și adolescenți

Rezultate corelate stării de sănătate din studiul HAVEN 2

În studiul HAVEN 2, calitatea vieții corelată stării de sănătate (HRQoL) pentru pacienții cu vârsta ≥ 8 și < 12 ani a fost evaluată la săptămâna 25 pe baza chestionarului Haemo-QoL-SF pentru copii (vezi Tabelul 14). Chestionarul Haemo-QoL-SF este un instrument valid și sigur de evaluare a HRQoL. HRQoL pentru pacienții cu vârste < 12 ani a fost evaluată la săptămâna 25 și pe baza InhibQoL (chestionar de evaluare a calității vieții la pacienți cu hemofilie și inhibitori) adaptat cu *Aspects of Caregiver Burden* (chestionar de evaluare a stresului resimțit de persoanele care îi îngrijesc pe pacienți) (vezi Tabelul 14). Chestionarul InhibQoL este un instrument valid și sigur de evaluare a HRQoL.

Tabelul 14 Studiul HAVEN 2: Modificarea față de momentul inițial la săptămâna 25 a scorului de Sănătate fizică al pacienților (vârsta < 12 ani) după tratamentul profilactic cu Hemlibra, conform raportărilor pacienților și persoanelor care îi îngrijesc pe pacienți

	Haemo-QoL-SF
Scor de sănătate fizică (interval 0 - 100)^a	
Scor mediu inițial (Î 95%) (n = 18)	29,5 (16,4– 42,7)
Valoarea medie a modificării față de inițial (Î 95%) (n = 15)	-21,7 (-37,1- -6,3)
	InhibQoL adaptat cu aspecte privind stresul resimțit de aparținători
Scor de sănătate fizică (interval 0 - 100)^a	
Scor mediu inițial (Î 95%) (n = 54)	37,2 (31,5– 42,8)
Valoarea medie a modificării față de inițial (Î 95%) (n = 43)	-32,4 (-38,6- -26,2)
^a Scorurile inferioare (scoruri de modificare negative) reflectă o mai bună funcționare. Analizele sunt bazate pe date provenite de la persoane care au oferit răspunsuri atât la evaluarea de referință cât și la cea din Săptămâna 25.	

Experiența clinică privind utilizarea de substanțe hemostatice de bypassing sau FVIII în timpul procedurilor și intervențiilor chirurgicale este limitată. Decizia utilizării de substanțe hemostatice de bypassing sau a FVIII în timpul procedurilor și intervențiilor chirurgicale a revenit medicului investigator.

În eventualitatea unor sângerări intercurrente, pacienții care primesc tratament profilactic cu emicizumab trebuie tratați cu terapiile disponibile. Pentru recomandări privind utilizarea agenților hemostatici de bypass, consultați pct. 4.4.

Imunogenitate

Ca și în cazul tuturor proteinelor terapeutice, există posibilitatea apariției unui răspuns imun la pacienții tratați cu emicizumab. În total, 739 de pacienți au fost testați pentru prezența anticorpilor anti-emicizumab în cadrul studiilor clinice cumulate. Treizeci și șase pacienți (4,9%) au avut rezultat pozitiv la testul pentru anticorpi anti-emicizumab. La 19 pacienți (2,6%), anticorpii anti-emicizumab au avut activitate neutralizantă *in vitro*. La 15 dintre acești 19 pacienți, anticorpii anti-emicizumab neutralizanți nu au avut niciun impact relevant clinic asupra farmacocineticii sau eficacității Hemlibra, în timp ce la patru (0,5%) pacienți s-a observat o scădere a concentrațiilor plasmatice de emicizumab. La un pacient (0,1%) cu anticorpi anti-emicizumab neutralizanți și concentrații plasmatice scăzute de emicizumab, medicamentul și-a pierdut eficacitatea după cinci săptămâni de tratament și pacientul a întrerupt tratamentul cu Hemlibra. În general, profilul de siguranță a Hemlibra la pacienții cu anticorpi anti-emicizumab (inclusiv anticorpi neutralizanți) și la cei care nu au dezvoltat anticorpi a fost similar (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Vârșnici

Utilizarea Hemlibra la pacienți cu vârsta de 65 sau peste, cu hemofilie A, este susținută de studiile HAVEN 1, HAVEN 3, HAVEN 4 și HAVEN 6. Pe baza datelor limitate, nu există dovezi care să sugereze existența unei diferențe în ceea ce privește siguranța și eficacitatea la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica emicizumab a fost stabilită cu ajutorul unui model non-compartimental de analiză la voluntari sănătoși și prin aplicarea unei analize farmacocinetice populaționale asupra unei baze de date compuse din 389 de pacienți cu hemofilie A.

Absorbție

După administrarea subcutanată la pacienții cu hemofilie A, timpul de înjumătățire plasmatică prin absorbție a fost de 1,6 zile.

La pacienți cu hemofilie A, după administrarea subcutanată de doze repetate de 3 mg/kg, o dată pe săptămână, în primele 4 săptămâni, valorile concentrației plasmatice minime a emicizumab au atins $52,6 \pm 13,6$ $\mu\text{g/ml}$ ($\pm\text{DS}$), în săptămâna 5.

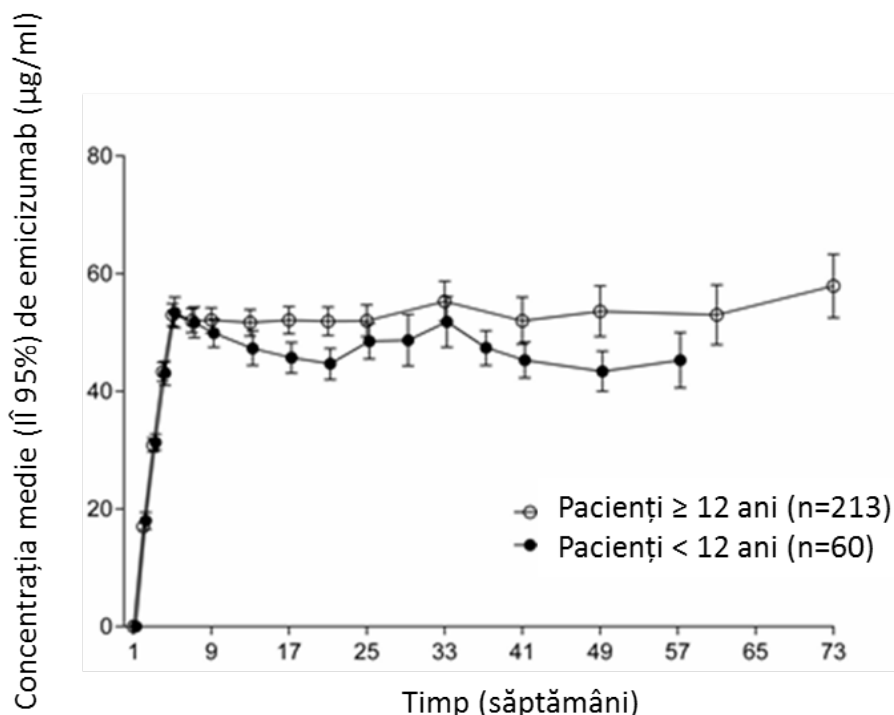
Valorile medii estimate ($\pm\text{DS}$) ale $C_{\min}$ și $C_{\max}$, precum și ale raporturilor $C_{\max}/C_{\min}$ la starea de echilibru pentru dozele de întreținere recomandate de 1,5 mg/kg o dată pe săptămână, 3 mg/kg la fiecare două săptămâni sau 6 mg/kg la fiecare patru săptămâni sunt prezentate în Tabelul 15.

Tabelul 15 Valorile medii ($\pm$ DS) ale concentrațiilor de emicizumab la starea de echilibru

	Doza de întreținere		
Parametri	1,5 mg/kg QW	3 mg/kg Q2W	6 mg/kg Q4W
$C_{\max, \text{se}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	54,9 $\pm$ 15,9	58,1 $\pm$ 16,5	66,8 $\pm$ 17,7
$C_{\text{med, se}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	53,5 $\pm$ 15,7	53,5 $\pm$ 15,7	53,5 $\pm$ 15,7
$C_{\min, \text{se}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	51,1 $\pm$ 15,3	46,7 $\pm$ 16,9	38,3 $\pm$ 14,3
Raportul $C_{\max}/C_{\min}$	1,08 $\pm$ 0,03	1,26 $\pm$ 0,12	1,85 $\pm$ 0,46
$C_{\text{med, se}}$ = concentrație medie la starea de echilibru; $C_{\max, \text{se}}$ = concentrație plasmatică maximă la starea de echilibru; $C_{\min, \text{se}}$ = concentrație plasmatică minimă la starea de echilibru; QW = o dată pe săptămână; Q2W = o dată la 2 săptămâni; Q4W = o dată la 4 săptămâni. Parametri farmacocinetici derivați din modelul farmacocinetic populațional.			

După administrarea o dată pe săptămână (3 mg/kg/săptămână timp de 4 săptămâni și apoi 1,5 mg/kg/săptămână) la adulți/adolescenți (≥ 12 ani) și copii (< 12 ani) au fost observate profiluri farmacocinetice similare (vezi Figura 1).

Figura 1: Profilurile concentrației plasmatice medii ($\bar{I} \pm 95\%$) de emicizumab în timp pentru pacienții cu vârsta ≥ 12 ani (studiile HAVEN 1 și HAVEN 3) comparativ cu pacienții cu vârsta < 12 ani (studiul HAVEN 2)



La voluntarii sănătoși, biodisponibilitatea absolută după administrarea subcutanată a unei doze de 1 mg/kg a variat între 80,4% și 93,1% în funcție de locul injectării. După administrarea subcutanată în abdomen, braț și coapsă au fost observate profiluri farmacocinetice similare. Emicizumab poate fi administrat alternativ în oricare dintre aceste regiuni anatomice (vezi pct. 4.2).

Distribuție

După administrarea unei doze unice de 0,25 mg/kg de emicizumab pe cale intravenoasă la subiecți sănătoși, volumul de distribuție la starea de echilibru a fost de 106 ml/kg (mai exact, 7,4 l pentru un adult cu greutatea corporală de 70 kg).

Volumul aparent de distribuție (V/F), estimat din analiza farmacocinetică populațională, la pacienții cu hemofilie A, după administrarea subcutanată de doze repetate de emicizumab a fost de 10,4 l.

Metabolizare

Metabolizarea emicizumab nu a fost studiată. Anticorpul IgG sunt catabolizați predominant prin proteoliză lizozomală și ulterior eliminați din organism sau reutilizați.

Eliminare

După administrarea intravenoasă a unei doze de 0,25 mg/kg la voluntari sănătoși, valoarea totală a clearance-ului emicizumab a fost de 3,26 ml/kg/zi (mai precis, 0,228 l/zi pentru un adult cu greutatea corporală de 70 kg) și timpul de înjumătățire plasmatică terminală a fost de 26,7 zile.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare după administrarea unei singure injecții subcutanate la voluntarii sănătoși a fost de 4 până la 5 săptămâni.

După administrarea mai multor injecții subcutanate la pacienți cu hemofilie A, clearance-ul aparent a fost de 0,272 l/zi și timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 26,8 zile.

Liniaritatea dozei

Emicizumab a prezentat o farmacocinetică proporțională cu doza la pacienții cu hemofilie A după prima doză de Hemlibra, la doze variind între 0,3 și 6 mg/kg. Expunerea ($C_{med, se}$) la doze multiple este comparabilă între 1,5 mg/kg în fiecare săptămână, 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni și 6 mg/kg la fiecare 4 săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Efectul vârstei asupra farmacocineticii emicizumab a fost evaluat în cadrul unei analize farmacocinetice populaționale care a inclus 5 sugari (≥ 1 lună până la < 2 ani), 55 copii (cu vârsta mai mică de 12 ani) și 50 de adolescenți (cu vârsta între 12 și 18 ani) cu hemofilie A.

Vârsta nu a influențat farmacocinetica emicizumab la pacienții copii și adolescenți.

Vârstnici

Efectul vârstei asupra farmacocineticii emicizumab a fost evaluat în cadrul unei analize farmacocinetice populaționale care a inclus treisprezece subiecți cu vârsta de 65 de ani sau peste (nu au existat subiecți cu vârsta peste 77 de ani). Biodisponibilitatea relativă a scăzut cu vârsta, însă nu au fost observate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește farmacocinetica emicizumab între subiecții cu vârsta < 65 de ani și cei cu vârsta ≥ 65 de ani.

Rasa

Analizele farmacocinetice populaționale la pacienții cu hemofilie A au evidențiat faptul că rasa nu influențează farmacocinetica emicizumab. Nu au fost necesare ajustări ale dozei în funcție de acest factor demografic.

Genul

Datele de la pacientele femei sunt prea limitate pentru concluzii.

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii dedicate privind efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii emicizumab.

Majoritatea pacienților cu hemofilie A incluși în analiza farmacocinetică populațională au prezentat funcție renală normală ($N = 332$; clearance al creatininei $[ClCr] \geq 90$ ml/minut) sau afectare renală ușoară ($N = 27$; $ClCr$ de 60-89 ml/minut). Afectarea renală ușoară nu a influențat farmacocinetica emicizumabului. Datele disponibile cu privire la utilizarea Hemlibra la pacienți cu afectare renală moderată sunt limitate (doar 2 pacienți cu $ClCr$ de 30-59 ml/minut) și nu există date cu privire la pacienții cu insuficiență renală severă. Nu poate fi trasă o concluzie cu privire la impactul insuficienței renale moderate și severe asupra farmacocineticii emicizumab.

Emicizumab este un anticorp monoclonal și este eliminat mai degrabă prin catabolism decât prin excreție renală, și nu este de așteptat să fie necesară o modificare a dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii dedicate efectului insuficienței hepatice asupra farmacocineticii emicizumab. Majoritatea pacienților cu hemofilie A din cadrul analizei farmacocinetice populaționale

aveau funcție hepatică normală (bilirubină și AST $\leq$ LSN, N=300) sau insuficiență hepatică ușoară (bilirubină $\leq$ LSN și AST $>$ LSN sau bilirubină de la 1,0 până la $1,5 \times$ LSN și orice valoare a AST, N=51). Doar 6 pacienți au prezentat insuficiență hepatică moderată ($1,5 \times$ LSN $<$ bilirubină $\leq 3 \times$ LSN și orice AST). Insuficiența hepatică ușoară nu a influențat farmacocinetica emicizumab (vezi pct. 4.2). Siguranța și eficacitatea emicizumab nu au fost în mod specific evaluate la pacienții cu insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată au fost incluși în studiile clinice. Nu există date disponibile cu privire la utilizarea Hemlibra la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Emicizumab este un anticorp monoclonal și este eliminat mai degrabă prin catabolism decât prin metabolizare hepatică, și nu este de așteptat să fie necesară o modificare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Alte grupe speciale de pacienți

Modelul indică faptul că administrarea mai puțin frecventă la pacienții cu hipoalbuminemie și greutate corporală redusă pentru vârsta lor duce la expuneri mai scăzute la emicizumab; simulările indică faptul că acești pacienți ar beneficia în continuare de control clinic semnificativ al sângerărilor. Niciun pacient cu aceste caracteristici nu a fost înscris în studiile clinice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor privind toxicitatea acută și după doze repetate, care au inclus și criterii de evaluare a siguranței farmacologice și criterii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Fertilitatea

Emicizumab nu a cauzat modificări de natură toxicologică la nivelul organelor de reproducere ale masculilor sau femelelor de maimuță *cynomolgus* când a fost administrat în doze de până la 30 mg/kg/săptămână (echivalent cu o expunere de 11 ori mai mare decât cea determinată de cea mai mare doză recomandată de 3 mg/kg/săptămână, pe baza ASC).

Teratogenitate

Nu sunt disponibile date cu privire la efectele adverse posibile ale emicizumab asupra dezvoltării embrio-fetale.

Reacții la nivelul locului de injecție

După administrarea subcutanată la animale, au fost observate hemoragie reversibilă, infiltrate mononucleare perivascularare, degenerare/necroză la nivelul hipodermului și edemație a endoteliului la nivelul hipodermului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-arginină
L-histidină
L-acid aspartic
Poloxamer 188
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu au fost observate incompatibilități între Hemlibra și seringile din polipropilenă sau policarbonat și acele din oțel inoxidabil.

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat

Hemlibra 30 mg/ml soluție injectabilă

2 ani.

Hemlibra 150 mg/ml soluție injectabilă

2 ani.

După ce au fost scoase de la frigider, flacoanele sigilate pot fi păstrate la temperatura camerei (sub 30°C), timp de până la 7 zile.

După ce au fost ținute la temperatura camerei, flacoanele sigilate pot fi redepozitate la frigider. Dacă au fost păstrate la temperatura camerei și apoi redepozitate la frigider, timpul cumulat de păstrare la temperatura camerei nu trebuie să depășească 7 zile. Flacoanele nu trebuie expuse la temperaturi peste 30°C. Flacoanele care au fost păstrate la temperatura camerei timp de mai mult de 7 zile sau expuse la temperaturi peste 30°C trebuie aruncate.

Flacon perforat și seringă umplută

Din punct de vedere microbiologic, după transferarea din flacon în seringă, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioada și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Hemlibra 30 mg/ml soluție injectabilă

Flacon de 3 ml, din sticlă transparentă tip I, cu capac din cauciuc butilic laminat acoperit cu peliculă din fluoro-rășină și fixat printr-o capsă din aluminiu, prevăzut cu un capac detașabil din plastic. Fiecare flacon conține emicizumab 12 mg în 0,4 ml soluție injectabilă. Fiecare cutie conține un flacon.

Flacon de 3 ml, din sticlă transparentă tip I, cu capac din cauciuc butilic laminat acoperit cu peliculă din fluoro-rășină și fixat printr-o capsă din aluminiu, prevăzut cu un capac albastru deschis detașabil din plastic. Fiecare flacon conține emicizumab 30 mg în 1 ml soluție injectabilă. Fiecare cutie conține un flacon.

Hemlibra 150 mg/ml soluție injectabilă

Flacon de 3 ml, din sticlă transparentă tip I, cu capac din cauciuc butilic laminat acoperit cu peliculă din fluoro-rășină și fixat printr-o capsă din aluminiu, prevăzut cu un capac violet detașabil din plastic. Fiecare flacon conține emicizumab 60 mg în 0,4 ml soluție injectabilă. Fiecare cutie conține un flacon.

Flacon de 3 ml, din sticlă transparentă tip I, cu capac din cauciuc butilic laminat acoperit cu peliculă din fluoro-rășină și fixat printr-o capsă din aluminiu, prevăzut cu un capac turcoaz detașabil din plastic. Fiecare flacon conține emicizumab 105 mg în 0,7 ml soluție injectabilă. Fiecare cutie conține un flacon.

Flacon de 3 ml, din sticlă transparentă tip I, cu capac din cauciuc butilic laminat acoperit cu peliculă din fluoro-rășină și fixat printr-o capsă din aluminiu, prevăzut cu un capac maro detașabil din plastic. Fiecare flacon conține emicizumab 150 mg în 1 ml soluție injectabilă. Fiecare cutie conține un flacon.

Flacon de 3 ml, din sticlă transparentă tip I, cu capac din cauciuc butilic laminat acoperit cu peliculă din fluoro-rășină și fixat printr-o capsă din aluminiu, prevăzut cu un capac galben detașabil din plastic. Fiecare flacon conține emicizumab 300 mg în 2 ml soluție injectabilă. Fiecare cutie conține un flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare

Hemlibra este o soluție sterilă, fără conservanți, gata preparată pentru utilizare în vederea injectării subcutanate, care nu necesită diluare.

Soluția Hemlibra trebuie examinată vizual înainte de administrare pentru a vă asigura că nu conține particule străine sau nu prezintă modificări de culoare. Hemlibra este o soluție incoloră până la ușor gălbuie. Soluția Hemlibra trebuie aruncată dacă prezintă particule vizibile sau modificări de culoare.

A nu se agita.

Flacoanele cu soluție injectabilă Hemlibra sunt destinate doar utilizării unice.

Pentru extragerea soluției Hemlibra din flacon și injectarea acesteia pe cale subcutanată sunt necesare o seringă, un ac de transfer cu filtru sau un adaptor cu filtru pentru flacon și un ac pentru injectare.

Vezi mai jos caracteristicile recomandate:

Pentru injectarea a până la 1 ml de soluție Hemlibra trebuie utilizată o seringă de 1 ml, în timp ce pentru injectarea unei cantități de 2 până la 3 ml trebuie utilizată o seringă cu o capacitate mai mare de 1 ml și până la 2 ml.

Consultați „Instrucțiunile de utilizare” pentru Hemlibra pentru instrucțiuni cu privire la manipularea în cazul combinării flacoanelor într-o seringă. Nu trebuie combinate într-o singură injecție concentrații diferite de Hemlibra (30 mg/ml și 150 mg/ml) pentru a administra doza prescrisă.

Seringă de 1 ml

Criterii: Seringă transparentă din polipropilenă sau policarbonat, cu vârf tip Luer-lock, cu gradații la 0,01 ml.

Seringă de 2 până la 3 ml

Criterii: Seringă transparentă din polipropilenă sau policarbonat, cu vârf tip Luer-lock, cu gradații la 0,1 ml.

Ac de transfer cu filtru

Criterii pentru acul de transfer cu filtru: Ac din oțel inoxidabil, cu adaptor Luer-lock, calibru 18 G, lungime 35mm (1½"), conținând un filtru de 5 micrometri și, preferabil cu vârf semi-teșit.

Adaptor cu filtru pentru flacon

Criterii pentru adaptorul cu filtru pentru flacon: Polipropilenă cu adaptor Luer-lock, cu filtru integrat de 5 micrometri, cu diametrul exterior al gâtului flaconului de 15 mm.

Ac pentru injecție

Criterii: Ac din oțel inoxidabil, cu adaptor Luer-lock, calibru 26 G (interval acceptat: calibru de 25-27), lungime preferabilă de 9 mm (3/8") sau maximum 13 mm (½"), preferabil prevăzut cu un capac de siguranță.

Pentru informații suplimentare referitoare la administrare vedeți pct. 4.2 și Prospectul (pct. 7 Instrucțiuni de utilizare).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Hemlibra 30 mg/ml soluție injectabilă

EU/1/18/1271/006 (12 mg/0,4 ml)

EU/1/18/1271/001 (30 mg/1 ml)

Hemlibra 150 mg/ml soluție injectabilă

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)

EU/1/18/1271/005 (300 mg/2 ml)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 februarie 2018

Data ultimei reautorizări: 15 Septembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților substanței biologice active

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.
5-1, Ukima 5-Chome
Kita-Ku, Tokyo
115-8543
Japonia

F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
Elveția

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Hemlibra în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să agreeze, de comun acord cu Autoritatea Națională Competentă, conținutul și formatul programului educațional, inclusiv comunicarea media, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte.

Programul educațional are ca scop creșterea comunicării și educația medicală a pacientului cu privire la riscurile importante identificate, precum evenimente tromboembolice și microangiopatie trombotică (MAT), asociate cu administrarea concomitentă de emicizumab și de concentrat de complex protrombinic activat (CCPa) și la riscurile importante de sângerare care pot pune în pericol viața din cauza interpretării greșite a testelor standard de coagulare (care nu pot fi utilizate la pacienții tratați cu emicizumab) și de a furniza informații cu privire la abordarea terapeutică a acestora.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare stat membru în care Hemlibra este comercializat, toți profesioniștii din domeniul sănătății, pacienții/persoanele care îngrijesc pacientul de la care se așteaptă să prescrie, elibereze sau să utilizeze Hemlibra, precum și profesioniștii din laborator, au acces la/li se furnizează următorul pachet educațional:

- Materialul educațional pentru medic
- Materialul educațional pentru pacient/persoana care îngrijește pacientul
- Materialul educațional pentru profesioniștii din laborator
- Cardul pentru pacient

Materialul educațional pentru medic trebuie să conțină:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății

- **Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății** trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Scurtă introducere cu privire la emicizumab (clasă chimică, mod de acțiune, farmacodinamică și indicații)
- Informații relevante (de exemplu, gravitate, severitate, frecvență, timp până la debut, reversibilitate, dacă e cazul) cu privire la următoarele informații de siguranță asociate tratamentului cu Hemlibra:
 - evenimente tromboembolice asociate cu utilizarea concomitentă de emicizumab și CCPa,
 - MAT asociată cu utilizarea concomitentă de emicizumab și CCPa
 - sângerări care pot pune viața în pericol din cauza interpretării greșite a testelor standard de coagulare (care nu pot fi utilizate la pacienții tratați cu emicizumab)
- Ghid cu privire la utilizarea substanțelor hemostatice de bypassing concomitent cu emicizumab, inclusiv următoarele informații:
 - Tratamentul profilactic cu substanțe hemostatice de bypassing trebuie întrerupt cu o zi înaintea inițierii tratamentului cu emicizumab;
 - Medicii trebuie să discute cu toți pacienții și/sau persoanele care îi îngrijesc pe pacienți privind doza exactă și schema de administrare a substanțelor hemostatice de bypassing care trebuie administrate, în cazul în care este necesară administrarea acestora în timpul tratamentului profilactic cu emicizumab;
 - Emicizumab crește potențialul de coagulare al pacientului, iar doza și durata tratamentului cu substanțe hemostatice de bypassing pot necesita ajustări, în funcție de localizarea și gravitatea sângerărilor și de starea de sănătate clinică a pacientului;
 - În cazul tuturor substanțelor implicate în coagulare (CCPa, rFVIIa, FVIII, etc.), trebuie să se ia în considerare verificarea sângerărilor înainte de administrarea repetată;

- Utilizarea concomitentă a CCPa trebuie evitată, cu excepția cazului în care nu există alte opțiuni/alternative de tratament disponibile, iar administrarea CCPa este unica opțiune.
- Medicii curanți trebuie să analizeze cu atenție riscul de apariție al MAT și tromboembolismului și riscul de sângerare atunci când iau în considerare tratamentul cu CCPa.
- Atenționări cu privire la interferența emicizumabului cu anumite teste de laborator privind coagularea, fapt ce va afecta rezultatele, și atenționări cu privire la faptul că aceste teste nu trebuie utilizate pentru monitorizarea activității emicizumab, pentru determinarea dozelor factorului de înlocuire sau pentru măsurarea titrului inhibitorilor factorului VIII.
- Informații cu privire la testele și metodele care nu sunt influențate de emicizumab și care pot fi utilizate pentru evaluarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului, cu precădere testele cromogenice privind activitatea FVIII;
- Lista cu testele de laborator care nu sunt influențate de emicizumab;
- Reamintirea faptului că tuturor pacienților care urmează tratament cu emicizumab trebuie să li se furnizeze Cardul pentru pacient și că trebuie să-l aibă asupra lor în orice moment și să-l prezinte oricărui profesionist din domeniul sănătății implicat în tratament și profesioniștilor din laborator care efectuează testele de coagulare;
- Reamintirea importanței de a raporta orice reacție adversă asociată cu administrarea emicizumab.

Materialul educațional pentru pacient/persoana care îi îngrijește trebuie să conțină:

- Prospectul
- Ghid pentru pacient/ persoana care îi îngrijește
- **Ghidul pentru pacienți/ persoana care îi îngrijește** trebuie să conțină următoarele mesaje cheie :
 - Ce este emicizumab, cum a fost testat emicizumab și cum se utilizează emicizumab;
 - Atenționări cu privire la riscurile asociate în cazul administrării concomitente de substanțe hemostatice de bypassing și Hemlibra și la faptul că trebuie să discute cu medicul lor dacă li se administrează CCPa atunci când li se prescrie sau în timpul tratamentului cu Hemlibra;
 - Descrierea semnelor și simptomelor următoarelor probleme de siguranță și reamintirea importanței de a înceta imediat administrarea Hemlibra și a CCPa și anunțarea medicului curant, în cazul în care apar următoarele simptome:
 - Distrugerea globulelor roșii (MAT)
 - Cheaguri de sânge (tromboembolism)
 - Informații cu privire la faptul că trebuie să li se furnizeze Cardul pentru Pacient și să li se amintească să-l aibă asupra lor în orice moment și să-l prezinte oricărui profesionist din domeniul sănătății implicat în tratament;
 - Atenționări cu privire la interferența emicizumabului cu anumite teste de laborator privind coagularea, fapt ce va afecta rezultatele și la importanța de a prezenta Cardul pentru Pacient oricărui profesionist din domeniul sănătății implicat în tratament și profesioniștilor din laborator care efectuează testele de coagulare;
 - Reamintirea importanței de a raporta medicului curant orice reacție adversă.

Materialul educațional pentru profesioniștii din laborator trebuie să conțină:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghid pentru profesioniștii din laborator
- **Ghidul pentru profesioniștii din laborator** trebuie să conțină următoarele elemente cheie:
 - Clasă chimică, mod de acțiune, farmacodinamică și indicații pentru emicizumab
 - Informații cu privire la interferența emicizumabului cu diverse teste de coagulare care pot afecta rezultatele și pot să nu reflecte statusul hemostatic real al pacientului în timpul tratamentului profilactic cu emicizumab. Atenționări cu privire la faptul că aceste teste nu trebuie utilizate pentru a monitoriza activitatea emicizumab, pentru determinarea dozei factorului de înlocuire sau pentru măsurarea titrului inhibitorilor factorului VIII;
 - Informații cu privire la teste și metode care nu sunt influențate de emicizumab și care pot fi utilizate pentru evaluarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului, cu precădere testele cromogenice privind activitatea FVIII;
 - Menționarea testelor de laborator care nu sunt influențate de emicizumab;
 - Recomandări cu privire la faptul că șeful de laborator trebuie să îl contacteze direct pe medicul curant al pacientului pentru a discuta rezultatele anormale în urma testelor de laborator.

Cardul pentru pacient trebuie să conțină următoarele mesaje-cheie:

- Instrucțiuni pentru pacienți de a avea asupra lor cardul, în orice moment, inclusiv în situații de urgență și să prezinte cardul la fiecare vizită la medic, în spital, aparținătorilor, profesioniștilor din laborator sau farmaciștilor, pentru a-i informa cu privire la tratamentul cu emicizumab și riscurile acestuia;
- Informații cu privire la evenimente tromboembolice sau MAT grave, care pot pune viața în pericol și care au fost observate la administrarea concomitentă de emicizumab și CCPa la pacienții care erau sub tratament profilactic cu emicizumab;
- Ghid cu privire la utilizarea substanțelor hemostatice de bypassing concomitent cu emicizumab și recomandările privind doza la pacienții care necesită tratament cu substanțelor de bypassing în condiții perioperatorii;
- Atenționări cu privire la interferența emicizumabului cu anumite teste de laborator privind coagularea, fapt ce va afecta rezultatele, și informații despre metodele cromogenice sau imunologice de determinare a unui singur factor sau despre cele care nu sunt influențate de emicizumab și pot fi utilizate pentru evaluarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului, cu precădere testele cromogenice pentru activitatea factorului VIII.
- Detaliile de contact ale medicului curant al pacientului.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Hemlibra 30 mg/ml soluție injectabilă
emicizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon de 0,4 ml conține 12 mg de emicizumab, în concentrație de 30 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-arginină, L-histidină, L-acid aspartic, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 flacon
12 mg/0,4 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare
A nu se agita

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA EXPIRĂRII**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1271/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

hemlibra 12 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Hemlibra 30 mg/ml soluție injectabilă
emicizumab
Pentru administrare subcutanată

2. MOD DE ADMINISTRARE

A nu se agita

3. DATA EXPIRĂRII

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL CA MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZARE

12 mg/0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Hemlibra 30 mg/ml soluție injectabilă
emicizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon de 1 ml conține 30 mg de emicizumab, în concentrație de 30 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-arginină, L-histidină, L-acid aspartic, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 flacon
30 mg/1 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare
A nu se agita

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA EXPIRĂRII**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1271/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

hemlibra 30 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Hemlibra 30 mg/ml soluție injectabilă
emicizumab
Pentru administrare subcutanată

2. MOD DE ADMINISTRARE

A nu se agita

3. DATA EXPIRĂRII

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL CA MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZARE

30 mg/1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Hemlibra 150 mg/ml soluție injectabilă
emicizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon de 0,4 ml conține emicizumab 60 mg, în concentrație de 150 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-arginină, L-histidină, L-acid aspartic, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 flacon
60 mg/0,4 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare
A nu se agita

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA EXPIRĂRII**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1271/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

hemlibra 60 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Hemlibra 150 mg/ml soluție injectabilă
emicizumab
Pentru administrare subcutanată

2. MOD DE ADMINISTRARE

A nu se agita

3. DATA EXPIRĂRII

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL CA MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZARE

60 mg/0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Hemlibra 150 mg/ml soluție injectabilă
emicizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon de 0,7 ml conține emicizumab 105 mg, în concentrație de 150 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-arginină, L-histidină, L-acid aspartic, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 flacon
105 mg/0,7 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare
A nu se agita

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA EXPIRĂRII**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1271/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

hemlibra 105 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Hemlibra 150 mg/ml soluție injectabilă
emicizumab
Pentru administrare subcutanată

2. MOD DE ADMINISTRARE

A nu se agita

3. DATA EXPIRĂRII

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL CA MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZARE

105 mg/0,7 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Hemlibra 150 mg/ml soluție injectabilă
emicizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon de 1 ml conține emicizumab 150 mg, în concentrație de 150 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-arginină, L-histidină, L-acid aspartic, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 flacon
150 mg/1 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare
A nu se agita

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA EXPIRĂRII**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1271/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

hemlibra 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
NS
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Hemlibra 150 mg/ml soluție injectabilă
emicizumab
Pentru administrare subcutanată

2. MOD DE ADMINISTRARE

A nu se agita

3. DATA EXPIRĂRII

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL CA MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZARE

150 mg/1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Hemlibra 150 mg/ml soluție injectabilă
emicizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon de 2 ml conține emicizumab 300 mg, în concentrație de 150 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-arginină, L-histidină, L-acid aspartic, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 flacon
300 mg/2 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare
A nu se agita

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA EXPIRĂRII**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1271/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

hemlibra 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Hemlibra 150 mg/ml soluție injectabilă
emicizumab
Pentru administrare subcutanată

2. MOD DE ADMINISTRARE

A nu se agita

3. DATA EXPIRĂRII

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL CA MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZARE

300 mg/2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECT

Prospect: Instrucțiuni pentru utilizator

Hemlibra 30 mg/ml soluție injectabilă emicizumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Alături de acest prospect, medicul dumneavoastră vă va da un Card și un Ghid (pentru pacienți și persoanele care îi îngrijesc pe pacienți), care conțin informații importante de siguranță pe care trebuie să le cunoașteți. Păstrați Cardul pentru pacient cu dumneavoastră în permanență și prezentați-l oricărui profesionist în domeniul sănătății, farmacist sau profesionist de laborator cu care vă întâlniți.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Hemlibra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hemlibra
3. Cum se utilizează Hemlibra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Hemlibra
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Hemlibra și pentru ce se utilizează

Ce este Hemlibra

Hemlibra conține substanța activă „emicizumab”. Aceasta aparține unei clase de medicamente denumite „anticorpi monoclonali”. Anticorpii monoclonali sunt un tip de proteine care recunosc și se leagă de o țintă din organism.

Pentru ce se utilizează Hemlibra

Hemlibra este un medicament utilizat pentru tratamentul pacienților de toate vârstele cu hemofilie A (deficiență congenitală de factor VIII):

- care au dezvoltat inhibitori ai factorului VIII
- care nu au dezvoltat inhibitori ai factorului VIII având:
 - forme severe ale bolii (nivelul factorului FVIII din sânge este mai mic de 1%)
 - forme moderate ale bolii (nivelul factorului FVIII din sânge este de la 1% la 5%) cu fenotipul sângerării sever)

Hemofilia A este o afecțiune ereditară cauzată de absența factorului VIII, o substanță cu rol esențial în coagularea sângelui și oprirea sângerărilor.

Medicamentul previne sângerările sau reduce frecvența episoadelor de sângerare la persoanele cu această afecțiune.

La unii pacienți cu hemofilie A pot apărea inhibitori ai factorului VIII (anticorpi împotriva factorului VIII), care împiedică acțiunea factorului VIII de înlocuire.

Cum acționează Hemlibra

Hemlibra restabilește funcția factorului VIII activat care lipsește și care este necesar pentru o coagulare eficientă a sângelui. Structura sa este diferită de cea a factorului VIII, de aceea Hemlibra nu este afectat de inhibitorii factorului VIII.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hemlibra

Nu utilizați Hemlibra

- dacă sunteți alergic la emicizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, înainte de a utiliza Hemlibra.

Atenționări și precauții

Înainte să începeți să utilizați Hemlibra, este foarte important să discutați cu medicul dumneavoastră despre utilizarea “substanțelor de bypassing” (medicamente care ajută la coagularea sângelui, dar care funcționează diferit față de factorul VIII). **Acest lucru este necesar deoarece este posibil ca terapia cu substanțe de bypassing să necesite modificări în timpul tratamentului cu Hemlibra.** Exemplele de substanțe de bypassing includ „concentratul de complex protrombinic activat” (CCPa) și „FVIIa recombinant” (rFVIIa). Este posibil să apară reacții adverse grave și care pot pune viața în pericol atunci când CCPa este administrat pacienților tratați în același timp cu Hemlibra:

Posibile reacții adverse grave ale utilizării CCPa în timpul tratamentului cu Hemlibra

- **Distrugere a globulelor roșii (microangiopatie trombotică)**
 - Aceasta este o afecțiune gravă și care poate pune viața în pericol.
 - La persoanele cu această afecțiune, pot apărea leziuni la nivelul pereților vaselor de sânge și se pot forma cheaguri de sânge în vasele de sânge mici. În unele cazuri, acest lucru poate determina afectarea rinichilor și a altor organe.
 - Fiți precaut dacă prezentați risc crescut de a dezvolta această afecțiune (ați avut această afecțiune în trecut sau un membru al familiei a avut această afecțiune) sau dacă luați medicamente care pot crește riscul de a dezvolta această afecțiune, precum ciclosporină, chinină sau tacrolimus.
 - Este important să cunoașteți simptomele microangiopatiei trombotice în cazul în care dezvoltați această afecțiune (pentru o listă a simptomelor, vezi punctul 4, “Reacții adverse posibile”).

Nu mai utilizați Hemlibra și CCPa și adresați-vă imediat unui medic dacă observați sau persoana care vă îngrijește observă apariția oricăror simptome de microangiopatie trombotică.

- **Cheaguri de sânge (tromboembolism)**
 - În cazuri rare, un cheag de sânge se poate forma în interiorul vaselor de sânge și le poate bloca, fapt ce poate pune viața în pericol.
 - Este important să cunoașteți simptomele asociate cu formarea cheagurilor de sânge, în cazul în care acestea apar (pentru o listă a simptomelor, vezi punctul 4, “Reacții adverse posibile”).

Nu mai utilizați Hemlibra și CCPa și adresați-vă imediat unui medic dacă observați sau persoana care vă îngrijește observă apariția oricăror simptome asociate cu formarea cheagurilor de sânge.

Alte informații importante despre Hemlibra

- **Formarea anticorpilor (imunogenitate)**

- Este posibil să observați că episoadele de sângerare nu sunt controlate prin administrarea dozei prescrise din acest medicament. Acest lucru poate fi determinat de dezvoltarea de anticorpi împotriva acestui medicament.

Adresați-vă imediat medicului dacă dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește observă o creștere a sângerărilor. Medicul dumneavoastră poate decide să vă schimbe tratamentul, dacă acest medicament nu mai funcționează pentru dumneavoastră.

Copii cu vârsta mai mică de 1 an

La copiii cu vârsta mai mică de 1 an, sistemul vascular este în dezvoltare. În cazul în care copilul dumneavoastră are vârsta mai mică de 1 an, medicul copilului dumneavoastră poate prescrie Hemlibra doar după ce analizează beneficiile așteptate și riscurile utilizării acestui medicament.

Hemlibra împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau este posibil să utilizați orice alte medicamente.

- Utilizarea unei substanțe de bypassing în timpul tratamentului cu Hemlibra
 - **Înainte de a începe să utilizați Hemlibra, discutați cu medicul dumneavoastră și urmați cu atenție instrucțiunile acestuia referitoare la momentul în care trebuie utilizată o substanță de bypassing, dozele și frecvența administrării acesteia.** Hemlibra crește capacitatea de coagulare a sângelui dumneavoastră. De aceea, doza necesară de substanță de bypassing poate fi mai scăzută decât doza utilizată înainte de a începe tratamentul cu Hemlibra.
 - Utilizați un CCPa **numai** în cazul în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament. Dacă este necesară utilizarea CCPa, discutați cu medicul dumneavoastră în cazul în care aveți nevoie de o doză totală de CCPa mai mare de 50 de unități/kg. Pentru mai multe informații privind utilizarea CCPa pe durata tratamentului cu Hemlibra, vezi pct. 2: „Posibile reacții adverse grave ale utilizării CCPa în timpul tratamentului cu Hemlibra”.
 - În ciuda experienței limitate privind administrarea concomitentă de medicamente antifibrinolitice și CCPa sau rFVIIa la pacienții tratați cu Hemlibra, trebuie să știți că există posibilitatea apariției de evenimente trombotice în cazul în care medicamentele antifibrinolitice administrate intravenos sunt utilizate în asociere cu CCPa sau rFVIIa.

Teste de laborator

Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă utilizați Hemlibra înainte de a vi se efectua teste de laborator care măsoară cât de bine se coagulează sângele dumneavoastră. Trebuie să procedați astfel deoarece prezența Hemlibra în sânge poate interfera cu unele dintre aceste teste de laborator, ducând la obținerea unor rezultate inexacte.

Sarcina și alăptarea

- Trebuie să utilizați o metodă eficace de prevenire a sarcinii (de contracepție) pe durata tratamentului cu Hemlibra și timp de 6 luni după administrarea ultimei injecții cu Hemlibra.

- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră va analiza beneficiul în urma tratamentului cu Hemlibra, comparativ cu riscul pentru copilul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este probabil ca acest medicament să aibă vreo influență asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum se utilizează Hemlibra

Hemlibra este furnizat în flacoane pentru administrare unică, sub formă de soluție gata de administrare, care nu necesită diluare. Un medic calificat în îngrijirea pacienților cu hemofilie va începe să vă administreze tratamentul cu Hemlibra. Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Mentținerea unei evidențe

De fiecare dată când utilizați Hemlibra, notați numele și numărul de lot al medicamentului.

Cât de mult Hemlibra trebuie utilizat

Doza de Hemlibra depinde de greutatea dumneavoastră corporală, iar medicul dumneavoastră va calcula cantitatea (în mg) și volumul corespunzător de soluție de Hemlibra (în ml) care trebuie administrate:

- Schema terapeutică a dozei de încărcare: Săptămânile 1 - 4: Doza este de 3 miligrame pe fiecare kilogram din greutatea dumneavoastră corporală și se injectează o dată pe săptămână.
- Schema terapeutică a dozei de întreținere: Începând cu săptămâna 5: Doza este fie de 1,5 miligrame pe fiecare kilogram din greutatea dumneavoastră corporală, injectată o dată pe săptămână, 3 miligrame pentru fiecare 1 kilogram din greutatea dumneavoastră, injectată la fiecare două săptămâni, sau 6 miligrame pentru fiecare 1 kilogram din greutatea dumneavoastră injectată la fiecare patru săptămâni.

Decizia de utilizare a dozei de întreținere de 1,5 mg/kg o dată pe săptămână, 3 mg/kg la fiecare două săptămâni sau 6 mg/kg la intervale de patru săptămâni trebuie luată în urma consultării cu medicul și, când este cazul, cu aparținătorul.

Diferitele concentrații de Hemlibra (30 mg/ml și 150 mg/ml) **nu trebuie** combinate în aceeași injecție atunci când se constituie volumul total pentru a fi administrat.

Cantitatea de soluție de Hemlibra administrată la fiecare injecție nu trebuie să fie mai mare de 2 ml.

Cum se administrează Hemlibra

Dacă vă autoadministrați sau persoana care vă îngrijește vă administrează o injecție cu Hemlibra, trebuie să citiți cu atenție și să urmați instrucțiunile de la punctul 7 „Instrucțiuni de utilizare”.

- Hemlibra se administrează prin injectare sub piele (subcutanat).
- Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va arăta cum trebuie injectat Hemlibra.
- Odată ce dumneavoastră și/sau persoana care vă îngrijește ați fost instruiți, veți fi capabil(ă) să vă injectați medicamentul acasă, singur(ă) sau cu ajutorul unei persoane care vă îngrijește.

- Pentru a introduce corect acul sub piele, apucați cu degetele mâinii libere un pliu de piele din zona selectată pentru injectare, curățată în prealabil. Este important să prindeți pielea astfel, pentru a vă asigura că injectați sub piele (în țesutul adipos) și nu în stratul mai profund (în mușchi). Injectarea în mușchi poate cauza disconfort.
- Pregătiți și administrați injecția respectând condițiile de igienă și lipsă a contaminării cu microbi, utilizând tehnica aseptică. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor oferi mai multe informații referitoare la acest aspect.

Unde se injectează Hemlibra

- Medicul vă va arăta dumneavoastră și/sau persoanei care vă îngrijește în ce zone ale corpului trebuie să injectați Hemlibra.
- Locurile în care se recomandă să administrați injecția sunt: regiunea frontală a taliei (partea inferioară a abdomenului), regiunea superioară exterioară a brațelor sau partea frontală a coapselor. Injecția trebuie administrată doar în zonele recomandate.
- De fiecare dată când se administrează o injecție, aceasta trebuie efectuată într-o zonă a corpului diferită de cea utilizată anterior.
- Nu administrați injecții în zone în care pielea este roșie, învinețită, sensibilă sau întărită sau în zone cu alunițe sau cicatrici.
- Atunci când utilizați Hemlibra, administrarea altor medicamente care se injectează sub piele trebuie să se facă într-o altă zonă anatomică.

Utilizarea seringilor și acelor

- Pentru extragerea soluției Hemlibra din flacon în seringă și injectarea acesteia sub piele sunt utilizate o seringă, un ac de transfer cu un filtru de 5 micrometri sau un adaptor cu filtru pentru flacon cu filtru de 5 micrometri și un ac pentru injectare.
- Seringile, acele de transfer cu filtru sau adaptorul cu filtru pentru flacon și acele pentru injecție nu sunt incluse în ambalaj. Pentru mai multe informații, vezi pct. 6 „Instrumente necesare pentru administrarea Hemlibra și care nu sunt incluse în ambalaj”
- Asigurați-vă că folosiți un alt ac pentru injecții la fiecare administrare și aruncați-l după o singură folosire.
- Pentru injectarea unei cantități de până la 1 ml de soluție Hemlibra, trebuie utilizată o seringă de 1 ml.
- Pentru injectarea unei cantități mai mari de 1 ml, până la maximum 2 ml de soluție Hemlibra, trebuie utilizată o seringă de 2-3 ml.

Utilizarea la copii și adolescenți

Hemlibra poate fi utilizat la copii și adolescenți de orice vârstă.

- Dacă un copil dorește să își administreze singur injecția, medicul și părintele sau persoana care îl îngrijește trebuie să stabilească dacă acest lucru este potrivit. Auto-administrarea în cazul copiilor cu vârsta sub 7 ani nu este recomandată.

Dacă utilizați mai mult Hemlibra decât trebuie

Dacă utilizați sau persoana care vă îngrijește vă administrează mai mult Hemlibra decât trebuie, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră. Trebuie să procedați astfel deoarece puteți fi expus riscului de apariție a unor reacții adverse, precum formarea de cheaguri de sânge. Utilizați întotdeauna Hemlibra exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră și, dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.

Dacă uitați să utilizați Hemlibra

- Dacă uitați să vă administrați injecția programată, injectați doza uitată cât mai curând posibil, înainte de ziua programată pentru administrarea dozei următoare. După aceea, continuați să vă

- injectați medicamentul, conform programului de administrare. Nu vă injectați două doze în aceeași zi pentru a compensa doza uitată.
- Dacă nu sunteți sigur cum trebuie să procedați, întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală.

Dacă încetați să utilizați Hemlibra

Nu întrerupeți utilizarea Hemlibra fără a discuta cu medicul dumneavoastră. Dacă încetați să utilizați Hemlibra, este posibil să nu mai fiți protejat împotriva sângerărilor.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave în cazul utilizării CCPa pe durata tratamentului cu Hemlibra

Nu mai utilizați Hemlibra și CCPa și adresați-vă imediat unui medic dacă dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește observați oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai jos:

- **Distrugere a globulelor roșii (microangiopatie trombotică):**
 - confuzie, slăbiciune, umflare a brațelor și picioarelor, colorare în galben a pielii și ochilor, durere abdominală sau de spate difuză, greață, vărsături sau eliminare a unei cantități scăzute de urină - aceste simptome pot semnala prezența microangiopatiei trombotice.
- **Cheaguri de sânge (tromboembolism):**
 - umflare, senzație de căldură, durere sau înroșire – aceste simptome pot semnala prezența unui cheag de sânge într-o venă de la suprafața pielii.
 - durere de cap, amorțire a feței, durere sau umflare a ochilor sau tulburări de vedere – aceste simptome pot semnala prezența unui cheag de sânge într-o venă din spatele ochiului.
 - înnegrire a pielii – acest simptom poate semnala afectarea severă a țesutului cutanat.

Alte reacții adverse care pot apărea atunci când utilizați Hemlibra

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- o reacție în zona în care este administrată injecția (înroșire, mâncărime, durere)
- durere de cap
- durere la nivelul articulațiilor

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- febră
- dureri musculare
- diaree
- erupție pe piele pruriginoasă sau urticarie
- erupție trecătoare pe piele

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- distrugere a globulelor roșii (microangiopatie trombotică)
- cheag de sânge într-o venă din spatele ochiului (tromboză de sinus carvenos)
- afectare severă a țesuturilor pielii (necroză la nivelul pielii)
- cheag de sânge într-o venă de la suprafața pielii (tromboflebită superficială)

- umflare a feței, limbii și/sau a gâtului și/sau dificultate la înghițire, sau urticarie, împreună cu dificultate în respirație, care sugerează un angioedem
- lipsa efectului sau scăderea răspunsului la tratament
- reacție alergică

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Hemlibra

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau eticheta flaconului, după “EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

După ce au fost scoase de la frigider, flacoanele nedeschise pot fi păstrate la temperatura camerei (sub 30°C) timp de până la 7 zile. După ce au fost ținute la temperatura camerei, flacoanele nedeschise pot fi redepozitate la frigider. Intervalul total de depozitare a medicamentului la temperatura camerei nu trebuie să depășească 7 zile.

Aruncați flacoanele care au fost păstrate la temperatura camerei timp de mai mult de 7 zile sau care au fost expuse la temperaturi de peste 30°C.

După transferarea din flacon în seringă, utilizați Hemlibra imediat. Nu păstrați soluția la frigider în seringă.

Înainte de a utiliza medicamentul, verificați soluția pentru prezența particulelor străine sau a modificărilor de culoare. Soluția trebuie să fie incoloră spre ușor gălbuie. Nu utilizați acest medicament dacă observați că este tulbure, prezintă modificări de culoare sau particule vizibile.

Eliminați orice cantitate de soluție rămasă neutilizată în mod corespunzător. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Hemlibra

- Substanța activă este emicizumab. Fiecare flacon de Hemlibra conține emicizumab 12 mg (0,4 ml la o concentrație de 30 mg/ml) sau 30 mg (1 ml la o concentrație de 30 mg/ml).
- Celelalte componente sunt L-arginină, L-histidină, L-acid aspartic, poloxamer 188 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Hemlibra și conținutul ambalajului

Hemlibra este o soluție injectabilă. Este un lichid incolor spre ușor gălbui.

Fiecare ambalaj de Hemlibra conține 1 flacon din sticlă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Instrumente necesare pentru administrarea Hemlibra și care nu sunt incluse în acest ambalaj

Pentru extragerea soluției Hemlibra din flacon în seringă și injectarea acesteia sub piele sunt necesare o seringă, un ac de transfer cu filtru sau un adaptor cu filtru pentru flacon și un ac pentru injectare (vezi pct. 7, „Instrucțiuni de utilizare”).

Seringi

- **Seringă de 1 ml:** Seringă transparentă din polipropilenă sau polycarbonat, cu vârf tip Luer-lock, cu gradații la 0,01 ml **sau**
- **Seringă de 2 până la 3 ml:** Seringă transparentă din polipropilenă sau polycarbonat, cu vârf tip Luer-lock, cu gradații la 0,1 ml.

Observație: Trebuie utilizate seringile cu piston cu spațiu mort redus (*Syringes with Low Dead Space, LDS*) atunci când se folosește adaptorul cu filtru pentru flacon.

Dispozitive de transfer și ace

- **Ac de transfer cu filtru:** Ac din oțel inoxidabil, cu adaptor Luer-lock, calibru 18 G, lungime 35mm (1½"), conținând un filtru de 5 micrometri și, preferabil cu vârf semi-teșit **sau**
- **Adaptor cu filtru pentru flacon:** Polipropilenă cu adaptor Luer-lock, cu filtru integrat de 5 micrometri, cu diametrul exterior al gâtului flaconului de 15 mm **și**
- **Ac pentru injecție:** Ac din oțel inoxidabil, cu adaptor Luer-lock, calibru 26 G (interval acceptat: calibru 25-27), lungime preferabilă de 9 mm (3/8") sau maximum 13 mm (½"), preferabil prevăzut cu un capac de siguranță.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 54 44

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

7. Instrucțiuni de utilizare

Ac pentru transfer cu filtru Opțiune (pentru transferul medicamentului din flacon în seringă)



Instrucțiuni de utilizare
Hemlibra
Injectie
Flacon/flacoane cu o singură doză

Asigurați-vă că citiți, înțelegeți și respectați Instrucțiunile de utilizare înainte de a vă injecta Hemlibra. Medicul dumneavoastră trebuie să vă arate cum să pregătiți, să măsurați și să injectați doza de Hemlibra în mod corect, înainte de a utiliza medicamentul pentru prima dată. Dacă aveți orice întrebări, adresați-le medicului dumneavoastră.

Informații importante:

**Nu utilizați aceste instrucțiuni atunci când utilizați un adaptor pentru flacon pentru a extrage Hemlibra din flacon.
Aceste instrucțiuni sunt doar pentru utilizarea cu acul pentru transfer.**

- **Nu** vă autoadministrați injectia sau nu administrați unei alte persoane decât după ce medicul dumneavoastră v-a arătat cum să procedați.
- Asigurați-vă că denumirea Hemlibra este înscrisă pe cutie și eticheta flaconului.
- Înainte de a deschide flaconul, citiți specificațiile de pe eticheta flaconului pentru a vă asigura că are concentrația necesară pentru administrarea dozei prescrise de medicul dumneavoastră. Este posibil să fie nevoie să utilizați mai mult de 1 flacon pentru a administra doza corectă.
- Verificați data expirării de pe cutie și eticheta flaconului. **Nu** utilizați flaconul dacă a depășit data expirării.
- **Utilizați flaconul o singură dată.** După ce ați injectat doza, aruncați orice cantitate de Hemlibra rămasă neutilizată în flacon. Nu păstrați cantitatea nefolosită de medicament în flacon pentru a o utiliza mai târziu.
- **Utilizați numai seringile, acele de transfer și acele pentru injecție pe care vi le recomandă medicul dumneavoastră.**
- **Utilizați seringile, acele de transfer și acele pentru injecție doar pentru o singură administrare. Aruncați orice capsule, flacon/flacoane, seringi și ace utilizate.**
- Dacă doza care vi s-a prescris depășește 2 ml, va trebui să administrați mai mult de o (1) injecție subcutanată cu Hemlibra; contactați-l pe medicul dumneavoastră pentru instrucțiuni adecvate privind modul de injectare.

- Trebuie să injectați Hemlibra numai sub piele.

Depozitarea flacoanelor cu Hemlibra:

- Păstrați flaconul la frigider (2°C până la 8°C). **A nu se congela.**
- Păstrați flaconul în cutia originală, pentru a fi protejat de lumină.
- După ce a fost scos de la frigider, flaconul nedeschis poate fi păstrat la temperatura camerei (sub 30°C) timp de până la 7 zile. După ce au fost ținute la temperatura camerei, flacoanele nedeschise pot fi redepozitate la frigider. Timpul cumulativ de păstrare la temperatura camerei nu trebuie să depășească 7 zile.
- Aruncați flacoanele care au fost păstrate la temperatura camerei timp de mai mult de 7 zile sau care au fost expuse la temperaturi de peste 30°C.
- Nu lăsați flacoanele la vederea și îndemâna copiilor.
- Scoateți flaconul de la frigider cu 15 minute înainte de utilizare și lăsați-l să ajungă la temperatura camerei (sub 30°C) înainte de a pregăti injecția.
- **Nu agitați flaconul.**

Depozitarea acelor și seringilor:

- Păstrați acul de transfer, acul pentru injecție și seringă uscate.
- Nu lăsați acul de transfer, acul pentru injecție și seringă la vederea și îndemâna copiilor.

Inspectarea medicamentului și materialelor necesare:

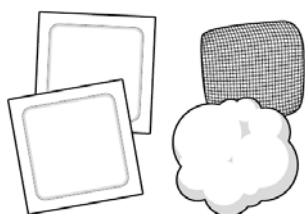
- Strângeți toate materialele enumerate mai jos în vederea pregătirii și administrării injecției.
- **Verificați** data expirării de pe cutie, eticheta flaconului și materialele enumerate mai jos. Nu le utilizați dacă au depășit data expirării.
- **Nu utilizați flaconul dacă:**
 - medicamentul are un aspect tulbure, lăptos sau prezintă modificări de culoare.
 - medicamentul conține particule solide.
 - capacul care acoperă dopul lipsește.
- Asigurați-vă că materialele nu prezintă semne de deteriorare. Nu le utilizați dacă acestea par deteriorate sau dacă au fost scăpate pe jos.
- Puneți materialele pe o suprafață curată, netedă și bine luminată.

Incluse în cutie:

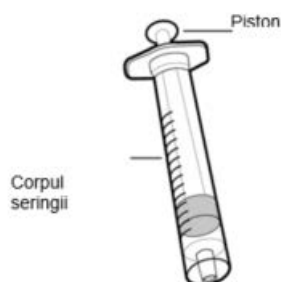


- **Flaconul care conține medicamentul**
- **Hemlibra Instrucțiuni de utilizare**

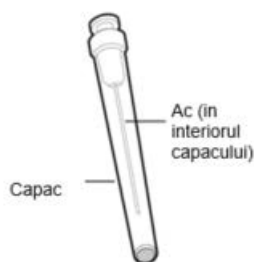
Neincluse în cutie:



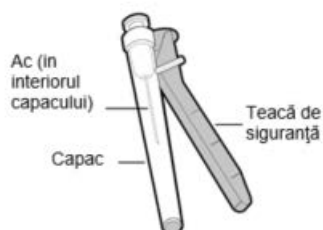
- **Tampoane cu alcool medicinal**
Observație: În cazul în care aveți nevoie să utilizați mai mult de un flacon pentru a vă injecta doza prescrisă, trebuie să utilizați un alt tampon cu alcool pentru fiecare flacon.
- **Tampon de tifon**
- **Tampon de vată**



- **Seringă**
- Pentru o cantitate de soluție injectabilă de până la 1 ml, utilizați **o seringă de 1 ml**.
- Pentru o cantitate de soluție injectabilă între 1 ml și 2 ml, utilizați **o seringă de 2 sau 3 ml**.
- **Observație:** Nu utilizați o seringă de 2 sau 3 ml pentru doze de până la 1 ml.



- **Ac de transfer calibru 18G cu filtru de 5 micrometri**
Observație: În cazul în care aveți nevoie să utilizați mai mult de un flacon pentru a vă injecta doza prescrisă, trebuie să utilizați un alt ac de transfer pentru fiecare flacon.
- **Nu** utilizați acul de transfer pentru a injecta medicamentul.

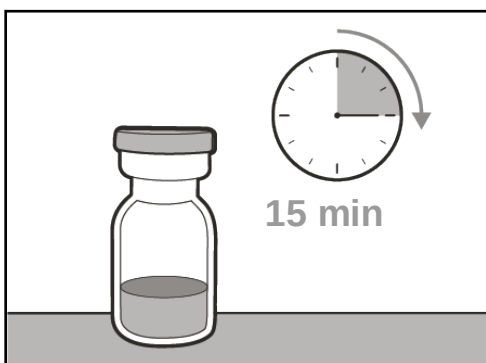


- **Ac pentru injecție prevăzut cu teacă de protecție** (utilizat pentru a injecta medicamentul)
- **Nu** utilizați acul de injecție pentru a extrage medicamentul din flacon.



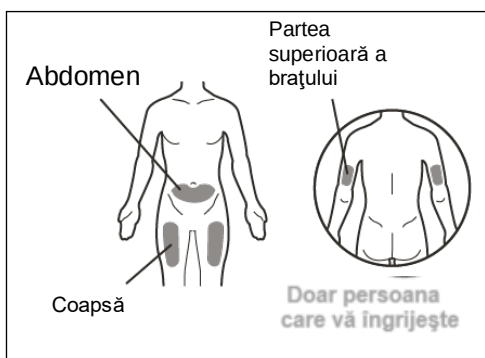
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite

Pregătiți-vă:



- Înainte de utilizare, lăsați flaconul/flacoanele să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 15 minute, plasându-le pe o suprafață netedă și curată, departe de lumina solară directă.
- **Nu** încercați să încălziți flaconul prin nicio altă metodă.
- **Spălați-vă bine pe mâini** cu apă și săpun.

Alegerea și pregătirea locului de injecție:



- Curățați zona aleasă pentru administrarea injecției cu un tampon cu alcool medicinal.
- Lăsați pielea să se usuce circa 10 secunde.
- **Nu** atingeți, ventilați sau suflați aer peste zona igienizată înainte de injecție.

Pentru injecție, puteți folosi următoarele zone:

- Coapsă (partea frontală mediană).
- Regiunea stomacului (abdomen), cu excepția unei zone de 5 cm în jurul ombilicului (buricului).
- Regiunea exterioară a părții superioare a brațului (numai dacă injecția este administrată de persoana care vă îngrijește).
- De fiecare dată când vă administrați o injecție, trebuie să alegeți un alt loc pentru injecție, la cel puțin 2,5 cm de zona utilizată pentru orice injecție anterioară.
- **Nu** injectați în zone care ar putea deveni iritate din cauza unei curele sau unui cordon.
- **Nu** injectați în porțiuni cu alunițe, cicatrici, vânătăi sau zone în care pielea este sensibilă, înroșită, întărită sau cu leziuni.

Pregătirea seringii pentru injecție:

- Odată ce siringa a fost umplută cu medicament, injecția trebuie administrată imediat.
- După ce capacul acului pentru injecție a fost înlăturat, medicamentul din seringă trebuie injectat sub piele, în interval de 5 minute.
- După scoaterea capacului, **nu** atingeți acele expuse și nu le plasați pe nicio suprafață.
- **Nu** utilizați siringa dacă acul a intrat în contact cu vreo suprafață.

Informații importante după efectuarea injecției:

- Dacă observați că apar picături de sânge la locul injectării, puteți apăsa cu un tampon steril de vată sau tifon pe locul respectiv timp de circa 10 secunde, până când sângerarea încetează.
- Dacă apare o vânătăie (porțiune mică sub piele în care s-a produs o sângerare), se poate aplica și o pungă de gheață, apăsând ușor pe acel loc. Dacă sângerarea nu se oprește, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- Nu frecați locul de injectare după efectuarea unei injecții.

Eliminarea medicamentului și a materialelor utilizate:

Important: Nu lăsați niciodată recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite la îndemâna copiilor.

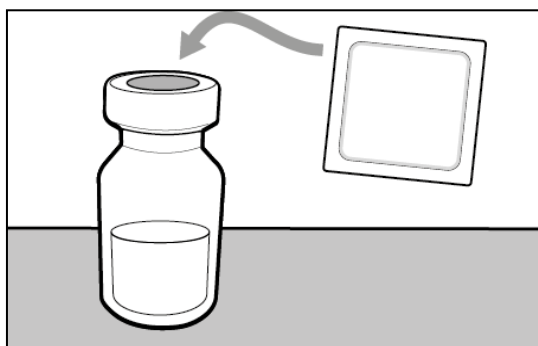
- Aruncați orice capsule, flacon/flacoane, ace și seringi utilizate în recipientul pentru obiecte ascuțite/rezistent la perforare. Puneți acele și seringile utilizate în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după folosire. Nu aruncați capsulele, flacoanele, acele și seringile rămase pe calea reziduurilor menajere.
- Dacă nu dispuneți de un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite, puteți folosi un recipient care:
 - este confecționat dintr-un plastic rezistent.
 - este prevăzut cu un capac fix, rezistent la perforare, prin care nu pot ieși obiectele ascuțite.
 - poate fi menținut în poziție verticală, stabilă, pe durata utilizării.
 - nu permite scurgerile.
 - este etichetat corespunzător pentru a avertiza cu privire la deșeurile periculoase din recipient.
- Atunci când recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite este aproape plin, va trebui să aplicați recomandările locale cu privire la modalitatea corectă de eliminare a recipientului respectiv.
- Nu eliminați (aruncați) recipientele pentru obiecte ascuțite utilizate pe calea reziduurilor menajere decât în situația în care prevederile locale permit acest lucru. Nu reciclați recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite.

1. PREGĂTIREA

Pasul 1. Scoateți capacul și curățați partea superioară a flaconului

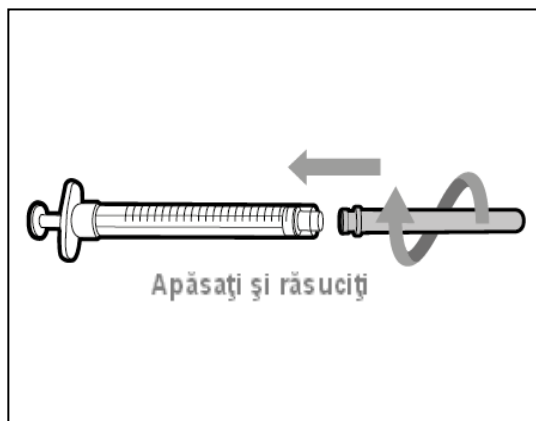


- Scoateți capacul flaconului/flacoanelor.
- Eliminați (aruncați) capacul/capacele flaconului/flacoanelor în recipientul pentru obiecte ascuțite.

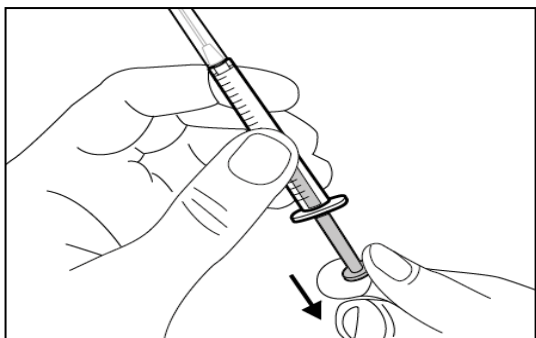


- Curățați partea superioară a dopului flaconului (flacoanelor) cu un tampon umezit cu alcool.

Pasul 2. Atașați seringă la acul de transfer cu filtru

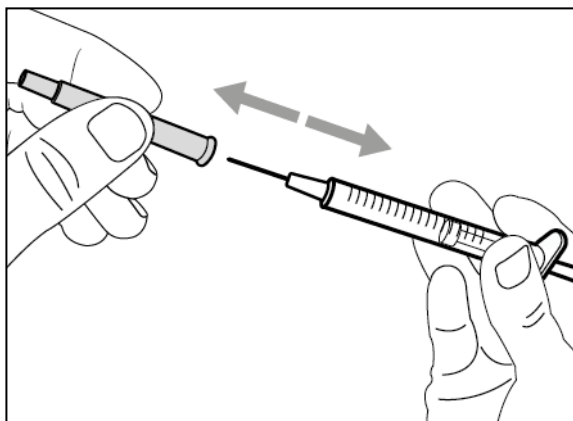


- Împingeți și răsuciți acul de transfer cu filtru în sensul acelor de ceasornic, pe seringă, până când este atașat complet.



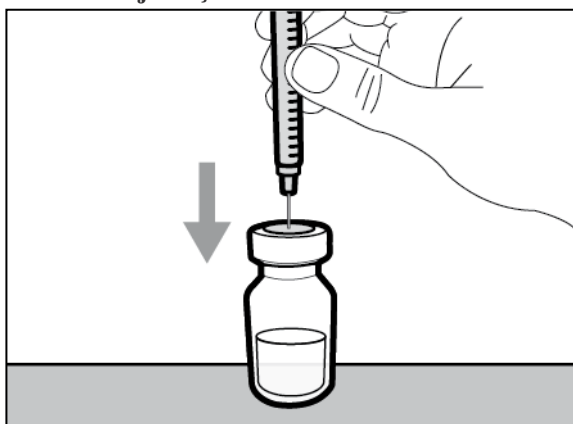
- Trageți încet de piston și aspirați în seringă aceeași cantitate de aer cu doza prescrisă.

Pasul 3. Scoateți capacul acului de transfer

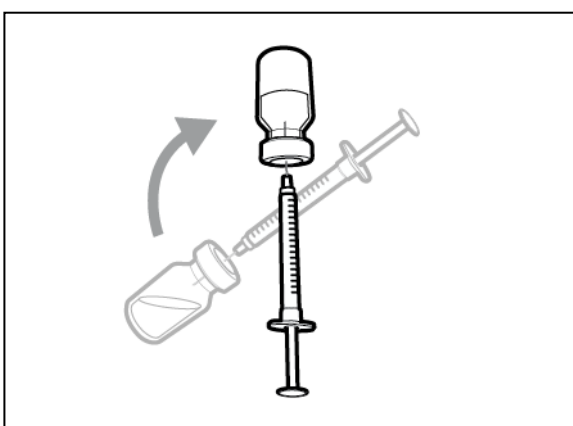


- Țineți seringă de corpul acesteia, cu acul de transfer orientat în sus.
- Trageți cu grijă capacul acului de transfer, drept și departe de corpul dumneavoastră. **Nu aruncați capacul. Puneți capacul acului de transfer pe o suprafață plană, curată.** După transferul medicamentului, trebuie să puneți la loc capacul acului de transfer.
- **Nu atingeți vârful acului** și nu-l puneți pe nicio suprafață după ce capacul acului a fost îndepărtat.

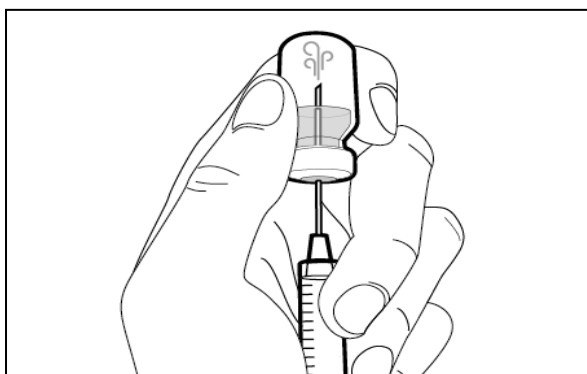
Pasul 4. Injectați aer în flacon



- Păstrați flaconul pe suprafața plană de lucru și introduceți acul de transfer și seringă drept în jos, în **centrul** dopului flaconului.



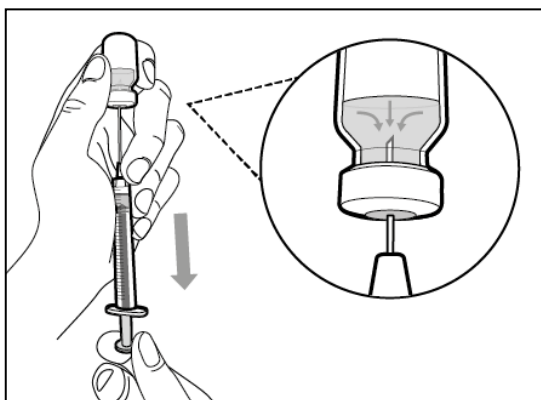
- Lăsați acul în flacon și întoarceți flaconul cu capul în jos.



- Cu acul îndreptat în sus, împingeți pistonul pentru a injecta aerul din seringă **deasupra medicamentului.**
- Țineți degetul apăsător pe pistonul seringii.
- **Nu injectați aer în medicament**, deoarece

acest lucru ar putea crea bule de aer sau spumă în medicament.

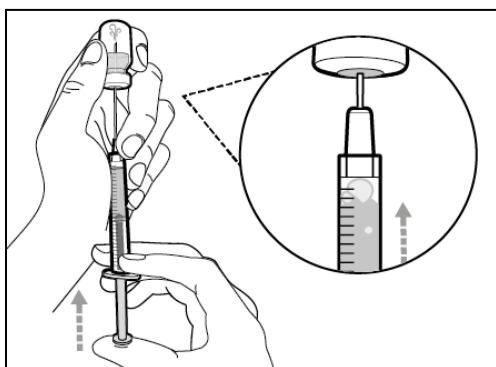
Pasul 5. Transferați medicamentul în seringă



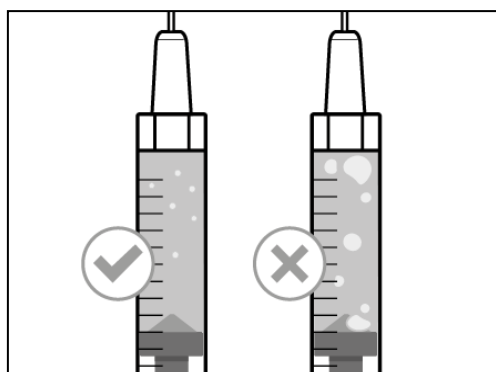
- Lăsați vârful acului să alunece în jos, astfel încât să fie **în interiorul medicamentului**.
- Cu seringă îndreptată în sus, trageți încet pistonul pentru a **umple seringă cu** mai mult decât cantitatea de **medicament** necesară pentru doza prescrisă.
- **Țineți pistonul ferm** pentru a vă asigura că nu se retrage
- Aveți grijă să nu scoateți pistonul din seringă.

Important: Dacă doza care vi s-a prescris este mai mare decât cantitatea de medicament din flacon, **extrageți medicamentul în întregime** și consultați acum punctul **“Combinarea flacoanelor”**.

Pasul 6. Scoateți bulele de aer



- Păstrați acul în flacon și verificați ca în seringă să nu fie bule mari de aer. Bulele de aer prea mari pot diminua doza administrată.



- **Scoateți bulele de aer prea mari** prin lovirea ușoară a corpului seringii cu degetele, până când bulele de aer se ridică în partea superioară a seringii. Mutați vârful acului **deasupra medicamentului** și împingeți ușor pistonul în sus, pentru a scoate bulele de aer din seringă.
- În cazul în care cantitatea de medicament

din seringă este acum la nivelul sau sub nivelul dozei prescrise, deplasați vârful acului în **interiorul medicamentului** și **trageți** încet pistonul, până când aveți mai mult decât cantitatea de medicament necesară pentru **doza prescrisă**.

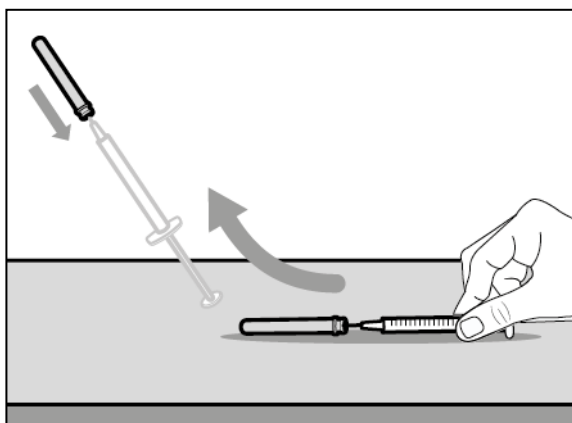
- Aveți grijă să nu scoateți pistonul din seringă.
- Repetați pașii de mai sus până când scoateți bulele de aer mai mari.

Observație: Asigurați-vă că aveți suficient medicament în seringă pentru o doză completă înainte de a trece la pasul următor. Dacă nu puteți extrage toată cantitatea de medicament, întoarceți flaconul cu vârful în sus pentru a extrage cantitatea rămasă.

! Nu utilizați acul de transfer pentru a injecta medicamentul, deoarece acest lucru poate provoca durere și sângerare.

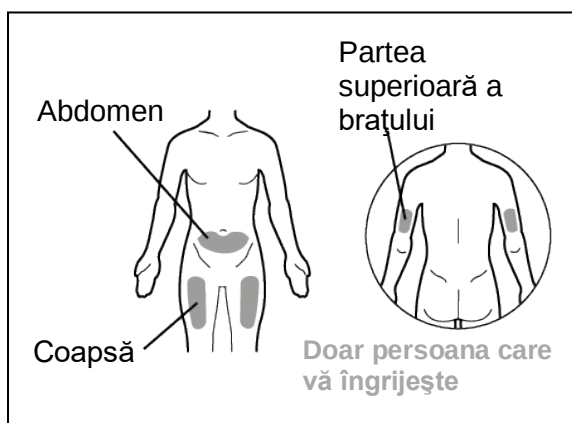
2. INJECTAREA

Pasul 7. Puneți la loc capacul acului de transfer



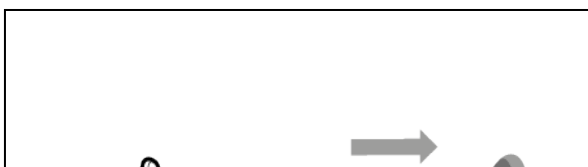
- Scoateți seringă și acul de transfer din flacon.
- **Cu o mână, introduceți** acul de transfer în capacul acestuia și **ridicați-l** în sus pentru a acoperi acul.
- Odată ce acul este acoperit, împingeți cu **o mână** capacul acului de transfer spre seringă, pentru a-l atașa complet, evitând astfel înțeparea accidentală cu acul.

Pasul 8. Curățați locul de injectare



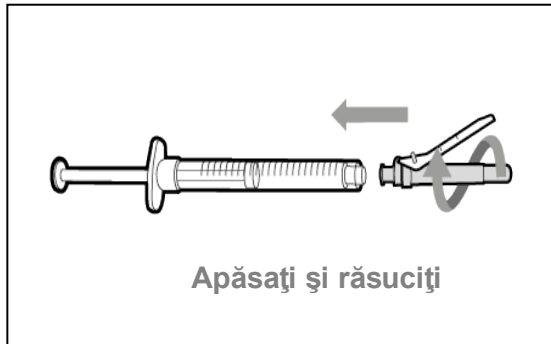
- Alegeți și **curățați** locul de injectare cu un tampon cu alcool medicinal.

Pasul 9. Îndepărtați seringă de pe acul de transfer utilizat



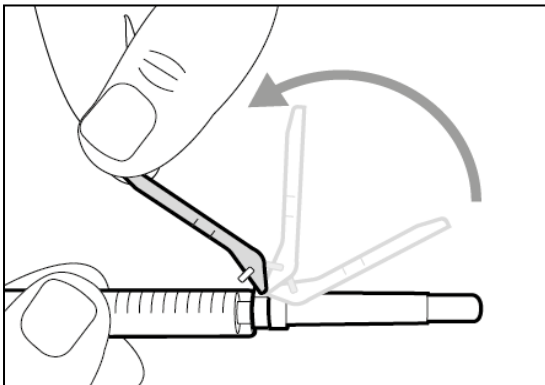
- Îndepărtați seringă de pe acul de transfer utilizat, rotindu-l la stânga și trăgându-l ușor.
- Eliminați (aruncați) acul de transfer utilizat într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite.

Pasul 10. Atașați acul pentru injecție la seringă



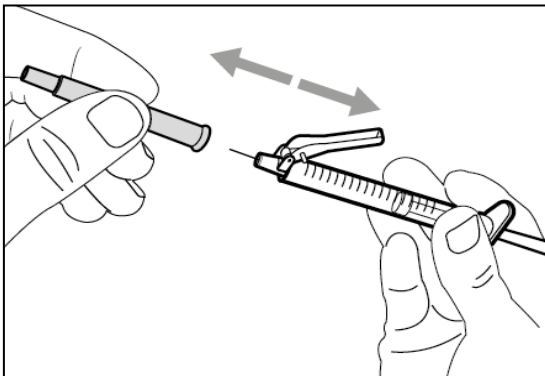
- Împingeți și răsuciți acul pentru injecție în sensul acelor de ceasornic, pe seringă, până când este complet atașat.

Pasul 11. Îndepărtați teaca de siguranță



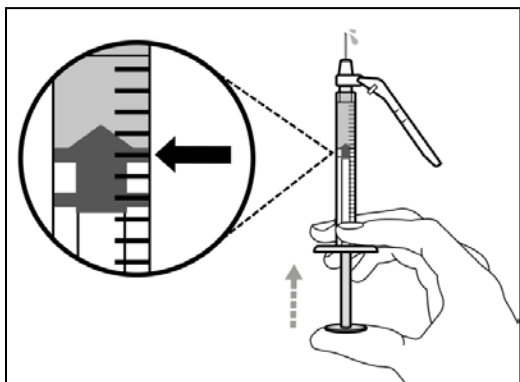
- Mutați gulerul de protecție de pe ac **spre** corpul seringii.

Pasul 12. Scoateți capacul acului pentru injecție



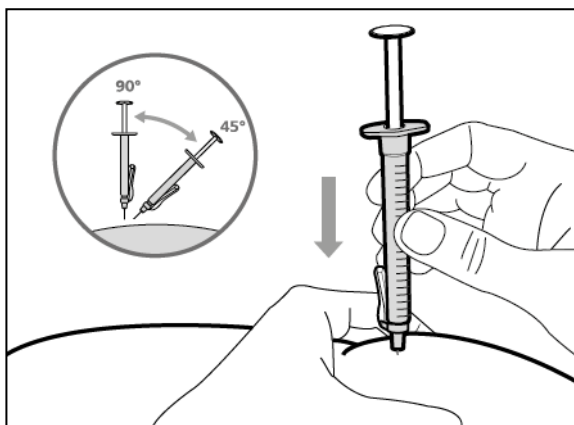
- Trageți **cu atenție** capacul acului pentru injecție **imediat**, de pe seringă.
- Eliminați (aruncați) capacul într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite.
- Nu atingeți vârful acului și nu-l lăsați să atingă nicio suprafață.
- După ce capacul acului pentru injecție a fost îndepărtat, medicamentul din seringă trebuie injectat în interval de 5 minute.

Pasul 13. Ajustați pistonul la doza prescrisă



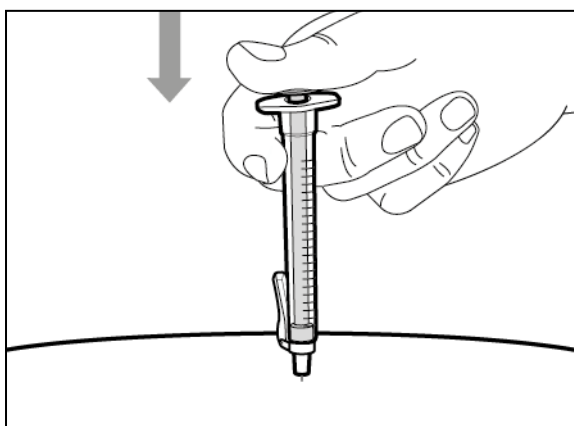
- Țineți seringă cu acul îndreptat în sus și împingeți încet pistonul până la doza prescrisă.
- **Verificați doza dumneavoastră**, asigurați-vă că marginea superioară a pistonului este aliniată cu marcajul de pe seringă pentru doza prescrisă.

Pasul 14. Injectarea subcutanată (sub piele)



- Prindeți locul de injectare ales și introduceți complet acul la un **unghi de 45° până la 90°**, cu o acțiune rapidă, fermă. **Nu** țineți și nu apăsați pistonul în timp ce introduceți acul.
- Mențineți poziția seringii și eliberați pielea prinsă între degete la locul injectiei.

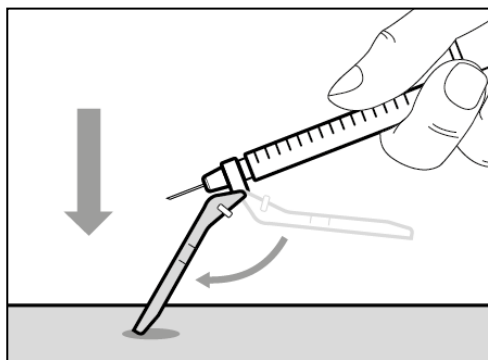
Pasul 15. Injectați medicamentul



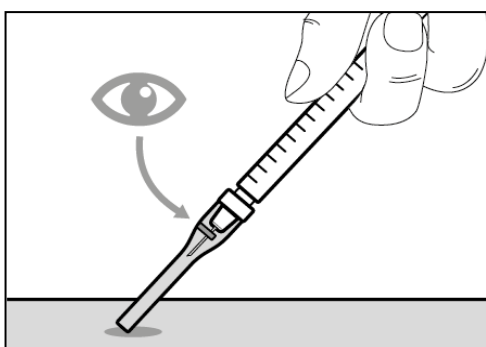
- Injectați încet toată cantitatea de medicament, apăsând ușor pistonul până la capăt.
- Retrageți acul cu seringă din locul injectării, în același unghi în care l-ați introdus.

3. ELIMINAREA

Pasul 16. Acoperiți acul cu teaca de siguranță

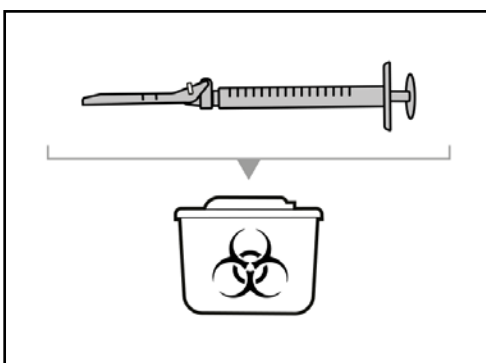


- Împingeți teaca de siguranță înainte până la o distanță de 90° de corpul seringii.
- **Ținând seringă cu o mână, apăsați teaca de siguranță** de o suprafață netedă cu o mișcare rapidă și fermă, până când auziți un „clic”.



- Dacă nu auziți „clic”-ul, verificați dacă acul este complet acoperit de teaca de siguranță.
- Țineți tot timpul degetele în spatele tecii de siguranță și la distanță de ac.
- **Nu detașați acul pentru injecție.**

Pasul 17. Eliminați (aruncați) seringă și acul

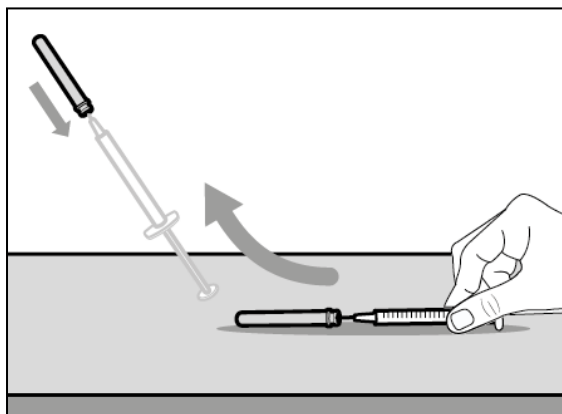


- Puneți acele și seringile utilizate de dumneavoastră, în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după folosire. Pentru informații suplimentare, consultați secțiunea „Eliminarea medicamentului și materialelor utilizate”.
- **Nu încercați să detașați acul** utilizat pentru injecție de seringă utilizată.
- **Nu reatașați capacul** la acul pentru injecție.
- **Important:** Nu lăsați niciodată recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite la îndemâna copiilor.
- Aruncați orice capsule, flacon/flacoane, ace și seringi utilizate în recipientul pentru obiecte ascuțite/rezistent la perforare.

Combinarea flacoanelor

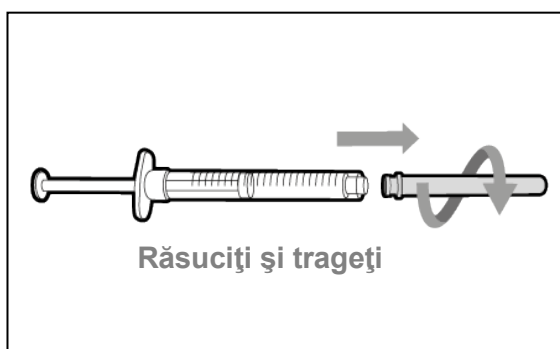
Dacă aveți nevoie să utilizați mai mult de un flacon pentru a vă administra doza prescrisă, urmați acești pași după ce ați extras medicamentul din primul flacon, așa cum este descris la Pasul 5. Trebuie să utilizați un nou ac de transfer pentru fiecare flacon:

Pasul A. Reatașați capacul acului de transfer



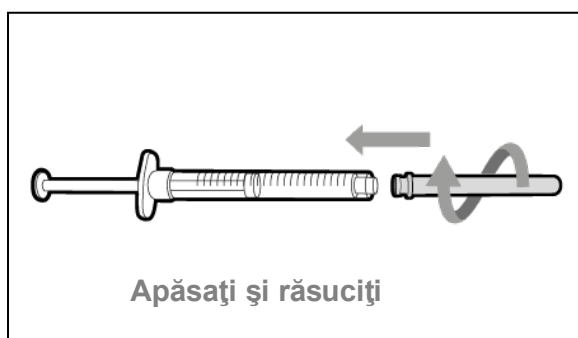
- Scoateți seringă cu acul de transfer din primul flacon.
- **Cu o mână**, introduceți acul de transfer în capacul acestuia și **ridicați-l** în sus pentru a acoperi acul.
- Odată ce acul este acoperit, împingeți cu **o mână** capacul acului de transfer spre seringă, pentru a-l atașa complet, evitând astfel înțeparea accidentală cu acul.

Pasul B. Îndepărtați seringă de pe acul de transfer utilizat



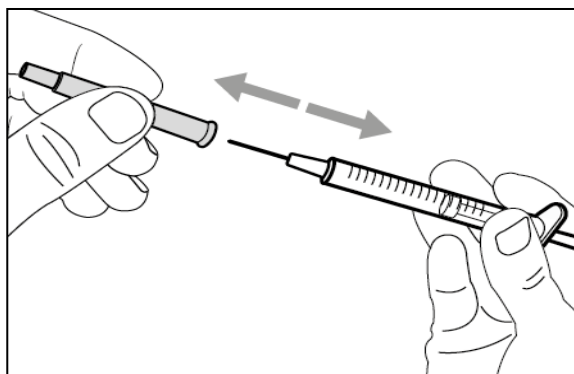
- Îndepărtați seringă de pe acul de transfer utilizat, rotindu-l în sensul invers acelor de ceasornic și trăgându-l ușor.
- Eliminați (aruncați) acul de transfer utilizat în recipientul pentru obiecte ascuțite.

Pasul C. Atașați seringă la un nou ac de transfer cu filtru



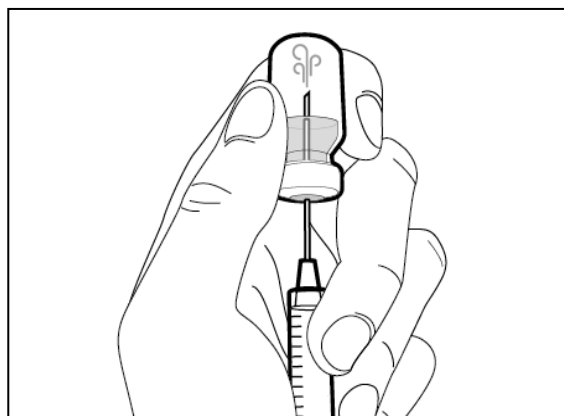
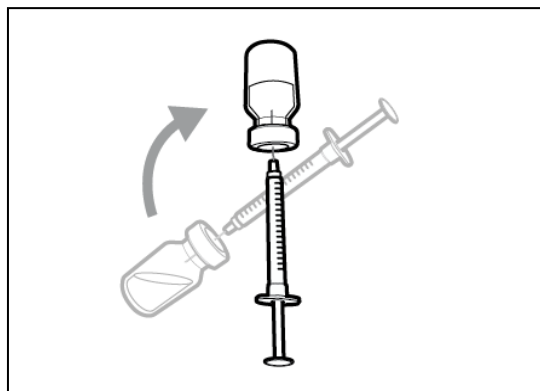
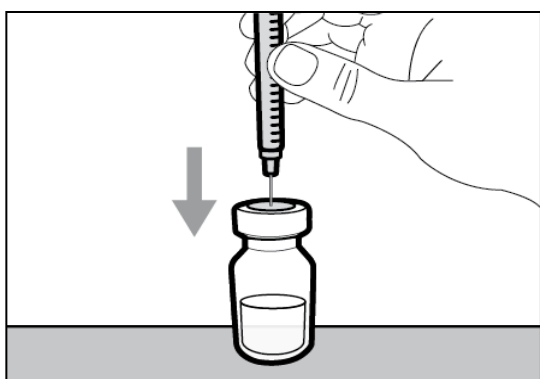
- Apăsați și răsuciți aceeași seringă în sensul acelor de ceasornic pe un nou ac de transfer, până când este bine fixat.
- Trageți încet de pistonul seringii și introduceți puțin aer în seringă.

Pasul D. Scoateți capacul acului de transfer



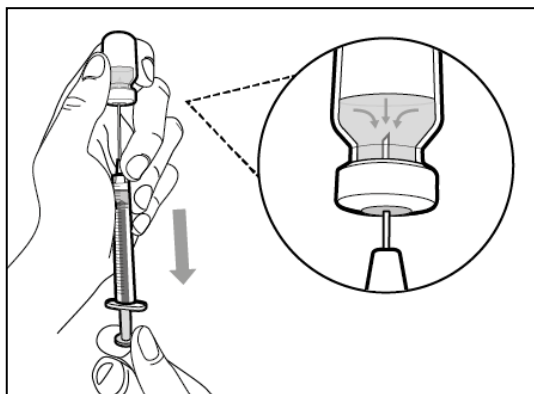
- Țineți seringă de corpul acesteia, cu acul de transfer orientat în sus.
- Trageți cu grijă capacul acului de transfer, drept și departe de corpul dumneavoastră. **Nu aruncați capacul.** Puneți capacul acului de transfer pe o suprafață plană, curată. După transferarea medicamentului, trebuie să puneți la loc capacul acului de transfer.
- **Nu atingeți vârful acului.**

Pasul E. Injectați aer în flacon



- Ținând noul flacon pe suprafața netedă de lucru, introduceți noul ac de transfer atașat la seringă drept în jos, în centrul dopului flaconului.
- Lăsați acul în flacon și întoarceți flaconul cu capul în jos.
- Cu acul îndreptat în sus, împingeți pistonul pentru a injecta aerul din seringă **deasupra medicamentului.**
- Țineți degetul apăsat pe pistonul seringii.
- **Nu injectați aer în medicament, deoarece acest lucru ar putea crea bule de aer sau spumă în medicament.**

Pasul F. Transferați medicamentul în seringă



- Lăsați vârful acului să alunece în jos, astfel încât să fie **în interiorul medicamentului**.
- Cu seringă îndreptată în sus, trageți încet pistonul pentru a **umple seringă cu** mai mult decât cantitatea de **medicament** necesară pentru doza prescrisă.
- **Țineți pistonul ferm** pentru a vă asigura că nu se retrage
- Aveți grijă să nu scoateți pistonul din seringă.

Observație: Asigurați-vă că aveți suficient medicament în seringă pentru o doză completă înainte de a trece la pasul următor. Dacă nu puteți extrage toată cantitatea de medicament, întoarceți flaconul cu vârful în sus pentru a extrage cantitatea rămasă.

⚠ Nu utilizați acul de transfer pentru a injecta medicamentul, deoarece acest lucru poate provoca durere și sângerare.

Repetăți pașii A - F la fiecare alt flacon, până când aveți în seringă o cantitate mai mare de medicament necesară decât doza prescrisă. După ce ați parcurs pașii, lăsați acul de transfer inserat în flacon și reveniți la Pasul 6 „Scoateți bulele de aer”. Parcurgeți pașii rămași.

Adaptor cu filtru pentru flacon
Opțiune
(pentru transferul medicamentului din flacon în seringă)



Instrucțiuni de utilizare
Hemlibra
Injectie
Flacon/flacoane cu o singură doză

Asigurați-vă că citiți, înțelegeți și respectați Instrucțiunile de utilizare înainte de a vă injecta Hemlibra. Medicul dumneavoastră trebuie să vă arate cum să pregătiți, să măsurați și să injectați doza de Hemlibra în mod corect, înainte de a utiliza medicamentul pentru prima dată. Dacă aveți orice întrebări, adresați-le medicului dumneavoastră.

Informații importante:

Nu utilizați aceste instrucțiuni atunci când utilizați un ac pentru transfer pentru a extrage Hemlibra din flacon. Aceste instrucțiuni sunt doar pentru utilizarea cu adaptorul pentru flacon.

- **Nu** vă autoadministrați injectia sau nu administrați unei alte persoane decât după ce medicul dumneavoastră v-a arătat cum să procedați.
- Asigurați-vă că denumirea Hemlibra este înscrisă pe cutie și eticheta flaconului.
- Înainte de a deschide flaconul, citiți specificațiile de pe eticheta flaconului pentru a vă asigura că are concentrația necesară pentru administrarea dozei prescrise de medicul dumneavoastră. Este posibil să fie nevoie să utilizați mai mult de 1 flacon pentru a administra doza corectă.
- Verificați data expirării de pe cutie și eticheta flaconului. **Nu** utilizați flaconul dacă a depășit data expirării.
- **Utilizați flaconul o singură dată.** După ce ați injectat doza, aruncați orice cantitate de Hemlibra rămasă neutilizată în flacon. Nu păstrați cantitatea nefolosită de medicament în flacon pentru a o utiliza mai târziu.
- **Utilizați numai seringile, adaptoarele pentru flacon și acele pentru injecție pe care vi le recomandă medicul dumneavoastră.**
- **Utilizați seringile, adaptoarele pentru flacon și acele pentru injecție doar pentru o singură administrare.** Aruncați orice capace, flacoane, adaptoare pentru flacon, seringi și ace utilizate.
- Dacă doza care vi s-a prescris depășește 2 ml, va trebui să administrați mai mult de o (1) injecție subcutanată cu Hemlibra; contactați-l pe medicul dumneavoastră pentru instrucțiuni adecvate privind modul de injectare.
- Trebuie să injectați Hemlibra numai sub piele.

Depozitarea flacoanelor cu Hemlibra:

- Păstrați flaconul la frigider (2°C până la 8°C). **A nu se congela.**
- Păstrați flaconul în cutia originală, pentru a fi protejat de lumină.
- După ce a fost scos de la frigider, flaconul nedeschis poate fi păstrat la temperatura camerei (sub 30°C) timp de până la 7 zile. După ce au fost ținute la temperatura camerei, flacoanele nedeschise pot fi redepozitate la frigider. Timpul cumulativ de păstrare la temperatura camerei nu trebuie să depășească 7 zile.
- Aruncați flacoanele care au fost păstrate la temperatura camerei timp de mai mult de 7 zile sau care au fost expuse la temperaturi de peste 30°C.
- Nu lăsați flacoanele la vedere și îndemâna copiilor.
- Scoateți flaconul de la frigider cu 15 minute înainte de utilizare și lăsați-l să ajungă la temperatura camerei (sub 30°C) înainte de a pregăti injecția.
- **Nu** agitați flaconul.

Depozitarea adaptoarelor pentru flacon, acelor și seringilor:

- Păstrați acul de transfer, acul pentru injecție și seringă uscate.
- Nu lăsați acul de transfer, acul pentru injecție și seringă la vedere și îndemâna copiilor.

Inspectarea medicamentului și materialelor necesare:

- Strângeți toate materialele enumerate mai jos în vederea pregătirii și administrării injecției.
- **Verificați** data expirării de pe cutie, eticheta flaconului și materialele enumerate mai jos. **Nu** le utilizați dacă au depășit data expirării.

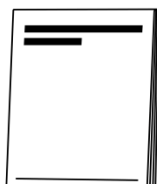
Nu utilizați flaconul dacă:

- medicamentul are un aspect tulbure, lăptos sau prezintă modificări de culoare.
- medicamentul conține particule solide.
- capacul care acoperă dopul lipsește.
- Asigurați-vă că materialele nu prezintă semne de deteriorare. **Nu** le utilizați dacă acestea par deteriorate sau dacă au fost scăpate pe jos.
- Puneți materialele pe o suprafață curată, netedă și bine luminată.

Incluse în cutie:

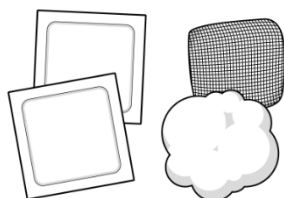


- **Flaconul care conține medicamentul**



- **Hemlibra Instrucțiuni de utilizare**

Neincluse în cutie:



- **Tampoane cu alcool medicinal**

Observație: În cazul în care aveți nevoie să utilizați mai mult de un flacon pentru a vă injecta doza prescrisă, trebuie să utilizați un alt tampon cu alcool pentru fiecare flacon.

- **Tampon de tifon**
- **Tampon de vată**

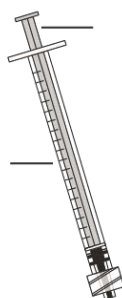


- **Adaptor cu filtru pentru flacon** (A se adăuga la partea superioară a dopului flaconului).

Observație: În cazul în care aveți nevoie să utilizați mai mult de un flacon pentru a vă injecta doza prescrisă trebuie să utilizați un alt adaptor pentru flacon pentru fiecare flacon.

⚠ **Nu inserați acul de injectare în adaptorul pentru flacon.**

Piston

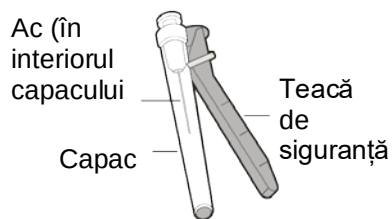


- **Seringile cu piston cu spațiu mort redus**
(*Syringes with Low Dead Space, LDS*)

Important:

- Pentru o cantitate de soluție injectabilă de până la 1 ml, utilizați o **seringă LDS de 1 ml**
- Pentru o cantitate de soluție injectabilă mai mare de 1 ml, utilizați o **seringă LDS de 2 sau 3 ml**.

Observație: Nu utilizați seringi LDS de 2 sau 3 mL pentru doze de până la 1 ml

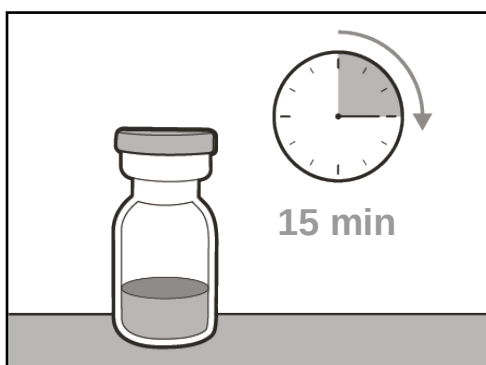


- Ac pentru injecție prevăzut cu teacă de protecție (utilizat pentru a injecta medicamentul)
- **Nu** inserați acul de injecție în adaptorul pentru flacon sau utilizați acul de injecție pentru a extrage medicamentul din flacon.



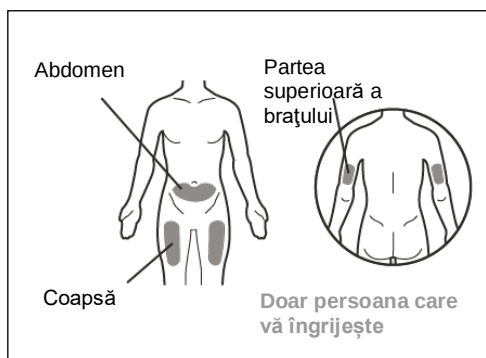
- **Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite**

Pregătiți-vă:



- Înainte de utilizare, lăsați flaconul/flacoanele să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 15 minute, plasându-le pe o suprafață netedă și curată, departe de lumina solară directă.
- **Nu** încercați să încălziți flaconul prin nicio altă metodă.
- **Spălați-vă bine pe mâini** cu apă și săpun.

Alegerea și pregătirea locului de injecție:



- Curățați zona aleasă pentru administrarea injecției cu un tampon cu alcool medicinal.
- Lăsați pielea să se usuce circa 10 secunde.
- **Nu** atingeți, ventilați sau suflați aer peste zona igienizată înainte de injecție.

Pentru injecție, puteți folosi următoarele zone:

- Coapsă (partea frontală mediană).
- Regiunea stomacului (abdomen), cu excepția unei zone de 5 cm în jurul ombilicului (buricului).
- Regiunea exterioară a părții superioare a brațului (numai dacă injecția este administrată de persoana care vă îngrijește).
- De fiecare dată când vă administrați o injecție, trebuie să alegeți un alt loc pentru injecție, la cel puțin 2,5 cm de zona utilizată pentru orice injecție anterioară.
- **Nu** injectați în zone care ar putea deveni iritate din cauza unei curele sau unui cordon.

- **Nu** injectați în zone cu alunițe, cicatrici, vânătăi sau zone în care pielea este sensibilă, înroșită, întărită sau cu leziuni.

Pregătirea seringii pentru injecție:

- Odată ce seringă a fost umplută cu medicament, injecția trebuie administrată imediat.
- După ce capacul acului pentru injecție a fost înlăturat, medicamentul din seringă trebuie injectat sub piele, în interval de 5 minute.
- După scoaterea capacului, **nu** atingeți acele expuse și nu le plasați pe nicio suprafață.
- **Nu** utilizați seringă dacă acul a intrat în contact cu vreo suprafață.

Informații importante după efectuarea injecției:

- Dacă observați că apar picături de sânge la locul injectării, puteți apăsa cu un tampon steril de vată sau tifon pe locul respectiv timp de circa 10 secunde, până când sângerarea încetează.
- Dacă apare o vânătaie (zonă mică sub piele în care s-a produs o sângerare), se poate aplica și o pungă de gheață, apăsând ușor pe acel loc. Dacă sângerarea nu se oprește, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- **Nu** frecați locul de injectare după efectuarea unei injecții.

Eliminarea medicamentului și a materialelor utilizate:

Important: Nu lăsați niciodată recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite la îndemâna copiilor.

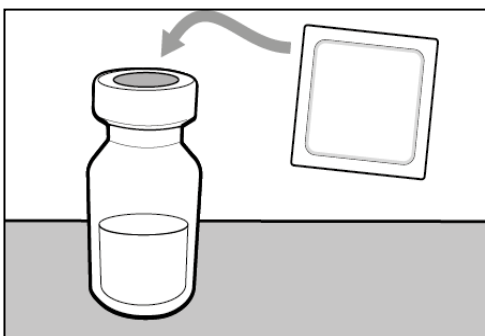
- Aruncați orice capsule, flacon/flacoane, adaptoare pentru flacon, ace și seringi utilizate în recipientul pentru obiecte ascuțite/rezistent la perforare.
- Puneți adaptoarele pentru flacon, acele și seringile utilizate în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după folosire. **Nu** aruncați acele și seringile rămase pe calea reziduurilor menajere.
- Dacă nu dispuneți de un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite, puteți utiliza un recipient care:
 - este confecționat dintr-un plastic rezistent.
 - este prevăzut cu un capac fix, rezistent la perforare, prin care nu pot ieși obiectele ascuțite.
 - poate fi menținut în poziție verticală, stabilă, pe durata utilizării.
 - nu permite scurgerile.
 - este etichetat corespunzător pentru a avertiza cu privire la deșeurile periculoase din recipient.
- Atunci când recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite este aproape plin, va trebui să aplicați recomandările locale cu privire la modalitatea corectă de eliminare a recipientului respectiv.
- **Nu** eliminați (aruncați) recipientele pentru obiecte ascuțite utilizate pe calea reziduurilor menajere decât în situația în care prevederile locale permit acest lucru. **Nu** reciclați recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite.

1. PREGĂTIREA

Pasul 1. Scoateți capacul și curățați partea superioară a flaconului

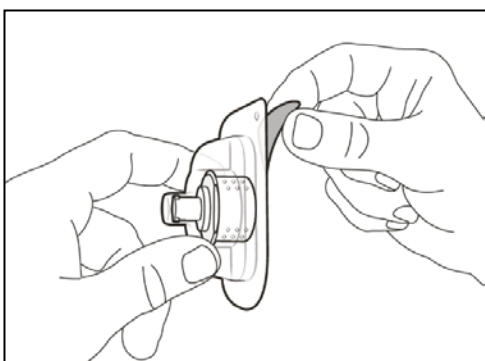


- Scoateți capacul flaconului/flacoanelor.
- Eliminați (aruncați) capacul/capacele flaconului/flacoanelor în recipientul pentru obiecte ascuțite.

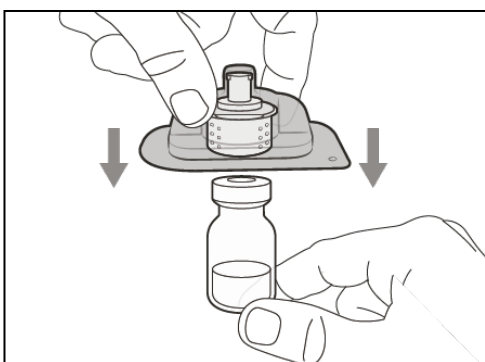


- Curățați partea superioară a dopului flaconului (flacoanelor) cu un tampon umezit cu alcool.

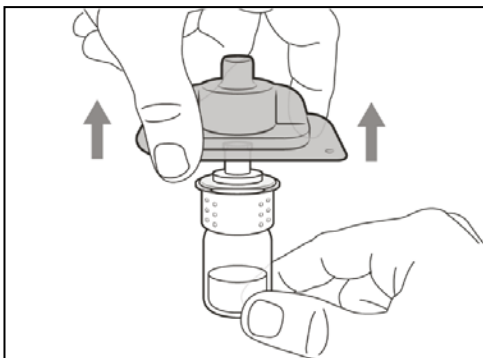
Pasul 2. Inșerați adaptorul pentru flacon pe flacon



- Desprindeți eticheta detașabilă pentru a deschide blisterul.
- ⚠ **Nu** scoateți adaptorul pentru flacon din blisterul din plastic transparent.

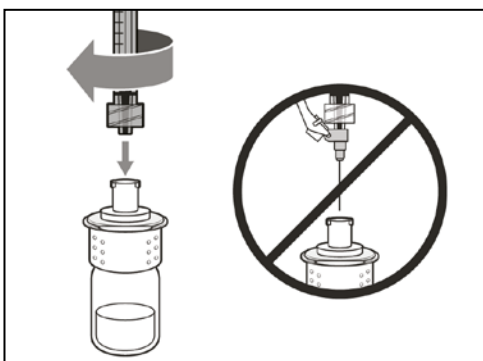


- Apăsați ferm blisterul din plastic cu adaptorul pentru flacon pe un flacon, până când auziți un „**clic**”.



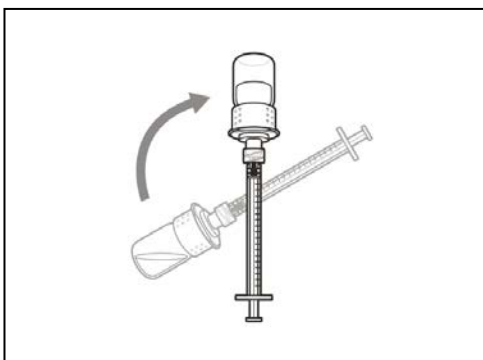
- Îndepărtați și aruncați blisterul din plastic.
- **Nu** atingeți vârful adaptorului pentru flacon.

Pasul 3. Atașați seringă la adaptorul pentru flacon

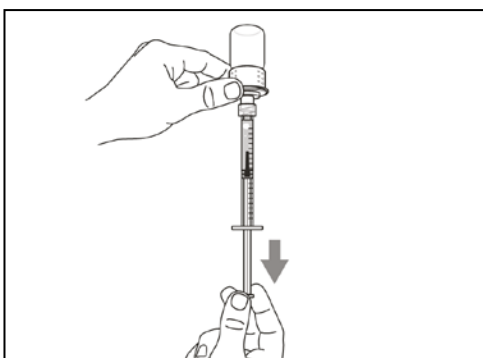


- **Îndepărtați capacul seringii** (dacă este necesar).
- **Împingeți și răsuciți în sensul acelor de ceasornic** pe adaptorul pentru flacon, până când este complet atașat.
- **Nu** introduceți acul pentru injecție în adaptorul pentru flacon.

Pasul 4. Transferați medicamentul în seringă



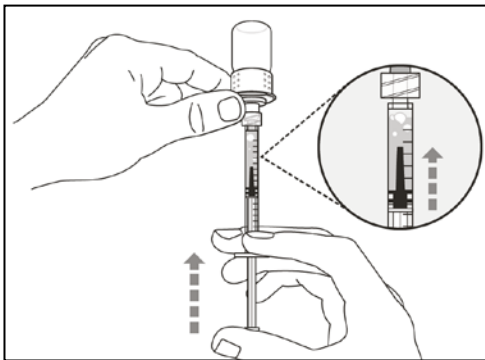
- Țineți adaptorul pentru flacon atașat la seringă și întoarceți flaconul cu capul în jos.



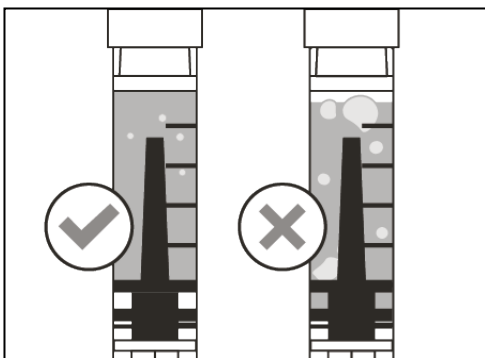
- Cu seringă îndreptată în sus, trageți încet pistonul pentru a **umple seringă cu** mai mult decât cantitatea **de medicament** necesară pentru doza prescrisă.
- **Țineți pistonul ferm** pentru a vă asigura că nu se retrage.
- Aveți grijă să nu scoateți pistonul din seringă.

Important: Dacă doza care vi s-a prescris este mai mare decât cantitatea de medicament din flacon, extrageți medicamentul în întregime și consultați acum punctul “**Combinarea flacoanelor**”.

Pasul 5. Scoateți bulele de aer



- Țineți flaconul atașat la seringă și **verificați ca în seringă să nu fie bule mari de aer**. O bulă de aer prea mare poate diminua doza administrată.

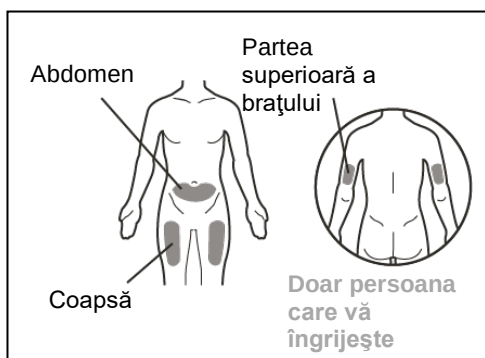


- **Scoateți bulele de aer prea mari** prin lovirea ușoară a corpului seringii cu degetele, până când bulele de aer se ridică în partea superioară a seringii. **Împingeți ușor pistonul** pentru a scoate bulele de aer din seringă.
- În cazul în care cantitatea de medicament din seringă este acum la nivelul sau sub nivelul dozei prescrise, trageți încet pistonul, până când aveți **mai mult** decât cantitatea de medicament necesară pentru **doza prescrisă**.
- Aveți grijă să nu scoateți pistonul din seringă.
- Repetați pașii de mai sus până când scoateți bulele de aer mai mari.

Observație: Asigurați-vă că aveți suficient medicament în seringă pentru o doză completă înainte de a trece la pasul următor.

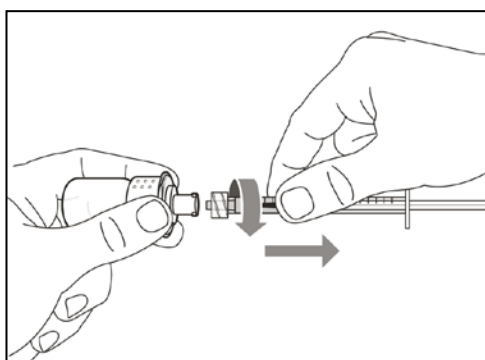
2. INJECTAREA

Pasul 6. Curățați locul de injectare



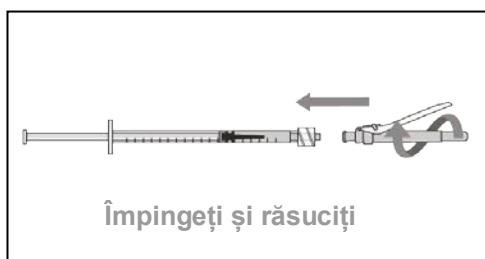
- Alegeți și **curățați** locul de injectare cu un tampon cu alcool medicinal.

Pasul 7. Îndepărtați seringă de pe adaptorul pentru flacon



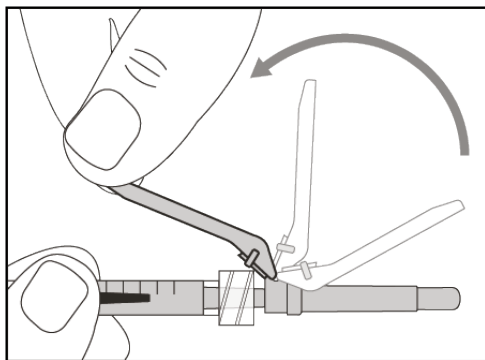
- Îndepărtați seringă de pe adaptorul pentru flacon, rotindu-l în sens invers acelor de ceasornic și trăgându-l ușor.
- Eliminați (aruncați) flaconul/ adaptorul pentru flacon utilizat într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite.

Pasul 8. Atașați acul pentru injecție la seringă



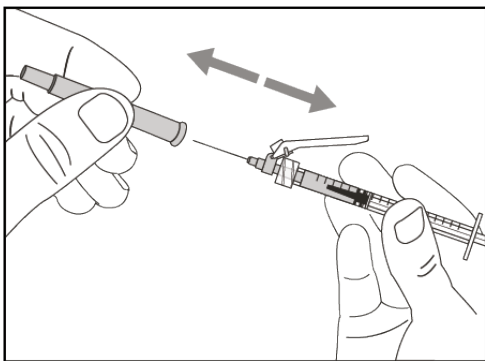
- Împingeți și răsuciți acul pentru injecție în sensul acelor de ceasornic, pe seringă, până când este complet atașat.
- **Nu** inserați acul de injecție în adaptorul pentru flacon sau utilizați acul de injecție pentru a extrage medicamentul din flacon.

Pasul 9. Îndepărtați teaca de siguranță



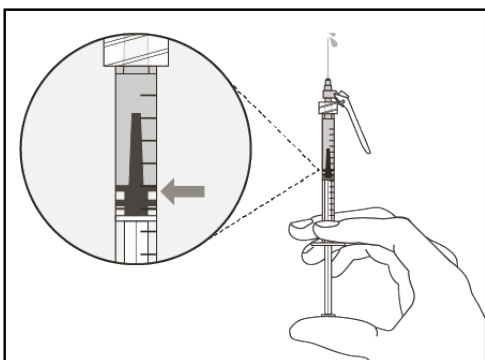
- Mutați gulerul de protecție de pe ac **spre** corpul seringii.

Pasul 10. Scoateți capacul acului pentru injecție



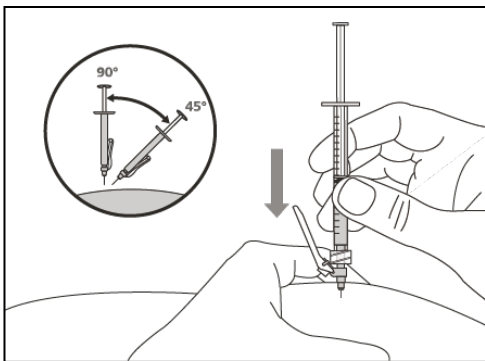
- Trageți **cu atenție** capacul acului pentru injecție **imediat**, de pe seringă.
- Eliminați (aruncați) capacul într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite.
- **Nu** atingeți vârful acului și nu-l lăsați să atingă nicio suprafață.
- După ce capacul acului pentru injecție a fost îndepărtat, medicamentul din seringă trebuie injectat în interval de 5 minute.

Pasul 11. Ajustați pistonul la doza prescrisă



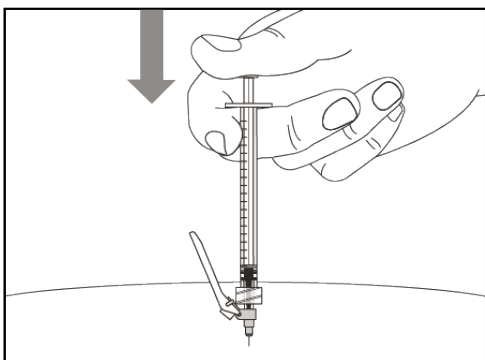
- Țineți seringă cu acul îndreptat în sus și împingeți încet pistonul până la doza prescrisă.
- **Verificați doza dumneavoastră**, asigurați-vă că marginea superioară a pistonului este aliniată cu marcajul de pe seringă pentru doza prescrisă.

Pasul 12. Injectarea subcutanată (sub piele)



- Prindeți locul de injectare ales și introduceți complet acul la un unghi **de 45° până la 90°**, cu o acțiune rapidă, fermă. **Nu** țineți și nu apăsați pistonul în timp ce introduceți acul.
- Mențineți poziția seringii și eliberați pielea prinsă între degete la locul injecției.

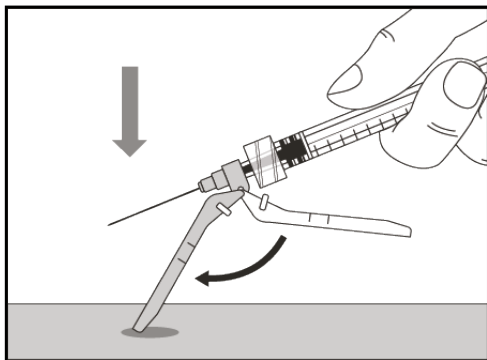
Pasul 13. Injectați medicamentul



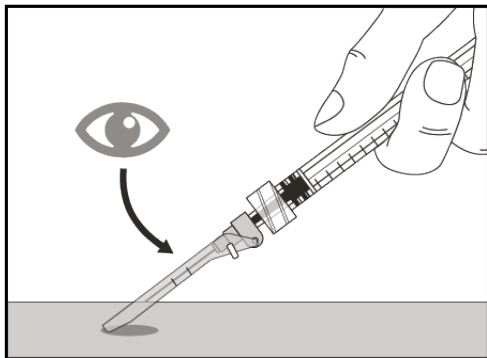
- Injectați încet toată cantitatea de medicament, apăsând ușor pistonul până la capăt.
- Retrageți acul cu seringă din locul injectării, în același unghi în care l-ați introdus.

3. ELIMINAREA

Pasul 14. Acoperiți acul cu teaca de siguranță

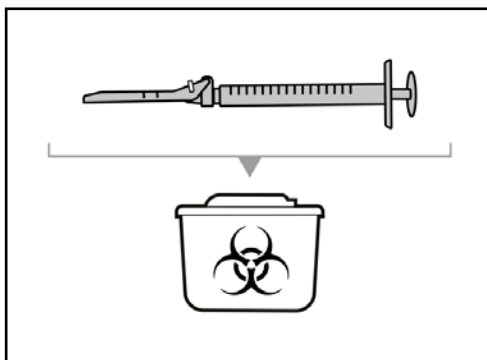


- Împingeți teaca de siguranță înainte până la o distanță de 90° de corpul seringii.
- **Ținând seringă cu o mână, apăsați teaca de siguranță** de o suprafață netedă cu o mișcare rapidă și fermă, până când auziți un „clic”.



- Dacă nu auziți „clic”-ul, verificați dacă acul este complet acoperit de teaca de siguranță.
- Țineți tot timpul degetele în spatele tecii de siguranță și la distanță de ac.
- **Nu detașați acul pentru injecție.**

Pasul 15. Eliminați (aruncați) seringă și acul.

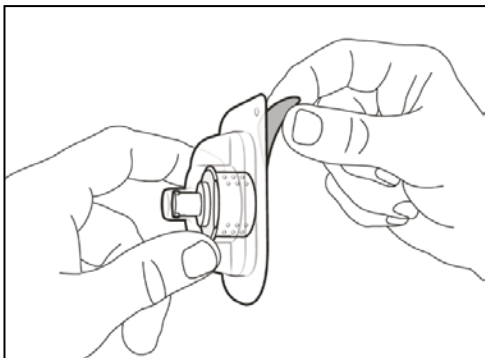


- Puneți acele și seringile utilizate de dumneavoastră, în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după folosire. Pentru informații suplimentare, consultați punctul „Eliminarea medicamentului și materialelor utilizate”.
- **Nu încercați să detașați acul** utilizat pentru injecție de seringă utilizată.
- **Nu reatașați capacul** la acul pentru injecție.
- **Important:** Nu lăsați niciodată recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite la îndemâna copiilor.
- Aruncați orice capsule, flacon/flacoane, adaptoare pentru flacoane, ace și seringi utilizate în recipientul pentru obiecte ascuțite/rezistent la perforare.

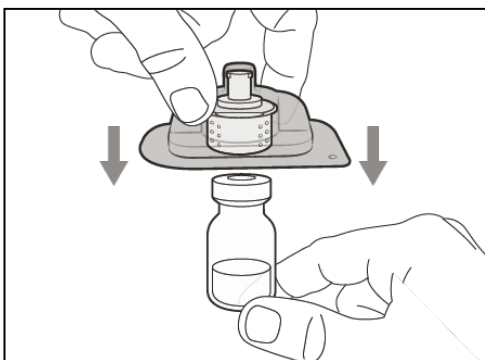
Combinarea flacoanelor

Dacă aveți nevoie să utilizați mai mult de un flacon pentru a vă administra doza prescrisă, urmați acești pași după ce ați extras medicamentul din primul flacon, așa cum este descris la Pasul 4. Trebuie să utilizați un nou adaptor pentru flacon pentru fiecare flacon:

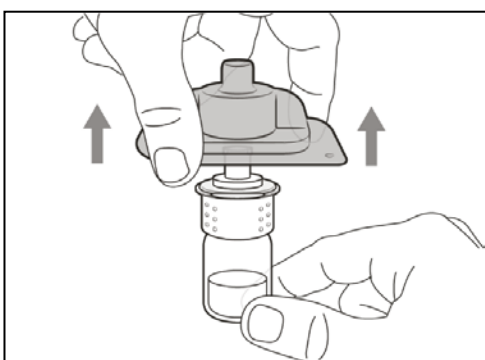
Pasul A. Atașați adaptorul pentru flacon la un nou flacon



- Desprindeți eticheta detașabilă pentru a deschide blisterul.
- ⚠ **Nu** scoateți adaptorul pentru flacon din blisterul din plastic transparent.

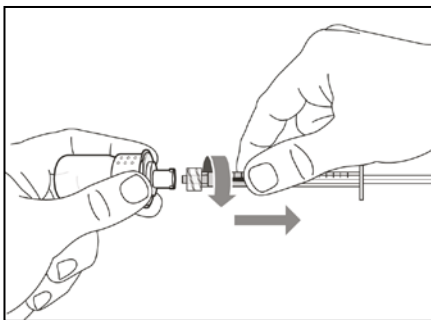


- Apăsați ferm blisterul din plastic cu adaptorul pentru flacon pe un nou flacon, până când auziți un „**clac**”.



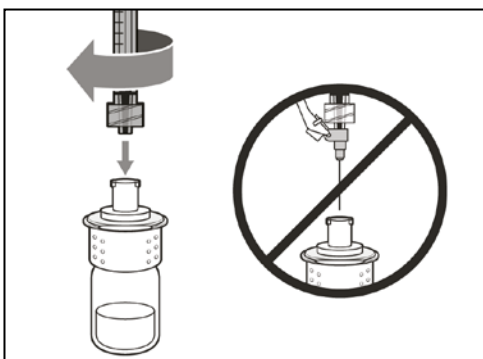
- Îndepărtați și aruncați blisterul din plastic.
- **Nu** atingeți vârful adaptorului pentru flacon.

Pasul B. Îndepărtați seringă de pe adaptorul pentru flacon utilizat



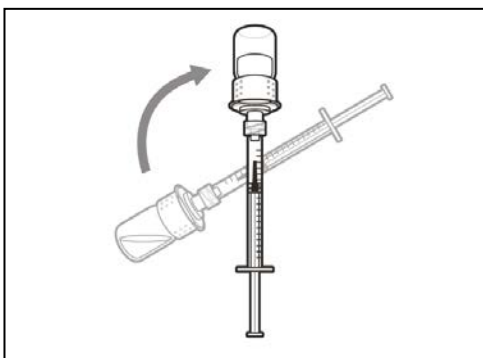
- Îndepărtați seringă de pe adaptorul pentru flacon, rotindu-l în sensul invers acelor de ceasornic și trăgându-l ușor.
- Eliminați (aruncați) acul de transfer utilizat în recipientul pentru obiecte ascuțite.

Pasul C. Atașați seringă la un nou adaptor pentru flacon

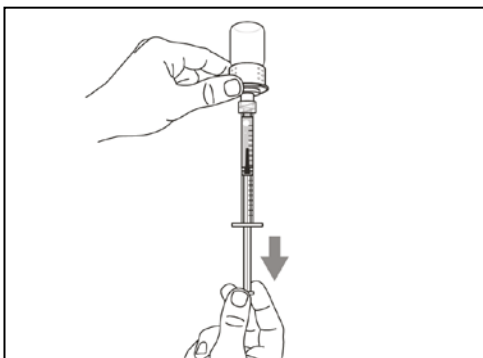


- Apăsați și răsuciți aceeași seringă în sensul acelor de ceasornic pe următorul ac de transfer, până când este bine fixat.

Pasul D. Transferați medicamentul în seringă



- Țineți adaptorul pentru flacon atașat la seringă și întoarceți flaconul cu capul în jos.



- Cu seringă îndreptată în sus, trageți încet pistonul pentru a **umple seringă cu** mai mult decât cantitatea de **medicament** necesară pentru doză prescrisă.
- Țineți **pistonul ferm** pentru a vă asigura că nu se retrage
- Aveți grijă să nu scoateți pistonul din seringă.

Observație: Asigurați-vă că aveți suficient medicament în seringă pentru o doză completă înainte de a trece la pasul următor.

Repetăți pașii A - D la fiecare alt flacon, până când aveți în seringă o cantitate mai mare de medicament necesară decât doza prescrisă. După ce ați parcurs pașii, lăsați adaptorul pentru flacon inserat în flacon și reveniți la Pasul 5 „Scoateți bulele de aer”. Parcurgeți pașii rămași.

Prospect: Instrucțiuni pentru utilizator

Hemlibra 150 mg/ml soluție injectabilă emicizumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Alături de acest prospect, medicul dumneavoastră vă va da un card și un Ghid (pentru pacienți și persoanele care îi îngrijesc pe pacienți), care conțin informații importante de siguranță pe care trebuie să le cunoașteți. Păstrați Cardul pentru pacient cu dumneavoastră în permanență și prezentați-l oricărui profesionist în domeniul sănătății, farmacist sau profesionist de laborator cu care vă întâlniți.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Hemlibra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hemlibra
3. Cum se utilizează Hemlibra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Hemlibra
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Hemlibra și pentru ce se utilizează

Ce este Hemlibra

Hemlibra conține substanța activă „emicizumab”. Aceasta aparține unei clase de medicamente denumite „anticorpi monoclonali”. Anticorpii monoclonali sunt un tip de proteine care recunosc și se leagă de o țintă din organism.

Pentru ce se utilizează Hemlibra

Hemlibra este un medicament utilizat pentru tratamentul pacienților de toate vârstele cu hemofilie A (deficiență congenitală de factor VIII):

- care au dezvoltat inhibitori ai factorului VIII
- care nu au dezvoltat inhibitori ai factorului VIII având:
 - forme severe ale bolii (nivelul factorului FVIII din sânge este mai mic de 1%)
 - forme moderate ale bolii (nivelul factorului FVIII din sânge este de la 1% la 5%) cu fenotipul sângerării sever)

Hemofilia A este o afecțiune ereditară cauzată de absența factorului VIII, o substanță cu rol esențial în coagularea sângelui și oprirea sângerărilor.

Medicamentul previne sângerările sau reduce frecvența episoadelor de sângerare la persoane cu această afecțiune.

La unii pacienți cu hemofilie A pot apărea inhibitori ai factorului VIII (anticorpi împotriva factorului VIII), care împiedică acțiunea factorului VIII de înlocuire.

Cum acționează Hemlibra

Hemlibra restabilește funcția factorului VIII activat care lipsește și care este necesar pentru o coagulare eficientă a sângelui. Structura sa este diferită de cea a factorului VIII, de aceea Hemlibra nu este afectat de inhibitorii factorului VIII.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Hemlibra

Nu utilizați Hemlibra

- dacă sunteți alergic la emicizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct.6). Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, înainte de a utiliza Hemlibra.

Atenționări și precauții

Înainte să începeți să utilizați Hemlibra, este foarte important să discutați cu medicul dumneavoastră despre utilizarea “substanțelor de bypassing” (medicamente care ajută la coagularea sângelui, dar care funcționează diferit față de factorul VIII). **Acest lucru este necesar deoarece este posibil ca terapia cu substanțe bypassing să necesite modificări în timpul tratamentului cu Hemlibra.** Exemplele de substanțe de bypassing includ „concentratul de complex protrombinic activat” (CCPa) și „FVIIa recombinant” (rFVIIa). Este posibil să apară reacții adverse grave și care pot pune viața în pericol atunci când CCPa este administrat pacienților tratați în același timp cu Hemlibra:

Posibile reacții adverse grave ale utilizării CCPa în timpul tratamentului cu Hemlibra

- **Distrugere a globulelor roșii (microangiopatie trombotică)**
 - Aceasta este o afecțiune gravă și care poate pune viața în pericol.
 - La persoanele cu această afecțiune, pot apărea leziuni la nivelul pereților vaselor de sânge și se pot forma cheaguri de sânge în vasele de sânge mici. În unele cazuri, acest lucru poate determina afectarea rinichilor și/sau a altor organe.
 - Fiți precaut dacă prezentați risc crescut de a dezvolta această afecțiune (ați avut această afecțiune în trecut sau un membru al familiei a avut această afecțiune) sau dacă luați medicamente care pot crește riscul de a dezvolta această afecțiune, precum ciclosporină, chinină sau tacrolimus.
 - Este important să cunoașteți simptomele microangiopatiei trombotice în cazul în care dezvoltați această afecțiune (pentru o listă a simptomelor, vezi punctul 4, “Reacții adverse posibile”).

Nu mai utilizați Hemlibra și CCPa și adresați-vă imediat unui medic dacă observați sau persoana care vă îngrijește observă apariția oricăror simptome de microangiopatie trombotică.

- **Cheaguri de sânge (tromboembolism)**
 - În cazuri rare, un cheag de sânge se poate forma în interiorul vaselor de sânge și le poate bloca, fapt ce poate pune viața în pericol.
 - Este important să cunoașteți simptomele asociate cu formarea cheagurilor de sânge, în cazul în care acestea apar (pentru o listă a simptomelor, vezi punctul 4, “Reacții adverse posibile”).

Nu mai utilizați Hemlibra și CCPa și adresați-vă imediat unui medic dacă observați sau persoana care vă îngrijește observă apariția oricăror simptome asociate cu formarea cheagurilor de sânge.

Alte informații importante despre Hemlibra

- **Formarea anticorpilor (imunogenitate)**

- Este posibil să observați că episoadele de sângerare nu sunt controlate prin administrarea dozei prescrise din acest medicament. Acest lucru poate fi determinat de dezvoltarea de anticorpi împotriva acestui medicament.

Adresați-vă imediat medicului dacă dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește observă o creștere a sângerărilor. Medicul dumneavoastră poate decide să vă schimbe tratamentul, dacă acest medicament nu mai funcționează pentru dumneavoastră.

Copii cu vârsta mai mică de 1 an

La copiii cu vârsta mai mică de 1 an, sistemul vascular este în dezvoltare. În cazul în care copilul dumneavoastră are vârsta mai mică de 1 an, medicul copilului dumneavoastră poate prescrie Hemlibra doar după ce analizează beneficiile așteptate și riscurile utilizării acestui medicament.

Hemlibra împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau este posibil să utilizați orice alte medicamente.

- Utilizarea unei substanțe de bypassing în timpul tratamentului cu Hemlibra
 - **Înainte de a începe să utilizați Hemlibra, discutați cu medicul dumneavoastră și urmați cu atenție instrucțiunile acestuia referitoare la momentul în care trebuie utilizată o substanță de bypassing, dozele și frecvența administrării acesteia.** Hemlibra crește capacitatea de coagulare a sângelui dumneavoastră. De aceea, doza necesară de substanță de bypassing poate fi mai scăzută decât doza utilizată înainte de a începe tratamentul cu Hemlibra.
 - Utilizați un CCPa **numai** în cazul în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament. Dacă este necesară utilizarea CCPa, discutați cu medicul dumneavoastră în cazul în care aveți nevoie de o doză totală de CCPa mai mare de 50 de unități/kg. Pentru mai multe informații privind utilizarea CCPa pe durata tratamentului cu Hemlibra, vezi pct. 2: „Posibile reacții adverse grave ale utilizării CCPa în timpul tratamentului cu Hemlibra”.
 - În ciuda experienței limitate privind administrarea concomitentă de medicamente antifibrinolitice și CCPa sau rFVIIa la pacienții tratați cu Hemlibra, trebuie să știți că există posibilitatea apariției de evenimente trombotice în cazul în care medicamentele antifibrinolitice administrate intravenos sunt utilizate în asociere cu CCPa sau rFVIIa.

Teste de laborator

Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă utilizați Hemlibra înainte de a vi se efectua teste de laborator care măsoară cât de bine se coagulează sângele dumneavoastră. Trebuie să procedați astfel deoarece prezența Hemlibra în sânge poate interfera cu unele dintre aceste teste de laborator, ducând la obținerea unor rezultate inexacte.

Sarcina și alăptarea

- Trebuie să utilizați o metodă eficientă de prevenire a sarcinii (de contracepție) pe durata tratamentului cu Hemlibra și timp de 6 luni după administrarea ultimei injecții cu Hemlibra.
- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest

medicament. Medicul dumneavoastră va analiza beneficiul în urma tratamentului cu Hemlibra, comparativ cu riscul pentru copilul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este probabil ca acest medicament să aibă vreo influență asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum se utilizează Hemlibra

Hemlibra este furnizat în flacoane pentru administrare unică, sub formă de soluție gata de administrare, care nu necesită diluare. Un medic calificat în îngrijirea pacienților cu hemofilie va începe să vă administreze tratamentul cu Hemlibra. Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Menținerea unei evidențe

De fiecare dată când utilizați Hemlibra, notați numele și numărul de lot al medicamentului.

Cât de mult Hemlibra trebuie utilizat

Doza de Hemlibra depinde de greutatea dumneavoastră corporală, iar medicul dumneavoastră va calcula cantitatea (în mg) și volumul corespunzător de soluție de Hemlibra (în ml) care trebuie administrate:

- Schema terapeutică a dozei de încărcare: Săptămânile 1 - 4: Doza este de 3 miligrame pe fiecare kilogram din greutatea dumneavoastră corporală și se injectează o dată pe săptămână.
- Schema terapeutică a dozei de întreținere: Începând cu săptămâna 5: Doza este fie de 1,5 miligrame pe fiecare kilogram din greutatea dumneavoastră corporală, injectată o dată pe săptămână, 3 miligrame pentru fiecare 1 kilogram din greutatea dumneavoastră, injectată la fiecare două săptămâni, sau 6 miligrame pentru fiecare 1 kilogram din greutatea dumneavoastră injectată la fiecare patru săptămâni.

Decizia de utilizare a dozei de întreținere de 1,5 mg/kg o dată pe săptămână, 3 mg/kg la fiecare două săptămâni sau 6 mg/kg la intervale de patru săptămâni trebuie luată în urma consultării cu medicul și, când este cazul, cu aparținătorul.

Diferitele concentrații de Hemlibra (30 mg/ml și 150 mg/ml) **nu trebuie** combinate în aceeași injecție atunci când se constituie volumul total pentru a fi administrat.

Cantitatea de soluție de Hemlibra administrată la fiecare injecție nu trebuie să fie mai mare de 2 ml.

Cum se administrează Hemlibra

Dacă vă autoadministrați sau persoana care vă îngrijește vă administrează o injecție cu Hemlibra, trebuie să citiți cu atenție și să urmați instrucțiunile de la punctul 7 „Instrucțiuni de utilizare”.

- Hemlibra se administrează prin injecție sub piele (subcutanat).
- Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va arăta cum trebuie injectat Hemlibra.
- Odată ce dumneavoastră și/sau persoana care vă îngrijește ați fost instruiți, veți fi capabil(ă) să vă injectați medicamentul acasă, singur(ă) sau cu ajutorul unei persoane care vă îngrijește.
- Pentru a introduce corect acul sub piele, apucați cu degetele mâinii libere un pliu de piele din zona selectată pentru injecție, curățată în prealabil. Este important să prindeți pielea astfel,

pentru a vă asigura că injectați sub piele (în țesutul adipos) și nu în stratul mai profund (în mușchi). Injectarea în mușchi poate cauza disconfort.

- Pregătiți și administrați injecția respectând condițiile de igienă și lipsă a contaminării cu microbi, utilizând tehnica aseptică. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor oferi mai multe informații referitoare la acest aspect.

Unde se injectează Hemlibra

- Medicul vă va arăta dumneavoastră și/sau persoanei care vă îngrijește în ce zone ale corpului trebuie să injectați Hemlibra.
- Locurile în care se recomandă să administrați injecția sunt: regiunea frontală a taliei (partea inferioară a abdomenului), regiunea superioară exterioară a brațelor sau partea frontală a coapselor. Injecția trebuie administrată doar în zonele recomandate.
- De fiecare dată când se administrează o injecție, aceasta trebuie efectuată într-o zonă a corpului diferită de cea utilizată anterior.
- Nu administrați injecții în zone în care pielea este roșie, învinețită, sensibilă sau întărită sau în zone cu alunițe sau cicatrici.
- Atunci când utilizați Hemlibra, administrarea altor medicamente care se injectează sub piele trebuie să se facă într-o altă zonă anatomică.

Utilizarea seringilor și acelor

- Pentru extragerea soluției Hemlibra din flacon în seringă și injectarea acesteia sub piele sunt utilizate o seringă, un ac de transfer cu un filtru de 5 micrometri sau un adaptor cu filtru pentru flacon cu filtru de 5 micrometri și un ac pentru injecție.
- Seringile, acele de transfer cu filtru sau adaptorul cu filtru pentru flacon și acele pentru injecție nu sunt incluse în ambalaj. Pentru mai multe informații, vezi pct. 6 „Instrumente necesare pentru administrarea Hemlibra și care nu sunt incluse în ambalaj”
- Asigurați-vă că folosiți un alt ac pentru injecții la fiecare administrare și aruncați-l după o singură folosire.
- Pentru injectarea unei cantități de până la 1 ml de soluție Hemlibra, trebuie utilizată o seringă de 1 ml.
- Pentru injectarea unei cantități mai mari de 1 ml, până la maximum 2 ml de soluție Hemlibra, trebuie utilizată o seringă de 2-3 ml.

Utilizarea la copii și adolescenți

Hemlibra poate fi utilizat la copii și adolescenți de orice vârstă.

- Dacă un copil dorește să își administreze singur injecția, medicul și părintele sau persoana care îl îngrijește trebuie să stabilească dacă acest lucru este potrivit. Auto-administrarea în cazul copiilor cu vârsta sub 7 ani nu este recomandată.

Dacă utilizați mai mult Hemlibra decât trebuie

Dacă utilizați sau persoana care vă îngrijește vă administrează mai mult Hemlibra decât trebuie, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră. Trebuie să procedați astfel deoarece puteți fi expus riscului de apariție a unor reacții adverse, precum formarea de cheaguri de sânge. Utilizați întotdeauna Hemlibra exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră și, dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.

Dacă uitați să utilizați Hemlibra

- Dacă uitați să vă administrați injecția, injectați doza uitată cât mai curând posibil, înainte de ziua programată pentru administrarea dozei următoare. După aceea, continuați să vă injectați medicamentul, conform programului de administrare. Nu vă injectați două doze în aceeași zi pentru a compensa doza uitată.
- Dacă nu sunteți sigur cum trebuie să procedați, întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală.

Dacă încetați să utilizați Hemlibra

Nu întrerupeți utilizarea Hemlibra fără a discuta cu medicul dumneavoastră. Dacă încetați să utilizați Hemlibra, este posibil să nu mai fiți protejat împotriva sângerărilor.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave în cazul utilizării CCPa pe durata tratamentului cu Hemlibra

Nu mai utilizați Hemlibra și CCPa și adresați-vă imediat unui medic dacă dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește observați oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai jos:

- **Distrugere a globulelor roșii (microangiopatie trombotică):**
 - confuzie, slăbiciune, umflare a brațelor și picioarelor, colorare în galben a pielii și ochilor, durere abdominală sau de spate difuză, greață, vărsături sau eliminare a unei cantități scăzute de urină - aceste simptome pot semnala prezența microangiopatiei trombotice
- **Cheaguri de sânge (tromboembolism):**
 - umflare, senzație de căldură, durere sau înroșire – aceste simptome pot semnala prezența unui cheag de sânge într-o venă de la suprafața pielii.
 - durere de cap, amorțire a feței, durere sau umflare a ochilor sau tulburări de vedere – aceste simptome pot semnala prezența unui cheag de sânge într-o venă din spatele ochiului.
 - înnegrire a pielii – acest simptom poate semnala afectarea severă a țesutului cutanat.

Alte reacții adverse care pot apărea atunci când utilizați Hemlibra

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- o reacție în zona în care este administrată injecția (înroșire, mâncărime, durere)
- durere de cap
- durere la nivelul articulațiilor

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- febră
- dureri musculare
- diaree
- erupție pe piele pruriginoasă sau urticarie
- erupție trecătoare pe piele

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- distrugere a globulelor roșii (microangiopatie trombotică)
- cheag de sânge într-o venă din spatele ochiului (tromboză de sinus carvenos)
- afectare severă a țesuturilor pielii (necroză la nivelul pielii)
- cheag de sânge într-o venă de la suprafața pielii (tromboflebită superficială)
- umflare a feței, limbii și/sau a gâtului și/sau dificultate la înghițire, sau urticarie, împreună cu dificultate în respirație, care sugerează un angioedem
- lipsa efectului sau scăderea răspunsului la tratament
- reacție alergică

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Hemlibra

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau eticheta flaconului, după “EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

După ce au fost scoase de la frigider, flacoanele nedeschise pot fi păstrate la temperatura camerei (sub 30°C) timp de până la 7 zile. După ce au fost ținute la temperatura camerei, flacoanele nedeschise pot fi redepozitate la frigider. Intervalul total de depozitare a medicamentului la temperatura camerei nu trebuie să depășească 7 zile.

Aruncați flacoanele care au fost păstrate la temperatura camerei timp de mai mult de 7 zile sau care au fost expuse la temperaturi de peste 30°C.

După transferarea din flacon în seringă, utilizați Hemlibra imediat. Nu păstrați soluția la frigider în seringă.

Înainte de a utiliza medicamentul, verificați soluția pentru prezența particulelor străine sau a modificărilor de culoare. Soluția trebuie să fie incoloră spre ușor gălbuie. Nu utilizați acest medicament dacă observați că este tulbure, prezintă modificări de culoare sau particule vizibile.

Eliminați orice cantitate de soluție rămasă neutilizată în mod corespunzător. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Hemlibra

- Substanța activă este emicizumab. Fiecare flacon de Hemlibra conține emicizumab 60 mg (0,4 ml la o concentrație de 150 mg/ml), 105 mg (0,7 ml la o concentrație de 150 mg/ml),

- 150 mg (1 ml la o concentrație de 150 mg/ml) sau 300 mg (2 ml la o concentrație de 150 mg/ml).
- Celelalte componente sunt L-arginină, L-histidină, L-acid aspartic, poloxamer 188 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Hemlibra și conținutul ambalajului

Hemlibra este o soluție injectabilă. Este un lichid incolor spre ușor gălbui.

Fiecare ambalaj de Hemlibra conține 1 flacon din sticlă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Instrumente necesare pentru administrarea Hemlibra și care nu sunt incluse în acest ambalaj

Pentru extragerea soluției Hemlibra din flacon în seringă și injectarea acesteia sub piele sunt necesare o seringă, un ac de transfer cu filtru sau un adaptor cu filtru pentru flacon și un ac pentru injectare (vezi pct. 7, „Instrucțiuni de utilizare”).

Seringi

- **Seringă de 1 ml:** Seringă transparentă din polipropilenă sau policarbonat, cu vârf tip Luer-lock, cu gradații la 0,01 ml **sau**
- **Seringă de 2 până la 3 ml:** Seringă transparentă din polipropilenă sau policarbonat, cu vârf tip Luer-lock, cu gradații la 0,1 ml.

Observație: Trebuie utilizate seringile cu piston cu spațiu mort redus (*Syringes with Low Dead Space, LDS*) atunci când se folosește adaptorul cu filtru pentru flacon.

Dispozitive de transfer și ace

- **Ac de transfer cu filtru:** Ac din oțel inoxidabil, cu adaptor Luer-lock, calibru 18 G, lungime 35 mm (1½"), conținând un filtru de 5 micrometri și, preferabil cu vârf semi-teșit **sau**
- **Adaptor cu filtru pentru flacon:** Polipropilenă cu adaptor Luer-lock, cu filtru integrat de 5 micrometri, cu diametrul exterior al gâtului flaconului de 15 mm **și**
- **Ac pentru injecție:** Ac din oțel inoxidabil, cu adaptor Luer-lock, calibru 26 G (interval acceptat: calibru 25-27), lungime preferabilă de 9 mm (3/8") sau maximum 13 mm (½"), preferabil prevăzut cu un capac de siguranță.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 54 44

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

7. Instrucțiuni de utilizare

Ac pentru transfer cu filtru Opțiune (pentru transferul medicamentului din flacon în seringă)



Instrucțiuni de utilizare
Hemlibra
Injectie
Flacon/flacoane cu o singură doză

Asigurați-vă că citiți, înțelegeți și respectați Instrucțiunile de utilizare înainte de a vă injecta Hemlibra. Medicul dumneavoastră trebuie să vă arate cum să pregătiți, să măsurați și să injectați doza de Hemlibra în mod corect, înainte de a utiliza medicamentul pentru prima dată. Dacă aveți orice întrebări, adresați-le medicului dumneavoastră.

Informații importante:

Nu utilizați aceste instrucțiuni atunci când folosiți un adaptor pentru flacon pentru a extrage Hemlibra din flacon.
Aceste instrucțiuni sunt doar pentru utilizarea cu acul pentru transfer.

- **Nu** vă autoadministrați injectia sau nu administrați unei alte persoane decât după ce medicul dumneavoastră v-a arătat cum să procedați.
- Asigurați-vă că denumirea Hemlibra este înscrisă pe cutie și eticheta flaconului.
- Înainte de a deschide flaconul, citiți specificațiile de pe eticheta flaconului pentru a vă asigura că are concentrația necesară pentru administrarea dozei prescrise de medicul dumneavoastră. Este posibil să fie nevoie să utilizați mai mult de 1 flacon pentru a administra doza corectă.
- Verificați data expirării de pe cutie și eticheta flaconului. **Nu** utilizați flaconul dacă a depășit data expirării.
- **Utilizați flaconul o singură dată.** După ce ați injectat doza, aruncați orice cantitate de Hemlibra rămasă neutilizată în flacon. Nu păstrați cantitatea neutilizată de medicament în flacon pentru a o utiliza mai târziu.
- **Utilizați numai seringile, acele de transfer și acele pentru injecție pe care vi le recomandă medicul dumneavoastră.**
- **Utilizați seringile, acele de transfer și acele pentru injecție doar pentru o singură administrare. Aruncați orice capsule, flacon/flacoane, seringi și ace utilizate.**
- Dacă doza care vi s-a prescris depășește 2 ml, va trebui să administrați mai mult de o (1) injecție subcutanată cu Hemlibra; contactați-l pe medicul dumneavoastră pentru instrucțiuni adecvate privind modul de injectare.
- Trebuie să injectați Hemlibra numai sub piele.

Depozitarea flacoanelor cu Hemlibra:

- Păstrați flaconul la frigider (2°C până la 8°C). **A nu se congela.**
- Păstrați flaconul în cutia originală, pentru a fi protejat de lumină.
- După ce a fost scos de la frigider, flaconul nedeschis poate fi păstrat la temperatura camerei (sub 30°C) timp de până la 7 zile. După ce au fost ținute la temperatura camerei, flacoanele nedeschise pot fi redepozitate la frigider. Timpul cumulată de păstrare la temperatura camerei nu trebuie să depășească 7 zile.
- Aruncați flacoanele care au fost păstrate la temperatura camerei timp de mai mult de 7 zile sau care au fost expuse la temperaturi de peste 30°C.
- Nu lăsați flacoanele la vederea și îndemâna copiilor.
- Scoateți flaconul de la frigider cu 15 minute înainte de utilizare și lăsați-l să ajungă la temperatura camerei (sub 30°C) înainte de a pregăti injecția.
- **Nu agitați flaconul.**

Depozitarea acelor și seringilor:

- Păstrați acul de transfer, acul pentru injecție și seringă uscate.
- Nu lăsați acul de transfer, acul pentru injecție și seringă la vederea și îndemâna copiilor.

Inspectarea medicamentului și materialelor necesare:

- Strângeți toate materialele enumerate mai jos în vederea pregătirii și administrării injecției.
- **Verificați** data expirării de pe cutie, eticheta flaconului și materialele enumerate mai jos. **Nu** le utilizați dacă au depășit data expirării.
- **Nu** utilizați flaconul dacă:
 - medicamentul are un aspect tulbure, lăptos sau prezintă modificări de culoare.
 - medicamentul conține particule solide.
 - capacul care acoperă dopul lipsește.
- Asigurați-vă că materialele nu prezintă semne de deteriorare. Nu le utilizați dacă acestea par deteriorate sau dacă au fost scăpate pe jos.
- Puneți materialele pe o suprafață curată, netedă și bine luminată.

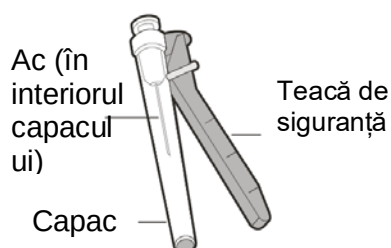
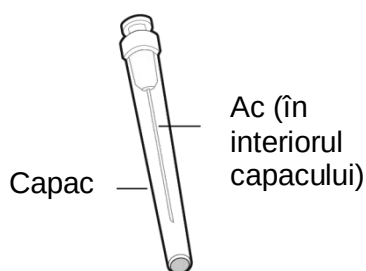
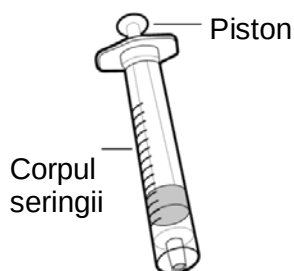
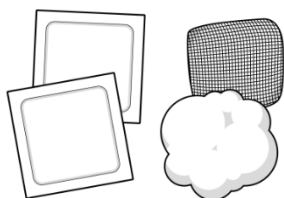
Incluse în cutie:



- **Flaconul care conține medicamentul**

- **Hemlibra Instrucțiuni de utilizare**

Neincluse în cutie:



- **Tampoane cu alcool medicinal**

Observație: În cazul în care aveți nevoie să utilizați mai mult de un flacon pentru a vă injecta doza prescrisă, trebuie să utilizați un alt tampon cu alcool pentru fiecare flacon.

- **Tampon de tifon**

- **Tampon de vată**

- **Seringă**

- Pentru o cantitate de soluție injectabilă de până la 1 ml, utilizați **o seringă de 1 ml**.

- Pentru o cantitate de soluție injectabilă între 1 ml și 2 ml, utilizați **o seringă de 2 sau 3 ml**.

- **Observație:** **Nu** utilizați seringi de 2 sau 3 mL pentru doze de până la 1 ml.

- **Ac de transfer calibru 18G cu filtru de 5 micrometri**

Observație: În cazul în care aveți nevoie să utilizați mai mult de un flacon pentru a vă injecta doza prescrisă, trebuie să utilizați un alt ac de transfer pentru fiecare flacon.

- **Nu** utilizați acul de transfer pentru a injecta medicamentul.

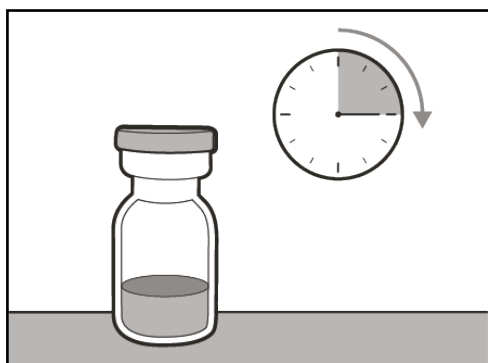
- Ac pentru injecție prevăzut cu teacă de protecție (utilizat pentru a injecta medicamentul)

- **Nu** utilizați acul de injecție pentru a extrage medicamentul din flacon.



- **Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite**

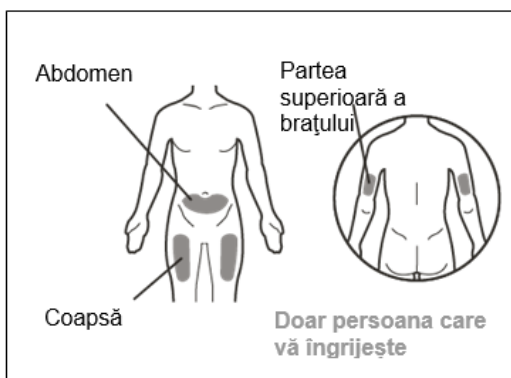
Pregătiți-vă:



5 min

- Înainte de utilizare, lăsați flaconul/flacoanele să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 15 minute, plasându-le pe o suprafață netedă și curată, departe de lumina solară directă.
- **Nu** încercați să încălziți flaconul prin nicio altă metodă.
- **Spălați-vă bine pe mâini** cu apă și săpun.

Alegerea și pregătirea locului de injectare:



- Curățați zona aleasă pentru administrarea injecției cu un tampon cu alcool medicinal.
- Lăsați pielea să se usuce circa 10 secunde.
- **Nu** atingeți, ventilați sau suflați aer peste zona igienizată înainte de injecție.

Pentru injectare, puteți folosi următoarele zone:

- Coapsă (partea frontală mediană).
- Regiunea stomacului (abdomen), cu excepția unei zone de 5 cm în jurul ombilicului (buricului).
- Regiunea exterioară a părții superioare a brațului (numai dacă injecția este administrată de persoana care vă îngrijește).
- De fiecare dată când vă administrați o injecție, trebuie să alegeți un alt loc pentru injectare, la cel puțin 2,5 cm de zona utilizată pentru orice injecția anterioară.
- **Nu** injectați în zone care ar putea deveni iritate din cauza unei curele sau unui cordon.
- **Nu** injectați în porțiuni cu alunițe, cicatrici, vânătăi sau zone în care pielea este sensibilă, înroșită, întărită sau cu leziuni.

Pregătirea seringii pentru injecție:

- Odată ce seringă a fost umplută cu medicament, injecția trebuie administrată imediat.
- După ce capacul acului pentru injecție a fost înlăturat, medicamentul din seringă trebuie injectat sub piele, în interval de 5 minute.
- După scoaterea capacului, nu atingeți acele expuse și **nu** le plasați pe nicio suprafață.
- **Nu** utilizați seringă dacă acul a intrat în contact cu vreo suprafață.

Informații importante după efectuarea injecției:

- Dacă observați că apar picături de sânge la locul injectării, puteți apăsa cu un tampon steril de vată sau tifon pe locul respectiv timp de circa 10 secunde, până când sângerarea încetează.
- Dacă apare o vânătăie (porțiune mică sub piele în care s-a produs o sângerare), se poate aplica și o pungă de gheață, apăsând ușor pe acel loc. Dacă sângerarea nu se oprește, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- **Nu** frecăți locul de injectare după efectuarea unei injecții.

Eliminarea medicamentului și a materialelor utilizate:

Important: Nu lăsați niciodată recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite la îndemâna copiilor.

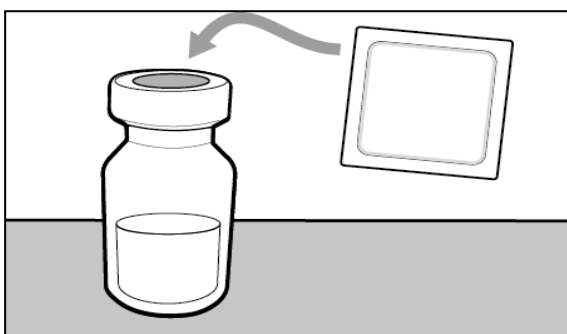
- **Aruncați orice capsule, flacon/flacoane, ace și seringi utilizate în recipientul pentru obiecte ascuțite/rezistent la perforare.** Puneți acele și seringile utilizate în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după folosire. **Nu** aruncați capsulele, flacoanele, acele și seringile rămase pe calea reziduurilor menajere.
- Dacă nu dispuneți de un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite, puteți folosi un recipient care:
 - este confecționat dintr-un plastic rezistent.
 - este prevăzut cu un capac fix, rezistent la perforare, prin care nu pot ieși obiectele ascuțite.
 - poate fi menținut în poziție verticală, stabilă, pe durata utilizării.
 - nu permite scurgerile.
 - este etichetat corespunzător pentru a avertiza cu privire la deșeurile periculoase din recipient.
- Atunci când recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite este aproape plin, va trebui să aplicați recomandările locale cu privire la modalitatea corectă de eliminare a recipientului respectiv.
- **Nu** eliminați (aruncați) recipientele pentru obiecte ascuțite utilizate pe calea reziduurilor menajere decât în situația în care prevederile locale permit acest lucru. **Nu** reciclați recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite.

1. PREGĂTIREA

Pasul 1. Scoateți capacul și curățați partea superioară a flaconului

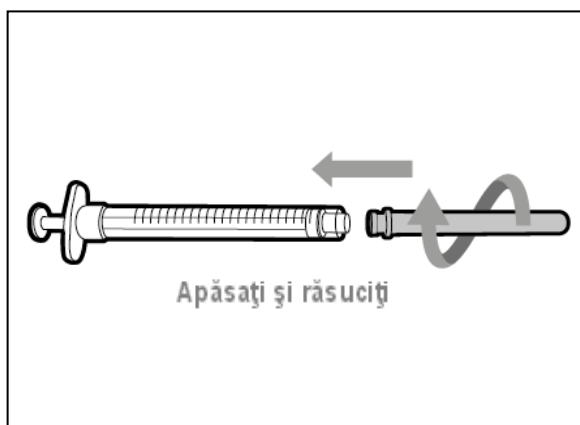


- Scoateți capacul flaconului/flacoanelor.
- Eliminați (aruncați) capacul/capacele flaconului/flacoanelor în recipientul pentru obiecte ascuțite.

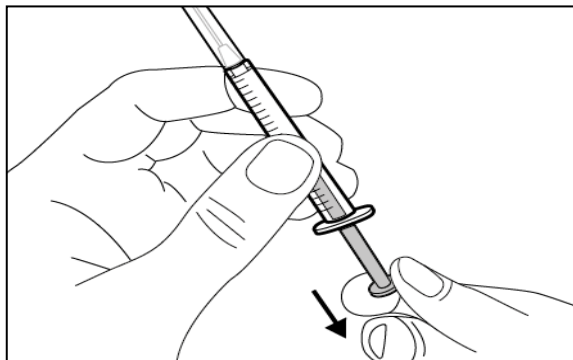


- Curățați partea superioară a dopului flaconului (flacoanelor) cu un tampon îmbibat cu alcool.

Pasul 2. Atașați seringă la acul de transfer cu filtru

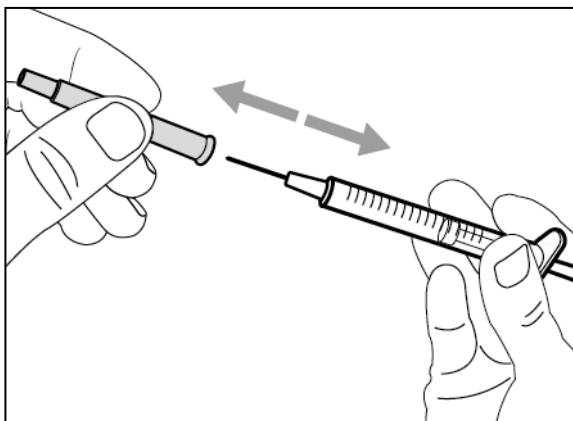


- **Împingeți și răsuciți acul de transfer cu filtru în sensul acelor de ceasornic, pe seringă, până când este atașat complet.**



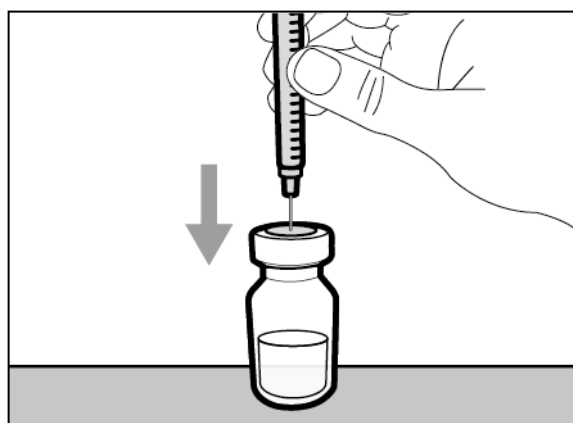
- Trageți încet de piston și aspirați în seringă aceeași cantitate de aer cu doza prescrisă.

Pasul 3. Scoateți capacul acului de transfer

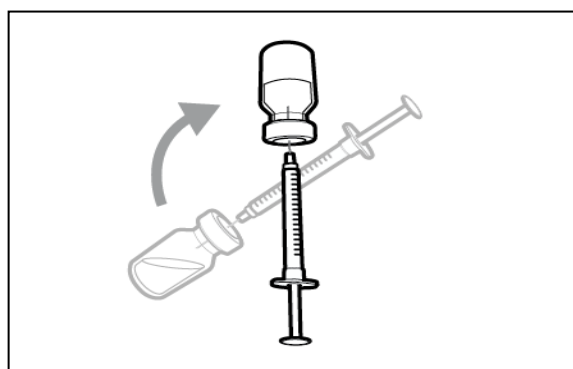


- Țineți seringă de corpul acesteia, cu acul de transfer orientat în sus.
- Trageți cu grijă capacul acului de transfer, drept și departe de corpul dumneavoastră. **Nu aruncați capacul. Puneți capacul acului de transfer pe o suprafață plană, curată.** După transferul medicamentului, trebuie să puneți la loc capacul acului de transfer.
- **Nu atingeți vârful acului** și nu-l puneți pe nicio suprafață după ce capacul acului a fost îndepărtat.

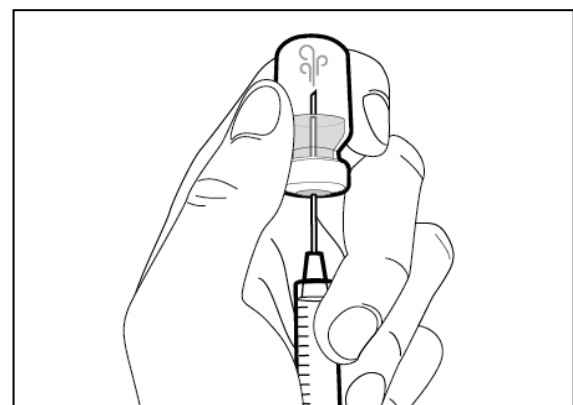
Pasul 4. Injectați aer în flacon



- Păstrați flaconul pe suprafața plană de lucru și introduceți acul de transfer și seringă drept în jos, în centrul dopului flaconului.

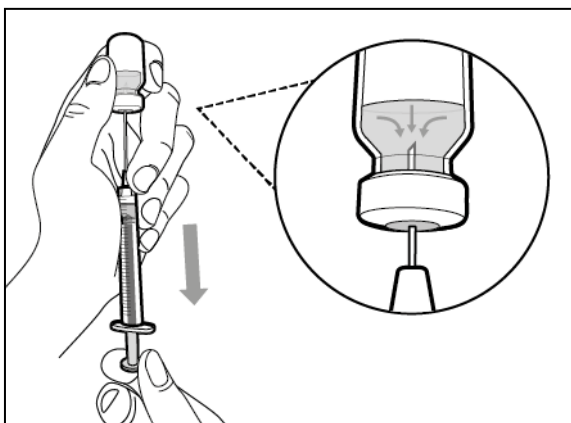


- Lăsați acul în flacon și întoarceți flaconul cu capul în jos.



- Cu acul îndreptat în sus, împingeți pistonul pentru a injecta aerul din seringă **deasupra medicamentului.**
- Țineți degetul apăsat pe pistonul seringii.
- **Nu injectați aer în medicament**, deoarece acest lucru ar putea crea bule de aer sau spumă în medicament.

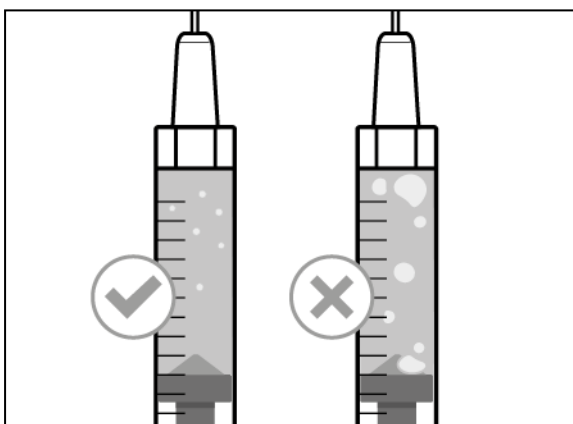
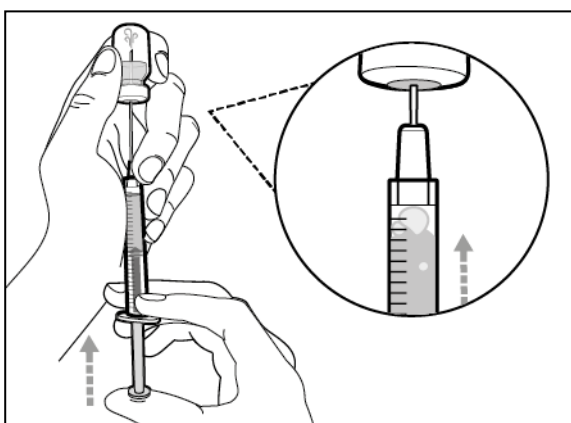
Pasul 5. Transferați medicamentul în seringă



- Lăsați vârful acului să alunece în jos, astfel încât să fie **în interiorul medicamentului**.
- Cu seringă îndreptată în sus, trageți încet pistonul pentru a **umple seringă cu** mai mult decât cantitatea de **medicament** necesară pentru doza prescrisă.
- **Țineți pistonul ferm** pentru a vă asigura că nu se retrage.
- Aveți grijă să nu scoateți pistonul din seringă.

Important: Dacă doza care vi s-a prescris este mai mare decât cantitatea de medicament din flacon, **extrageți medicamentul în întregime** și consultați acum secțiunea **“Combinarea flacoanelor”**.

Pasul 6. Scoateți bulele de aer



- Păstrați acul în flacon și verificați ca în seringă să nu fie bule mari de aer. Bulele de aer prea mari pot diminua doza administrată.
- **Scoateți bulele de aer prea mari** prin lovirea ușoară a corpului seringii cu degetele, până când bulele de aer se ridică în partea superioară a seringii. Mutați vârful acului **deasupra medicamentului** și împingeți ușor pistonul în sus, pentru a scoate bulele de aer din seringă.
- În cazul în care cantitatea de medicament din seringă este acum la nivelul sau sub nivelul dozei prescrise, deplasați vârful acului în **interiorul medicamentului** și **trageți** încet pistonul, până când aveți mai mult decât cantitatea de medicament necesară pentru **doza prescrisă**.
- Aveți grijă să nu scoateți pistonul din seringă.

- Repetați pașii de mai sus până când scoateți bulele de aer mai mari.

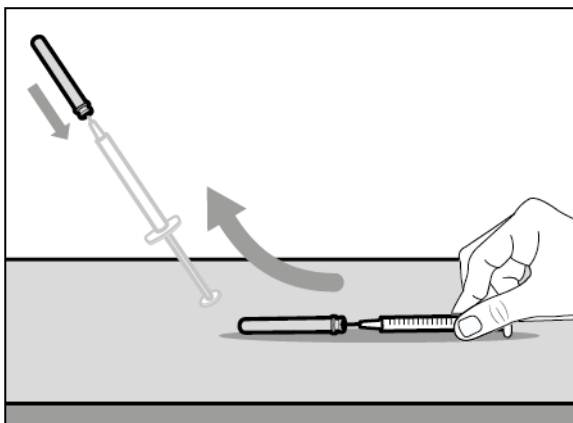
Observație: Asigurați-vă că aveți suficient medicament în seringă pentru o doză completă înainte de a trece la pasul următor. Dacă nu puteți extrage toată cantitatea de medicament, întoarceți flaconul cu vârful în sus pentru a extrage cantitatea rămasă.



Nu utilizați acul de transfer pentru a injecta medicamentul, deoarece acest lucru poate provoca durere și sângerare.

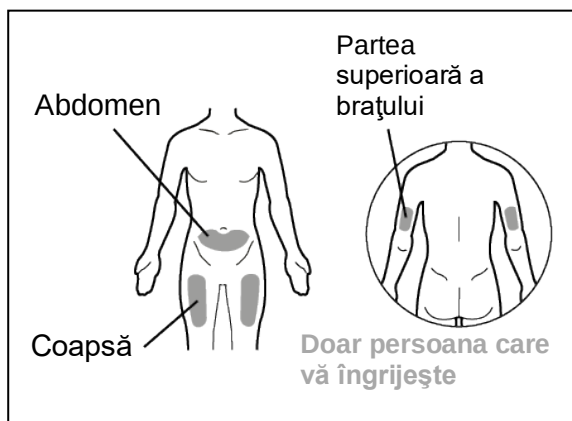
2. INJECTAREA

Pasul 7. Puneți la loc capacul acului de transfer



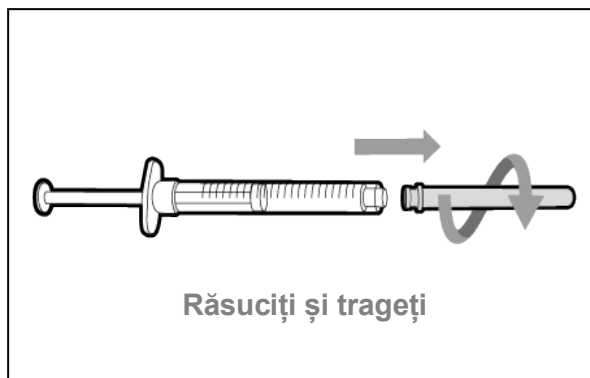
- Scoateți seringă și acul de transfer din flacon.
- **Cu o mână, introduceți** acul de transfer în capacul acestuia și **ridicați-l în sus** pentru a acoperi acul.
- Odată ce acul este acoperit, împingeți cu **o mână** capacul acului de transfer spre seringă, pentru a-l atașa complet, evitând astfel înțeparea accidentală cu acul.

Pasul 8. Curățați locul de injectare



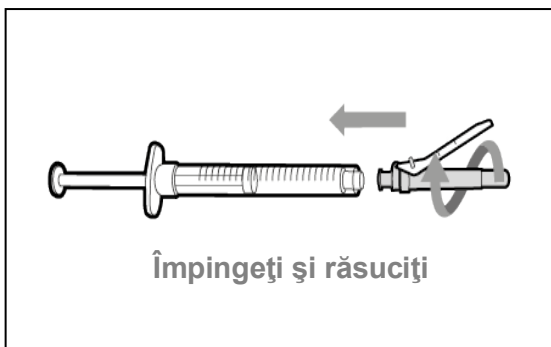
- Alegeți și **curățați** locul de injectare cu un tampon cu alcool medicinal.

Pasul 9. Îndepărtați acul de transfer utilizat de pe seringă



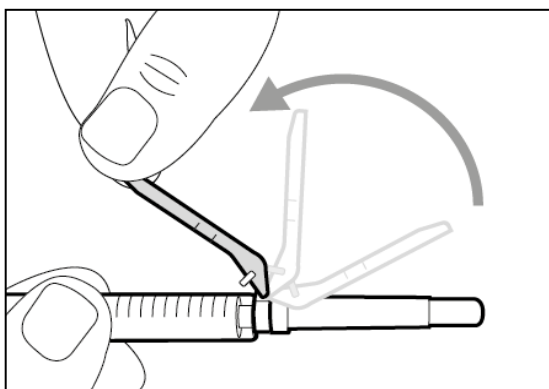
- Îndepărtați acul de transfer utilizat de pe seringă, rotindu-l în sensul invers acelor de ceasornic și trăgându-l ușor.
- Eliminați (aruncați) acul de transfer utilizat într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite.

Pasul 10. Atașați acul pentru injecție la seringă



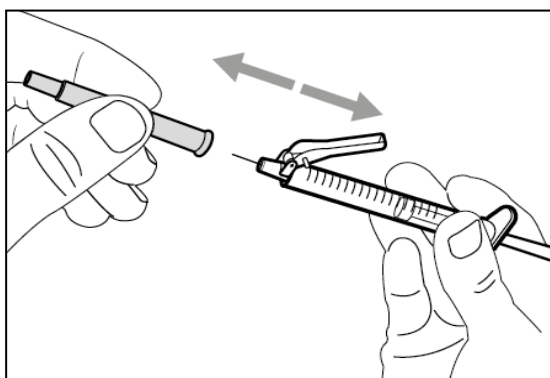
- Împingeți și răsuciți acul pentru injecție în sensul acelor de ceasom, pe seringă, până când este complet atașat.

Pasul 11. Îndepărtați teaca de siguranță



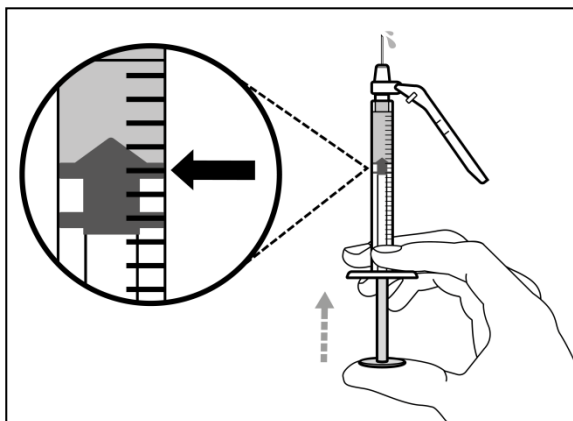
- Mutați gulerul de protecție de pe ac **spre** corpul seringii.

Pasul 12. Scoateți capacul acului pentru injecție



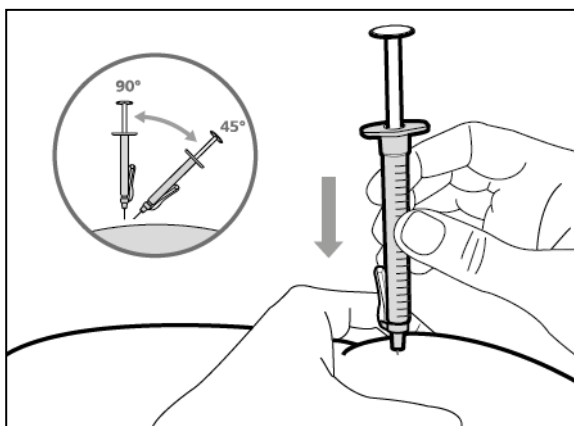
- Trageți **cu atenție** capacul acului pentru injecție **imediat**, de pe seringă.
- Eliminați (aruncați) capacul într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite.
- **Nu atingeți** vârful acului și nu-l lăsați să atingă nicio suprafață.
- După ce capacul acului pentru injecție a fost îndepărtat, medicamentul din seringă trebuie injectat în interval de 5 minute.

Pasul 13. Ajustați pistonul la doza prescrisă



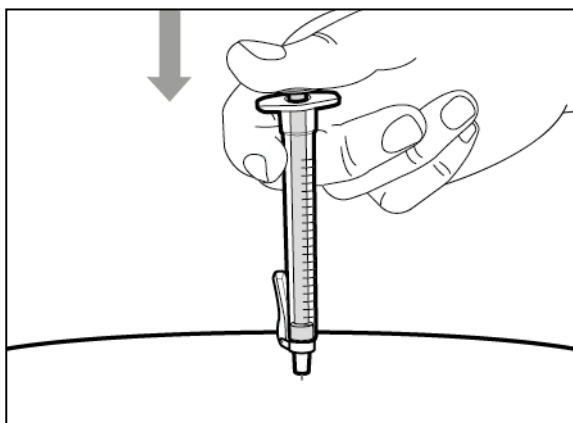
- Țineți seringă cu acul îndreptat în sus și împingeți încet pistonul până la doza prescrisă.
- **Verificați doza dumneavoastră,** asigurați-vă că marginea superioară a pistonului este aliniată cu marcajul de pe seringă pentru doza prescrisă.

Pasul 14. Injectarea subcutanată (sub piele)



- Prindeți locul de injectare ales și introduceți complet acul la un **unghi de 45° până la 90°**, cu o acțiune rapidă, fermă. **Nu** țineți și nu apăsați pistonul în timp ce introduceți acul.
- Mențineți poziția seringii și eliberați pielea prinsă între degete la locul injectăției.

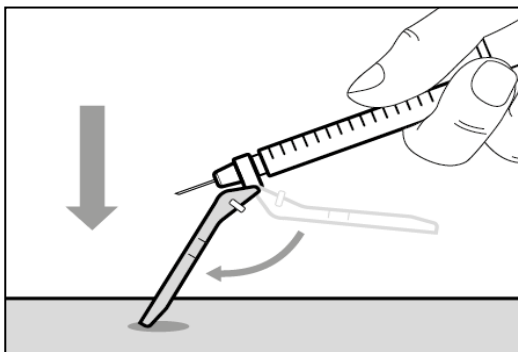
Pasul 15. Injectați medicamentul



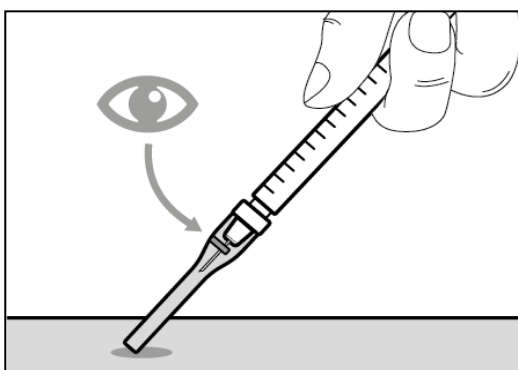
- Injectați încet toată cantitatea de medicament, apăsând ușor pistonul până la capăt.
- Retrageți acul cu seringă din locul injectării, în același unghi în care l-ați introdus.

3. ELIMINAREA

Pasul 16. Acoperiți acul cu teaca de siguranță

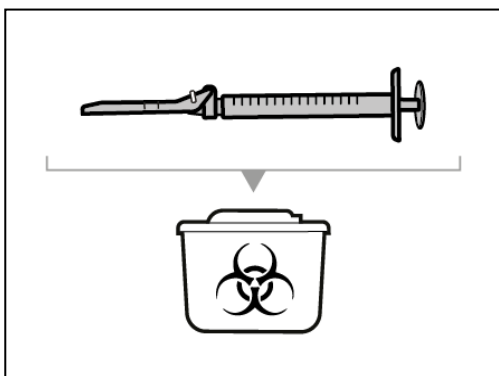


- Împingeți teaca de siguranță înainte până la o distanță de 90° de corpul seringii.
- **Ținând seringă cu o mână, apăsați teaca de siguranță** de o suprafață netedă cu o mișcare rapidă și fermă, până când auziți un „clic”.



- Dacă nu auziți „clic”-ul, verificați dacă acul este complet acoperit de teaca de siguranță.
- Țineți tot timpul degetele în spatele tecii de siguranță și la distanță de ac.
- **Nu** detașați acul pentru injecție.

Pasul 17. Eliminați (aruncați) seringă și acul.

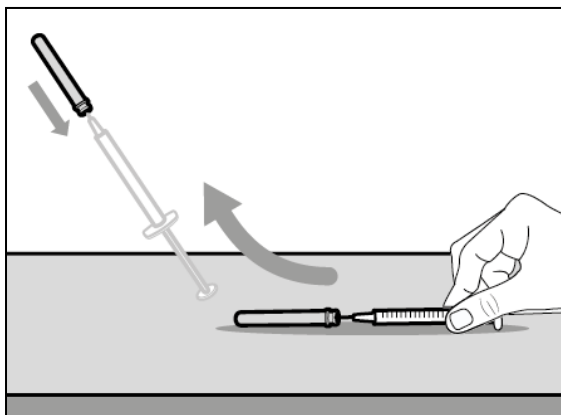


- Puneți acele și seringile utilizate de dumneavoastră în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după folosire. Pentru informații suplimentare, consultați secțiunea „Eliminarea medicamentului și materialelor utilizate”.
- **Nu** încercați să detașați acul utilizat pentru injecție de seringă utilizată.
- **Nu** reatașați capacul la acul pentru injecție.
- **Important:** Nu lăsați niciodată recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite la îndemâna copiilor.
- Aruncați orice capsule, flacon/flacoane, ace și seringi utilizate în recipientul pentru obiecte ascuțite/rezistent la perforare.

Combinarea flacoanelor

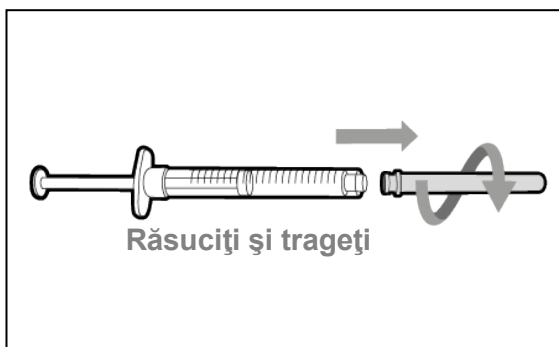
Dacă aveți nevoie să utilizați mai mult de 1 flacon pentru a vă administra doza prescrisă, urmați acești pași după ce ați extras medicamentul din primul flacon, așa cum este descris la Pasul 5. Trebuie să utilizați un nou ac de transfer pentru fiecare flacon:

Pasul A. Reatașați capacul acului de transfer



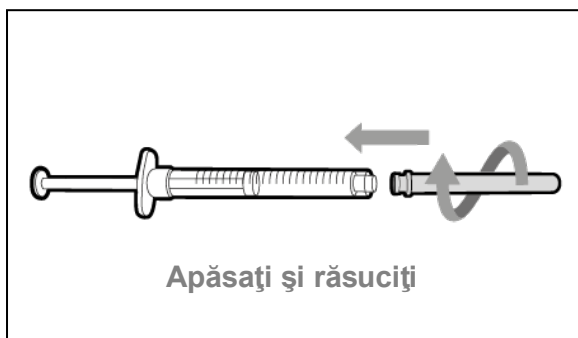
- Scoateți seringă cu acul de transfer din primul flacon.
- **Cu o mână, introduceți** acul de transfer în capacul acestuia și **ridicați-l** în sus pentru a acoperi acul.
- Odată ce acul este acoperit, împingeți cu **o mână** capacul acului de transfer spre seringă, pentru a-l atașa complet, evitând astfel înțeparea accidentală cu acul.

Pasul B. Îndepărtați acul de transfer utilizat de pe seringă



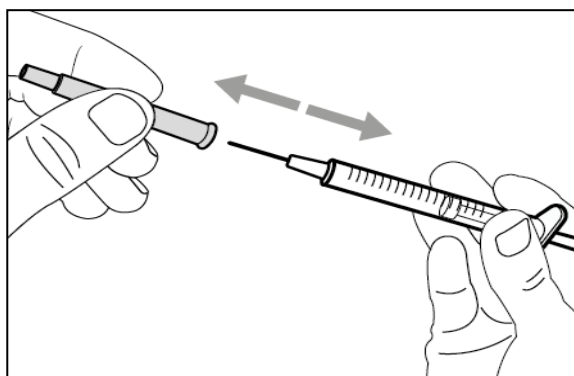
- Îndepărtați acul de transfer utilizat de pe seringă, rotindu-l în sensul invers acelor de ceasornic și trăgându-l ușor.
- Eliminați (aruncați) acul de transfer utilizat în recipientul pentru obiecte ascuțite.

Pasul C. Atașați un nou ac de transfer cu filtru la seringă



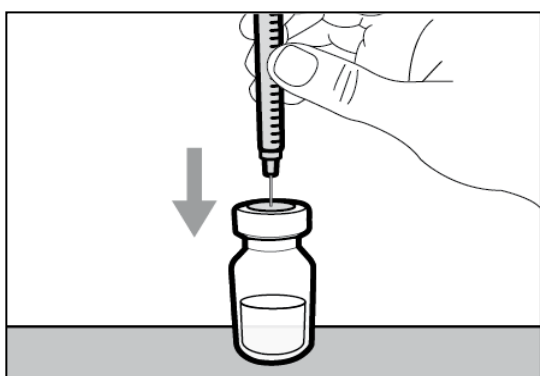
- Apăsați și răsuciți un nou ac de transfer la aceeași seringă în sensul acelor de ceasornic, până când este bine fixat.
- Trageți încet de pistonul seringii și introduceți puțin aer în seringă.

Pasul D. Scoateți capacul acului de transfer

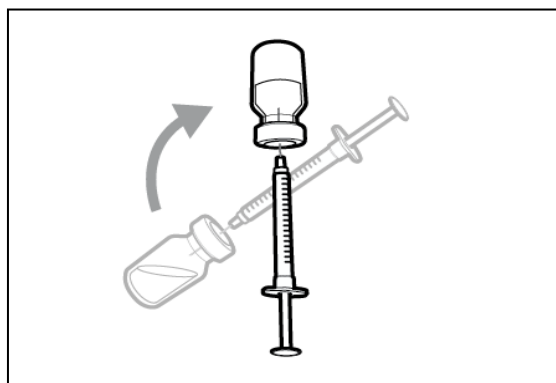


- Țineți seringă de corpul acesteia, cu acul de transfer orientat în sus.
- Trageți cu grijă capacul acului de transfer, drept și departe de corpul dumneavoastră. **Nu aruncați capacul.** Puneți capacul acului de transfer pe o suprafață plană, curată. După transferul medicamentului, trebuie să puneți la loc capacul acului de transfer.
- **Nu atingeți vârful acului.**

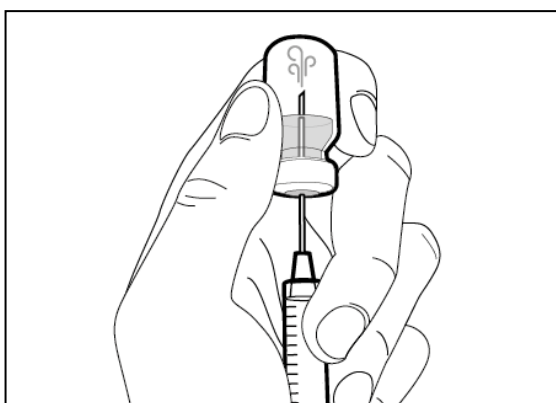
Pasul E. Injectați aer în flacon



- Ținând noul flacon pe suprafața netedă de lucru, introduceți noul ac de transfer atașat la seringă drept în jos, în centrul dopului flaconului.

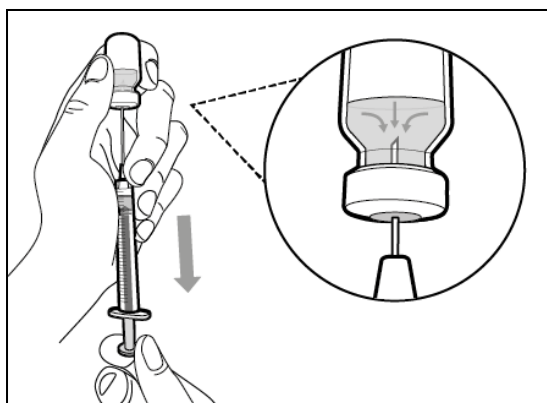


- Lăsați acul în flacon și întoarceți flaconul cu capul în jos.



- Cu acul îndreptat în sus, împingeți pistonul pentru a injecta aerul din seringă **deasupra medicamentului.**
- Țineți degetul apăsător pe pistonul seringii.
- **Nu injectați aer în medicament, deoarece acest lucru ar putea crea bule de aer sau spumă în medicament.**

Pasul F. Transferați medicamentul în seringă



- Lăsați vârful acului să alunece în jos, astfel încât să fie **în interiorul medicamentului**.
- Cu seringă îndreptată în sus, trageți încet pistonul pentru a **umple seringă cu mai mult decât cantitatea de medicament** necesară pentru doză prescrisă.
- **Țineți pistonul ferm** pentru a vă asigura că nu se retrage
- Aveți grijă să nu scoateți pistonul din seringă.

Observație: Asigurați-vă că aveți suficient medicament în seringă pentru o doză completă înainte de a trece la pasul următor. Dacă nu puteți extrage toată cantitatea de medicament, întoarceți flaconul cu vârful în sus pentru a extrage cantitatea rămasă.

⚠ Nu utilizați acul de transfer pentru a injecta medicamentul, deoarece acest lucru poate provoca durere și sângerare.

Repetăți pașii A - F la fiecare alt flacon, până când aveți în seringă o cantitate mai mare decât doza prescrisă. După ce ați parcurs pașii, lăsați acul de transfer inserat în flacon și reveniți la Pasul 6 „Scoateți bulele de aer”. Parcurgeți pașii rămași.

Adaptor cu filtru pentru flacon
Opțiune
(pentru transferul medicamentului din flacon în seringă)



Instrucțiuni de utilizare
Hemlibra
Injectie
Flacon/flacoane cu o singură doză

Asigurați-vă că citiți, înțelegeți și respectați Instrucțiunile de utilizare înainte de a vă injecta Hemlibra. Medicul dumneavoastră trebuie să vă arate cum să pregătiți, să măsurați și să injectați doza de Hemlibra în mod corect, înainte de a utiliza medicamentul pentru prima dată. Dacă aveți orice întrebări, adresați-le medicului dumneavoastră.

Informații importante:

Nu utilizați aceste instrucțiuni atunci când folosiți un ac pentru transfer pentru a extrage Hemlibra din flacon. Aceste instrucțiuni sunt doar pentru utilizarea cu adaptorul pentru flacon.

- **Nu** vă autoadministrați injectia sau nu administrați unei alte persoane decât după ce medicul dumneavoastră v-a arătat cum să procedați.
- Asigurați-vă că denumirea Hemlibra este înscrisă pe cutie și eticheta flaconului.
- Înainte de a deschide flaconul, citiți specificațiile de pe eticheta flaconului pentru a vă asigura că are concentrația necesară pentru administrarea dozei prescrise de medicul dumneavoastră. Este posibil să fie nevoie să utilizați mai mult de 1 flacon pentru a administra doza corectă.
- Verificați data expirării de pe cutie și eticheta flaconului. **Nu** utilizați flaconul dacă a depășit data expirării.
- **Utilizați flaconul o singură dată.** După ce ați injectat doza, aruncați orice cantitate de Hemlibra rămasă neutilizată în flacon. **Nu** păstrați cantitatea nefolosită de medicament în flacon pentru a o utiliza mai târziu.
- **Utilizați numai seringile, adaptoarele pentru flacon și acele pentru injecție pe care vi le recomandă medicul dumneavoastră.**
- **Utilizați seringile, adaptoarele pentru flacon și acele pentru injecție doar pentru o singură administrare. Aruncați orice capsule, flacon/flacoane, adaptoare pentru flacon, seringi și ace utilizate.**
- Dacă doza care vi s-a prescris depășește 2 ml, va trebui să administrați mai mult de o (1) injecție subcutanată cu Hemlibra; contactați-l pe medicul dumneavoastră pentru instrucțiuni adecvate privind modul de injectare.
- Trebuie să injectați Hemlibra numai sub piele.

Depozitarea flacoanelor cu Hemlibra:

- Păstrați flaconul la frigider (2°C până la 8°C). **A nu se congela.**
- Păstrați flaconul în cutia originală, pentru a fi protejat de lumină.
- După ce a fost scos de la frigider, flaconul nedeschis poate fi păstrat la temperatura camerei (sub 30°C) timp de până la 7 zile. După ce au fost ținute la temperatura camerei, flacoanele nedeschise pot fi redepozitate la frigider. Timpul cumulativ de păstrare la temperatura camerei nu trebuie să depășească 7 zile.
- Aruncați flacoanele care au fost păstrate la temperatura camerei timp de mai mult de 7 zile sau care au fost expuse la temperaturi de peste 30°C.
- Nu lăsați flacoanele la vedere și îndemâna copiilor.
- Scoateți flaconul de la frigider cu 15 minute înainte de utilizare și lăsați-l să ajungă la temperatura camerei (sub 30°C) înainte de a pregăti injecția.
- **Nu** agitați flaconul.

Depozitarea adaptoarelor pentru flacon, acelor și seringilor:

- Păstrați acul de transfer, acul pentru injecție și seringă uscate.
- Nu lăsați acul de transfer, acul pentru injecție și seringă la vedere și îndemâna copiilor.

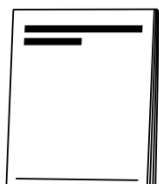
Inspectarea medicamentului și materialelor necesare:

- Strângeți toate materialele enumerate mai jos în vederea pregătirii și administrării injecției.
- **Verificați** data expirării de pe cutie, eticheta flaconului și materialele enumerate mai jos. **Nu le utilizați** dacă au depășit data expirării.
- **Nu utilizați** flaconul dacă:
 - medicamentul are un aspect tulbure, lăptos sau prezintă modificări de culoare.
 - medicamentul conține particule solide.
 - capacul care acoperă dopul lipsește.
- Asigurați-vă că materialele nu prezintă semne de deteriorare. **Nu** le utilizați dacă acestea par deteriorate sau dacă au fost scăpate pe jos.
- Puneți materialele pe o suprafață curată, netedă și bine luminată.

Incluse în cutie:

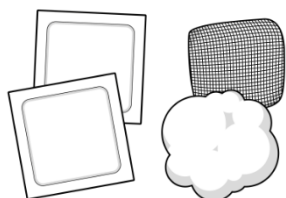


- **Flaconul care conține medicamentul**



- **Hemlibra Instrucțiuni de utilizare**

Neincluse în cutie:



- **Tampoane cu alcool medicinal**

Observație: În cazul în care aveți nevoie să utilizați mai mult de un flacon pentru a vă injecta doza prescrisă, trebuie să utilizați un alt tampon cu alcool pentru fiecare flacon.

- **Tampon de tifon**
- **Tampon de vată**

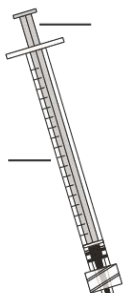


- **Adaptor cu filtru pentru flacon** (A se adăuga la partea superioară a dopului flaconului).

Observație: În cazul în care aveți nevoie să utilizați mai mult de un flacon pentru a vă injecta doza prescrisă trebuie să utilizați un alt adaptor pentru flacon pentru fiecare flacon.

⚠ Nu inserați acul de injectare în adaptorul pentru flacon.

Piston

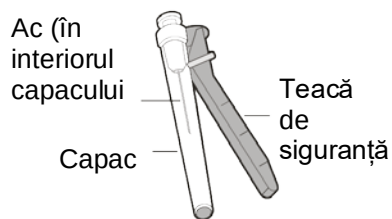


- **Seringile cu piston cu spațiu mort redus (Syringes with Low Dead Space, LDS)**

Important:

- Pentru o cantitate de soluție injectabilă de până la 1 ml, utilizați o **seringă LDS de 1 ml**
- Pentru o cantitate de soluție injectabilă mai mare de 1 ml, utilizați o **seringă LDS de 2 sau 3 ml**.

Observație: Nu utilizați seringi LDS de 2 sau 3 mL pentru doze de până la 1 ml

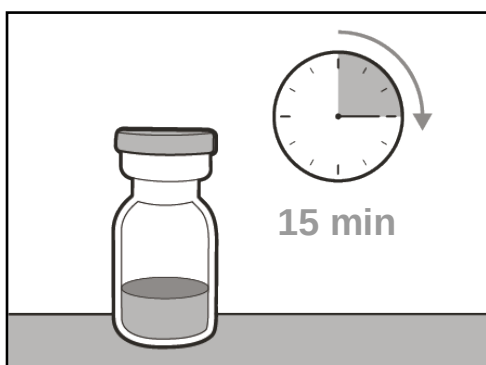


- Ac pentru injecție prevăzut cu teacă de protecție (utilizat pentru a injecta medicamentul)
- **Nu** inserați acul de injecție în adaptorul pentru flacon sau utilizați acul de injecție pentru a extrage medicamentul din flacon.



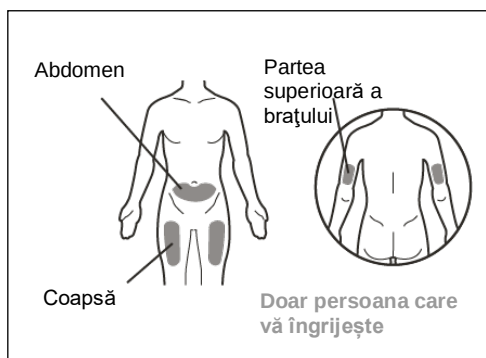
- **Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite**

Pregătiți-vă:



- Înainte de utilizare, lăsați flaconul/flacoanele să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 15 minute, plasându-le pe o suprafață netedă și curată, departe de lumina solară directă.
- **Nu** încercați să încălziți flaconul prin nicio altă metodă.
- **Spălați-vă bine pe mâini** cu apă și săpun.

Alegerea și pregătirea locului de injecție:



- Curățați zona aleasă pentru administrarea injecției cu un tampon cu alcool medicinal.
- Lăsați pielea să se usuce circa 10 secunde.
- **Nu** atingeți, ventilați sau suflați aer peste zona igienizată înainte de injecție.

Pentru injecție, puteți folosi următoarele zone:

- Coapsă (partea frontală mediană).
- Regiunea stomacului (abdomen), cu excepția unei zone de 5 cm în jurul ombilicului (buricului).
- Regiunea exterioară a părții superioare a brațului (numai dacă injecția este administrată de persoana care vă îngrijește).
- De fiecare dată când vă administrați o injecție, trebuie să alegeți un alt loc pentru injecție, la cel puțin 2,5 cm de zona utilizată pentru orice injecție anterioară.
- **Nu** injectați în zone care ar putea deveni iritate din cauza unei curele sau unui cordon.

- **Nu** injectați în porțiuni cu alunițe, cicatrici, vânătăi sau zone în care pielea este sensibilă, înroșită, întărită sau cu leziuni.

Pregătirea seringii pentru injecție:

- Odată ce seringă a fost umplută cu medicament, injecția trebuie administrată imediat.
- După ce capacul acului pentru injecție a fost înlăturat, medicamentul din seringă trebuie injectat sub piele, în interval de 5 minute.
- După scoaterea capacului, **nu** atingeți acele expuse și nu le plasați pe nicio suprafață.
- **Nu** utilizați seringă dacă acul a intrat în contact cu vreo suprafață.

Informații importante după efectuarea injecției:

- Dacă observați că apar picături de sânge la locul injectării, puteți apăsa cu un tampon steril de vată sau tifon pe locul respectiv timp de circa 10 secunde, până când sângerarea încetează.
- Dacă apare o vânătaie (porțiune mică sub piele în care s-a produs o sângerare), se poate aplica și o pungă de gheață, apăsând ușor pe acel loc. Dacă sângerarea nu se oprește, contactați-l pe medicul dumneavoastră.
- **Nu** frecați locul de injectare după efectuarea unei injecții.

Eliminarea medicamentului și a materialelor utilizate:

Important: Nu lăsați niciodată recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite la îndemâna copiilor.

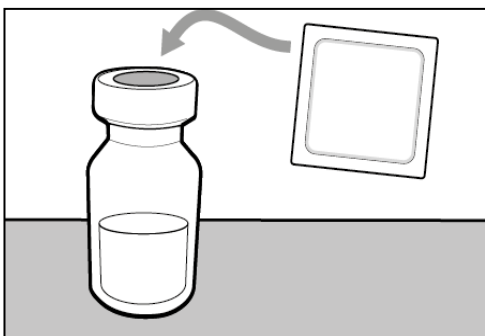
- Aruncați orice capsule, flacon/flacoane, adaptoare pentru flacoane, ace și seringi utilizate în recipientul pentru obiecte ascuțite/rezistent la perforare.
- Puneți adaptoarele pentru flacon, acele și seringile utilizate în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după folosire. **Nu** aruncați acele și seringile rămase pe calea reziduurilor menajere.
- Dacă nu dispuneți de un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite, puteți folosi un recipient care:
 - este confecționat dintr-un plastic rezistent.
 - este prevăzut cu un capac fix, rezistent la perforare, prin care nu pot ieși obiectele ascuțite.
 - poate fi menținut în poziție verticală, stabilă, pe durata utilizării.
 - nu permite scurgerile.
 - este etichetat corespunzător pentru a avertiza cu privire la deșeurile periculoase din recipient.
- Atunci când recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite este aproape plin, va trebui să aplicați recomandările locale cu privire la modalitatea corectă de eliminare a recipientului respectiv.
- **Nu** eliminați (aruncați) recipientele pentru obiecte ascuțite utilizate pe calea reziduurilor menajere decât în situația în care prevederile locale permit acest lucru. **Nu** reciclați recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite.

1. PREGĂTIREA

Pasul 1. Scoateți capacul și curățați partea superioară a flaconului

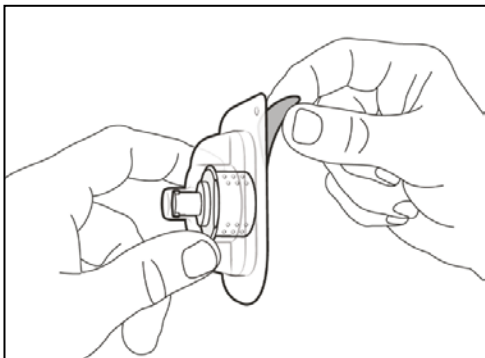


- Scoateți capacul flaconului/flacoanelor.
- Eliminați (aruncați) capacul/capacele flaconului/flacoanelor în recipientul pentru obiecte ascuțite.

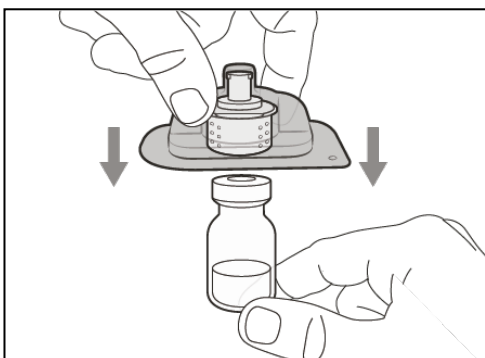


- Curățați partea superioară a dopului flaconului (flacoanelor) cu un tampon îmbibat cu alcool.

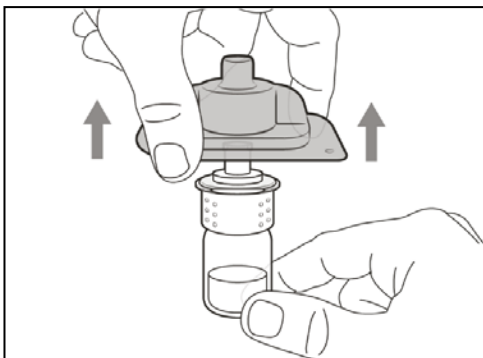
Pasul 2. Inșerați adaptorul pentru flacon pe flacon



- Desprindeți eticheta detașabilă pentru a deschide blisterul.
- ⚠ **Nu** scoateți adaptorul pentru flacon din blisterul din plastic transparent.

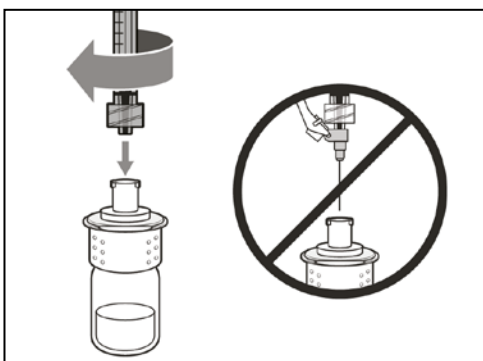


- Apăsați ferm blisterul din plastic cu adaptorul pentru flacon pe un flacon, până când auziți un „clic”.



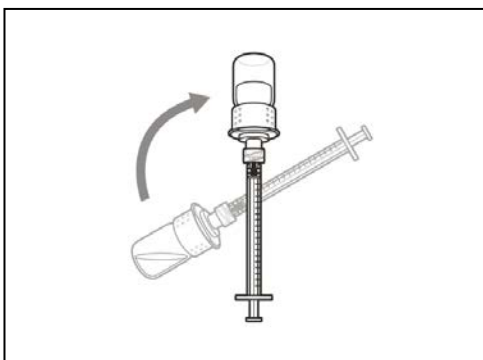
- Îndepărtați și aruncați blisterul din plastic.
- **Nu** atingeți vârful adaptorului pentru flacon.

Pasul 3. Atașați seringă la adaptorul pentru flacon

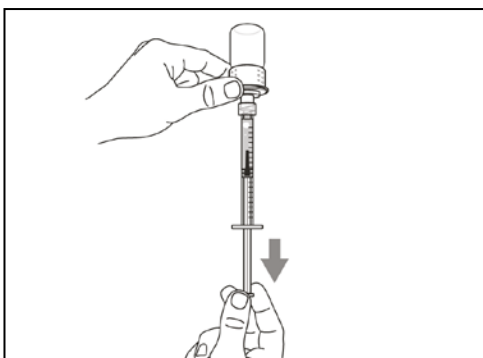


- **Îndepărtați capacul seringii** (dacă este necesar).
- **Împingeți și răsuciți în sensul acelor de ceasornic** pe adaptorul pentru flacon, până când este complet atașat.
- **Nu** introduceți acul pentru injecție în adaptorul pentru flacon.

Pasul 4. Transferați medicamentul în seringă



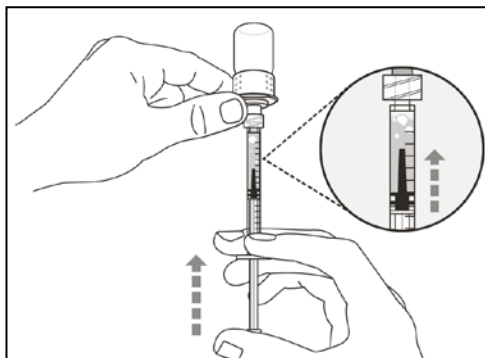
- Țineți adaptorul pentru flacon atașat la seringă și întoarceți flaconul cu capul în jos.



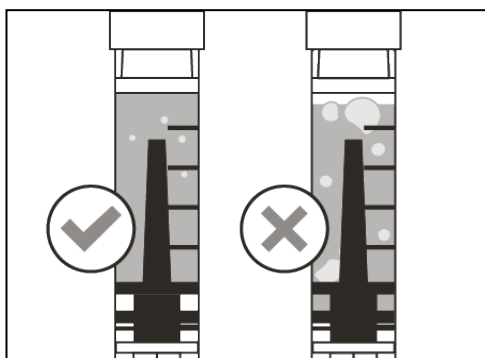
- Cu seringă îndreptată în sus, trageți încet pistonul pentru a **umple seringă cu** mai mult decât cantitatea **de medicament** necesară pentru doza prescrisă.
- **Țineți pistonul ferm** pentru a vă asigura că nu se retrage.
- Aveți grijă să nu scoateți pistonul din seringă.

Important: Dacă doza care vi s-a prescris este mai mare decât cantitatea de medicament din flacon, **extrageți medicamentul în întregime** și consultați acum secțiunea **“Combinarea flacoanelor”**.

Pasul 5. Scoateți bulele de aer



- Țineți flaconul atașat la seringă și **verificați ca în seringă să nu fie bule mari de aer**. O bulă de aer prea mare poate diminua doza administrată.

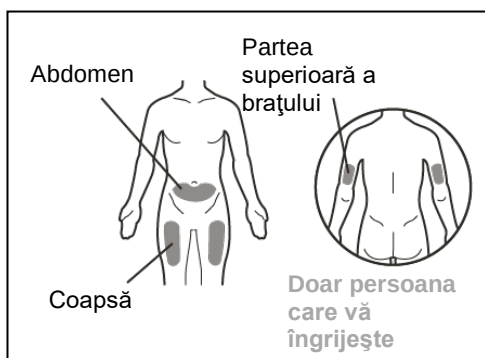


- **Scoateți bulele de aer prea mari** prin lovirea ușoară a corpului seringii cu degetele, până când bulele de aer se ridică în partea superioară a seringii. **Împingeți ușor pistonul** pentru a scoate bulele de aer din seringă.
- În cazul în care cantitatea de medicament din seringă este acum la nivelul sau sub nivelul dozei prescrise, trageți încet pistonul, până când aveți **mai mult** decât cantitatea de medicament necesară pentru **doza prescrisă**.
- Aveți grijă să nu scoateți pistonul din seringă.
- Repetați pașii de mai sus până când scoateți bulele de aer mai mari.

Observație: Asigurați-vă că aveți suficient medicament în seringă pentru o doză completă înainte de a trece la pasul următor.

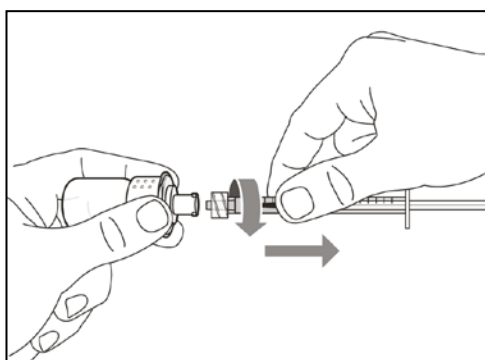
2. INJECTAREA

Pasul 6. Curățați locul de injectare



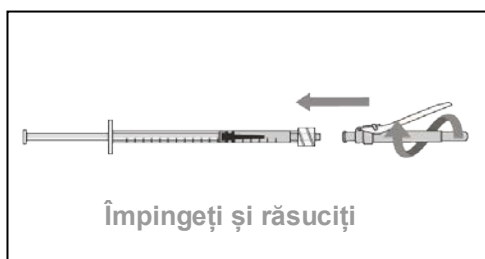
- Alegeți și **curățați** locul de injectare cu un tampon cu alcool medicinal.

Pasul 7. Îndepărtați seringă de pe adaptorul pentru flacon



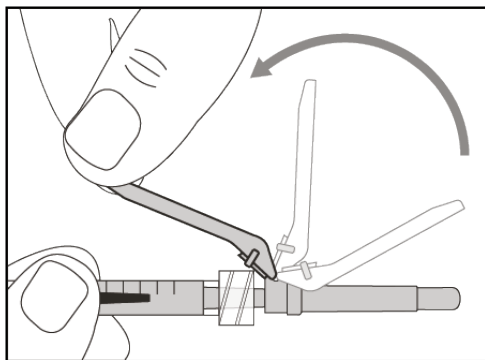
- Îndepărtați seringă de pe adaptorul pentru flacon, rotindu-l în sens invers acelor de ceasornic și trăgându-l ușor.
- Eliminați (aruncați) flaconul/ adaptorul pentru flacon utilizat într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite.

Pasul 8. Atașați acul pentru injecție la seringă



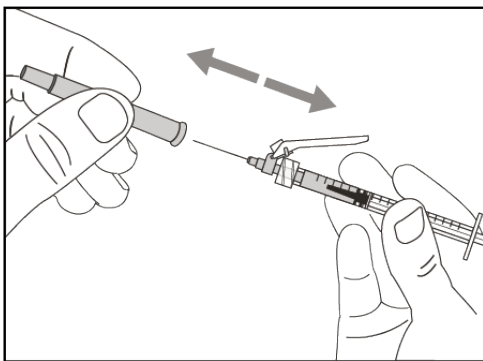
- Împingeți și răsuciți acul pentru injecție în sensul acelor de ceasornic, pe seringă, până când este complet atașat.
- **Nu** inserați acul de injecție în adaptorul pentru flacon sau utilizați acul de injecție pentru a extrage medicamentul din flacon.

Pasul 9. Îndepărtați teaca de siguranță



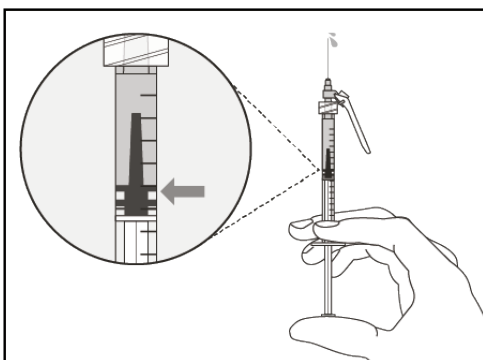
- Mutați gulerul de protecție de pe ac **spre** corpul seringii.

Pasul 10. Scoateți capacul acului pentru injecție



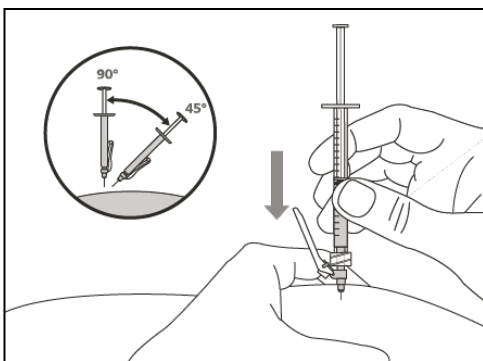
- Trageți **cu atenție** capacul acului pentru injecție **imediat**, de pe seringă.
- Eliminați (aruncați) capacul într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite.
- **Nu** atingeți vârful acului și nu-l lăsați să atingă nicio suprafață.
- După ce capacul acului pentru injecție a fost îndepărtat, medicamentul din seringă trebuie injectat în interval de 5 minute.

Pasul 11. Ajustați pistonul la doza prescrisă



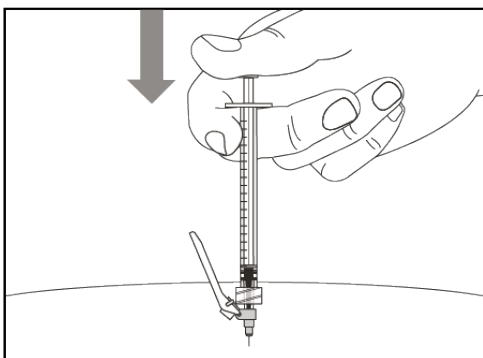
- Țineți seringă cu acul îndreptat în sus și împingeți încet pistonul până la doza prescrisă.
- **Verificați doza dumneavoastră**, asigurați-vă că marginea superioară a pistonului este aliniată cu marcajul de pe seringă pentru doza prescrisă.

Pasul 12. Injectarea subcutanată (sub piele)



- Prindeți locul de injectare ales și introduceți complet acul la un unghi **de 45° până la 90°**, cu o acțiune rapidă, fermă. **Nu** țineți și nu apăsați pistonul în timp ce introduceți acul.
- Mențineți poziția seringii și eliberați pielea prinsă între degete la locul injecției.

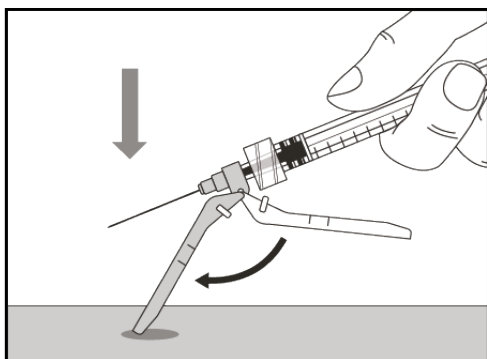
Pasul 13. Injectați medicamentul



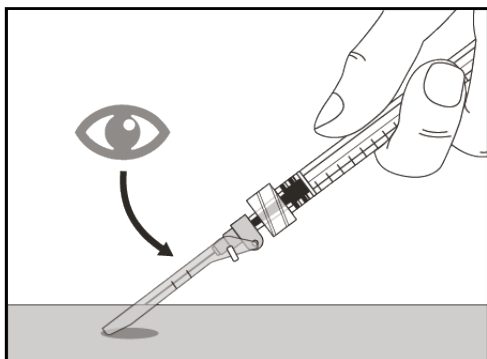
- Injectați încet toată cantitatea de medicament, apăsând ușor pistonul până la capăt.
- Retrageți acul cu seringă din locul injectării, în același unghi în care l-ați introdus.

3. ELIMINAREA

Pasul 14. Acoperiți acul cu teaca de siguranță

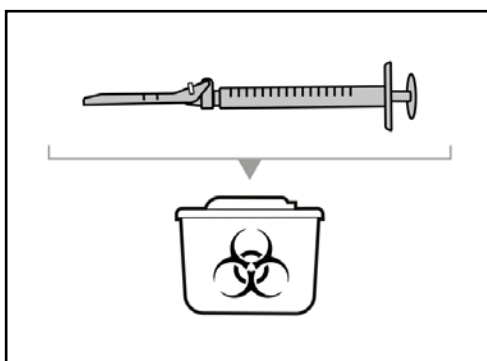


- Împingeți teaca de siguranță înainte până la o distanță de 90° de corpul seringii.
- **Ținând seringă cu o mână, apăsați teaca de siguranță** de o suprafață netedă cu o mișcare rapidă și fermă, până când auziți un „clic”.



- Dacă nu auziți „clic”-ul, verificați dacă acul este complet acoperit de teaca de siguranță.
- Țineți tot timpul degetele în spatele tecii de siguranță și la distanță de ac.
- **Nu** detașați acul pentru injecție.

Pasul 15. Eliminați (aruncați) seringă și acul

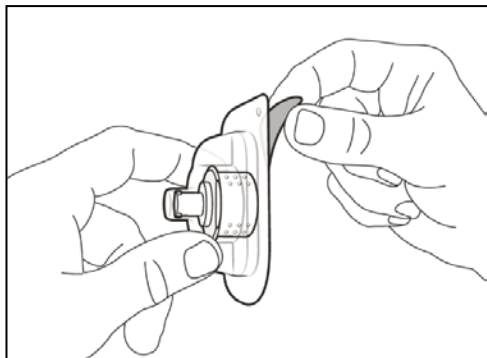


- Puneți acele și seringile utilizate de dumneavoastră, în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după folosire. Pentru informații suplimentare, consultați secțiunea „Eliminarea medicamentului și materialelor utilizate”.
- **Nu** încercați să detașați acul utilizat pentru injecție de seringă utilizată.
- **Nu reatașați capacul** la acul pentru injecție.
- **Important:** Nu lăsați niciodată recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite la îndemâna copiilor.
- Aruncați orice capsule, flacon/flacoane, adaptoare pentru flacoane, ace și seringi utilizate în recipientul pentru obiecte ascuțite/rezistent la perforare.

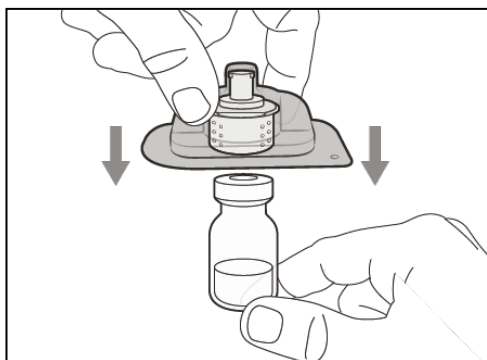
Combinarea flacoanelor

Dacă aveți nevoie să utilizați mai mult de un flacon pentru a vă administra doza prescrisă, urmați acești pași după ce ați extras medicamentul din primul flacon, așa cum este descris la Pasul 4. Trebuie să utilizați un nou adaptor pentru flacon pentru fiecare flacon:

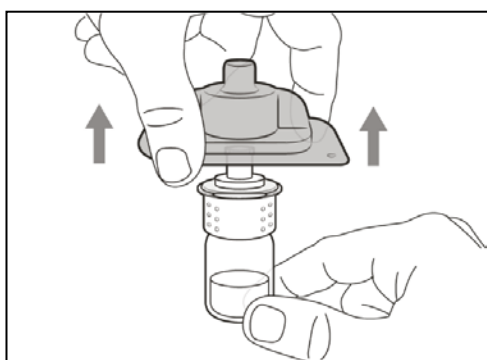
Pasul A. Atașați adaptorul pentru flacon la un nou flacon



- Desprindeți eticheta detașabilă pentru a deschide blisterul.
- ⚠ **Nu** scoateți adaptorul pentru flacon din blisterul din plastic transparent.

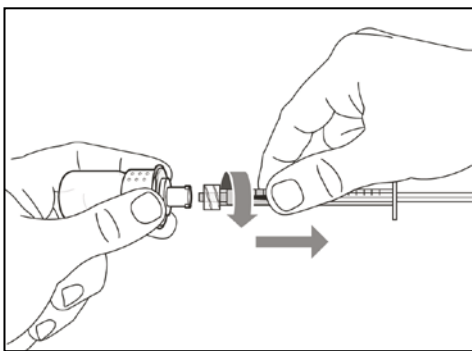


- Apăsați ferm blisterul din plastic cu adaptorul pentru flacon pe un nou flacon, până când auziți un „**clac**”.



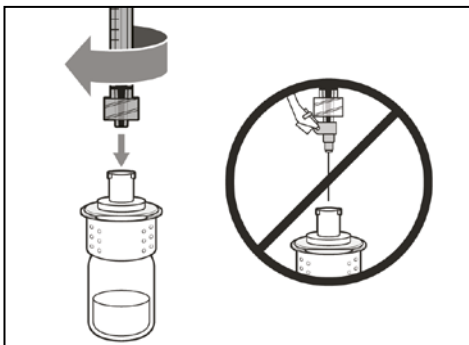
- Îndepărtați și aruncați blisterul din plastic.
- **Nu** atingeți vârful adaptorului pentru flacon.

Pasul B. Îndepărtați seringă de pe adaptorul pentru flacon utilizat



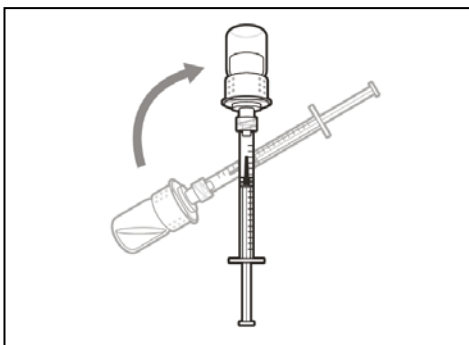
- Îndepărtați seringă de pe adaptorul pentru flacon, rotindu-l în sensul invers acelor de ceasornic și trăgându-l ușor.
- Eliminați (aruncați) acul de transfer utilizat în recipientul pentru obiecte ascuțite.

Pasul C. Atașați seringă la un nou adaptor pentru flacon

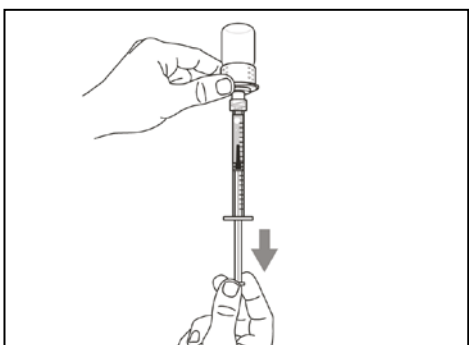


- Apăsați și răsuciți aceeași seringă în sensul acelor de ceasornic pe următorul ac de transfer, până când este bine fixat.

Pasul D. Transferați medicamentul în seringă



- Țineți adaptorul pentru flacon atașat la seringă și întoarceți flaconul cu capul în jos.



- Cu seringă îndreptată în sus, trageți încet pistonul pentru a **umple seringă cu** mai mult decât cantitatea de **medicament** necesară pentru doză prescrisă.
- Țineți **pistonul ferm** pentru a vă asigura că nu se retrage
- Aveți grijă să nu scoateți pistonul din seringă.

Observație: Asigurați-vă că aveți suficient medicament în seringă pentru o doză completă înainte de a trece la pasul următor.

Repetăți pașii A - D la fiecare alt flacon, până când aveți în seringă o cantitate mai mare de medicament necesară decât doza prescrisă. După ce ați parcurs pașii, lăsați adaptorul pentru flacon inserat în flacon și reveniți la Pasul 5 „Scoateți bulele de aer”. Parcurgeți pașii rămași.