

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hemlibra 30 mg/mL soluzione iniettabile

Hemlibra 150 mg/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Hemlibra 30 mg/mL soluzione iniettabile

Ogni mL di soluzione contiene 30 mg di emicizumab*.

Ogni flaconcino da 0,4 mL contiene 12 mg di emicizumab a una concentrazione di 30 mg/mL.

Ogni flaconcino da 1 mL contiene 30 mg di emicizumab a una concentrazione di 30 mg/mL.

Hemlibra 150 mg/mL soluzione iniettabile

Ogni mL di soluzione contiene 150 mg di emicizumab*.

Ogni flaconcino da 0,4 mL contiene 60 mg di emicizumab a una concentrazione di 150 mg/mL.

Ogni flaconcino da 0,7 mL contiene 105 mg di emicizumab a una concentrazione di 150 mg/mL.

Ogni flaconcino da 1 mL contiene 150 mg di emicizumab a una concentrazione di 150 mg/mL.

Ogni flaconcino da 2 mL contiene 300 mg di emicizumab a una concentrazione di 150 mg/mL.

* Emicizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato modificato del tipo immunoglobulina G4 (IgG4), prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante utilizzando colture di cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese, CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Hemlibra è indicato per la profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito del fattore VIII):

- con inibitori del fattore VIII
- senza inibitori del fattore VIII che presentano:
 - malattia severa ($FVIII < 1\%$)
 - malattia moderata ($FVIII \geq 1\% \text{ e } \leq 5\%$) con fenotipo emorragico severo.

Hemlibra può essere usato in tutte le fasce d'età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento dell'emofilia e/o di disordini della coagulazione.

Posologia

Il trattamento (inclusa la profilassi di routine) con agenti bypassanti (ad es. complesso protrombinico concentrato attivato [aPCC] e FVII ricombinante umano attivato [rFVIIa]) deve essere interrotto il giorno prima di iniziare la terapia con Hemlibra (vedere paragrafo 4.4).

La profilassi con il fattore VIII (FVIII) può essere proseguita per i primi 7 giorni di trattamento con Hemlibra.

La dose raccomandata è di 3 mg/kg una volta a settimana per le prime 4 settimane (dose di carico), seguita, a partire dalla settimana 5, da una dose di mantenimento pari a 1,5 mg/kg una volta a settimana, 3 mg/kg ogni due settimane o 6 mg/kg ogni quattro settimane, e tutte le dosi sono da somministrare mediante iniezione sottocutanea.

La dose di carico è la stessa, a prescindere dalla dose di mantenimento.

La dose di mantenimento deve essere scelta in base alla preferenza di dose del clinico e del paziente/di chi se ne prende cura al fine di incoraggiare l'aderenza.

La dose (in mg) e il volume (in mL) da somministrare al paziente devono essere calcolati come segue:

- Dose di carico (3 mg/kg) una volta alla settimana per le prime 4 settimane:
Peso corporeo del paziente (kg) x dose (3 mg/kg) = quantità totale (mg) di emicizumab da somministrare
- Seguita, a partire dalla settimana 5, da una dose di mantenimento pari a 1,5 mg/kg una volta alla settimana, 3 mg/kg ogni due settimane o 6 mg/kg ogni quattro settimane:
Peso corporeo del paziente (kg) x dose (1,5; 3 o 6 mg/kg) = quantità totale (mg) di emicizumab da somministrare.

Il volume totale di Hemlibra da iniettare per via sottocutanea è calcolato come segue:

Quantità totale (mg) di emicizumab da somministrare ÷ concentrazione del flaconcino (mg/mL) = volume totale di Hemlibra (mL) da iniettare.

Quando si prepara il volume totale da somministrare, non devono essere mescolate fra loro nella stessa siringa le diverse concentrazioni di Hemlibra (30 mg/mL e 150 mg/mL).

Non deve essere somministrato, per singola iniezione, un volume maggiore di 2 mL.

Esempi:

Peso corporeo del paziente pari a 16 kg, in terapia con una dose di mantenimento di 1,5 mg/kg una volta a settimana:

- Esempio di dose di carico (prime 4 settimane): $16 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 48 \text{ mg}$ di emicizumab necessari per la dose di carico.
- Per calcolare il volume da somministrare, dividere la dose calcolata di 48 mg per 150 mg/mL: $48 \text{ mg} \text{ di emicizumab} \div 150 \text{ mg/mL} = 0,32 \text{ mL}$ di Hemlibra alla concentrazione di 150 mg/mL da iniettare.
- Scegliere la dose e il volume appropriati tra i dosaggi dei flaconcini disponibili.

- Esempio di dose di mantenimento (a partire dalla settimana 5): $16 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg} = 24 \text{ mg}$ di emicizumab necessari per la dose di mantenimento.
- Per calcolare il volume da somministrare, dividere la dose calcolata di 24 mg per 30 mg/mL: $24 \text{ mg di emicizumab} \div 30 \text{ mg/mL} = 0,8 \text{ mL}$ di Hemlibra alla concentrazione di 30 mg/mL da iniettare una volta a settimana.
- Scegliere la dose e il volume appropriati tra i dosaggi dei flaconcini disponibili.

Peso corporeo del paziente pari a 40 kg, in terapia con una dose di mantenimento di 3 mg/kg ogni due settimane:

- Esempio di dose di carico (prime 4 settimane): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ di emicizumab necessari per la dose di carico.
- Per calcolare il volume da somministrare, dividere la dose calcolata di 120 mg per 150 mg/mL: $120 \text{ mg di emicizumab} \div 150 \text{ mg/mL} = 0,8 \text{ mL}$ di Hemlibra alla concentrazione di 150 mg/mL da iniettare.
- Scegliere la dose e il volume appropriati tra i dosaggi dei flaconcini disponibili.
- Esempio di dose di mantenimento (a partire dalla settimana 5): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ di emicizumab necessari per la dose di mantenimento.
- Per calcolare il volume da somministrare, dividere la dose calcolata di 120 mg per 150 mg/mL: $120 \text{ mg di emicizumab} \div 150 \text{ mg/mL} = 0,8 \text{ mL}$ di Hemlibra alla concentrazione di 150 mg/mL da iniettare ogni due settimane.
- Scegliere la dose e il volume appropriati tra i dosaggi dei flaconcini disponibili.

Peso corporeo del paziente pari a 60 kg in terapia con dose di mantenimento di 6 mg/kg ogni quattro settimane:

- Esempio di dose di carico (prime 4 settimane): $60 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 180 \text{ mg}$ di emicizumab necessari per la dose di carico.
- Per calcolare il volume da somministrare, dividere la dose calcolata di 180 mg per 150 mg/mL: $180 \text{ mg di emicizumab} \div 150 \text{ mg/mL} = 1,20 \text{ mL}$ di Hemlibra alla concentrazione di 150 mg/mL da iniettare.
- Scegliere la dose e il volume appropriati tra i dosaggi dei flaconcini disponibili.
- Esempio di dose di mantenimento (dalla settimana 5 in poi): $60 \text{ kg} \times 6 \text{ mg/kg} = 360 \text{ mg}$ di emicizumab necessari per la dose di mantenimento.
- Per calcolare il volume da somministrare, dividere la dose calcolata di 360 mg per 150 mg/mL: $360 \text{ mg di emicizumab} \div 150 \text{ mg/mL} = 2,4 \text{ mL}$ di Hemlibra alla concentrazione di 150 mg/mL da iniettare ogni quattro settimane.
- Scegliere la dose e il volume appropriati tra i dosaggi dei flaconcini disponibili.

Durata del trattamento

Hemlibra è destinato al trattamento di profilassi a lungo termine.

Correzioni della dose durante il trattamento

Non sono raccomandate correzioni della dose di Hemlibra.

Dosi ritardate o saltate

Se un paziente salta un'iniezione sottocutanea programmata di Hemlibra, deve essere istruito ad assumere la dose saltata il prima possibile, fino al giorno prima della successiva dose settimanale programmata. Il paziente deve in seguito assumere la dose successiva in corrispondenza del solito giorno programmato per il trattamento. Il paziente non deve prendere due dosi nello stesso giorno per compensare quella saltata.

Popolazioni particolari

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici non sono raccomandati aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati disponibili in pazienti di età inferiore a 1 anno.

Anziani

Nei pazienti di età ≥ 65 anni non sono raccomandati aggiustamenti della dose (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Non ci sono dati disponibili in pazienti di età superiore a 77 anni.

Danno renale ed epatico

Nei pazienti con danno renale o epatico lieve non sono raccomandati aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2). Esistono dati limitati sull'uso di Hemlibra in pazienti con danno renale o epatico moderato. Emicizumab non è stato studiato nei pazienti con danno renale o epatico severo.

Gestione nel contesto perioperatorio

La sicurezza e l'efficacia di emicizumab in ambito chirurgico non sono state valutate formalmente. Negli studi clinici i pazienti sono stati sottoposti a procedure chirurgiche senza interrompere la profilassi con emicizumab.

Qualora sia necessario somministrare agenti bypassanti (ad es. aPCC e rFVIIa) nel periodo perioperatorio, si prega di consultare le linee guida posologiche sull'uso di agenti bypassanti nel paragrafo 4.4. Se è necessario somministrare FVIII nel periodo perioperatorio, consultare il paragrafo 4.5.

Nel monitorare l'attività emostatica sottostante di un paziente, consultare il paragrafo 4.4 per le analisi di laboratorio che non risultano influenzate da emicizumab.

Induzione di immunotolleranza (ITI)

La sicurezza e l'efficacia di emicizumab nei pazienti in corso di trattamento di induzione di immunotolleranza non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Hemlibra è esclusivamente per uso sottocutaneo e deve essere somministrato avvalendosi di un'adeguata tecnica asettica (vedere paragrafo 6.6).

L'iniezione deve essere praticata esclusivamente in corrispondenza delle sedi di iniezione raccomandate: addome, parte superiore esterna delle braccia e cosce (vedere paragrafo 5.2).

La somministrazione di Hemlibra mediante iniezione sottocutanea nella parte superiore esterna del braccio deve essere effettuata da una persona che si prende cura del paziente o da un operatore sanitario.

Alternare le sedi di iniezione può contribuire a prevenire o ridurre le reazioni in corrispondenza della sede di iniezione (vedere paragrafo 4.8). L'iniezione sottocutanea di Hemlibra non deve essere somministrata in aree dove la cute è arrossata, dolorante o indurita oppure dove sono presenti lividi, nei o cicatrici.

Durante il trattamento con Hemlibra, è preferibile che l'iniezione sottocutanea di altri medicinali avvenga in sedi anatomiche diverse.

Somministrazione da parte del paziente e/o della persona che si prende cura del paziente

Hemlibra è destinato ad essere usato sotto la guida di un operatore sanitario. Dopo adeguato addestramento alla tecnica di iniezione sottocutanea, i pazienti possono autoiniettarsi Hemlibra oppure il medicinale può essere somministrato dalla persona che si prende cura del paziente, qualora il medico lo ritenga appropriato.

Il medico e la persona che si prende cura del paziente devono stabilire se sia idoneo per il bambino autoiniettarsi Hemlibra. L'autosomministrazione è tuttavia sconsigliata nei bambini di età inferiore a 7 anni di età.

Per istruzioni esaustive sulla somministrazione di Hemlibra, vedere paragrafo 6.6 e foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, la denominazione e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Microangiopatia trombotica associata a Hemlibra e aPCC

Nel corso di uno studio clinico condotto su pazienti trattati con la profilassi di Hemlibra, sono stati segnalati casi di microangiopatia trombotica (TMA) quando in media è stata somministrata una quantità cumulativa > 100 U/kg/24 ore di aPCC per 24 ore o più (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento degli eventi di TMA ha previsto cure di supporto con o senza plasmaferesi ed emodialisi. Segni di miglioramento sono stati osservati entro una settimana dall'interruzione del trattamento con aPCC e dalla sospensione di Hemlibra. Questo rapido miglioramento è diverso dal normale decorso clinico che si osserva nella sindrome emolitico-uremica atipica e nei casi classici di TMA, come la porpora trombotica trombocitopenica (vedere paragrafo 4.8). Un paziente ha ripreso la terapia con Hemlibra dopo la risoluzione della TMA e ha continuato il trattamento in condizioni di sicurezza.

I pazienti che ricevono la profilassi con Hemlibra, quando trattati con aPCC, devono essere monitorati per rilevare l'eventuale sviluppo di TMA. In presenza di sintomi clinici e/o risultati di laboratorio compatibili con la TMA, il medico deve sospendere immediatamente la somministrazione di aPCC e interrompere la terapia con Hemlibra, iniziando un trattamento come clinicamente indicato. Dopo la risoluzione completa della TMA, i medici e i pazienti/persone che si prendono cura del paziente devono valutare, caso per caso, i benefici e i rischi di un ripristino della profilassi con Hemlibra. Qualora in un paziente sottoposto a profilassi con Hemlibra sia indicato il ricorso a un agente bypassante, consultare le linee guida posologiche sull'uso degli agenti bypassanti riportate di seguito.

Occorre usare cautela nel trattamento dei pazienti che presentano un rischio elevato di TMA (ad es. anamnesi personale o familiare positiva per TMA) o che ricevono medicinali in concomitanza noti per rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di TMA (ad es. ciclosporina, chinino, tacrolimus).

Tromboembolia associata a Hemlibra e aPCC

Nel corso di uno studio clinico condotto su pazienti trattati con profilassi di Hemlibra, sono stati segnalati eventi trombotici seri quando in media è stata somministrata una quantità cumulativa > 100 U/kg/24 ore di aPCC per 24 ore o più (vedere paragrafo 4.8). Nessun caso ha richiesto una terapia anticoagulante. Dopo l'interruzione della somministrazione di aPCC e la sospensione di Hemlibra, entro un mese sono stati osservati segni di miglioramento o risoluzione

(vedere paragrafo 4.8). Un paziente ha ripreso la terapia con Hemlibra dopo la risoluzione dell'evento trombotico e ha continuato il trattamento in condizioni di sicurezza.

I pazienti che ricevono la profilassi con Hemlibra, quando trattati con aPCC, devono essere monitorati per rilevare l'eventuale sviluppo di tromboembolia. In presenza di sintomi clinici, referti radiologici e/o esiti di laboratorio compatibili con eventi trombotici, il medico deve sospendere immediatamente la somministrazione di aPCC e interrompere la terapia con Hemlibra, iniziando un trattamento come clinicamente indicato. Dopo la risoluzione completa dell'evento trombotico, i medici e i pazienti/persone che si prendono cura del paziente devono valutare, caso per caso, i benefici e i rischi di un ripristino della profilassi con Hemlibra. Qualora in un paziente sottoposto a profilassi con Hemlibra sia indicato il ricorso a un agente bypassante, consultare le linee guida posologiche sull'uso degli agenti bypassanti riportate di seguito.

Linee guida sull'uso degli agenti bypassanti nei pazienti sottoposti a profilassi con Hemlibra

Il trattamento con agenti bypassanti deve essere interrotto il giorno prima di iniziare la terapia con Hemlibra.

I medici sono tenuti a discutere con tutti i pazienti e/o le persone che si prendono cura del paziente la dose e la posologia esatte degli agenti bypassanti da utilizzare, se necessari durante la profilassi con Hemlibra.

Hemlibra incrementa il potenziale di coagulazione dei pazienti, pertanto la dose necessaria di agente bypassante potrebbe essere inferiore a quella usata senza la profilassi con Hemlibra. La dose e la durata del trattamento con gli agenti bypassanti dipenderanno dalla sede e dalla portata del sanguinamento, nonché dalle condizioni cliniche del paziente. L'utilizzo di aPCC deve essere evitato, a meno che non ci siano altre opzioni/alternative terapeutiche disponibili. Qualora in un paziente sottoposto a profilassi con Hemlibra sia indicato l'uso di aPCC, la dose iniziale non deve superare 50 U/kg e si raccomanda il monitoraggio di laboratorio (includendo, a titolo esemplificativo e non esaustivo, monitoraggio renale, test piastrinici e valutazione della trombosi). Se con la dose iniziale di aPCC fino a 50 U/kg non si ottiene il controllo del sanguinamento, le dosi successive di aPCC devono essere somministrate sotto la guida o la supervisione medica, tenendo in considerazione il monitoraggio di laboratorio per la diagnosi di TMA o di tromboembolismo e il controllo dei sanguinamenti prima di ripetere la somministrazione. La dose totale di aPCC non deve superare 100 U/kg nell'arco delle prime 24 ore di trattamento. Nel prendere in considerazione la possibilità di aumentare la dose di aPCC al di sopra della dose massima di 100 U/kg nell'arco delle prime 24 ore, i medici curanti devono valutare attentamente il rischio di TMA e di tromboembolismo rispetto a quello del sanguinamento.

Nell'ambito degli studi clinici, non sono stati osservati casi di TMA o eventi trombotici tra i pazienti sottoposti a profilassi con Hemlibra e che hanno ricevuto il solo rFVIIa.

Le linee guida posologiche relative agli agenti bypassanti devono essere seguite per almeno 6 mesi dopo l'interruzione della profilassi con Hemlibra (vedere paragrafo 5.2).

Immunogenicità

Durante gli studi clinici è stato raramente osservato lo sviluppo di anticorpi anti-emicizumab neutralizzanti con conseguente diminuzione della concentrazione di emicizumab che ha portato ad una perdita di efficacia (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I pazienti con segni clinici di perdita di efficacia (ad es. aumento degli eventi intercorrenti di sanguinamento) devono essere prontamente valutati per determinare l'eziologia di tale fenomeno e, qualora si sospetti la presenza di anticorpi neutralizzanti anti-emicizumab, dovrebbero essere prese in considerazione altre opzioni terapeutiche.

Effetti di emicizumab sui parametri della coagulazione

Emicizumab ripristina l'attività del cofattore tenasi al posto del fattore VIII attivato (FVIIIa) mancante. I test di laboratorio per misurare la coagulazione che sono basati sulla via intrinseca della coagulazione, inclusi tempo di coagulazione attivato (ACT), tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), misurano il tempo totale di coagulazione, incluso il tempo necessario affinché la trombina attivi il FVIII in FVIIIa. Con emicizumab, che non richiede l'attivazione da parte della trombina, tali test, basati sulla via intrinseca, rileveranno tempi di coagulazione eccessivamente ridotti. Questa eccessiva riduzione del tempo di coagulazione della via intrinseca interferirà quindi con tutti i dosaggi dei singoli fattori che sono basati sull'aPTT, come quello dell'attività del fattore VIII a uno stadio/*one stage* (vedere paragrafo 4.4, Tabella 1). Tuttavia, i dosaggi dei singoli fattori effettuati avvalendosi di metodiche cromogeniche o immunologiche, non sono influenzati da emicizumab e possono essere usati per valutare i parametri della coagulazione durante il trattamento con emicizumab, con specifiche considerazioni per quanto riguarda i dosaggi cromogenici dell'attività di FVIII come descritto di seguito.

I test cromogenici dell'attività di FVIII possono essere prodotti con proteine della coagulazione umane o bovine. I test contenenti fattori della coagulazione umani sono responsivi a emicizumab, ma possono sovrastimarne il potenziale emostatico clinico. Al contrario, i test contenenti fattori della coagulazione bovini sono insensibili a emicizumab (nessuna attività registrata) e possono essere usati per monitorare l'attività di FVIII endogeno o infuso oppure per misurare i livelli di inibitori anti-FVIII.

Emicizumab rimane attivo in presenza di inibitori di FVIII, producendo pertanto un risultato di falso negativo nei test Bethesda basati sulla coagulazione per l'inibizione funzionale di FVIII. Invece, può essere utilizzato un metodo cromogenico Bethesda basato su un test cromogenico di FVIII con proteine della coagulazione bovine, insensibili a emicizumab.

Questi due marcatori farmacodinamici non riflettono il reale effetto emostatico di emicizumab *in vivo* (l'aPTT risulta eccessivamente ridotto, mentre l'attività risultante di FVIII potrebbe essere sovrastimata), ma forniscono un'indicazione relativa dell'effetto pro-coagulante di emicizumab.

In sintesi, i risultati degli esami di laboratorio basati sulla via intrinseca della coagulazione, effettuati nei pazienti trattati con Hemlibra, non devono essere usati né per monitorarne l'attività, né per determinare la posologia della terapia sostitutiva con fattori della coagulazione o anticoagulante, e neppure per misurare i titoli degli inibitori di FVIII. Occorre usare cautela se si utilizzano test di laboratorio basati sulla via intrinseca della coagulazione, poiché l'errata interpretazione dei risultati può portare all'inadeguato trattamento dei pazienti con episodi emorragici e ciò può potenzialmente risultare in sanguinamenti severi o che mettono in pericolo di vita.

Nella Tabella 1, riportata di seguito, sono indicati i test di laboratorio che vengono influenzati o meno da emicizumab. A causa della sua emivita prolungata, gli effetti sui test della coagulazione potrebbero protrarsi fino a 6 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose (vedere paragrafo 5.2).

Tabella 1 Risultati dei test della coagulazione influenzati e non influenzati da emicizumab

Risultati influenzati da emicizumab	Risultati non influenzati da emicizumab
<ul style="list-style-type: none"> - Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) - Metodo Bethesda (basato sulla coagulazione) per misurare il titolo di inibitori del FVIII - Dosaggi di singoli fattori, basati sull'aPTT, con metodo <i>one-stage</i> - Resistenza alla proteina C attivata, basata sull'aPTT (APC-R) - Tempo di coagulazione attivato (ACT) 	<ul style="list-style-type: none"> - Metodo Bethesda (cromogenico con fattori della coagulazione bovini) per misurare il titolo di inibitori del FVIII - Tempo di trombina (TT) - Dosaggi di singoli fattori, basati sul tempo di protrombina (PT), con metodo <i>one-stage</i> - Dosaggi cromogenici di singoli fattori diversi dal FVIII¹ - Dosaggi immunologici (per es. metodi turbidimetrici ELISA) - Test genetici dei fattori della coagulazione (ad es. fattore V Leiden, protrombina 20210)

¹ Per considerazioni importanti in merito ai dosaggi cromogenici per misurare l'attività del fattore VIII (FVIII), vedere paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati nei bambini di età < 1 anno. Il sistema emostatico in via di sviluppo nei neonati e nei bambini è dinamico e in evoluzione e, in questi pazienti, le concentrazioni relative di proteine pro-coagulanti e anticoagulanti devono essere tenute in considerazione nella valutazione beneficio/rischio, incluso il rischio potenziale di trombosi (ad es. trombosi correlata a catetere venoso centrale).

Materiale educazionale

Tutti i medici autorizzati a prescrivere, usare o supervisionare la somministrazione di Hemlibra devono assicurarsi di aver ricevuto e di conoscere il materiale educazionale per i medici. Gli operatori sanitari sono tenuti a spiegare e discutere i benefici e i rischi della terapia con Hemlibra con il paziente e la persona che se ne prende cura, assicurandosi di fornire loro la scheda per il paziente e la guida per il paziente/persone che se ne prendono cura. Il paziente/la persona che se ne prende cura deve essere istruito a portare la scheda per il paziente sempre con sé e di mostrarla a tutti i professionisti sanitari che si consultano.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione adeguati o ben controllati con emicizumab.

L'esperienza clinica indica l'esistenza di un'interazione farmacologica tra emicizumab e aPCC (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

In base agli esperimenti preclinici, esiste una possibilità di ipercoagulabilità con rFVIIa o FVIII con emicizumab. Emicizumab aumenta il potenziale di coagulazione, pertanto la dose di rFVIIa o FVIII richiesta per il raggiungimento dell'emostasi può essere inferiore a quella utilizzata senza la profilassi con Hemlibra.

In caso di complicanza trombotica, il medico dovrà valutare l'interruzione di rFVIIa o FVIII e interrompere la profilassi con Hemlibra come indicato clinicamente. Altre misure dovranno essere personalizzate in base alla situazione clinica individuale.

- La decisione in merito alle modifiche della dose dovrà tenere conto dell'emivita dei medicinali; nello specifico, la sospensione del trattamento con emicizumab può non avere un effetto immediato.
- Il monitoraggio con un dosaggio cromogenico di FVIII può guidare la somministrazione dei fattori della coagulazione. Si può inoltre prendere in considerazione di testare i profili di rischio trombotico.

L'esperienza riguardo la somministrazione in concomitanza di antifibrinolitici con aPCC o rFVIIa nei pazienti sottoposti a profilassi con Hemlibra è limitata. Tuttavia, la possibilità di eventi trombotici deve essere considerata quando si utilizzano antifibrinolitici sistemicamente in associazione ad aPCC o rFVIIa in pazienti trattati con emicizumab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile trattate con Hemlibra devono adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Hemlibra e per almeno 6 mesi dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 5.2).

Gravidanza

Non esistono studi clinici sull'uso di emicizumab nelle donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione negli animali con Hemlibra. Non è noto se emicizumab possa causare danno fetale quando somministrato alle donne in gravidanza o se possa influire sulla capacità riproduttiva. Hemlibra dovrebbe essere somministrato durante la gravidanza soltanto se il potenziale beneficio per la madre supera il possibile rischio per il feto, tenendo conto che, durante la gravidanza e dopo il parto, il rischio di trombosi aumenta e che diverse complicanze della gravidanza sono legate a un maggiore rischio di coagulazione intravascolare disseminata (CID).

Allattamento

Non è noto se emicizumab sia escreto nel latte umano. Non è stato condotto alcuno studio volto a valutare l'impatto di emicizumab sulla produzione o sulla sua presenza nel latte materno. Nel latte umano sono notoriamente presenti IgG umane. Occorre decidere se interrompere l'allattamento oppure se interrompere/astenersi dalla terapia con Hemlibra valutando il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia per la madre.

Fertilità

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati sulla fertilità negli esseri umani. L'effetto di emicizumab sulla fertilità maschile e femminile è pertanto sconosciuto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Hemlibra non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di Hemlibra si basa sui dati emersi dagli studi clinici e dalla sorveglianza dopo la commercializzazione del prodotto. Le reazioni avverse al farmaco (ADR) più gravi segnalate negli studi clinici su Hemlibra sono state microangiopatia trombotica (TMA) ed eventi trombotici, tra cui trombosi del seno cavernoso (CST) e trombosi venosa superficiale contestuale a necrosi cutanea (vedere sotto e paragrafo 4.4).

Le ADR più comuni segnalate in $\geq 10\%$ dei pazienti trattati con almeno una dose di Hemlibra sono state reazioni in corrispondenza della sede di iniezione (19,4%), artralgia (14,2%) e cefalea (14,0%).

Nel complesso, tre pazienti (0,7%) partecipanti agli studi clinici che hanno ricevuto la profilassi con Hemlibra hanno interrotto il trattamento a causa di ADR (TMA, necrosi cutanea associata a tromboflebite superficiale e cefalea).

Tabella delle reazioni avverse al farmaco

Le seguenti reazioni avverse al farmaco (ADR) si basano sui dati emersi nell'ambito della sorveglianza dopo la commercializzazione del prodotto e sui dati aggregati di cinque studi clinici di fase III (studi su adulti e adolescenti [BH29884-HAVEN 1, BH30071-HAVEN 3 e BO39182-HAVEN 4], studio su gruppi di ogni età [BO41423-HAVEN 6] e studio pediatrico [BH29992-HAVEN 2]), in cui un totale di 444 pazienti affetti da emofilia A sono stati trattati con almeno una dose di Hemlibra come profilassi di routine (vedere paragrafo 5.1). Trecentosette dei partecipanti agli studi clinici (69,1%) erano adulti (due dei quali erano di sesso femminile), 61 (13,7%) erano adolescenti (di età da ≥ 12 a < 18 anni), 71 (16,0%) erano bambini (di età da ≥ 2 a < 12 anni) e cinque (1,1%) erano lattanti e bambini nella prima infanzia (di età da 1 mese a < 2 anni). La durata mediana di esposizione negli studi è stata di 32 settimane (range: 0,1-94,3 settimane).

Le ADR osservate negli studi clinici di fase III e nella sorveglianza dopo la commercializzazione del prodotto sono riportate in funzione della classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (Tabella 2). Le categorie di frequenza corrispondenti per ciascuna ADR si basano sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, < 1/10), non comune ($\geq 1/1.000$, < 1/100), rara ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000), molto rara (< 1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2 Riassunto delle reazioni avverse al farmaco ricavate dagli studi clinici aggregati HAVEN e dalla sorveglianza dopo la commercializzazione di Hemlibra

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Reazioni avverse (termine preferito, MedDRA)	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Microangiopatia trombotica	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
Patologie vascolari	Tromboflebite superficiale	Non comune
	Trombosi del seno cavernoso ^a	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Necrosi cutanea	Non comune
	Angioedema	Non comune
	Orticaria	Comune
	Eruzione cutanea	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Molto comune
	Mialgia	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede di iniezione	Molto comune
	Piressia	Comune
	Risposta terapeutica diminuita ^b	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non comune

^a “Patologie vascolari” è una SOC secondaria per trombosi del seno cavernoso.

^b La perdita di efficacia (risposta terapeutica diminuita) che si manifesta come un aumento dei sanguinamenti intercorrenti è stata segnalata con lo sviluppo di anticorpi anti-emicizumab neutralizzanti associato a concentrazioni di emicizumab decrescenti (vedere “Descrizione di una selezione di reazioni avverse al farmaco” e paragrafi 4.4 e 5.1).

Descrizione di una selezione di reazioni avverse al farmaco

Microangiopatia trombotica

Eventi di TMA sono stati segnalati in meno dell'1% dei pazienti (3/444) partecipanti agli studi clinici di fase III aggregati e nel 9,7% di pazienti (3/31) trattati con almeno una dose di aPCC durante il trattamento con emicizumab. Tutti e 3 i casi di TMA si sono verificati quando è stata somministrata in media una quantità cumulativa > 100 U/kg/24 ore di aPCC per 24 ore o più durante un episodio di trattamento (vedere paragrafo 4.4). I pazienti presentavano trombocitopenia, anemia emolitica microangiopatica e danno renale acuto, senza deficit severi nell'attività della ADAMTS13. Un paziente ha ripreso la terapia con Hemlibra dopo la risoluzione della TMA senza successiva recidiva.

Eventi trombotici

Eventi trombotici seri sono stati segnalati in meno dell'1% dei pazienti (2/444) partecipanti agli studi clinici di fase III aggregati e nel 6,5% di pazienti (2/31) trattati con almeno una dose di aPCC durante il trattamento con emicizumab. Entrambi gli eventi trombotici seri si sono verificati quando, durante un episodio di trattamento, è stata somministrata in media una quantità cumulativa > 100 U/kg/24 ore di aPCC per 24 ore o più. Un paziente ha ripreso la terapia con Hemlibra dopo la risoluzione dell'evento trombotico senza successiva recidiva (vedere paragrafo 4.4).

Caratterizzazione dell'interazione fra il trattamento con emicizumab e il trattamento con aPCC negli studi clinici registrativi

Vi sono stati 82 episodi di trattamento con aPCC* in pazienti sottoposti a profilassi con Hemlibra, di cui otto (10%) costituiti, in media, da una quantità cumulativa di aPCC > 100 U/kg/24 ore per 24 ore o più; due degli otto episodi sono stati associati a eventi trombotici e tre degli otto episodi sono stati associati a TMA (Tabella 3). Non vi sono stati eventi di TMA o eventi trombotici associati ai restanti episodi di trattamento con aPCC. Di tutti gli episodi di trattamento con aPCC, il 68% era costituito da una sola infusione < 100 U/kg.

Tabella 3 Caratterizzazione del trattamento con aPCC* nelle sperimentazioni cliniche di fase III aggregate

Durata del trattamento con aPCC	Quantità cumulativa media di aPCC nell'arco di 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 episodio di trattamento con aPCC è definito come tutte le dosi di aPCC ricevute da un paziente, per qualsiasi motivo, fino al raggiungimento di un intervallo libero da trattamento di 36 ore. Sono inclusi tutti i casi di trattamento con aPCC, a esclusione di quelli avvenuti nei primi 7 giorni di terapia e nei 30 giorni dopo l'interruzione di Hemlibra.

^a Microangiopatia trombotica.

^b Evento trombotico.

Reazioni in corrispondenza della sede di iniezione

Nell'analisi aggregata degli studi clinici di fase III sono state segnalate reazioni in corrispondenza della sede di iniezione (ISR) in misura molto frequente (19,4%). Tutte le ISR osservate negli studi clinici con Hemlibra sono risultate non gravi e di intensità da lieve a moderata e il 94,9% si è risolto senza trattamento. I sintomi di ISR segnalati con maggiore frequenza sono stati eritema in corrispondenza della sede di iniezione (10,6%), dolore in corrispondenza della sede di iniezione (4,1%), prurito in corrispondenza della sede di iniezione (2,9%) e tumefazione in corrispondenza della sede di iniezione (2,7%).

Immunogenicità

Nell'analisi aggregata degli studi clinici di fase III condotti con Hemlibra, lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti anti-emicizumab associato a concentrazioni di emicizumab decrescenti è stato raramente osservato (vedere paragrafo 5.1). Un paziente, che ha sviluppato anticorpi neutralizzanti anti-emicizumab con concentrazioni di emicizumab decrescenti, ha manifestato perdita di efficacia (sotto forma di sanguinamento intercorrente) dopo cinque settimane di trattamento e successivamente ha interrotto la terapia con Hemlibra (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Popolazione pediatrica

La popolazione pediatrica studiata comprende in totale 137 pazienti, di cui 5 (3,6%) erano neonati e bambini nella prima infanzia (da 1 mese a meno di 2 anni di età), 71 (51,8%) erano bambini (da 2 anni a meno di 12 anni di età) e 61 (44,5%) erano adolescenti (da 12 anni a meno di 18 anni di età).

Il profilo di sicurezza di Hemlibra si è rivelato complessivamente omogeneo tra neonati, bambini, adolescenti e adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza in caso di sovradosaggio di Hemlibra è limitata.

Sintomi

Il sovradosaggio accidentale potrebbe comportare ipercoagulabilità.

Gestione

I pazienti esposti a sovradosaggio accidentale devono contattare subito il medico ed essere monitorati attentamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, altri emostatici sistemici, codice ATC: B02BX06.

Meccanismo d'azione

Emicizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato modificato del tipo immunoglobulina G4 (IgG4), caratterizzato da una struttura da anticorpo bispecifico.

Emicizumab lega a ponte il fattore IX attivato e il fattore X allo scopo di ripristinare la funzione di FVIIIa mancante, necessaria per un'efficace emostasi.

Emicizumab non presenta alcuna correlazione strutturale né omologia sequenziale con FVIII e pertanto non induce né potenzia lo sviluppo di inibitori diretti di FVIII.

Effetti farmacodinamici

La terapia profilattica con Hemlibra riduce l'aPTT e aumenta l'attività riportata di FVIII (valutata mediante un dosaggio cromogenico e fattori della coagulazione umani). Questi due marcatori farmacodinamici non riflettono il reale effetto emostatico di emicizumab *in vivo* (l'aPTT risulta eccessivamente ridotto, mentre l'attività riportata di FVIII potrebbe essere sovrastimata), ma forniscono un'indicazione relativa dell'effetto pro-coagulante di emicizumab.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Hemlibra per la profilassi di routine in pazienti con emofilia A è stata valutata in cinque studi clinici (tre studi su adulti e adolescenti in pazienti affetti da emofilia A con o senza inibitori di FVIII [HAVEN 1, HAVEN 3 e HAVEN 4], uno studio pediatrico in pazienti affetti da emofilia A con inibitori di FVIII [HAVEN 2] e uno studio su gruppi di pazienti di ogni età con emofilia A lieve o moderata senza inibitori di FVIII [HAVEN 6]).

Studi clinici in pazienti adulti e adolescenti affetti da emofilia A con o senza inibitori di FVIII

Pazienti (di età ≥ 12 anni e di peso > 40 kg) con emofilia A senza inibitori di FVIII (studio BH30071-HAVEN 3)

Lo studio HAVEN 3 è stato uno studio clinico di fase III randomizzato, multicentrico, in aperto, condotto in 152 soggetti di sesso maschile, adulti e adolescenti (di età ≥ 12 anni e di peso > 40 kg) con emofilia A severa e senza inibitori di FVIII, che hanno ricevuto in precedenza un trattamento episodico (“al bisogno”) o profilattico con FVIII. I pazienti hanno ricevuto Hemlibra per via sottocutanea, 3 mg/kg una volta a settimana per le prime quattro settimane e successivamente 1,5 mg/kg una volta a settimana (Bracci A e D) o 3 mg/kg ogni due settimane (Braccio B), oppure nessuna profilassi (Braccio C). I pazienti del Braccio C sono potuti passare a Hemlibra (3 mg/kg ogni due settimane) dopo aver completato un periodo di almeno 24 settimane senza profilassi. Per i Bracci A e B era consentito aumentare la dose fino a 3 mg/kg a settimana dopo 24 settimane nei pazienti che hanno manifestato due o più sanguinamenti qualificanti (sanguinamenti spontanei e clinicamente significativi che si sono verificati allo stato stazionario). Nei pazienti del Braccio D è stato possibile eseguire un aumento di dose dopo il secondo sanguinamento qualificante. Al momento dell’analisi primaria cinque pazienti sono stati sottoposti a un aumento della dose di mantenimento.

Ottantanove pazienti precedentemente sottoposti a trattamento episodico (“al bisogno”) con FVIII sono stati randomizzati in un rapporto di 2:2:1 a ricevere Hemlibra una volta a settimana (Braccio A; N = 36), ogni due settimane (Braccio B; N = 35) o nessuna profilassi (Braccio C; N = 18), con stratificazione basata sul tasso di sanguinamenti nelle 24 settimane precedenti (< 9 o ≥ 9). Sessantatré pazienti precedentemente trattati con FVIII a scopo profilattico sono stati arruolati nel Braccio D per ricevere Hemlibra (1,5 mg/kg una volta a settimana).

Obiettivo primario dello studio era valutare in pazienti precedentemente sottoposti a trattamento episodico (“al bisogno”) con FVIII l’efficacia della terapia profilattica con Hemlibra somministrata una volta a settimana (Braccio A) o ogni due settimane (Braccio B) rispetto a nessuna profilassi (Braccio C), sulla base del numero di emorragie con necessità di trattamento con fattori della coagulazione (vedere Tabella 4). Tra gli altri obiettivi di questo studio vi erano la valutazione del confronto randomizzato dei Bracci A e B e del Braccio C in termini di efficacia della profilassi con Hemlibra nel ridurre il numero di tutti i sanguinamenti, i sanguinamenti spontanei, i sanguinamenti articolari e i sanguinamenti a carico delle articolazioni bersaglio (vedere Tabella 4), nonché valutare la preferenza di trattamento dei pazienti utilizzando un sondaggio sulla preferenza.

L’efficacia della profilassi con Hemlibra è stata confrontata anche con quella del precedente trattamento profilattico con FVIII (Braccio D) in pazienti che avevano preso parte a uno studio non interventistico (NIS) prima dell’arruolamento (vedere Tabella 5). In questo confronto sono stati inclusi soltanto i pazienti del NIS, poiché i dati relativi ai sanguinamenti e al trattamento erano stati raccolti con il medesimo grado di granularità utilizzato nello studio HAVEN 3.

Il NIS è stato uno studio osservazionale che ha avuto come obiettivo principale acquisire dati clinici dettagliati sugli episodi emorragici e l'uso di farmaci per l'emofilia nei pazienti con emofilia A al di fuori del contesto di uno studio interventistico.

Pazienti (di età ≥ 12anni) affetti da emofilia A con inibitori di FVIII (studio BH29884-HAVEN 1)

Lo studio HAVEN 1 è stato uno studio clinico randomizzato, multicentrico e in aperto condotto su 109 adolescenti e adulti di sesso maschile (di età ≥ 12 anni) affetti da emofilia A con inibitori di FVIII precedentemente sottoposti a trattamento episodico o profilattico con agenti bypassanti (aPCC e rFVIIa). Nello studio, i pazienti hanno ricevuto o la profilassi settimanale con Hemlibra (Bracci A, C e D) – 3 mg/kg una volta a settimana per quattro settimane seguiti da 1,5 mg/kg una volta a settimana – oppure non hanno ricevuto alcuna profilassi (Braccio B). I pazienti randomizzati al Braccio B hanno potuto ricevere la profilassi con Hemlibra dopo aver completato almeno 24 settimane senza profilassi. L'aumento di dose a 3 mg/kg una volta a settimana era consentito dopo 24 settimane di trattamento di profilassi con Hemlibra nei pazienti con due o più sanguinamenti qualificanti (ossia, sanguinamenti spontanei e verificati clinicamente significativi avvenuti allo stato stazionario). Al momento dell'analisi primaria, due pazienti sono stati sottoposti ad aumento della loro dose di mantenimento a 3 mg/kg una volta a settimana.

Cinquantatré pazienti precedentemente sottoposti a terapia episodica (“al bisogno”) con agenti bypassanti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 al trattamento profilattico con Hemlibra (Braccio A) o a nessuna profilassi (Braccio B), con una stratificazione in funzione del tasso di sanguinamento avvenuto nelle precedenti 24 settimane (< 9 o ≥ 9).

Quarantanove pazienti precedentemente sottoposti a terapia profilattica con agenti bypassanti sono stati arruolati nel Braccio C (profilassi con Hemlibra). Sette pazienti precedentemente sottoposti a terapia episodica (“al bisogno”) con agenti bypassanti che avevano partecipato allo studio NIS condotto prima dell’arruolamento ma che non erano stati in grado di essere arruolati nello studio HAVEN 1 prima della chiusura dei Bracci A e B, sono stati arruolati nel Braccio D (profilassi con Hemlibra).

L’obiettivo primario dello studio BH29884 è stato valutare, tra i pazienti precedentemente sottoposti a terapia episodica (“al bisogno”) con agenti bypassanti, l’effetto del trattamento profilattico settimanale con Hemlibra rispetto a nessuna profilassi (Braccio A *versus* Braccio B) sul numero di sanguinamenti che hanno richiesto il trattamento con fattori della coagulazione nel corso del tempo (almeno 24 settimane o data di interruzione) (vedere Tabella 6). Altri obiettivi secondari del confronto randomizzato tra i Bracci A e B sono stati l’efficacia della profilassi settimanale con Hemlibra nella riduzione del numero di tutti i sanguinamenti, dei sanguinamenti spontanei, dei sanguinamenti articolari e dei sanguinamenti a carico delle articolazioni bersaglio (vedere Tabella 6), nonché nella valutazione della qualità della vita correlata allo stato di salute (HRQoL) e delle condizioni di salute dei pazienti (vedere Tabelle 10 e 11). Il tempo di esposizione medio (DS) per tutti i pazienti inclusi nello studio è stato 21,38 settimane (12,01). Per ogni braccio di trattamento, i tempi di esposizione medi (DS) sono stati 28,86 settimane (8,37) per il Braccio A, 8,79 (3,62) per il Braccio B, 21,56 (11,85) per il Braccio C e 7,08 (3,89) per il Braccio D. Un paziente nel Braccio A si è ritirato dallo studio prima dell’inizio del trattamento con Hemlibra.

Lo studio ha inoltre valutato l’efficacia della profilassi settimanale con Hemlibra paragonata con la precedente terapia episodica (al bisogno) e profilattica con agenti bypassanti (per mezzo di confronti separati) nei pazienti che avevano partecipato allo studio osservazionale (NIS) condotto prima dell’arruolamento (rispettivamente Bracci A e C) (vedere Tabella 7).

Pazienti (di età ≥ 12 anni) con emofilia A con o senza inibitori di FVIII (studio BO39182-HAVEN 4)

Hemlibra è stato valutato in uno studio clinico di fase III a braccio singolo e multicentrico, condotto in 41 soggetti di sesso maschile, adulti e adolescenti (di età ≥ 12 anni e di peso > 40 kg), affetti da emofilia A con inibitori del FVIII o emofilia A severa senza inibitori di FVIII, che hanno ricevuto in precedenza un trattamento episodico (“al bisogno”) o profilattico con agenti bypassanti o FVIII. I pazienti hanno ricevuto la profilassi con Hemlibra – 3 mg/kg una volta a settimana per quattro settimane e successivamente 6 mg/kg ogni quattro settimane.

Obiettivo primario dello studio era valutare l’efficacia della profilassi con Hemlibra, somministrata per quattro settimane, nel mantenere un adeguato controllo dei sanguinamenti, sulla base dei sanguinamenti trattati. Altri obiettivi erano valutare l’efficacia clinica della profilassi con Hemlibra su tutti i sanguinamenti, sui sanguinamenti spontanei trattati, sui sanguinamenti articolari trattati e sui sanguinamenti a carico delle articolazioni bersaglio (vedere Tabella 8). È stata indagata anche la preferenza di trattamento dei pazienti attraverso un apposito sondaggio.

Pazienti (di ogni età) con emofilia A lieve o moderata senza inibitori di FVIII (studio BO41423-HAVEN 6)

Lo studio HAVEN 6 è stato uno studio clinico di fase III, multicentrico, in aperto e a braccio singolo condotto su 71 pazienti (di ogni età) trattati con emicizumab affetti da emofilia A lieve (n = 20 [28,2%]) o moderata (n = 51 [71,8%]) senza inibitori di FVIII per i quali, secondo la valutazione dello sperimentatore, era indicata la profilassi. La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (69 pazienti [97,2%]) e 2 erano di sesso femminile (2,8%). Al momento dell’entrata nello studio, 34 pazienti (47,9%) erano in trattamento episodico e 37 (52,1%) in profilassi con FVIII. I pazienti hanno ricevuto Hemlibra 3 mg/kg per via sottocutanea una volta a settimana per le prime quattro settimane e successivamente, a partire dalla settimana 5, secondo uno dei seguenti regimi di mantenimento in base alla preferenza dei pazienti: 1,5 mg/kg una volta a settimana (n = 24 [33,8%]), 3 mg/kg ogni due settimane (n = 39 [54,9%]) o 6 mg/kg ogni quattro settimane (n = 8 [11,3%]). Dopo 24 settimane era consentito aumentare la dose a 3 mg/kg a settimana nei pazienti che manifestavano due o più sanguinamenti qualificanti (sanguinamenti spontanei e clinicamente significativi verificatisi allo stato stazionario). Al momento dell’analisi *ad interim*, nessun paziente era stato sottoposto a un aumento della dose di mantenimento.

L’obiettivo primario di efficacia dello studio era valutare l’efficacia della profilassi con Hemlibra in base al numero di sanguinamenti che richiedevano il trattamento con fattori della coagulazione nel corso del tempo (ovvero, tasso di sanguinamenti trattati; vedere Tabella 9). Altri obiettivi erano valutare l’efficacia della profilassi con Hemlibra in base al numero di tutti i sanguinamenti, dei sanguinamenti spontanei, dei sanguinamenti articolari e dei sanguinamenti a carico delle articolazioni bersaglio nel corso del tempo, nonché valutare la HRQoL riferita dai pazienti attraverso il questionario *Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Hemophilia* (CATCH) nel corso del tempo.

Risultati di efficacia

HAVEN 3

Nella Tabella 4 sono illustrati i risultati di efficacia della profilassi con Hemlibra rispetto a nessuna profilassi in termini di tasso di sanguinamenti trattati, tutti i sanguinamenti, sanguinamenti spontanei trattati, sanguinamenti articolari trattati e sanguinamenti trattati a carico delle articolazioni bersaglio.

Tabella 4 Studio HAVEN 3: tasso di sanguinamenti annualizzato nel braccio in terapia profilattica con Hemlibra rispetto al braccio senza alcuna profilassi in pazienti di età \geq 12 anni senza inibitori di FVIII

Endpoint	Braccio C: nessuna profilassi (N = 18)	Braccio A: Hemlibra 1,5 mg/kg a settimana (N = 36)	Braccio B: Hemlibra 3 mg/kg ogni 2 settimane (N = 35)
Sanguinamenti trattati			
ABR (IC al 95%)	38,2 (22,9; 63,8)	1,5 (0,9; 2,5)	1,3 (0,8; 2,3)
% di riduzione (RR), <i>p-value</i>	ND	96% (0,04), < 0,0001	97% (0,03), < 0,0001
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	0,0 (0,0; 18,5)	55,6 (38,1; 72,1)	60,0 (42,1; 76,1)
ABR mediano (IQR)	40,4 (25,3; 56,7)	0 (0; 2,5)	0 (0; 1,9)
Tutti i sanguinamenti			
ABR (IC al 95%)	47,6 (28,5; 79,6)	2,5 (1,6; 3,9)	2,6 (1,6; 4,3)
% di riduzione (RR), <i>p-value</i>	ND	95% (0,05), < 0,0001	94% (0,06), < 0,0001
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	0 (0,0; 18,5)	50 (32,9; 67,1)	40 (23,9; 57,9)
Sanguinamenti spontanei trattati			
ABR (IC al 95%)	15,6 (7,6; 31,9)	1,0 (0,5; 1,9)	0,3 (0,1; 0,8)
% di riduzione (RR), <i>p-value</i>	ND	94% (0,06), < 0,0001	98% (0,02), < 0,0001
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	22,2 (6,4; 47,6)	66,7 (49,0; 81,4)	88,6 (73,3; 96,8)
Sanguinamenti articolari trattati			
ABR (IC al 95%)	26,5 (14,67; 47,79)	1,1 (0,59; 1,89)	0,9 (0,44; 1,67)
% di riduzione (RR), <i>p-value</i>	ND	96% (0,04), < 0,0001	97% (0,03), < 0,0001
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	0 (0; 18,5)	58,3 (40,8; 74,5)	74,3 (56,7; 87,5)

Endpoint	Braccio C: nessuna profilassi (N = 18)	Braccio A: Hemlibra 1,5 mg/kg a settimana (N = 36)	Braccio B: Hemlibra 3 mg/kg ogni 2 settimane (N = 35)
Sanguinamenti a carico delle articolazioni bersaglio trattati			
ABR (IC al 95%)	13,0 (5,2; 32,3)	0,6 (0,3; 1,4)	0,7 (0,3; 1,6)
% di riduzione (RR), <i>p-value</i>	ND	95% (0,05), < 0,0001	95% (0,05), < 0,0001
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	27,8 (9,7; 53,5)	69,4 (51,9; 83,7)	77,1 (59,9; 89,6)
Il rapporto dei tassi di incidenza e l'intervallo di confidenza (IC) sono stati calcolati per mezzo di un modello di regressione binomiale negativa (NBR) e il <i>p-value</i> da un test di Wald stratificato, per il confronto dei tassi di sanguinamenti tra bracci specifici.			
Braccio C: comprende il solo periodo di nessuna profilassi.			
Le definizioni di sanguinamento sono state adattate sulla base dei criteri dell' <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> (ISTH).			
Sanguinamenti trattati = sanguinamenti trattati con FVIII			
Tutti i sanguinamenti = sanguinamenti trattati e non trattati con FVIII			
Per quei pazienti per cui la dose è stata aumentata (<i>up-titration</i>), sono compresi solo i dati precedenti all'aumento della dose.			
I pazienti esposti a emicizumab hanno iniziato il trattamento con una dose di carico di 3 mg/kg/settimana per 4 settimane.			
ABR = tasso di sanguinamenti annualizzato; IC = intervallo di confidenza; RR = rapporto dei tassi di incidenza; IQR = range interquartile, dal 25° al 75° percentile.			
ND = non disponibile.			

Nell'analisi intra-paziente dello studio clinico HAVEN 3, la profilassi con Hemlibra ha determinato una riduzione statisticamente significativa ($p < 0,0001$; 68%) del tasso di sanguinamenti trattati rispetto a quanto registrato con la precedente profilassi con FVIII nello studio osservazionale condotto prima dell'arruolamento (vedere Tabella 5).

Tabella 5 Studio HAVEN 3: confronto intra-paziente del tasso di sanguinamenti annualizzato (sanguinamenti trattati) della profilassi con Hemlibra rispetto alla precedente profilassi con FVIII

Endpoint	Braccio D NIS: precedente profilassi con FVIII (N = 48)	Braccio D: Hemlibra 1,5 mg/kg a settimana (N = 48)
Periodo mediano di efficacia (settimane)	30,1	33,7
Sanguinamenti trattati		
ABR (IC al 95%)	4,8 (3,2; 7,1)	1,5 (1; 2,3)
% di riduzione (RR), <i>p-value</i>	68% (0,32), < 0,0001	
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	39,6 (25,8; 54,7)	54,2 (39,2; 68,6)
ABR mediano (IQR)	1,8 (0; 7,6)	0 (0; 2,1)
Il rapporto dei tassi di incidenza e l'intervallo di confidenza (IC) derivano da un modello di regressione binomiale negativa (NBR) e il <i>p-value</i> da un test di Wald stratificato per il confronto dell'ABR tra bracci specifici.		
I dati per il confronto intra-paziente sono tratti dallo studio osservazionale (NIS). Sono inclusi soltanto i pazienti che hanno partecipato al NIS e allo studio HAVEN 3.		
Per quei pazienti per cui la dose è stata aumentata (<i>up-titration</i>), sono compresi solo i dati precedenti all'aumento della dose.		
Sanguinamenti trattati = sanguinamenti trattati con FVIII. Le definizioni di sanguinamento sono state adattate sulla base dei criteri dell' <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> (ISTH).		
ABR = tasso di sanguinamenti annualizzato; IC = intervallo di confidenza; RR = rapporto dei tassi di incidenza; IQR = range interquartile, dal 25° al 75° percentile.		
Sebbene la profilassi con emicizumab si sia associata a un'aderenza più elevata rispetto alla precedente profilassi con FVIII, non è stato possibile identificare alcuna differenza in termini di ABR tra i pazienti con un'aderenza alle dosi $\geq 80\%$ o $< 80\%$ in profilassi con FVIII in base ai requisiti prescrittivi standard (i dati devono essere interpretati con cautela in virtù delle dimensioni limitate del campione).		
In considerazione della breve emivita di FVIII, non si prevede alcun effetto di trascinamento (<i>carry-over</i>) dopo la sua interruzione.		
Soltanto le prime cinque dosi di emicizumab hanno dovuto essere somministrate sotto supervisione per garantire sicurezza e competenza tecnica nella procedura iniettiva. Analogamente alla profilassi con FVIII, per tutte le successive dosi di emicizumab era consentita l'autosomministrazione domiciliare.		
Tutti i pazienti sono stati trattati da esperti in emofilia che hanno verificato la corretta somministrazione di una profilassi con FVIII ai pazienti inclusi nel confronto intra-pazienti, per attestare l'adozione di misure di profilassi standard equivalenti nei diversi centri e pazienti.		

HAVEN 1

Nella Tabella 6 sono illustrati i risultati di efficacia della profilassi con Hemlibra rispetto a nessuna profilassi in termini di tasso di sanguinamenti trattati, tutti i sanguinamenti, sanguinamenti spontanei trattati, sanguinamenti articolari trattati e sanguinamenti a carico delle articolazioni bersaglio trattati.

Tabella 6 Studio HAVEN 1: tasso di sanguinamenti annualizzato nel braccio in terapia profilattica con Hemlibra rispetto al braccio senza alcuna profilassi in pazienti di età \geq 12 anni con inibitori di FVIII

Endpoint	Braccio B: nessuna profilassi	Braccio A: 1,5 mg/kg di Hemlibra ogni settimana
	N = 18	N = 35
Sanguinamenti trattati		
ABR (IC al 95%)	23,3 (12,33; 43,89)	2,9 (1,69; 5,02)
% di riduzione (RR), <i>p-value</i>	87% (0,13), < 0,0001	
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	5,6 (0,1; 27,3)	62,9 (44,9; 78,5)
ABR mediano (IQR)	18,8 (12,97; 35,08)	0 (0; 3,73)
Tutti i sanguinamenti		
ABR (IC al 95%)	28,3 (16,79; 47,76)	5,5 (3,58; 8,60)
% di riduzione (RR), <i>p-value</i>	80% (0,20), < 0,0001	
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	5,6 (0,1; 27,3)	37,1 (21,5; 55,1)
Sanguinamenti spontanei trattati		
ABR (IC al 95%)	16,8 (9,94; 28,30)	1,3 (0,73; 2,19)
% di riduzione (RR), <i>p-value</i>	92% (0,08), < 0,0001	
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	11,1 (1,4; 34,7)	68,6 (50,7; 83,1)
Sanguinamenti articolari trattati		
ABR (IC al 95%)	6,7 (1,99; 22,42)	0,8 (0,26; 2,20)
% di riduzione (RR), <i>p-value</i>	89% (0,11), 0,0050	
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	50,0 (26,0; 74,0)	85,7 (69,7; 95,2)
Sanguinamenti a carico delle articolazioni bersaglio trattati		
ABR (IC al 95%)	3,0 (0,96; 9,13)	0,1 (0,03; 0,58)
% di riduzione (RR), <i>p-value</i>	95% (0,05), 0,0002	
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	50,0 (26,0; 74,0)	94,3 (80,8; 99,3)
Il rapporto dei tassi di incidenza e l'intervallo di confidenza (IC) sono stati calcolati per mezzo di un modello di regressione binomiale negativa (NBR) e il <i>p-value</i> da un test di Wald stratificato, per il confronto dei tassi di sanguinamenti tra bracci specifici.		
Braccio B: comprende il solo periodo di nessuna profilassi.		
Le definizioni di sanguinamento sono state adattate sulla base dei criteri dell' <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> (ISTH).		
Sanguinamenti trattati = sanguinamenti trattati con agenti bypassanti.		
Tutti i sanguinamenti = sanguinamenti trattati e non trattati con agenti bypassanti.		
Per quei pazienti per cui la dose è stata aumentata (<i>up-titration</i>), sono compresi solo i dati precedenti all'aumento della dose.		
I pazienti esposti a emicizumab hanno iniziato il trattamento con una dose di carico di 3 mg/kg/settimana per 4 settimane.		
ABR = tasso di sanguinamenti annualizzato; IC = intervallo di confidenza; RR = rapporto dei tassi di incidenza; IQR = range interquartile, dal 25° al 75° percentile.		

Nell'analisi intra-paziente dello studio HAVEN 1, la profilassi con Hemlibra ha determinato una riduzione statisticamente significativa ($p = 0,0003$) e clinicamente rilevante (79%) del tasso di sanguinamenti (ABR) per i sanguinamenti trattati rispetto a quanto registrato con la precedente profilassi con agenti bypassanti nello studio osservazionale condotto prima dell'arruolamento (vedere Tabella 7).

Tabella 7 Studio HAVEN 1: confronto intra-paziente del tasso di sanguinamenti annualizzato – (sanguinamenti trattati) della profilassi con Hemlibra rispetto alla precedente terapia di profilassi con agenti bypassanti (pazienti NIS)

Endpoint	Braccio C _{NIS} : precedente profilassi con agenti bypassanti	Braccio C: Hemlibra 1,5 mg/kg ogni settimana		
	N = 24	N = 24		
Sanguinamenti trattati				
ABR (IC al 95%)	15,7 (11,08; 22,29)	3,3 (1,33; 8,08)		
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	12,5 (2,7; 32,4)	70,8 (48,9; 87,4)		
ABR mediano (IQR)	12,0 (5,73; 24,22)	0,0 (0,00; 2,23)		
% di riduzione (RR), <i>p-value</i>	79% (0,21), 0,0003			
Il rapporto dei tassi di incidenza e l'intervallo di confidenza (IC) derivano da un modello di regressione binomiale negativa (NBR) e il <i>p-value</i> da un test di Wald stratificato per il confronto dell'ABR tra bracci specifici.				
I dati per il confronto intra-paziente sono tratti dallo studio osservazionale (NIS).				
Sono inclusi soltanto i pazienti che hanno partecipato al NIS e allo studio HAVEN 1.				
Per quei pazienti per cui la dose è stata aumentata (<i>up-titration</i>), sono compresi solo i dati precedenti all'aumento della dose.				
Sanguinamenti trattati = sanguinamenti trattati con agenti bypassanti.				
Le definizioni di sanguinamento sono state adattate sulla base dei criteri dell' <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> (ISTH).				
ABR = tasso di sanguinamenti annualizzato; IC = intervallo di confidenza; RR = rapporto dei tassi di incidenza; IQR = range interquartile, dal 25° al 75° percentile.				
Sebbene la profilassi con emicizumab si sia associata a un'aderenza più elevata rispetto alla precedente profilassi con agenti bypassanti (BPA), non è stato possibile identificare alcuna differenza in termini di ABR tra i pazienti con una aderenza alle dosi $\geq 80\%$ o $< 80\%$ in profilassi con BPA in base ai requisiti prescrittivi standard (i dati devono essere interpretati con cautela in virtù delle dimensioni limitate del campione).				
In considerazione della breve emivita degli agenti bypassanti, non si prevede alcun effetto di trascinamento (<i>carry-over</i>) dopo la loro interruzione.				
Soltanto le prime cinque dosi di emicizumab hanno dovuto essere somministrate sotto supervisione per garantire sicurezza e competenza tecnica nella procedura iniettiva. Analogamente alla profilassi con BPA, per tutte le successive dosi di emicizumab era consentita l'autosomministrazione domiciliare.				

HAVEN 4

Nella Tabella 8 sono illustrati i risultati dell'analisi di efficacia primaria della profilassi con Hemlibra ogni quattro settimane rispetto al tasso di sanguinamenti trattati, tutti i sanguinamenti, sanguinamenti spontanei trattati, sanguinamenti articolari trattati e sanguinamenti a carico delle articolazioni bersaglio trattati. Quarantuno pazienti di età ≥ 12 anni sono stati valutati in termini di efficacia, con un periodo di osservazione mediano di 25,6 settimane (range: 24,1-29,4).

Tabella 8 Studio HAVEN 4: tasso di sanguinamenti annualizzato associato alla profilassi con Hemlibra in pazienti di età ≥ 12 anni con o senza inibitori di FVIII

Hemlibra 6 mg/kg una volta ogni quattro settimane (Q4W)			
Endpoint	^a ABR (IC al 95%)	^b ABR mediano (IQR)	% senza sanguinamenti (IC al 95%)
N	41	41	41
Sanguinamenti trattati	2,4 (1,4; 4,3)	0,0 (0,0; 2,1)	56,1 (39,7; 71,5)
Tutti i sanguinamenti	4,5 (3,1; 6,6)	2,1 (0,0; 5,9)	29,3 (16,1; 45,5)
Sanguinamenti spontanei trattati	0,6 (0,3; 1,5)	0,0 (0,0; 0,0)	82,9 (67,9; 92,8)
Sanguinamenti articolari trattati	1,7 (0,8; 3,7)	0,0 (0,0; 1,9)	70,7 (54,5; 83,9)
Sanguinamenti a carico delle articolazioni bersaglio trattati	1,0 (0,3; 3,3)	0,0 (0,0; 0,0)	85,4 (70,8; 94,4)

^aCalcolato mediante modello di regressione binomiale negativa (NBR).
^bABR calcolato
Le definizioni di sanguinamento sono state adattate sulla base dei criteri dell'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH).
Sanguinamenti trattati = sanguinamenti trattati con FVIII o rFVIIa.
Tutti i sanguinamenti = sanguinamenti trattati e non trattati con FVIII o rFVIIa.
I pazienti esposti a emicizumab hanno iniziato con una dose di carico di 3 mg/kg/settimana per 4 settimane.
ABR = tasso di sanguinamenti annualizzato; IC = intervallo di confidenza; IQR = range interquartile, dal 25° al 75° percentile; Q4W = profilassi una volta ogni quattro settimane.

HAVEN 6 (analisi ad interim)

Cinquantuno pazienti con emofilia A moderata di età compresa tra 2 e 56 anni sono stati sottoposti a una valutazione dell'efficacia con un tempo mediano di osservazione di 30,4 settimane (range: 17,4-61,7). Nella Tabella 9 sono illustrati i risultati di efficacia *ad interim* relativi alla profilassi con Hemlibra in pazienti affetti da emofilia A moderata (vedere paragrafo 4.1) in termini di sanguinamenti trattati, tutti i sanguinamenti, sanguinamenti spontanei trattati, sanguinamenti articolari trattati e sanguinamenti trattati a carico delle articolazioni bersaglio.

Tabella 9 HAVEN 6: tasso di sanguinamenti annualizzato in pazienti con emofilia A lieve o moderata senza inibitori di FVIII in profilassi con Hemlibra

	^c Hemlibra 1,5 mg/kg una volta a settimana (QW), 3 mg/kg una volta ogni due settimane (Q2W) o 6 mg/kg una volta ogni quattro settimane (Q4W)		
Endpoint	^a ABR (IC al 95%)	^b ABR mediano (IQR)	% di zero sanguinamenti (IC al 95%)
N	51	51	51
Sanguinamenti trattati	0,9 [0,43; 1,89]	0,0 [0,00; 0,00]	78,4 [64,7; 88,7]
Tutti i sanguinamenti	2,6 [1,81; 3,81]	1,7 [0,00; 3,90]	43,1 [29,3; 57,8]
Sanguinamenti spontanei trattati	0,1 [0,03; 0,30]	0,0 [0,00; 0,00]	94,1 [83,8; 98,8]
Sanguinamenti articolari trattati	0,3 [0,10; 0,84]	0,0 [0,00; 0,00]	90,2 [78,6; 96,7]
Sanguinamenti a carico delle articolazioni bersaglio trattati	0,1 [0,02; 0,26]	0,0 [0,00; 0,00]	96,1 [86,5; 99,5]
<p>^a Calcolato mediante modello di regressione binomiale negativa (NBR).</p> <p>^b ABR calcolato.</p> <p>Le definizioni di sanguinamento sono state adattate sulla base dei criteri dell'<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> (ISTH).</p> <p>Sanguinamenti trattati = sanguinamenti trattati con FVIII.</p> <p>Tutti i sanguinamenti = sanguinamenti trattati e non trattati con FVIII.</p> <p>I pazienti esposti a emicizumab hanno iniziato il trattamento con una dose di carico da 3 mg/kg/settimana per 4 settimane.</p> <p>ABR = tasso di sanguinamenti annualizzato; IC = intervallo di confidenza; IQR = range interquartile, dal 25° al 75° percentile; QW = profilassi una volta a settimana; Q2W = profilassi una volta ogni due settimane; Q4W = profilassi una volta ogni quattro settimane.</p> <p>^c 1,5 mg/kg QW (n = 16); 3 mg/kg Q2W (n = 30); 6 mg/kg Q4W (n = 5).</p>			

Esiti correlati alla salute

Gli studi clinici HAVEN hanno valutato la HRQoL e le condizioni di salute attraverso parametri di valutazione dei risultati clinici. Gli studi HAVEN 1 e 2 si sono avvalsi rispettivamente del questionario sulla qualità di vita specifico per l'emofilia (*Haemophilia-Specific Quality of Life*, Haem-A-QoL) per gli adulti (≥ 18 anni) e della versione per adolescenti (Haemo-QoL-SF, per i soggetti di età compresa tra 8 e < 18 anni), per i quali il punteggio relativo alla salute fisica (gonfiori dolorosi, presenza di dolore articolare, dolore associato al movimento, difficoltà a camminare e necessità di un tempo maggiore per prepararsi) e il punteggio totale (riepilogo di tutti i punteggi) erano endpoint di interesse definiti nel protocollo. Lo studio HAVEN 2 si è avvalso anche del questionario *Adapted InhibQoL with Aspects of Caregiver Burden* per ottenere la HRQoL riferita da chi si prende cura del paziente, nei pazienti pediatrici di età < 12 anni. Lo studio HAVEN 6 ha valutato la HRQoL nei pazienti adulti e pediatrici, nonché nelle persone che si prendono cura di pazienti pediatrici, attraverso il questionario *Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Haemophilia* (CATCH). Sono stati esaminati i domini relativi alla percezione del rischio e all'impatto dell'emofilia su attività quotidiane, attività sociali, attività ricreative e lavoro/scuola, nonché quelli relativi alla preoccupazione e al carico terapeutico. Per misurare le variazioni dello stato di salute sono stati esaminati i componenti *Index Utility Score* (IUS) e la scala analogica visiva (VAS) del questionario *EuroQoL Five-Dimension-Five Levels* (EQ-5D-5L).

Esiti correlati alla salute in HAVEN 1

In questo studio, i punteggi totali (media = 41,14 e 44,58, rispettivamente) e i punteggi della scala della salute fisica (*Physical Health Scale*) (media = 52,41 e 57,19, rispettivamente) sono risultati simili per la profilassi con Hemlibra e l'assenza di profilassi. La Tabella 10 fornisce una sintesi del confronto tra braccio di profilassi con Hemlibra (Braccio A) e braccio senza alcuna profilassi (Braccio B), al punteggio totale nel questionario Haem-A-QoL e sulla scala della salute fisica, dopo 24 settimane di trattamento con correzione per il basale. La profilassi settimanale con Hemlibra ha evidenziato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante rispetto all'assenza di profilassi per quanto concerne gli endpoint predefiniti relativi al punteggio sulla scala della salute fisica (*Physical Health Scale*) nel questionario Haem-A-QoL alla valutazione della Settimana 25.

Tabella 10 Studio HAVEN 1: variazione del punteggio relativo alla salute fisica e del punteggio totale del questionario Haem-A-QoL associata alla profilassi con Hemlibra rispetto a nessuna profilassi nei pazienti ≥ 18 anni con inibitori di FVIII

Haem-A-QoL alla Settimana 25	Braccio B: nessuna profilassi (N = 14)	Braccio A: 1,5 mg/kg di Hemlibra ogni settimana (N = 25)
Punteggio della salute fisica (range: da 0 a 100)		
Media corretta	54,17	32,61
Differenza nelle medie corrette (IC al 95%)		21,55 (7,89-35,22)
p-value		0,0029
Punteggio totale (range da 0 a 100)		
Media corretta	43,21	29,2
Differenza delle medie corrette (IC al 95%)		14,01 (5,56; 22,45)
Braccio B: comprende solo il periodo di nessuna profilassi. Per quei pazienti per cui la dose è stata aumentata (<i>up-titration</i>), sono compresi solo i dati precedenti all'aumento della dose. I pazienti esposti a emicizumab hanno iniziato il trattamento con una dose di carico di 3 mg/kg/settimana per 4 settimane. Le scale Haem-A-QoL vanno da 0 a 100; i punteggi più bassi riflettono una migliore HRQoL. Differenza clinicamente rilevante: punteggio totale: 7 punti; salute fisica: 10 punti. Le analisi si basano sui dati dei soggetti che hanno fornito delle risposte sia alle valutazioni basali sia a quelle della Settimana 25.		

Esiti relativi alle condizioni di salute nello studio HAVEN 1

La Tabella 11 fornisce una sintesi del confronto tra braccio di profilassi con Hemlibra (Braccio A) e braccio non sottoposto ad alcuna profilassi (Braccio B), sui componenti IUS e VAS del questionario EQ-5D-5L, dopo 24 settimane di trattamento con correzione per il basale.

Tabella 11 Studio HAVEN 1: punteggi nel questionario EQ-5D-5L nei pazienti \geq 12 anni alla Settimana 25

Punteggi nel questionario EQ-5D-5L dopo 24 settimane	Braccio B: nessuna profilassi (N = 16)	Braccio A: 1,5 mg/kg di Hemlibra ogni settimana (N = 29)
Scala analogica visiva		
Media corretta	74,36	84,08
Differenza delle medie corrette (IC al 95%)		-9,72 (-17,62; -1,82)
Punteggio dell'indice di utilità		
Media corretta	0,65	0,81
Differenza delle medie corrette (IC al 95%)		-0,16 (-0,25; -0,07)
Braccio B: comprende solo il periodo di nessuna profilassi. Per quei pazienti per cui la dose è stata aumentata (<i>up-titration</i>), sono compresi solo i dati precedenti all'aumento della dose. I pazienti esposti a emicizumab hanno iniziato il trattamento con una dose di carico da 3 mg/kg/settimana per 4 settimane. I punteggi più elevati indicano una migliore qualità della vita. Differenza clinicamente rilevante: VAS: 7 punti; punteggio dell'indice di utilità: 0,07 punti. Le analisi si basano sui dati dei soggetti che hanno fornito delle risposte sia alle valutazioni basali sia a quelle della Settimana 25.		

Esiti relativi alle condizioni di salute nello studio HAVEN 6

Nello studio HAVEN 6, la HRQoL di pazienti di ogni età con emofilia A moderata è stata valutata alla settimana 25 in base al questionario CATCH. Il questionario CATCH (versione 1.0) è uno strumento validato che consente di valutare l'impatto dell'emofilia e del suo trattamento. Esistono versioni diverse del questionario per pazienti adulti, pazienti pediatrici e persone che si prendono cura di pazienti pediatrici. La qualità di vita correlata alla salute con Hemlibra in profilassi è rimasta generalmente stabile, con un miglioramento nel dominio relativo al carico terapeutico del questionario CATCH osservato costantemente nei gruppi che hanno risposto.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici (età < 12 anni, o da 12 a 17 anni di peso < 40 kg) affetti da emofilia A con inibitori di FVIII (studio BH29992-HAVEN 2)

La profilassi settimanale con Hemlibra è stata valutata in uno studio clinico a braccio singolo, multicentrico e in aperto condotto su pazienti pediatrici (di età < 12 anni o compresa tra 12 e 17 anni di peso < 40 kg) affetti da emofilia A con inibitori di FVIII. I pazienti hanno ricevuto Hemlibra in profilassi a 3 mg/kg una volta a settimana per le prime 4 settimane, seguiti da 1,5 mg/kg una volta a settimana.

Lo studio ha valutato la farmacocinetica (PK), la sicurezza e l'efficacia, compresa l'efficacia della profilassi settimanale con Hemlibra rispetto al precedente trattamento episodico e profilattico con agenti bypassanti nei pazienti che avevano partecipato allo studio osservazionale (NIS) condotto prima dell'arruolamento (analisi intra-paziente).

Risultati di efficacia

HAVEN 2 (analisi ad interim)

All'epoca dell'analisi *ad interim*, l'efficacia era stata valutata in 59 pazienti di età < 12 anni che stavano ricevendo la profilassi settimanale con Hemlibra da almeno 12 settimane, tra cui quattro

pazienti di età < 2 anni, 17 pazienti di età compresa tra 2 e < 6 anni e 38 pazienti di età compresa tra 6 e < 12 anni. Sono stati calcolati il tasso di sanguinamenti annualizzato e la percentuale di pazienti senza sanguinamenti (vedere Tabella 12). Il tempo mediano di osservazione in questi pazienti è stato di 29,6 settimane (range: da 18,4 a 63,0 settimane).

Tabella 12 Studio HAVEN 2: sintesi dell'efficacia (analisi *ad interim*)

Endpoint	^a ABR (IC al 95%) ^b N = 59	^c ABR mediano (IQR) ^b N = 59	% senza sanguinamenti (IC al 95%) ^b N = 59
Sanguinamenti trattati	0,3 (0,1; 0,5)	0 (0; 0)	86,4 (75; 94)
Tutti i sanguinamenti	3,8 (2,2; 6,5)	0 (0; 3,4)	55,9 (42,4; 68,8)
Sanguinamenti spontanei trattati	0 (0; 0,2)	0 (0; 0)	98,3 (90,9; 100)
Sanguinamenti articolari trattati	0,2 (0,1; 0,4)	0 (0; 0)	89,8 (79,2; 96,2)
Sanguinamenti a carico delle articolazioni bersaglio trattati	0,1 (0; 0,7)	0 (0; 0)	96,6 (88,3; 99,6)

ABR = tasso di sanguinamenti annualizzato; IC = intervallo di confidenza; IQR = range interquartile, dal 25° al 75° percentile.

^aCalcolato mediante modello di regressione binomiale negativa (NBR).

^bDati di efficacia acquisiti sui pazienti trattati di età < 12 anni che erano nello studio HAVEN 2 da almeno 12 settimane (N = 59), in quanto lo studio si è proposto di indagare principalmente l'effetto del trattamento in base all'età.

^cABR calcolato

Le definizioni di sanguinamento sono state adattate sulla base dei criteri dell'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH).

Sanguinamenti trattati = sanguinamenti trattati con agenti bypassanti.

Tutti i sanguinamenti = sanguinamenti trattati e non trattati con agenti bypassanti.

I pazienti esposti a emicizumab hanno iniziato il trattamento con una dose di carico di 3 mg/kg/settimana per 4 settimane.

Nell'analisi intra-paziente, la profilassi settimanale con Hemlibra ha determinato una riduzione clinicamente rilevante (98%) del tasso di sanguinamenti trattati in 18 pazienti pediatrici sottoposti ad almeno 12 settimane di terapia profilattica con Hemlibra rispetto al tasso di sanguinamenti registrato nello studio NIS condotto prima dell'arruolamento (Tabella 13).

Tabella 13 Studio HAVEN 2: confronto intra-paziente del tasso di sanguinamenti annualizzato (sanguinamenti trattati) associato alla profilassi con Hemlibra rispetto alla precedente profilassi con agente bypassante

Endpoint	Precedente trattamento con agenti bypassanti* (N = 18)	Profilassi con Hemlibra (N = 18)
Sanguinamenti trattati		
ABR (IC al 95%)	19,8 (15,3; 25,7)	0,4 (0,15; 0,88)
% di riduzione (RR)		98% (0,02)
% di pazienti senza sanguinamenti (IC al 95%)	5,6 (0,1; 27,3)	77,8 (52,4; 93,6)
ABR mediano (IQR)	16,2 (11,49; 25,78)	0 (0; 0)

* Precedente trattamento profilattico per 15 dei 18 pazienti; precedente trattamento episodico (al bisogno) per 3 soggetti.

Il rapporto dei tassi di incidenza e l'intervallo di confidenza (IC) sono stati calcolati per mezzo di un modello di regressione binomiale negativa (NBR) e il *p-value* da un test di Wald stratificato, per il confronto dei tassi di sanguinamenti tra bracci specifici.

I dati per il confronto intra-paziente sono tratti dallo studio osservazionale (NIS).

Sono inclusi soltanto i pazienti che hanno partecipato al NIS e allo studio HAVEN 2.

Le definizioni di sanguinamento sono state adattate sulla base dei criteri dell'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH).

Sanguinamenti trattati = sanguinamenti trattati con agenti bypassanti.

I pazienti esposti a emicizumab hanno iniziato il trattamento con una dose di carico di 3 mg/kg/settimana per 4 settimane.

ABR = tasso di sanguinamenti annualizzato; IC = intervallo di confidenza; RR = rapporto dei tassi di incidenza; IQR = range interquartile, dal 25° al 75° percentile.

Anche se la profilassi con emicizumab ha fatto osservare un'aderenza maggiore rispetto alla precedente profilassi con agenti bypassanti (BPA), non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di ABR nei pazienti sottoposti a profilassi con BPA a cui è stato somministrato $\geq 80\%$ o $< 80\%$ delle dosi secondo i requisiti prescrittivi standard (dati da interpretare con cautela per via della ridotta dimensione campionaria).

Vista la breve emivita degli agenti bypassanti, si esclude un effetto di trascinamento (*carry-over*) del trattamento dopo la sua interruzione.

Solo le prime cinque dosi di emicizumab hanno dovuto essere somministrate sotto supervisione per garantire sicurezza e competenza tecnica nella procedura iniettiva. Analogamente alla profilassi con BPA, è stata ammessa l'autosomministrazione a domicilio di tutte le dosi successive di emicizumab.

Risultati degli esiti correlati alla salute nella popolazione pediatrica

Esiti correlati alla salute in HAVEN 2

Nello studio HAVEN 2, la HRQoL dei pazienti di età compresa tra ≥ 8 e < 12 anni è stata valutata alla Settimana 25 in base al questionario Haemo-QoL-SF per bambini (vedere Tabella 14). Haemo-QoL-SF è una misura valida e affidabile della HRQoL.

La HRQoL per i pazienti di età < 12 anni è stata valutata anche alla Settimana 25 sulla base del questionario InhibQoL adattato e con la compilazione da parte di chi si prende cura del paziente (*Aspects of Caregiver Burden*; vedere Tabella 14). InhibQoL adattato è una misura valida e affidabile della HRQoL.

Tabella 14 Studio HAVEN 2: variazione dal basale alla Settimana 25 del punteggio relativo alla salute fisica dei pazienti (età < 12 anni) dopo il trattamento profilattico con Hemlibra, secondo quanto riferito dai pazienti e da chi si prende cura di loro

	Haemo-QoL-SF
Punteggio della salute fisica (range da 0 a 100)^a	
Punteggio basale medio (IC al 95%) (n = 18)	29,5 (16,4 – 42,7)
Variazione media dal basale (IC al 95%) (n = 15)	-21,7 (-37,1 – -6,3)
InhibQoL adattato con <i>Aspects of Caregiver Burden</i>	
Punteggio della salute fisica (range da 0 a 100)^a	
Punteggio basale medio (IC al 95%) (n = 54)	37,2 (31,5 – 42,8)
Variazione media dal basale (IC al 95%) (n = 43)	-32,4 (-38,6 – -26,2)
<p>^aI punteggi inferiori (punteggi di variazione negativa) indicano una funzione migliore. Le analisi si basano sui dati dei soggetti che hanno fornito delle risposte sia alle valutazioni basali sia a quelle della Settimana 25.</p>	

L’esperienza relativa all’uso degli agenti bypassanti o di FVIII durante gli interventi chirurgici e le procedure è limitata. L’uso degli agenti bypassanti o di FVIII durante gli interventi chirurgici e le procedure è stato stabilito dallo sperimentatore.

In caso di sanguinamenti intercorrenti, i pazienti in terapia profilattica con emicizumab devono essere gestiti con le terapie disponibili. Per una guida all’uso degli agenti bypassanti, vedere il paragrafo 4.4.

Immunogenicità

Come si osserva con tutte le proteine utilizzate a scopo terapeutico, esiste la possibilità che nei pazienti trattati con emicizumab si sviluppi una risposta immunitaria. Nell’ambito dell’analisi aggregata dei dati degli studi clinici, sono stati complessivamente valutati 739 pazienti allo scopo di rilevare anticorpi anti-emicizumab. Trentasei pazienti (4,9%) sono risultati positivi agli anticorpi anti-emicizumab. In 19 pazienti (2,6%), gli anticorpi anti-emicizumab risultavano essere neutralizzanti *in vitro*. In 15 di questi 19 pazienti, gli anticorpi neutralizzanti anti-emicizumab non hanno avuto un impatto clinicamente significativo sulla farmacocinetica o sull’efficacia di Hemlibra, mentre sono state osservate concentrazioni plasmatiche ridotte di emicizumab in quattro pazienti (0,5%). In un paziente (0,1%) con anticorpi neutralizzanti anti-emicizumab e concentrazioni plasmatiche ridotte di emicizumab è stata riscontrata la perdita di efficacia dopo cinque settimane di trattamento e il paziente ha interrotto la terapia con Hemlibra. Nel complesso, il profilo di sicurezza di Hemlibra si è rivelato simile tra i pazienti con anticorpi anti-emicizumab (compresi anticorpi neutralizzanti) e i pazienti senza anticorpi anti-emicizumab (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Popolazione anziana

L’uso di Hemlibra in pazienti di età pari o superiore a 65 anni con emofilia A è supportato dagli studi HAVEN 1, HAVEN 3, HAVEN 4 e HAVEN 6. Sulla base dei dati limitati a disposizione, non vi sono evidenze che indichino una differenza in termini di efficacia o sicurezza nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di emicizumab è stata stabilita mediante un’analisi non compartmentale su soggetti sani e un’analisi farmacocinetica di popolazione su un database costituito da 389 pazienti affetti da emofilia A.

Assorbimento

Dopo la somministrazione sottocutanea nei pazienti affetti da emofilia A, l'emivita di assorbimento era di 1,6 giorni.

A seguito di somministrazioni sottocutanee multiple di 3 mg/kg una volta a settimana per le prime 4 settimane nei pazienti affetti da emofilia A, le concentrazioni minime (*trough level*) plasmatiche medie (\pm DS) di emicizumab hanno raggiunto un livello di $52,6 \pm 13,6 \mu\text{g/mL}$ alla Settimana 5.

Nella Tabella 15 sono riportati i valori medi previsti (\pm DS) di C_{trough} e C_{max} e il rapporto di $C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$ allo stato stazionario per le dosi di mantenimento raccomandate di 1,5 mg/kg una volta a settimana, 3 mg/kg ogni due settimane o 6 mg/kg ogni quattro settimane.

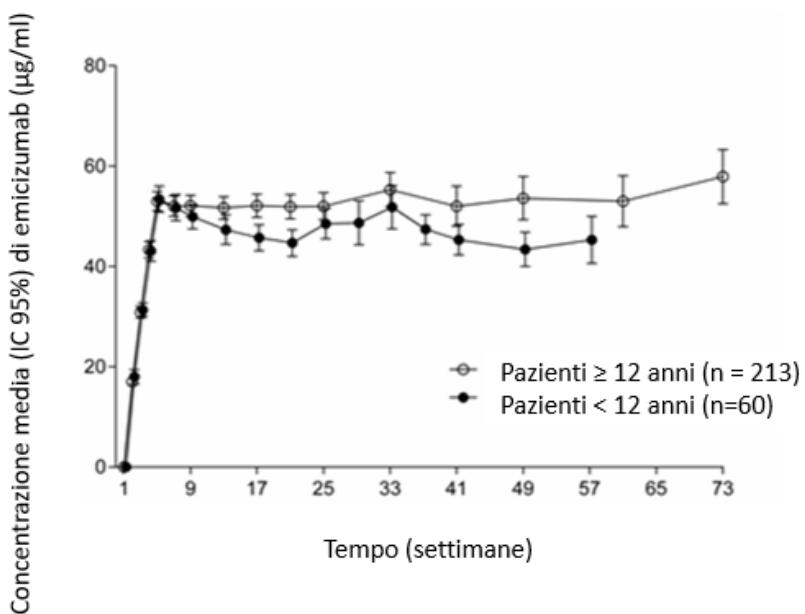
Tabella 15 Concentrazioni medie (\pm DS) di emicizumab allo stato stazionario

Parametri	Dose di mantenimento		
	1,5 mg/kg 1 volta a settimana (QW)	3 mg/kg ogni due settimane (Q2W)	6 mg/kg ogni quattro settimane (Q4W)
$C_{\text{max, ss}} (\mu\text{g/mL})$	$54,9 \pm 15,9$	$58,1 \pm 16,5$	$66,8 \pm 17,7$
$C_{\text{avg, ss}} (\mu\text{g/mL})$	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$	$53,5 \pm 15,7$
$C_{\text{trough, ss}} (\mu\text{g/mL})$	$51,1 \pm 15,3$	$46,7 \pm 16,9$	$38,3 \pm 14,3$
Rapporto $C_{\text{max}}/C_{\text{trough}}$	$1,08 \pm 0,03$	$1,26 \pm 0,12$	$1,85 \pm 0,46$

$C_{\text{avg, ss}}$ = concentrazione media allo stato stazionario; $C_{\text{max, ss}}$ = concentrazione plasmatica massima allo stato stazionario; $C_{\text{trough, ss}}$ = concentrazione minima allo stato stazionario; QW = una volta a settimana; Q2W = ogni due settimane; Q4W = ogni quattro settimane. I parametri farmacocinetici sono stati derivati dal modello di PK di popolazione.

Profili di PK analoghi sono stati osservati dopo la somministrazione una volta a settimana (3 mg/kg/settimana per 4 settimane seguiti da 1,5 mg/kg/settimana) in adulti/adolescenti (≥ 12 anni) e bambini (< 12 anni) (vedere Figura 1).

Figura 1: Concentrazioni plasmatiche medie (\pm IC al 95%) di emicizumab rispetto ai profili temporali nei pazienti di età ≥ 12 anni (studi HAVEN 1 e HAVEN 3) a confronto con pazienti di età < 12 anni (studio HAVEN 2)



Nei soggetti sani, la biodisponibilità assoluta a seguito della somministrazione sottocutanea di 1 mg/kg è risultata compresa tra l'80,4% e il 93,1%, a seconda della sede di iniezione. Sono stati osservati profili farmacocinetici simili a seguito della somministrazione sottocutanea nell'addome, nella parte superiore del braccio e nella coscia. Emicizumab può essere somministrato indifferentemente nelle suddette sedi anatomiche (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Dopo una singola dose endovenosa da 0,25 mg/kg di emicizumab nei soggetti sani, il volume di distribuzione allo stato stazionario (*steady state*) è risultato essere pari a 106 mL/kg (ossia 7,4 L in un adulto di 70 kg).

In pazienti affetti da emofilia A il volume di distribuzione (V/F) apparente, stimato dall'analisi della farmacocinetica di popolazione (PK) a seguito di somministrazioni sottocutanee multiple di emicizumab, è stato pari a 10,4 L.

Metabolismo

Il metabolismo di emicizumab non è stato studiato. Gli anticorpi IgG sono principalmente catabolizzati mediante proteolisi lisosomiale e successivamente eliminati o riutilizzati dall'organismo.

Eliminazione

Dopo la somministrazione endovenosa di 0,25 mg/kg nei soggetti sani, la *clearance* totale di emicizumab è stata pari a 3,26 mL/kg/die (ossia 0,228 L/die in un adulto di 70 kg), mentre l'emivita terminale media è stata di 26,7 giorni.

Dopo una singola iniezione sottocutanea in soggetti sani, l'emivita di eliminazione corrispondeva a circa 4-5 settimane.

Dopo iniezioni sottocutanee multiple nei pazienti affetti da emofilia A, la *clearance* apparente era pari a 0,272 L/die, mentre l'emivita di eliminazione apparente era di 26,8 giorni.

Linearità della dose

Nei pazienti affetti da emofilia A emicizumab, in un range posologico da 0,3 a 6 mg/kg ha evidenziato, dopo la prima dose di Hemlibra, una farmacocinetica proporzionale alla dose. L'esposizione ($C_{avg, ss}$) a dosi multiple è sovrapponibile tra le dosi 1,5 mg/kg ogni settimana, 3 mg/kg ogni 2 settimane e 6 mg/kg ogni 4 settimane.

Popolazioni particolari

Popolazione pediatrica

L'effetto dell'età sulla farmacocinetica di emicizumab è stato valutato in un'analisi di farmacocinetica di popolazione comprendente 5 bambini nella prima infanzia (di età da ≥ 1 mese a < 2 anni), 55 bambini (di età inferiore ai 12 anni) e 50 adolescenti (di età compresa tra 12 e < 18 anni) affetti da emofilia A.

L'età non ha influito sulla farmacocinetica di emicizumab nei pazienti pediatrici.

Anziani

L'effetto dell'età sulla farmacocinetica di emicizumab è stato valutato in un'analisi di farmacocinetica di popolazione comprendente tredici soggetti di età uguale o superiore a 65 anni (nessun soggetto aveva più di 77 anni di età). La biodisponibilità relativa si è ridotta con l'avanzare dell'età, ma non sono state osservate differenze clinicamente importanti nella farmacocinetica di emicizumab tra i soggetti di età < 65 anni e quelli di età ≥ 65 anni.

Etnia

Dalle analisi di farmacocinetica di popolazione nei pazienti affetti da emofilia A è emerso che l'etnia non ha influito sulla farmacocinetica di emicizumab. Per questo fattore demografico non è necessaria alcuna correzione della dose.

Sesso

Dati troppo limitati nelle pazienti di sesso femminile per trarre delle conclusioni.

Danno renale

Non sono stati condotti studi dedicati in merito all'effetto esercitato dal danno renale sulla farmacocinetica di emicizumab.

La maggior parte dei pazienti con emofilia A nell'analisi di farmacocinetica di popolazione presentava una funzione renale nella norma (N = 332; *clearance* della creatinina [CLcr] ≥ 90 mL/min) o lievemente alterata (N = 27; CLcr di 60-89 mL/min). Una lieve compromissione della funzione renale non ha influito sulla farmacocinetica di emicizumab. Esistono dati limitati sull'uso di Hemlibra in pazienti con compromissione moderata della funzione renale (solo 2 pazienti con CLcr di 30-59 mL/min) e non esistono dati in pazienti con danno renale severo. Non si possono trarre conclusioni relative all'impatto di una compromissione moderata e severa della funzione renale sulla farmacocinetica di emicizumab.

Emicizumab è un anticorpo monoclonale che viene eliminato tramite catabolismo anziché mediante escrezione renale. Non si prevede che siano necessarie modifiche della dose nei pazienti con danno renale.

Danno epatico

Non sono stati condotti studi dedicati a studiare l'effetto esercitato dal danno epatico sulla farmacocinetica di emicizumab. La maggior parte dei pazienti affetti da emofilia A nell'analisi

farmacocinetica di popolazione presentava una funzionalità epatica normale (livelli di bilirubina e aspartato aminotransferasi [AST] ≤ il limite superiore della norma [ULN], N = 300) o lieve danno epatico (livelli di bilirubina ≤ ULN e di AST > ULN o livelli di bilirubina da 1,0 a 1,5 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST, N = 51). Soltanto 6 pazienti presentavano una compromissione della funzione epatica moderata (aumento della bilirubina da 1,5 a ≤ 3 volte l'ULN indipendentemente dai valori di AST). Un lieve danno epatico non ha influito sulla farmacocinetica di emicizumab (vedere paragrafo 4.2). La sicurezza e l'efficacia di emicizumab nei pazienti con danno epatico non sono state analizzate in modo specifico. Negli studi clinici sono stati inclusi pazienti con danno epatico lieve e moderato. Non esistono dati sull'uso di Hemlibra nei pazienti con danno epatico severo.

Emicizumab è un anticorpo monoclonale che viene eliminato tramite catabolismo anziché mediante metabolismo epatico. Non si prevede che siano necessarie modifiche della dose nei pazienti con danno epatico.

Altre popolazioni particolari

I modelli mostrano che la somministrazione meno frequente ai pazienti con ipoalbuminemia e un basso peso corporeo per la loro età determina esposizioni a emicizumab inferiori; le simulazioni indicano che questi pazienti trarrebbero comunque beneficio da un controllo dei sanguinamenti clinicamente significativi. Negli studi clinici non è stato arruolato nessun paziente con queste caratteristiche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità acuta o a dosi ripetute, compresi gli endpoint farmacologici di sicurezza e quelli relativi alla tossicità per la riproduzione.

Fertilità

Emicizumab non ha prodotto alterazioni negli organi riproduttivi delle scimmie *Cynomolgus* di sesso maschile o femminile fino alla dose massima testata di 30 mg/kg/settimana (equivalente a 11 volte l'esposizione umana alla dose massima di 3 mg/kg/settimana sulla base dell'AUC).

Teratogenicità

Non esistono dati sui possibili effetti indesiderati prodotti da emicizumab sullo sviluppo embriofetale.

Reazioni in corrispondenza della sede di iniezione

Sono stati osservati negli animali dopo iniezione sottocutanea emorragia reversibile, infiltrazione perivascolare di cellule mononucleate, degenerazione/necrosi ed edema endoteliale del tessuto sottocutaneo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-arginina
L-istidina
Acido L-aspartico
Polossamero 188
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non sono state osservate incompatibilità tra Hemlibra e le siringhe in polipropilene o policarbonato e gli aghi in acciaio inox.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

Hemlibra 30 mg/mL soluzione iniettabile

2 anni

Hemlibra 150 mg/mL soluzione iniettabile

2 anni

Una volta tolti dal frigorifero, i flaconcini chiusi possono essere conservati a temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 30 °C) per un massimo di 7 giorni.

Dopo la conservazione a temperatura ambiente, i flaconcini chiusi possono essere rimessi in frigorifero. In caso di conservazione fuori dal frigorifero e successiva refrigerazione, il tempo combinato totale fuori dalla refrigerazione non deve superare i 7 giorni. I flaconcini non devono mai essere esposti a temperature superiori a 30 °C. I flaconcini conservati a temperatura ambiente per più di 7 giorni o esposti a temperature superiori a 30 °C devono essere eliminati.

Flaconcino forato e siringa riempita

Dal punto di vista microbiologico, dopo il trasferimento dal flaconcino alla siringa, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se il prodotto non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, consultare il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Hemlibra 30 mg/mL soluzione iniettabile

Flaconcino in vetro trasparente di tipo I da 3 mL con chiusura in gomma butilica laminata con film di fluoro-resina e sigillato con ghiera in alluminio dotata di disco in plastica *flip-off* grigio. Ogni flaconcino contiene 12 mg di emicizumab in 0,4 mL di soluzione iniettabile. Ogni confezione contiene un flaconcino.

Flaconcino in vetro trasparente di tipo I da 3 mL con chiusura in gomma butilica laminata con film di fluoro-resina e sigillato con ghiera in alluminio dotata di disco in plastica *flip-off* azzurro cielo. Ogni flaconcino contiene 30 mg di emicizumab in 1 mL di soluzione iniettabile. Ogni confezione contiene un flaconcino.

Hemlibra 150 mg/mL soluzione iniettabile

Flaconcino in vetro trasparente di tipo I da 3 mL con chiusura in gomma butilica laminata con film di fluoro-resina e sigillato con ghiera in alluminio dotata di disco in plastica *flip-off* viola. Ogni flaconcino contiene 60 mg di emicizumab in 0,4 mL di soluzione iniettabile. Ogni confezione contiene un flaconcino.

Flaconcino in vetro trasparente di tipo I da 3 mL con chiusura in gomma butilica laminata con film di fluoro-resina e sigillato con ghiera in alluminio dotata di disco in plastica *flip-off* turchese. Ogni flaconcino contiene 105 mg di emicizumab in 0,7 mL di soluzione iniettabile. Ogni confezione contiene un flaconcino.

Flaconcino in vetro trasparente di tipo I da 3 mL con chiusura in gomma butilica laminata con film di fluoro-resina e sigillato con ghiera in alluminio dotata di disco in plastica *flip-off* marrone. Ogni flaconcino contiene 150 mg di emicizumab in 1 mL di soluzione iniettabile. Ogni confezione contiene un flaconcino.

Flaconcino in vetro trasparente di tipo I da 3 mL con chiusura in gomma butilica laminata con film di fluoro-resina e sigillato con ghiera in alluminio dotata di disco in plastica *flip-off* giallo. Ogni flaconcino contiene 300 mg di emicizumab in 2 mL di soluzione iniettabile. Ogni confezione contiene un flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione di Hemlibra è una soluzione per iniezione sottocutanea sterile, priva di conservanti e pronta all'uso, che non necessita di diluizione.

Prima della somministrazione, Hemlibra deve essere ispezionato visivamente per garantire l'assenza di particelle o alterazioni del colore. Hemlibra è una soluzione da incolore a leggermente gialla. Qualora siano visibili delle particelle o il prodotto presenti alterazioni del colore, la soluzione deve essere scartata.

Non agitare.

I flaconcini di Hemlibra soluzione iniettabile sono esclusivamente monouso.

Per prelevare la soluzione di Hemlibra dal flaconcino e iniettarla per via sottocutanea sono necessari una siringa, un ago di trasferimento con filtro o un adattatore per flaconcino con filtro e un ago per iniezione.

Vedere di seguito le caratteristiche raccomandate.

Per le iniezioni sino a una dose massima di 1 mL di soluzione di Hemlibra, deve essere usata una siringa da 1 mL, mentre per l'iniezione di dosi superiori a 1 mL e fino a 2 mL, occorre utilizzare una siringa da 2 mL a 3 mL.

Consultare le "Istruzioni per l'uso" di Hemlibra per le istruzioni sulla gestione in caso di combinazione di più flaconcini in una siringa. Non si devono combinare diverse concentrazioni di Hemlibra (30 mg/mL e 150 mg/mL) in una singola iniezione per somministrare la dose prescritta.

Siringa da 1 mL

Criteri: siringa trasparente in polipropilene o policarbonato con punta Luer-lock, scala graduata da 0,01 mL.

Siringa da 2 mL a 3 mL

Criteri: siringa trasparente in polipropilene o policarbonato con punta Luer-lock, scala graduata da 0,1 mL.

Ago di trasferimento con filtro

Criteri relativi all'ago di trasferimento con filtro: in acciaio inossidabile con connessione Luer-lock, di calibro 18 G, lungo 35 mm, contenente un filtro da 5 micrometri e preferibilmente con punta semi-smussata.

Adattatore per flaconcino con filtro

Criteri relativi all'adattatore per flaconcino con filtro: in polipropilene con connessione Luer-lock e filtro da 5 micrometri integrato, compatibile con il collo del flaconcino di diametro esterno pari a 15 mm.

Ago per iniezione

Criteri: in acciaio inossidabile con connessione Luer-lock, di calibro 26 G (range accettabile: 25-27 G), lungo preferibilmente 9 mm o al massimo 13 mm, preferibilmente dotato di dispositivo di sicurezza dell'ago.

Per maggiori informazioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 4.2 e foglio illustrativo (paragrafo 7 "Istruzioni per l'uso").

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hemlibra 30 mg/mL soluzione iniettabile

EU/1/18/1271/006 (12 mg/0,4 mL)
EU/1/18/1271/001 (30 mg/1 mL)

Hemlibra 150 mg/mL soluzione iniettabile

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 DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 febbraio 2018
Data del rinnovo più recente: 15 settembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Grenzacherstrasse 124
4070 Basilea
Svizzera

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa. (vedere Allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Hemlibra in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto e il formato del programma educazionale, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto pertinente.

Il programma educazionale è finalizzato ad accrescere la comunicazione e la formazione di medici e pazienti riguardo agli importanti rischi identificati di eventi tromboembolici e di microangiopatia trombotica (TMA) associati all'uso concomitante di emicizumab e complesso protrombinico concentrato attivato (aPCC), e all'importante rischio potenziale di sanguinamento pericoloso per la vita dovuto a un'errata interpretazione dei test della coagulazione standard (inaffidabili nei pazienti trattati con emicizumab) e a fornire informazioni sulla relativa modalità di gestione.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato membro in cui Hemlibra è in commercio, tutti gli operatori sanitari, i pazienti/persone che si prendono cura del paziente, che prescrivono, dispensano o utilizzano Hemlibra abbiano accesso a/ricevano il seguente pacchetto educazionale:

- Materiale educazionale per i medici
- Materiale educazionale per i pazienti/persone che si prendono cura del paziente
- Materiale educazionale per gli operatori di laboratorio
- Scheda per il paziente

Il materiale educazionale per i medici deve contenere:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guida per gli operatori sanitari.
- **La guida per gli operatori sanitari** deve contenere i seguenti elementi chiave:
 - Breve introduzione a emicizumab (classe chimica, modalità d'azione, farmacodinamica e indicazione)
 - Informazioni rilevanti (ad es. gravità, severità, frequenza, tempo all'insorgenza, reversibilità come applicabile) dei seguenti problemi di sicurezza associati all'uso di Hemlibra:
 - eventi tromboembolici associati all'uso concomitante di emicizumab e aPCC,
 - TMA associata all'uso concomitante di emicizumab e aPCC,
 - sanguinamento pericoloso per la vita dovuto a un'errata interpretazione dei test della coagulazione standard (inaffidabili nei pazienti trattati con emicizumab).
 - Linee guida sull'uso di agenti bypassanti in concomitanza con emicizumab, incluse le informazioni seguenti:
 - Il trattamento profilattico con agenti bypassanti deve essere interrotto il giorno prima di iniziare la terapia con emicizumab;
 - I medici sono tenuti a discutere con tutti i pazienti e/o le persone che si prendono cura del paziente la dose e la posologia esatte degli agenti bypassanti da utilizzare, se necessari durante la profilassi con emicizumab;
 - Emicizumab incrementa la capacità coagulativa del paziente, pertanto può essere necessario aggiustare la dose e la durata del trattamento con agenti bypassanti a seconda della sede e della portata del sanguinamento, nonché delle condizioni cliniche del paziente;
 - Per tutti gli agenti di coagulazione (aPCC, rFVIIa, FVIII, ecc.), si deve prendere in considerazione l'idea di controllare il sanguinamento prima di ripeterne la somministrazione;
 - L'utilizzo di aPCC deve essere evitato, ad eccezione di situazioni in cui non esistano altre opzioni/alternative terapeutiche disponibili, e qualora aPCC rappresenti l'unica opzione vanno seguite le raccomandazioni posologiche per aPCC;
 - Nel considerare il trattamento con aPCC, i medici curanti devono valutare attentamente il rischio di TMA e di tromboembolismo rispetto a quello del sanguinamento.
 - Informazioni in merito all'interferenza di emicizumab su determinati test di laboratorio relativi alla coagulazione, agli effetti sulla loro affidabilità nel contesto con emicizumab, e avvertenza che tali test non devono essere usati per il monitoraggio dell'attività di emicizumab, per determinare la necessità di una terapia sostitutiva con fattori della coagulazione o per misurare gli inibitori del

fattore VIII.

- Informazioni sui test e sulle metodiche non influenzati da emicizumab, che possono essere usati per valutare i parametri della coagulazione durante il trattamento, soprattutto per quanto riguarda i dosaggi cromogenici dell'attività del FVIII;
- Elenco dei test di laboratorio non influenzati da emicizumab;
- Promemoria in merito alla necessità che tutti i pazienti sottoposti a trattamento con emicizumab debbano ricevere una Scheda per il paziente e alla necessità di doverla portare sempre con sé e di mostrarla agli operatori sanitari che possono somministrare loro un trattamento e agli operatori di laboratorio che eseguono i test della coagulazione;
- Promemoria in merito alla necessità di segnalare gli eventi avversi associati all'uso di emicizumab.

Il materiale educazionale per i pazienti/persone che si prendono cura del paziente deve contenere:

- Foglio illustrativo
- Guida per i pazienti/persone che si prendono cura del paziente
- **La guida per i pazienti/persone che si prendono cura del paziente** deve contenere i seguenti messaggi chiave:
 - Cos'è emicizumab, come è stato testato emicizumab e come usare emicizumab;
 - Avvertenza in merito ai rischi associati all'uso concomitante di agenti bypassanti e Hemlibra e alla necessità di consultare il loro medico se ricevono aPCC in concomitanza alla prescrizione o al trattamento con Hemlibra;
 - Descrizione dei segni e sintomi dei seguenti problemi di sicurezza e promemoria riguardo l'importanza di interrompere immediatamente l'uso di Hemlibra e di aPCC e di informare il medico curante in caso di comparsa dei sintomi:
 - Distruzione dei globuli rossi (TMA);
 - Coaguli di sangue (tromboembolismo);
 - Informazioni sulla necessità di ricevere una Scheda per il paziente e alla necessità di portarla sempre con sé e di mostrarla agli operatori sanitari che possono somministrare un trattamento;
 - Informazioni in merito all'interferenza di emicizumab con determinati test di laboratorio relativi alla coagulazione, agli effetti sulla loro affidabilità, e all'importanza di mostrare la Scheda per il paziente agli operatori sanitari che possono somministrare loro un trattamento e agli operatori di laboratorio che eseguono i test della coagulazione;
 - Promemoria in merito alla necessità di segnalare gli eventi avversi al medico curante.

Il materiale educazionale per gli operatori di laboratorio deve contenere:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guida per gli Operatori di laboratorio
- **La guida per gli operatori di laboratorio** deve contenere i seguenti messaggi chiave:
 - Classe chimica, modalità d'azione, farmacodinamica e indicazione per emicizumab;
 - Informazioni in merito all'interferenza di emicizumab con determinati test di laboratorio relativi alla coagulazione, che influenza la loro affidabilità e non rispecchia accuratamente lo stato emostatico del paziente durante la profilassi con emicizumab. Avvertenza che tali test non devono essere usati per monitorare l'attività di emicizumab, determinare la necessità di una terapia sostitutiva con fattori della coagulazione o misurare gli inibitori del FVIII;
 - Informazioni sui test e sulle metodiche non influenzati da emicizumab e che possono essere usati per valutare i parametri della coagulazione durante il trattamento, soprattutto per quanto riguarda i dosaggi cromogenici dell'attività del FVIII;
 - Elenco dei test di laboratorio non influenzati da emicizumab;
 - Raccomandazione per il direttore del laboratorio di contattare il medico curante del paziente per discutere di eventuali anomalie nei risultati dei test.

La Scheda per il paziente dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:

- Istruzioni per i pazienti affinché portino sempre con sé la scheda, anche in condizioni di emergenza, e la presentino in occasione di visite con medici, in cliniche ospedaliere, a persone che si prendono cura del paziente, a operatori di laboratorio o a farmacisti, per informare in merito al trattamento e ai rischi di emicizumab;

- Informazioni su eventi tromboembolici o eventi di microangiopatia trombotica gravi, potenzialmente letali, osservati con l'uso concomitante di emicizumab e concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC), in pazienti sottoposti a profilassi con emicizumab;
- Linee guida sull'uso di agenti bypassanti in concomitanza con emicizumab e sulle raccomandazioni posologiche per pazienti che necessitano di trattamento con agenti bypassanti nel contesto perioperatorio;
- Avvertenza in merito all'interferenza di emicizumab con determinati test di laboratorio relativi alla coagulazione, agli effetti sulla loro affidabilità, e informazione riguardo i dosaggi di singoli fattori che si avvalgono di metodiche cromogeniche o immunologiche che non sono influenzati da emicizumab e possono essere usati per valutare i parametri della coagulazione durante il trattamento, soprattutto per quanto riguarda i dosaggi cromogenici dell'attività del fattore VIII;
- Dati di contatto del medico prescrittore di emicizumab per il paziente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Hemlibra 30 mg/mL soluzione iniettabile
emicizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino da 0,4 mL contiene 12 mg di emicizumab a una concentrazione di 30 mg/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-arginina, L-istidina, acido L-aspartico, polossamero 188, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 flaconcino
12 mg/0,4 mL

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Non agitare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1271/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

hemlibra 12 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLAconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Hemlibra 30 mg/mL soluzione iniettabile

emicizumab

Per uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

12 mg/0,4 mL

6. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SCATOLA ESTERNA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hemlibra 30 mg/mL soluzione iniettabile
emicizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino da 1 mL contiene 30 mg di emicizumab a una concentrazione di 30 mg/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-arginina, L-istidina, acido L-aspartico, polossamero 188, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 flaconcino
30 mg/1 mL

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Non agitare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1271/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

hemlibra 30 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLAconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Hemlibra 30 mg/mL soluzione iniettabile

emicizumab

Per uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

30 mg/1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Hemlibra 150 mg/mL soluzione iniettabile
emicizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino da 0,4 mL contiene 60 mg di emicizumab a una concentrazione di 150 mg/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-arginina, L-istidina, acido L-aspartico, polossamero 188, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 flaconcino
60 mg/0,4 mL

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Non agitare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1271/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

hemlibra 60 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLAconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Hemlibra 150 mg/mL soluzione iniettabile

emicizumab

Per uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

60 mg/0,4 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Hemlibra 150 mg/mL soluzione iniettabile
emicizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino da 0,7 mL contiene 105 mg di emicizumab a una concentrazione di 150 mg/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-arginina, L-istidina, acido L-aspartico, polossamero 188, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 flaconcino
105 mg/0,7 mL

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Non agitare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1271/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

hemlibra 105 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLAconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Hemlibra 150 mg/mL soluzione iniettabile

emicizumab

Per uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

105 mg/0,7 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Hemlibra 150 mg/mL soluzione iniettabile
emicizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino da 1 mL contiene 150 mg di emicizumab a una concentrazione di 150 mg/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-arginina, L-istidina, acido L-aspartico, polossamero 188, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 flaconcino
150 mg/1 mL

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Non agitare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1271/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

hemlibra 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLAconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Hemlibra 150 mg/mL soluzione iniettabile

emicizumab

Per uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

150 mg/1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Hemlibra 150 mg/mL soluzione iniettabile
emicizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino da 2 mL contiene 300 mg di emicizumab a una concentrazione di 150 mg/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-arginina, L-istidina, acido L-aspartico, polossamero 188, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 flaconcino
300 mg/2 mL

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Non agitare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1271/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

hemlibra 300 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLAconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Hemlibra 150 mg/mL soluzione iniettabile

emicizumab

Per uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

300 mg/2 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Hemlibra 30 mg/mL soluzione iniettabile emicizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Oltre a questo foglio, il medico le consegnerà una scheda per il paziente e una guida (per i pazienti e le persone che se ne prendono cura), che contengono informazioni importanti sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza. Porti la scheda per il paziente sempre con sé e la mostri al personale sanitario, al farmacista o agli operatori di laboratorio che incontra.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Hemlibra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Hemlibra
3. Come usare Hemlibra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Hemlibra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

1. Cos'è Hemlibra e a cosa serve

Cos'è Hemlibra

Hemlibra contiene il principio attivo "emicizumab", che appartiene a un gruppo di medicinali denominati "anticorpi monoclonali". Gli anticorpi monoclonali sono un tipo di proteina che riconosce e si lega a un bersaglio nell'organismo.

A cosa serve Hemlibra

Hemlibra è un medicinale utilizzato per il trattamento di pazienti di tutte le età affetti da emofilia A (deficit congenito del fattore VIII):

- che hanno sviluppato inibitori del fattore VIII
- che non hanno sviluppato inibitori del fattore VIII con:
 - malattia grave (livello di fattore VIII nel sangue inferiore all'1%)
 - malattia moderata (livello di fattore VIII nel sangue tra l'1% e il 5%) con fenotipo emorragico grave.

L'emofilia A è una malattia ereditaria causata dalla mancanza di fattore VIII, una sostanza essenziale per la coagulazione del sangue e l'interruzione di un eventuale sanguinamento.

Il medicinale previene i sanguinamenti o riduce il numero di sanguinamenti nelle persone affette da questa malattia.

Alcuni pazienti affetti da emofilia A possono sviluppare inibitori del fattore VIII (anticorpi diretti contro il fattore VIII) che impediscono l'azione del fattore VIII sostitutivo.

Come funziona Hemlibra

Hemlibra ripristina la funzionalità del fattore VIII attivato mancante, che è necessaria per un'efficace coagulazione del sangue. Avendo una struttura diversa da quella del fattore VIII, Hemlibra non è influenzato dagli inibitori del fattore VIII.

2. Cosa deve sapere prima di usare Hemlibra

Non usi Hemlibra

- se è allergico a emicizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se ha dubbi, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di usare Hemlibra.

Avvertenze e precauzioni

Prima di iniziare a usare Hemlibra è molto importante che lei parli con il medico in merito all'utilizzo di "agenti bypassanti" (medicinali che favoriscono la coagulazione del sangue ma che agiscono in modo diverso dal fattore VIII). **Questo perché può essere necessario modificare il trattamento con agenti bypassanti durante il trattamento con Hemlibra.** Tra gli esempi di agenti bypassanti ci sono il complesso protrombinico concentrato attivato (aPCC) e il FVIIa ricombinante (rFVIIa). Possono verificarsi effetti indesiderati gravi e che potenzialmente mettono in pericolo di vita, quando aPCC è utilizzato in pazienti che sono anche in trattamento con Hemlibra.

Effetti indesiderati potenzialmente gravi associati all'uso di aPCC durante il trattamento con Hemlibra

- **Distruzione dei globuli rossi (microangiopatia trombotica)**
 - Si tratta di una condizione grave e potenzialmente letale.
 - Nelle persone con questa condizione, il rivestimento dei vasi sanguigni può danneggiarsi e potrebbero formarsi coaguli di sangue nei piccoli vasi. In alcuni casi, ciò può causare danno ai reni e ad altri organi.
 - Sia prudente se è ad alto rischio di sviluppare questa malattia (se ha avuto questa malattia in passato o se ne ha sofferto un suo familiare) o se sta assumendo medicinali che possono aumentare il rischio di sviluppare questa malattia, come ciclosporina, chinino o tacrolimus.
 - È importante conoscere i sintomi della microangiopatia trombotica qualora si sviluppi questa condizione (per un elenco dei sintomi, vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").

Interrompa l'uso di Hemlibra e di aPCC e si rivolga immediatamente a un medico se lei o la persona che si prende cura di lei notate qualsiasi sintomo di microangiopatia trombotica.

- **Formazione di coaguli di sangue (tromboembolismo)**
 - In rari casi, un coagulo di sangue può formarsi all'interno dei vasi sanguigni e ostruirli; ciò può mettere potenzialmente in pericolo di vita.
 - È importante conoscere i sintomi della formazione di tali coaguli di sangue interni qualora si sviluppino (per un elenco dei sintomi, vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").

Interrompa l'uso di Hemlibra e di aPCC e si rivolga subito a un medico se lei o la persona che si prende cura di lei notate qualsiasi sintomo della formazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni.

Altre informazioni importanti su Hemlibra

- **Formazione di anticorpi (immunogenicità)**
 - Potrebbe notare un mancato controllo dei sanguinamenti con la dose prescritta di questo medicinale. Questo potrebbe essere dovuto allo sviluppo di anticorpi diretti contro questo medicinale.

Si rivolga subito a un medico se lei o chi si prende cura di lei dovesse notare un aumento dei sanguinamenti. Qualora questo medicinale non abbia più effetto su di lei, il medico potrebbe decidere di modificare il trattamento.

Bambini di età inferiore a 1 anno

Nei bambini di età inferiore a un anno, il sistema sanguigno è ancora in fase di sviluppo. Se suo figlio ha meno di un anno, il medico può prescrivere Hemlibra solo dopo avere attentamente valutato i benefici e i rischi attesi dall'utilizzo di questo medicinale.

Altri medicinali e Hemlibra

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

- Utilizzo di un agente bypassante durante il trattamento con Hemlibra
- **Prima di iniziare a usare Hemlibra, parli con il medico e segua attentamente le sue istruzioni su quando utilizzare l'agente bypassante, nonché sulla dose e sulla posologia da adottare.** Hemlibra incrementa la capacità di coagulazione del suo sangue. Per questo motivo, la dose necessaria dell'agente bypassante potrebbe essere inferiore a quella usata prima di iniziare il trattamento con Hemlibra.
- Utilizzi aPCC **solo se** non possono essere utilizzati altri trattamenti. Se il ricorso all'aPCC è necessario, parli con il suo medico se lei ritiene di dover assumere una dose totale superiore a 50 unità/kg di aPCC. Per maggiori informazioni sull'uso di aPCC durante il trattamento con Hemlibra, vedere nel paragrafo 2 “Effetti indesiderati potenzialmente gravi associati all'uso di aPCC durante il trattamento con Hemlibra”.
- Nonostante l'esperienza limitata nella somministrazione concomitante di antifibrinolitici con aPCC o rFVIIa nei pazienti trattati con Hemlibra, deve sapere che esiste la possibilità che si manifestino eventi trombotici con l'uso di antifibrinolitici somministrati per via endovenosa in associazione ad aPCC o rFVIIa.

Esami di laboratorio

Informi il medico che sta assumendo Hemlibra prima di sottoporsi a esami di laboratorio per misurare la capacità di coagulazione del sangue. Questo perché Hemlibra nel sangue potrebbe interferire con alcuni esami, determinando risultati non accurati.

Gravidanza e allattamento

- Durante il trattamento con Hemlibra e per 6 mesi dopo l'ultima iniezione del medicinale, usi un metodo contraccettivo efficace.
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale. Il medico valuterà i benefici che le apporterebbe il trattamento con Hemlibra rispetto ai possibili rischi per il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che questo medicinale influisca sulla capacità di guidare e usare macchinari.

3. Come usare Hemlibra

Hemlibra è fornito in flaconcini monouso, come soluzione pronta all'uso che non necessita di diluizione.

Un medico qualificato nel trattamento dei pazienti affetti da emofilia la inizierà alla terapia con Hemlibra. Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulta l'operatore sanitario.

Tenga un registro

Ogni volta che usa Hemlibra, registri la denominazione e il numero di lotto del medicinale.

Quanto Hemlibra usare

La dose di Hemlibra dipende dal peso corporeo e il suo medico calcolerà la dose (in mg) e la corrispondente quantità di Hemlibra soluzione (in mL) da iniettare.

- Dose di carico: settimane dalla 1 alla 4: la dose corrisponde a 3 milligrammi per ogni chilogrammo del suo peso corporeo, iniettati una volta a settimana.
- Dose di mantenimento: a partire dalla Settimana 5: la dose è 1,5 milligrammi per ogni chilogrammo del suo peso corporeo, iniettati una volta a settimana, 3 milligrammi ogni chilogrammo del suo peso, iniettati ogni 2 settimane, oppure 6 milligrammi ogni chilogrammo del suo peso, iniettati ogni 4 settimane.

La decisione di usare la dose di mantenimento di 1,5 mg/kg una volta a settimana, 3 mg/kg ogni due settimane o 6 mg/kg ogni quattro settimane deve essere presa consultando il medico e l'eventuale persona che si prende cura di lei.

Non devono essere combinate diverse concentrazioni di Hemlibra (30 mg/mL e 150 mg/mL) in un'unica iniezione quando si costituisce il volume totale da iniettare.

La quantità di Hemlibra soluzione somministrata in ogni iniezione non deve superare i 2 mL.

Come viene somministrato Hemlibra

Se lei si inietta Hemlibra da solo o se la persona che si prende cura di lei esegue l'iniezione, lei o la persona che si prende cura di lei deve leggere attentamente e seguire le istruzioni riportate nel paragrafo 7 "Istruzioni per l'uso".

- Hemlibra viene somministrato mediante iniezione al di sotto della pelle (per via sottocutanea).
- Il medico o l'infermiere le mostrerà come iniettare Hemlibra.
- Dopo aver ricevuto l'opportuno addestramento, lei dovrebbe essere in grado di iniettarsi il medicinale a casa, autonomamente o con l'aiuto di una persona che si prende cura di lei.
- Per inserire correttamente l'ago al di sotto della pelle, con la mano libera sollevi un lembo di pelle molle, pizzicandola in corrispondenza della sede di iniezione precedentemente disinfeccata. Questa operazione è importante per garantire che l'iniezione venga praticata al di sotto della pelle (nel tessuto adiposo) ma non più in profondità (nel muscolo). L'iniezione nel muscolo potrebbe causare fastidio.
- Prepari e somministri l'iniezione in condizioni di pulizia e assenza di germi, avvalendosi di una tecnica asettica. Il medico o l'infermiere le fornirà maggiori informazioni in merito.

Dove iniettare Hemlibra

- Il medico le mostrerà le aree corporee più adatte per l'iniezione di Hemlibra.
- Le sedi raccomandate in cui praticare l'iniezione sono la parte frontale della vita (parte inferiore dell'addome), la parte superiore esterna delle braccia o la parte frontale delle cosce. Usi solo le sedi raccomandate per l'iniezione.
- Per ogni iniezione, occorre scegliere un'area del corpo diversa rispetto a quella usata l'ultima volta.

- Non pratichi le iniezioni in aree dove la pelle è arrossata, dolorante o indurita oppure dove sono presenti lividi, nei o cicatrici.
- Durante l'uso di Hemlibra, eventuali altri medicinali iniettati al di sotto della pelle devono essere somministrati in un'area diversa.

Uso di siringhe e aghi

- Per prelevare la soluzione di Hemlibra con la siringa dal flaconcino e iniettarla al di sotto della pelle vengono usati una siringa, un ago di trasferimento con filtro da 5 micrometri o un adattatore per flaconcino con filtro da 5 micrometri e un ago per iniezione.
- Siringhe, aghi di trasferimento con filtro o un adattatore per flaconcino con filtro, e aghi per iniezione non sono inclusi in questa confezione. Per maggiori informazioni, vedere paragrafo 6 “Cosa serve per la somministrazione di Hemlibra e non è contenuto in questa confezione”.
- Si accerti di usare un nuovo ago per iniezione a ogni iniezione e di eliminarlo dopo un singolo utilizzo.
- Per l'iniezione fino ad una dose massima di 1 mL di soluzione di Hemlibra deve essere usata una siringa da 1 mL.
- Per l'iniezione di dosi di soluzione di Hemlibra superiori a 1 mL e fino a 2 mL occorre utilizzare una siringa da 2 mL a 3 mL.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Hemlibra può essere usato negli adolescenti e nei bambini di ogni età.

- Un bambino può autoiniettarsi il medicinale a condizione che l'operatore sanitario e uno dei genitori o la persona che si prende cura del bambino siano d'accordo. L'autoiniezione è sconsigliata nei bambini di età inferiore a 7 anni.

Se usa più Hemlibra di quanto deve

Se lei usa più Hemlibra di quanto deve, informi immediatamente il suo medico. Questo perché potrebbe essere esposto al rischio di sviluppare effetti indesiderati come la formazione di coaguli di sangue. Usi Hemlibra seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se dimentica di usare Hemlibra

- Se dimentica l'iniezione programmata, inietti la dose dimenticata il prima possibile, prima del giorno della successiva dose programmata. In seguito, continua a iniettare il medicinale come da programma. Non inietti due dosi nello stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose.
- Se non è certo sul da farsi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se interrompe il trattamento con Hemlibra

Non interrompa il trattamento con Hemlibra senza averne prima parlato con il medico. Interrompendo il trattamento con Hemlibra potrebbe non essere più protetto da eventuali sanguinamenti.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi associati all'uso dell'aPCC durante il trattamento con Hemlibra

Interrompa l'uso di Hemlibra e dell'aPCC e si rivolga subito a un medico se lei o la persona che si prende cura di lei notate uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- **Distruzione dei globuli rossi (microangiopatia trombotica):**

- stato confusionale, debolezza, gonfiore a carico di braccia e gambe, ingiallimento della pelle e degli occhi, vago dolore alla pancia (addominale) o mal di schiena, nausea, vomito o necessità di urinare ridotta; questi sintomi potrebbero essere segni di microangiopatia trombotica.

- **Formazione di coaguli di sangue (tromboembolismo):**

- gonfiore, calore, dolore o arrossamento; questi sintomi potrebbero essere segni della formazione di un coagulo di sangue in una vena vicina alla superficie della pelle.
- mal di testa, intorpidimento a carico del viso, dolore o gonfiore oculare oppure problemi alla vista; questi sintomi potrebbero essere segni della formazione di un coagulo di sangue in una vena nella parte posteriore dell'occhio.
- annerimento della pelle; questo sintomo potrebbe essere un segno di grave danno al tessuto cutaneo.

Altri effetti indesiderati associati all'uso di Hemlibra

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- reazione in corrispondenza dell'area in cui viene praticata l'iniezione (arrossamento, prurito, dolore)
- mal di testa
- dolore alle articolazioni.

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- febbre
- dolori muscolari
- diarrea
- eruzione cutanea pruriginosa od orticaria
- eruzione cutanea.

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- distruzione dei globuli rossi (microangiopatia trombotica)
- formazione di un coagulo di sangue in una vena nella parte posteriore dell'occhio (trombosi del seno cavernoso)
- grave danno del tessuto cutaneo (necrosi della pelle)
- formazione di un coagulo di sangue in una vena vicina alla superficie della pelle (tromboflebite superficiale)
- gonfiore del viso, della lingua e/o della gola e/o difficoltà a deglutire, od orticaria, insieme a difficoltà di respirazione che sono indicative di un angioedema
- mancanza di effetto o riduzione della risposta al trattamento
- reazione allergica.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Hemlibra

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo la dicitura "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta tolti dal frigorifero, i flaconcini chiusi possono essere conservati a temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 30 °C) per un massimo di 7 giorni. Dopo la conservazione a temperatura ambiente, i flaconcini chiusi possono essere rimessi in frigorifero. Il tempo totale di conservazione del medicinale a temperatura ambiente non deve superare i 7 giorni.

Scarti i flaconcini che sono stati conservati a temperatura ambiente per più di 7 giorni o esposti a temperature superiori a 30 °C.

Una volta trasferito dal flaconcino alla siringa, usi Hemlibra immediatamente. Non refrigerare la soluzione nella siringa.

Prima di usare il medicinale, ispezioni la soluzione per escludere la presenza di particelle o alterazioni del colore. La soluzione deve essere da incolore a leggermente gialla. Non usi questo medicinale se risulta torbido, presenta alterazioni del colore o contiene particelle visibili.

Getti eventuale soluzione inutilizzata in modo adeguato. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Hemlibra

- Il principio attivo è emicizumab. Ogni flaconcino di Hemlibra contiene 12 mg (0,4 mL a una concentrazione di 30 mg/mL) o 30 mg (1 mL a una concentrazione di 30 mg/mL) di emicizumab.
- Gli altri componenti sono L-arginina, L-istidina, acido L-aspartico, polossamero 188 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Hemlibra e contenuto della confezione

Hemlibra è una soluzione iniettabile. È un liquido da incolore a leggermente giallo.

Ogni confezione di Hemlibra contiene 1 flaconcino in vetro.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Cosa serve per la somministrazione di Hemlibra non contenuto in questa confezione

Per prelevare la soluzione di Hemlibra dal flaconcino con una siringa e iniettarla al di sotto della pelle sono necessari una siringa, un ago di trasferimento con filtro o un adattatore per flaconcino con filtro e un ago per iniezione (vedere paragrafo 7 "Istruzioni per l'uso").

Siringhe

- Siringa da 1 mL:** siringa trasparente in polipropilene o policarbonato con punta Luer-lock, scala graduata da 0,01 mL, o
- Siringa da 2 mL a 3 mL:** siringa trasparente in polipropilene o policarbonato con punta Luer-lock, scala graduata da 0,1 mL.

NB: se si utilizza l'adattatore per flaconcino con filtro, è necessario utilizzare siringhe con stantuffo a ridotto spazio morto (LDS).

Dispositivi e aghi di trasferimento

- **Ago di trasferimento con filtro:** in acciaio inossidabile con connessione Luer-lock, di calibro 18 G, lungo 35 mm, contenente un filtro da 5 micrometri e preferibilmente con punta semi-smussata, o
- **Adattatore per flaconcino con filtro:** in polipropilene con connessione Luer-lock e filtro da 5 micrometri integrato, compatibile con il collo del flaconcino di diametro esterno pari a 15 mm e
- **Ago per iniezione:** in acciaio inossidabile con connessione Luer-lock, di calibro 26 G (intervallo accettabile: 25-27 G), lungo preferibilmente 9 mm o al massimo 13 mm, preferibilmente dotato di dispositivo di sicurezza dell'ago.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

Česká republika
Roche s. r. O.
Tel: +420 – 2 20382111

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

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

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 – 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 – 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 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

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 – 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 – 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 – 21 425 70 00

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>

7. Istruzioni per l'uso

Opzione
Ago di trasferimento con filtro
(per il trasferimento del medicinale dal flaconcino alla siringa)



Istruzioni per l'uso
Hemlibra
Iniezione
Flaconcino/i monodose

Prima di iniettare Hemlibra, deve leggere, comprendere e seguire le istruzioni per l'uso. L'operatore sanitario deve mostrarle come preparare, misurare e iniettare correttamente Hemlibra prima che lei lo utilizzi per la prima volta. In caso di domande, si rivolga all'operatore sanitario.

Informazioni importanti:

Non utilizzzi queste istruzioni quando usa un adattatore per flaconcino per prelevare Hemlibra dal flaconcino.
Queste istruzioni sono destinate esclusivamente all'uso dell'ago di trasferimento.

- **Non** si inietti né inietti ad altri il medicinale senza che l'operatore sanitario le abbia prima mostrato come farlo.
- Si assicuri che sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino vi sia la denominazione Hemlibra.
- Prima di aprire il flaconcino, ne legga l'etichetta per accertarsi di disporre della/e formulazione/i del medicinale corretta/e per somministrare la dose prescritta per lei. Potrebbe essere necessario usare più di 1 flaconcino per somministrarsi la dose corretta.
- Verifichi la data di scadenza riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino. **Non** usi il medicinale se la data di scadenza è stata superata.
- **Usi il flaconcino una sola volta.** Dopo aver iniettato la dose, getti la quantità residua inutilizzata di Hemlibra presente nel flaconcino. Non conservi il medicinale inutilizzato nel flaconcino per riutilizzarlo in futuro.
- **Usi soltanto le siringhe, gli aghi di trasferimento e gli aghi per iniezione prescritti dall'operatore sanitario.**
- **Usi le siringhe, gli aghi di trasferimento e gli aghi per iniezione esclusivamente una sola volta. Getti eventuali cappucci, flaconcini, siringhe e aghi usati.**
- Se la dose prescritta è superiore a 2 mL, dovrà eseguire più di una iniezione sottocutanea di Hemlibra; contatti l'operatore sanitario per ricevere istruzioni in merito all'iniezione.
- Deve iniettare Hemlibra esclusivamente sotto la pelle.

Conservazione dei flaconcini di Hemlibra:

- Conservi il flaconcino in frigorifero (a una temperatura compresa fra 2 °C e 8 °C). **Non** congelare.
- Conservi il flaconcino nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Una volta tolto dal frigorifero, il flaconcino chiuso può essere conservato a temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 30 °C) per un massimo di 7 giorni. Dopo la conservazione a temperatura ambiente, i flaconcini chiusi possono essere rimessi in frigorifero. Il tempo totale fuori dal frigorifero e a temperatura ambiente non deve superare i 7 giorni.
- Scarti i flaconcini che sono stati conservati a temperatura ambiente per più di 7 giorni o esposti a temperature superiori a 30 °C.
- Conservi i flaconcini fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Tolga il flaconcino dal frigorifero 15 minuti prima dell'uso e lasci che raggiunga la temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 30 °C) prima di preparare l'iniezione.
- **Non** agiti il flaconcino.

Conservazione degli aghi e delle siringhe:

- Conservi l'ago di trasferimento, l'ago per iniezione e la siringa in un luogo asciutto.
- Conservi l'ago di trasferimento, l'ago per iniezione e la siringa fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Ispezione del medicinale e del materiale:

- Raccolga tutto il materiale indicato di seguito per preparare ed effettuare l'iniezione.
- **Verifichi** la data di scadenza riportata sulla scatola, sull'etichetta del flaconcino e sul materiale elencato di seguito. **Non** usi il medicinale e i dispositivi se la data di scadenza è stata superata.
- **Non** usi il flaconcino:
 - se il medicinale risulta torbido, non limpido o colorato.
 - se il medicinale contiene particelle.
 - in mancanza della ghiera che ricopre la chiusura.
- Ispezioni il materiale per escludere eventuali danni. Non usi il materiale se appare danneggiato o se è caduto.
- Appoggi il materiale su una superficie di lavoro piana, pulita e ben illuminata.

Inclusi nella confezione:

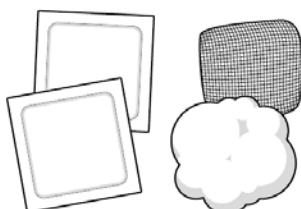


- **Flaconcino contenente il medicinale**



- **Istruzioni per l'uso di Hemlibra**

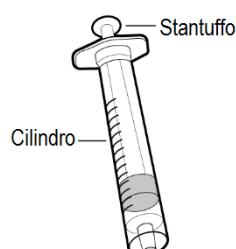
Non inclusi nella confezione:



- **Salviettine imbevute di alcol**

NB: qualora debba usare più di 1 flaconcino per iniettare la dose prescritta, utilizzzi una nuova salviettina imbevuta di alcol per ogni flaconcino.

- **Garza**
- **Batuffolo di cotone**

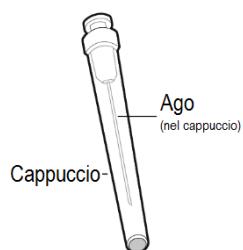


- **Siringa**

• Per l'iniezione di una dose fino a 1 mL, usi una **siringa da 1 mL**.

• Per l'iniezione di una dose compresa tra 1 mL e 2 mL, usi una **siringa da 2 mL o 3 mL**.

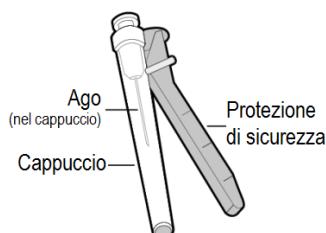
• **NB:** non utilizzi siringhe da 2 mL o 3 mL per dosi fino a 1 mL.



- **Ago di trasferimento da 18 G con filtro da 5 micrometri**

NB: qualora debba usare più di 1 flaconcino per iniettare la dose prescritta, utilizzzi un nuovo ago di trasferimento per ogni flaconcino.

• **Non** usi l'ago di trasferimento per iniettare il medicinale.



- **Ago per iniezione con protezione di sicurezza** (utilizzato per somministrare il medicinale).

• **Non** usi l'ago per iniezione per prelevare il medicinale dal flaconcino.

- **Contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti**



Preparazione:



- Prima dell'uso, appoggi il o i flaconcini su una superficie piana e pulita, al riparo dalla luce diretta del sole, per circa 15 minuti, lasciando che raggiunga/no la temperatura ambiente.
- **Non** tenti di riscaldare il flaconcino in altri modi.
- **Si lavi** accuratamente **le mani** con acqua e sapone.

Scelta e preparazione della sede di iniezione:



- Disinfetti l'area della sede di iniezione prescelta con una salviettina imbevuta di alcol.
- Lasci asciugare la pelle per circa 10 secondi.
- **Non** tocchi, sventoli né soffi sull'area disinfeccata prima dell'iniezione.

Per l'iniezione può utilizzare:

- La coscia (parte frontale centrale).
- L'area in corrispondenza dello stomaco (addome), fatta eccezione per i 5 cm attorno all'ombelico.
- La parte superiore esterna del braccio (solo se l'iniezione viene somministrata da una persona che si prende cura del paziente).
- Utilizzi una sede di iniezione diversa per ogni iniezione, ad almeno 2,5 cm di distanza dall'area usata per l'iniezione precedente.
- **Non** inietti il medicinale in zone che potrebbero essere soggette a irritazione per via di una cintura o di una fascia in vita.
- **Non** inietti il medicinale in corrispondenza di nei, cicatrici, lividi o aree in cui la pelle è dolorante, arrossata, indurita o lesionata.

Preparazione della siringa per l'iniezione:

- Una volta riempita la siringa con il medicinale, l'iniezione deve essere eseguita immediatamente.
- Dopo aver tolto il cappuccio dell'ago per iniezione, il medicinale nella siringa deve essere iniettato sotto la pelle entro 5 minuti.
- Dopo aver tolto il cappuccio, **non** tocchi gli aghi esposti e non li appoggi su alcuna superficie.
- **Non** usi la siringa qualora l'ago venga a contatto con una superficie.

Informazioni importanti dopo l'iniezione:

- **Se sono presenti gocce di sangue in corrispondenza della sede di iniezione, prema un batuffolo di cotone o una garza sterile sulla sede di iniezione per almeno 10 secondi fino ad arrestare il sanguinamento.**
- Se è presente un livido (una piccola area con perdita di sangue al di sotto della pelle), è possibile applicare una borsa del ghiaccio sulla sede premendo delicatamente. Se il sanguinamento non si arresta, contatti l'operatore sanitario.
- **Non** sfreghi la sede di iniezione dopo la somministrazione.

Smaltimento del medicinale e del materiale:

Importante: tenga sempre il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti fuori dalla portata dei bambini.

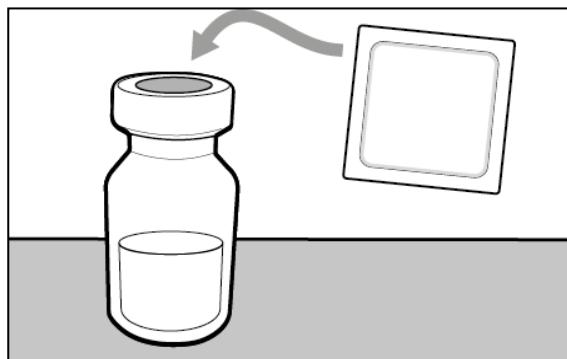
- **Getti tutti i cappucci, i flaconcini, gli aghi e le siringhe usati in un contenitore per rifiuti taglienti o a prova di puntura.**
- Riponga gli aghi e le siringhe usati in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti subito dopo l'utilizzo. **Non** getti cappucci, flaconcini, aghi e siringhe sfusi nei rifiuti domestici.
- Se non dispone di un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti, può usare un contenitore destinato alla raccolta di tipo domestico:
 - realizzato in plastica rinforzata.
 - richiudibile con un coperchio ermetico e a prova di puntura, che impedisca la fuoriuscita dei rifiuti taglienti.
 - che stia in posizione verticale e sia stabile durante l'uso.
 - anti-perdite.
 - adeguatamente etichettato con un'avvertenza indicante la presenza di rifiuti pericolosi all'interno del contenitore.
- Quando il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti sarà quasi pieno, dovrà seguire le normative locali per il corretto smaltimento del contenitore.
- **Non** getti il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti usato nei rifiuti domestici, eccetto qualora ciò sia ammesso dalle normative locali. **Non** ricicli il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

1. PREPARAZIONE

Fase 1. Togliere il cappuccio del flaconcino e detergere la parte superiore

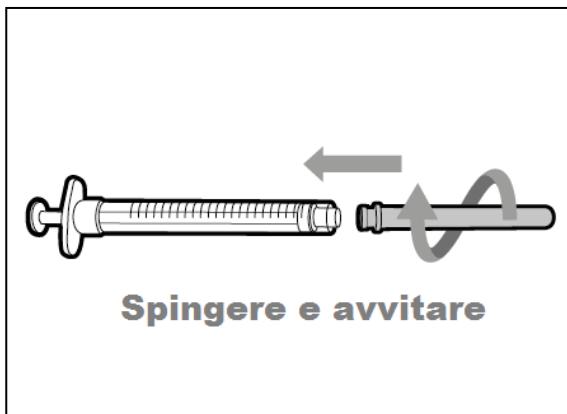


- Tolga il cappuccio del/i flaconcino/i.
- Getti il cappuccio del/i flaconcino/i nel contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

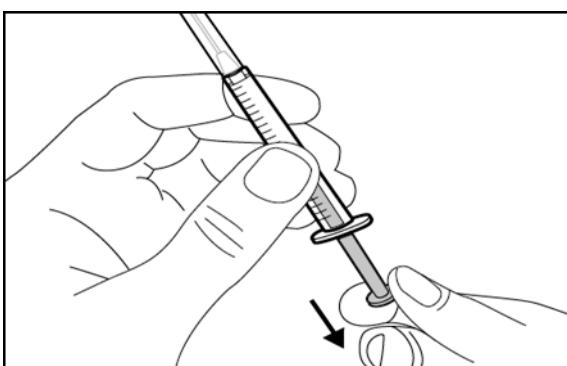


- Disinfetti la parte superiore della chiusura del/i flaconcino/i con una salviettina imbevuta di alcol.

Fase 2. Collegare l'ago di trasferimento con filtro alla siringa

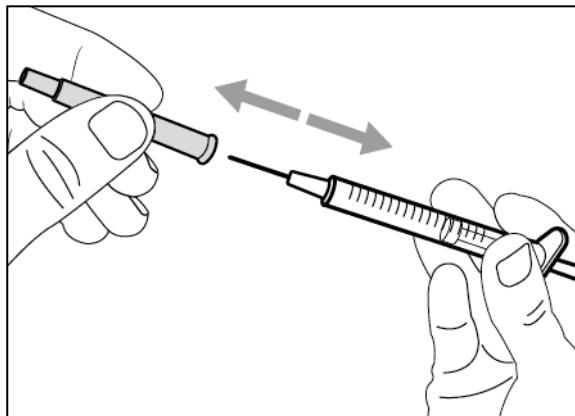


- **Spingere e avvitare** l'ago di trasferimento con filtro sulla siringa fino a quando non sia saldamente collegato.



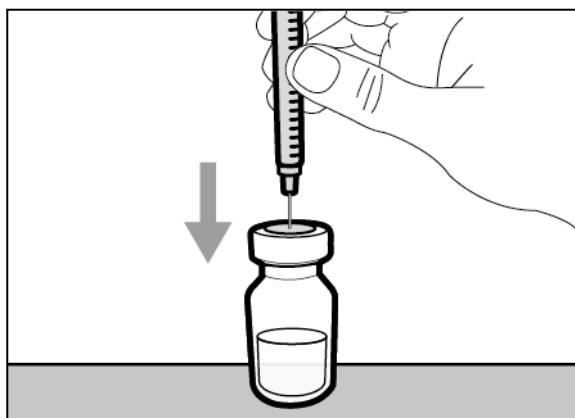
- Tiri lentamente indietro lo stantuffo e aspiri una quantità di aria nella siringa pari alla dose prescritta.

Fase 3. Togliere il cappuccio dell'ago di trasferimento

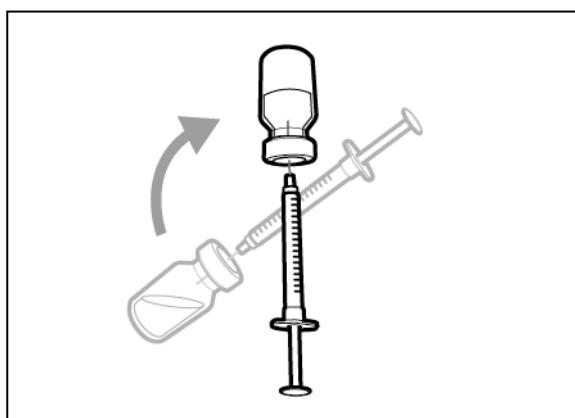


- Tenga la siringa per il cilindro, con l'ago di trasferimento rivolto verso l'alto.
 - Sfili con cautela il cappuccio dell'ago di trasferimento, tenendolo lontano dal corpo.
- Non getti il cappuccio. Appoggi il cappuccio dell'ago di trasferimento su una superficie piana pulita.** Dopo aver trasferito il medicinale, dovrà rimettere il cappuccio sull'ago di trasferimento.
- **Non** tocchi la punta dell'ago e non la appoggi su alcuna superficie dopo aver tolto il cappuccio dall'ago.

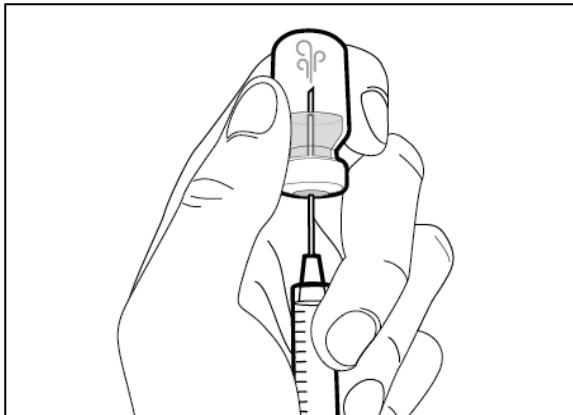
Fase 4. Iniettare aria nel flaconcino



- Tenga el frasco en una superficie de trabajo plana e insértele la aguja de transferencia, conectada a la jeringa, en el centro del tapón del frasco.

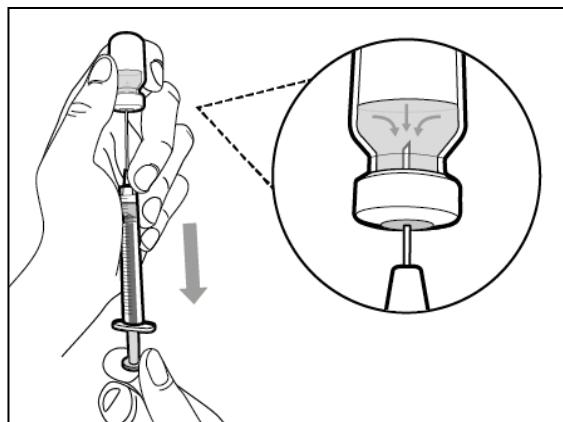


- Invierte el frasco sujetando la aguja conectada a la jeringa en su posición.



- Con l'ago rivolto verso l'alto, prema lo stantuffo per iniettare l'aria, precedentemente aspirata nella siringa, **al di sopra del medicinale**.
- Tenga il dito premuto sullo stantuffo della siringa.
- **Non** inietti aria nel medicinale, in quanto potrebbero formarsi delle bolle d'aria o della schiuma al suo interno.

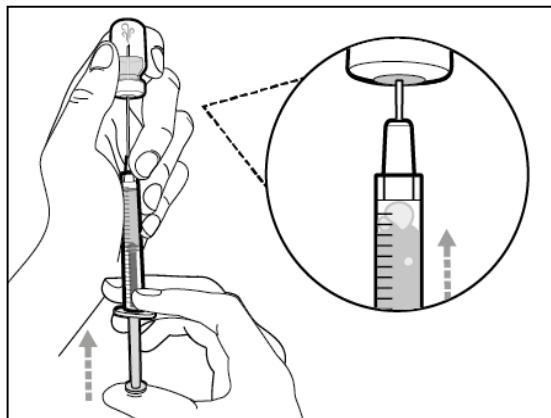
Fase 5. Trasferire il medicinale nella siringa



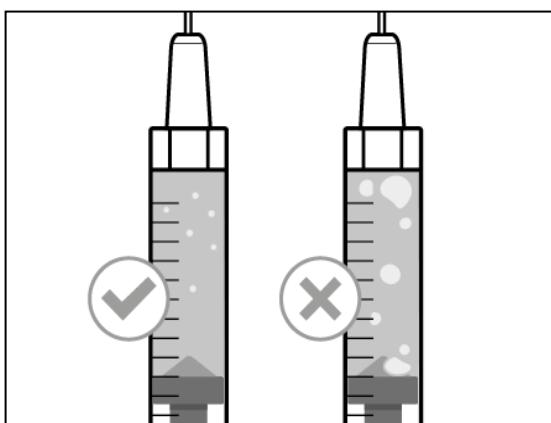
- Sposti la punta dell'ago verso il basso in modo che questa si trovi **al di sotto del livello del medicinale**.
- Con la siringa rivolta verso l'alto, tiri indietro lentamente lo stantuffo **per riempire la siringa con una quantità di medicinale superiore a quella necessaria per la dose prescritta**.
 - **Mantenga saldamente lo stantuffo** per evitare che torni indietro.
 - Faccia attenzione a non estrarre lo stantuffo dalla siringa.

Importante: se la dose prescritta è superiore alla quantità di Hemlibra contenuta nel flaconcino, **prelevi tutto il medicinale** e passi al **paragrafo “Combinazione di flaconcini”**.

Fase 6. Rimuovere le bolle d'aria



- Tenga l'ago nel flaconcino e controlli la siringa per escludere la presenza di grosse bolle d'aria. Le bolle d'aria di grandi dimensioni possono comportare una riduzione della dose somministrata.



- Elimini le bolle d'aria più grosse picchiettando** delicatamente con le dita sul cilindro della siringa, fino a far salire le bolle d'aria in cima alla siringa. Sposti la punta dell'ago **al di sopra del medicinale** e prema delicatamente lo stantuffo per espellere le bolle d'aria dalla siringa.
 - Se la quantità di medicinale presente nella siringa è pari o inferiore alla dose prescritta, sposti la punta dell'ago **all'interno del medicinale** e tiri indietro lentamente lo stantuffo fino ad ottenere una quantità di medicinale **superiore** a quella necessaria per la **dose prescritta**.
 - Faccia attenzione a non estrarre completamente lo stantuffo dalla siringa.
 - Ripeta i passaggi precedenti fino a rimuovere le bolle d'aria più grosse.

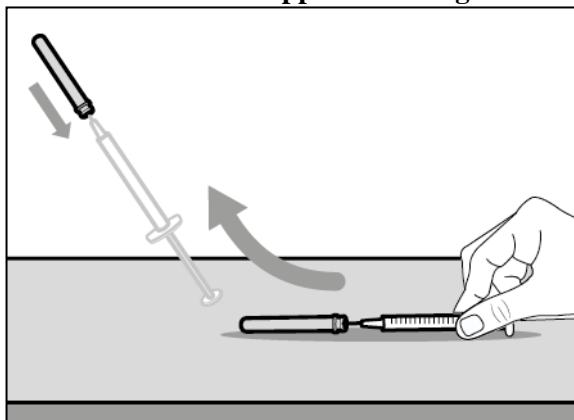
NB: prima di passare alla fase successiva, si accerti che la quantità di medicinale presente nella siringa sia sufficiente a somministrare la dose completa. Se non riesce a prelevare tutto il farmaco, rimetta il flaconcino in posizione verticale per raggiungere la quantità residua.



Non usi l'ago di trasferimento per iniettare il medicinale, in quanto questa operazione potrebbe comportare dolore e sanguinamento.

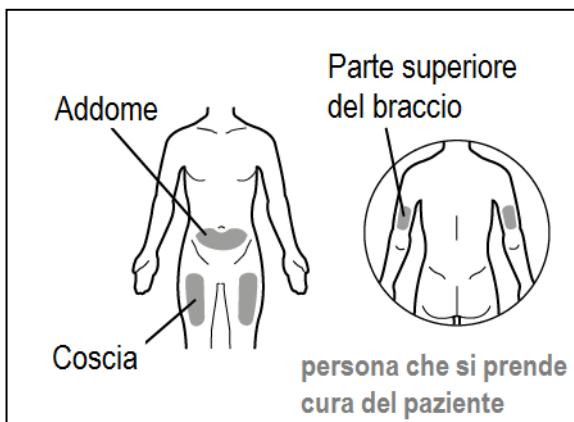
2. INIEZIONE

Fase 7. Rimettere il cappuccio sull'ago di trasferimento



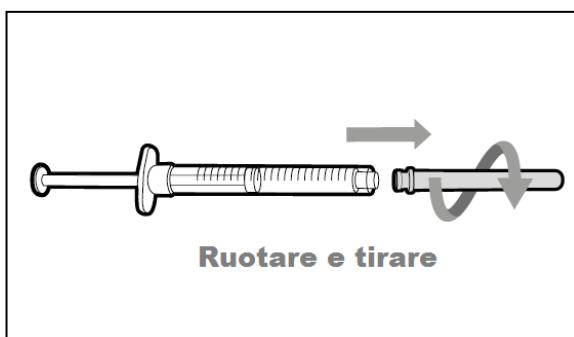
- Tolga dal flaconcino la siringa collegata all'ago di trasferimento.
- **Con una mano, infili l'ago di trasferimento nel cappuccio e lo sollevi per coprire l'ago.**
- Una volta coperto l'ago, spinga con **una mano** il cappuccio dell'ago di trasferimento sulla siringa per fissarlo saldamente, onde evitare di farsi male accidentalmente con l'ago.

Fase 8. Disinfettare la sede di iniezione



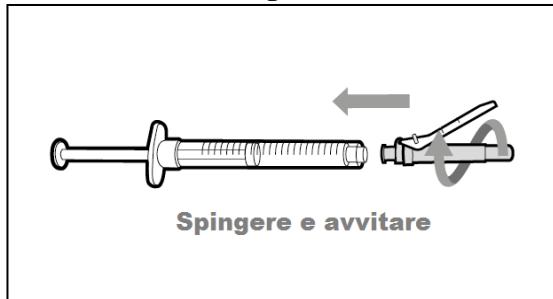
- Scelga la sede di iniezione e la **disinfetti** con una salviettina imbevuta di alcol.

Fase 9. Togliere l'ago di trasferimento utilizzato dalla siringa



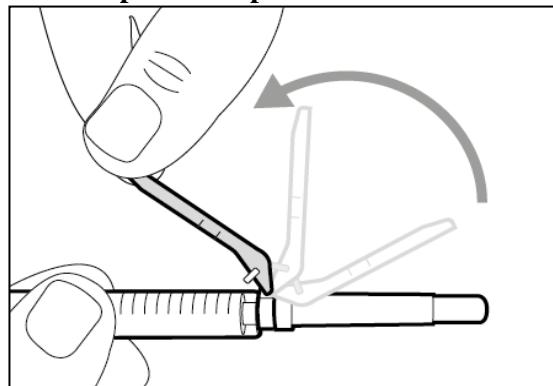
- Tolga l'ago di trasferimento utilizzato dalla siringa ruotandolo in senso antiorario e tirando delicatamente.
- Getti l'ago di trasferimento usato in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

Fase 10. Attaccare l'ago di iniezione alla siringa



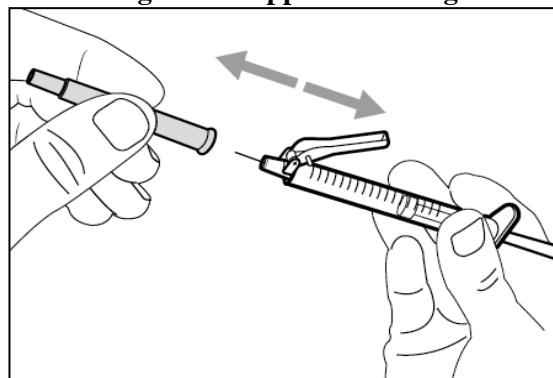
- Spinga l'ago per iniezione sulla siringa ruotandolo in senso orario, fino a quando non sia saldamente fissato.

Fase 11. Spostare la protezione di sicurezza



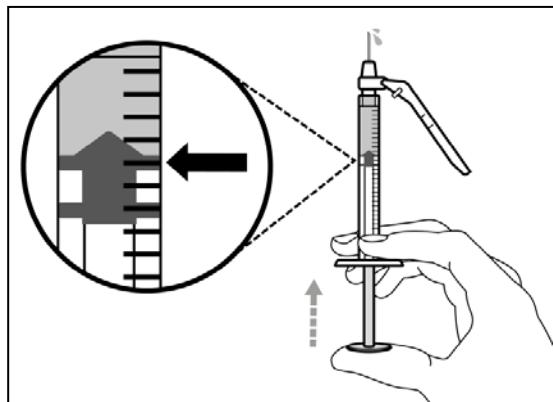
- Allontani la protezione di sicurezza dall'ago spostandola **verso** il corpo della siringa.

Fase 12. Togliere il cappuccio dall'ago di iniezione



- **Con cautela e decisione**, sfilo dalla siringa il cappuccio dell'ago per iniezione.
- Getti il cappuccio in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.
- Non tocchi la punta dell'ago ed eviti che venga a contatto con qualsiasi superficie.
- Dopo aver tolto il cappuccio dell'ago per iniezione, il medicinale nella siringa deve essere iniettato entro 5 minuti.

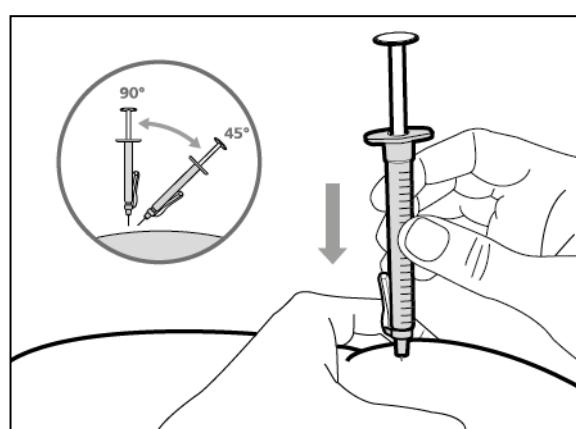
Fase 13. Posizionare lo stantuffo a livello della dose prescritta



- Impugni la siringa tenendo l'ago rivolto verso l'alto e prema lentamente lo stantuffo fino a raggiungere la dose prescritta.

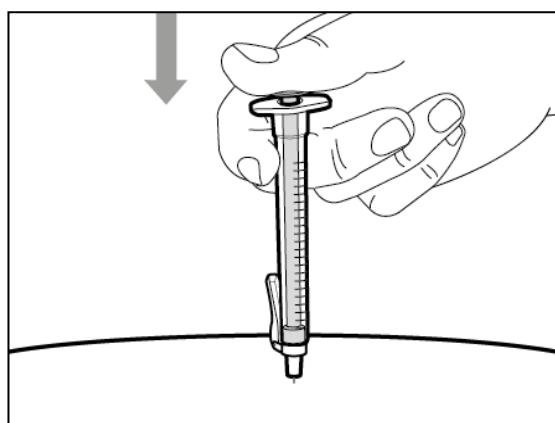
- **Verifichi la dose**, accertandosi che il bordo superiore dello stantuffo sia in linea con la tacca riportata sulla siringa corrispondente alla dose prescritta.

Fase 14. Iniezione sottocutanea (al di sotto della pelle)



- Pizzichi la sede di iniezione prescelta e inserisca interamente l'ago con un'angolazione **da 45° a 90°**, con un movimento rapido e deciso. **Non** impugni né prema lo stantuffo durante l'inserimento dell'ago.
- Mantenga la posizione della siringa e rilasci la sede di iniezione pizzicata.

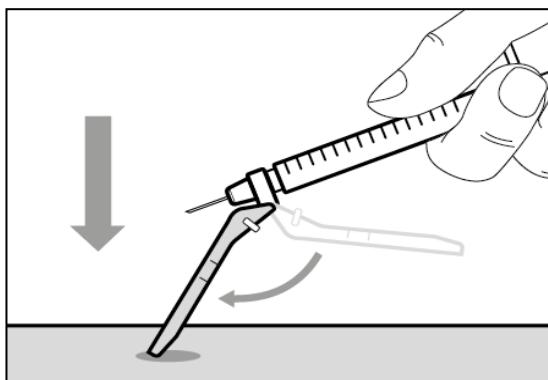
Fase 15. Iniezione del medicinale



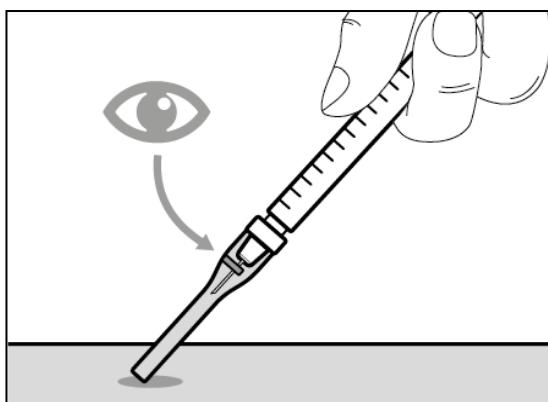
- Inietti lentamente l'intera quantità di medicinale premendo delicatamente lo stantuffo fino a fine corsa.
- Estragga l'ago e la siringa dalla sede di iniezione mantenendo la stessa angolazione usata durante l'inserimento.

3. SMALTIMENTO

Fase 16. Coprire l'ago con la protezione di sicurezza

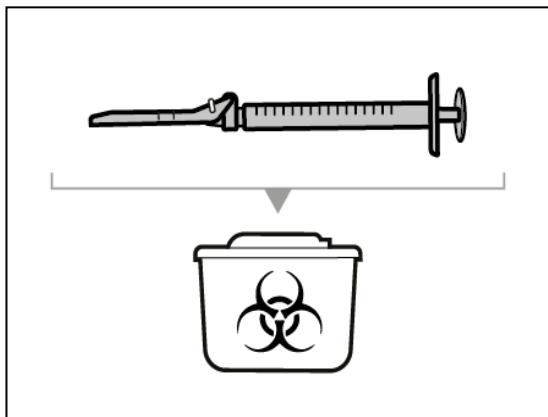


- Sposti in avanti la protezione di sicurezza di 90°, allontanandola dal corpo della siringa.
- **Impugnando la siringa con una mano, prema verso il basso la protezione di sicurezza** su una superficie piana, con un movimento rapido e deciso, fino a udire un “clic”.



- Se non sente alcun “clic”, verifichi che l’ago sia interamente coperto dalla protezione di sicurezza.
- Tenga sempre le dita dietro la protezione di sicurezza e lontano dall’ago.
- **Non** stacchi l’ago per iniezione.

Fase 17. Smaltire la siringa e l’ago

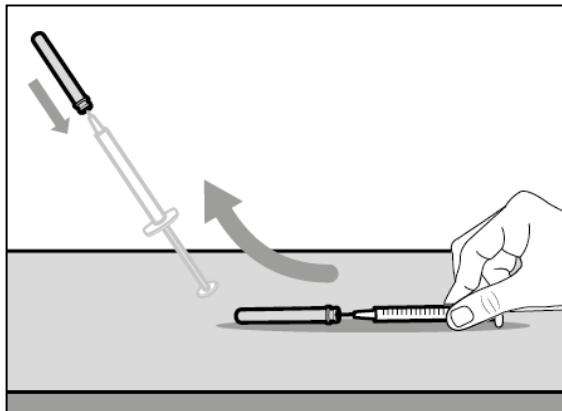


- Riponga gli aghi e le siringhe usati in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti subito dopo l’utilizzo. Per maggiori informazioni, consulti il paragrafo “Smaltimento del medicinale e del materiale”.
- **Non** tenti di rimuovere l’ago per iniezione utilizzato dalla siringa usata.
- **Non** rimetta il cappuccio sull’ago per l’iniezione.
- **Importante:** tenga sempre il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti fuori dalla portata dei bambini.
- Getti tutti i cappucci, i flaconcini, gli aghi e le siringhe usati in un contenitore per rifiuti taglienti o a prova di puntura.

Combinazione di flaconcini

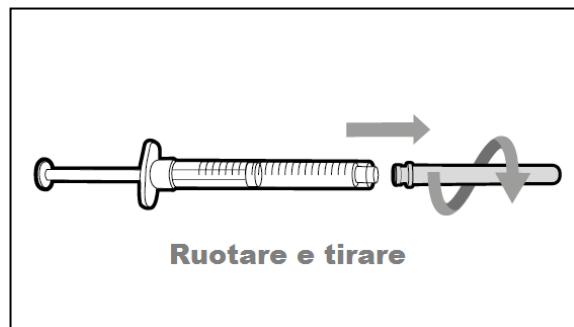
Se per raggiungere la dose prescritta deve usare più di 1 flaconcino, segua questi passaggi dopo aver prelevato il medicinale dal primo flaconcino come descritto nella Fase 5. Dovrà utilizzare un nuovo ago di trasferimento per ciascun flaconcino.

Fase A. Rimettere il cappuccio sull'ago di trasferimento



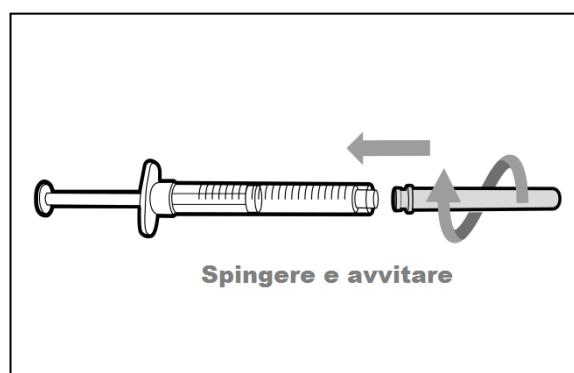
- Estragga la siringa e l'ago di trasferimento dal primo flaconcino.
- **Con una mano, infili** l'ago di trasferimento nel cappuccio e **sollevi** quest'ultimo in modo da coprire l'ago.
- Dopo aver coperto l'ago, prema con **una mano** il cappuccio dell'ago di trasferimento sulla siringa per fissarlo saldamente, in modo da evitare di farsi male accidentalmente con l'ago.

Fase B. Togliere l'ago di trasferimento utilizzato dalla siringa



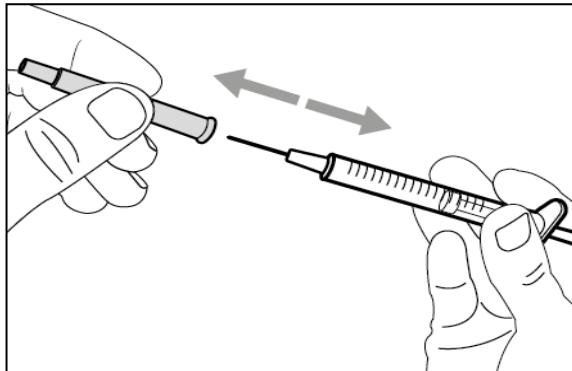
- Tolga l'ago di trasferimento utilizzato dalla siringa ruotandolo in senso antiorario e tirando delicatamente.
- Getti l'ago di trasferimento usato in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

Fase C. Applicare un nuovo ago di trasferimento con filtro sulla siringa



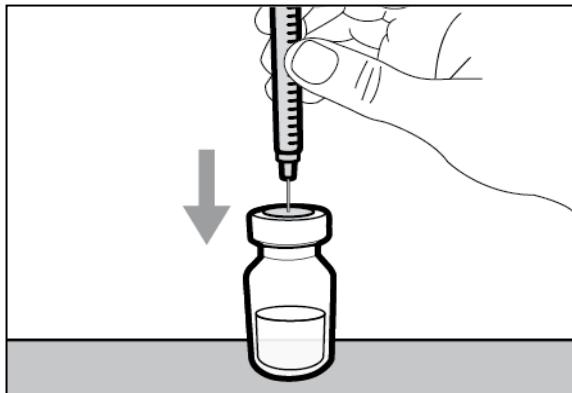
- Spinga un **nuovo** ago di trasferimento sulla stessa siringa ruotandolo in senso orario, fino a quando non sia saldamente fissato.
- Ritragga lentamente lo stantuffo e aspiri un po' d'aria nella siringa.

Fase D. Togliere il cappuccio dell'ago di trasferimento

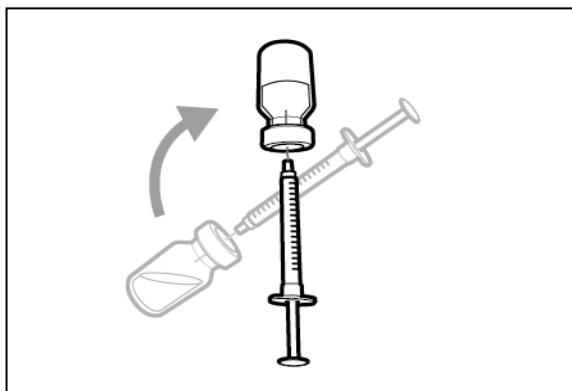


- Impugni il corpo della siringa tenendo il cappuccio dell'ago di trasferimento rivolto verso l'alto.
- Sfilo attentamente ma con decisione il cappuccio dell'ago di trasferimento, tenendolo lontano dal corpo. **Non getti il cappuccio.** Dopo aver trasferito il medicinale, dovrà rimettere il cappuccio sull'ago di trasferimento.
- **Non tocchi** la punta dell'ago.

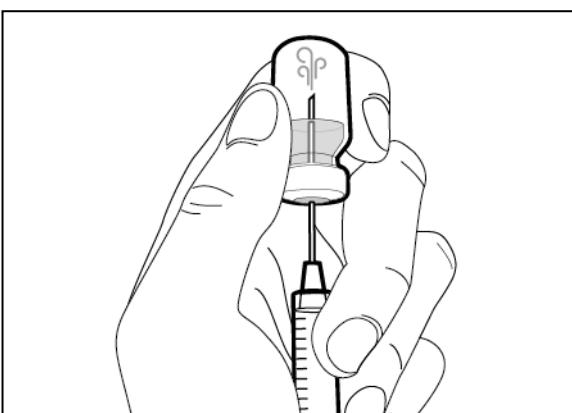
Fase E. Iniettare aria nel flaconcino



- Tenga il nuovo flaconcino su una superficie di lavoro in piano e inserisca il nuovo ago di trasferimento, collegato alla siringa, al centro del tappo del flaconcino.

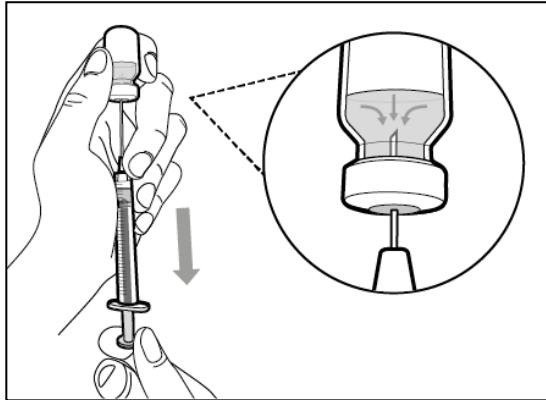


- Capovolga il flaconcino tenendo l'ago collegato alla siringa in posizione.



- Con l'ago rivolto verso l'alto, prema lo stantuffo per iniettare l'aria, precedentemente aspirata nella siringa, **al di sopra del medicinale.**
- Tenga il dito premuto sullo stantuffo della siringa.
- **Non** inietti aria nel medicinale, in quanto potrebbero formarsi delle bolle d'aria o della schiuma al suo interno.

Fase F. Trasferire il medicinale nella siringa



- Sposti la punta dell'ago verso il basso in modo che questa si trovi **al di sotto del livello del medicinale**.
 - Con la siringa rivolta verso l'alto, tiri indietro lentamente lo stantuffo **per riempire la siringa con una quantità di medicinale superiore a quella necessaria per la dose prescritta**.
 - **Mantenga saldamente lo stantuffo** per evitare che torni indietro.
 - Faccia attenzione a non estrarre lo stantuffo dalla siringa.

NB: prima di passare alla fase successiva, si accerti che la quantità di medicinale presente nella siringa sia sufficiente a somministrare la dose completa. Se non riesce a prelevare tutto il medicinale, rimetta il flaconcino in posizione verticale per raggiungere la quantità residua.



Non usi l'ago di trasferimento per iniettare il medicinale, in quanto questa operazione potrebbe comportare dolore e sanguinamento.

Ripeta i passaggi da A a F con ogni flaconcino supplementare, fino a quando non avrà una quantità di medicinale superiore a quella necessaria per la dose prescritta. Una volta terminato, mantenga l'ago di trasferimento all'interno del flaconcino e torni alla Fase 6. "Rimuovere le bolle d'aria". Proseguo con i passaggi rimanenti.

**Opzione
Adattatore per flaconcino con filtro
(per il trasferimento del medicinale dal flaconcino alla siringa)**



Istruzioni per l'uso

Hemlibra

Iniezione

Flaconcino/i monodose

Prima di iniettare Hemlibra, deve leggere, comprendere e seguire le istruzioni per l'uso. L'operatore sanitario deve mostrarle come preparare, misurare e iniettare correttamente Hemlibra prima che lei lo utilizzi per la prima volta. In caso di domande, si rivolga all'operatore sanitario.

Informazioni importanti:

Non utilizzi queste istruzioni quando usa un ago di trasferimento per prelevare Hemlibra dal flaconcino. Queste istruzioni sono destinate esclusivamente all'uso dell'adattatore per flaconcino.

- **Non** si inietti né inietti ad altri il medicinale senza che l'operatore sanitario le abbia prima mostrato come farlo.
- Si assicuri che sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino vi sia la denominazione Hemlibra.
- Prima di aprire il flaconcino, ne legga l'etichetta per accertarsi di disporre della/e formulazione/i del medicinale corretta/e per somministrare la dose prescritta per lei. Potrebbe essere necessario usare più di 1 flaconcino per somministrarsi la dose corretta.
- Verifichi la data di scadenza riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino. **Non** usi il medicinale se la data di scadenza è stata superata.
- **Usi il flaconcino una sola volta.** Dopo aver iniettato la dose, getti la quantità residua inutilizzata di Hemlibra presente nel flaconcino. **Non** conservi il medicinale inutilizzato nel flaconcino per riutilizzarlo in futuro.
- **Usi soltanto le siringhe, gli adattatori per flaconcini e gli aghi per iniezione prescritti dall'operatore sanitario.**
- **Usi le siringhe, gli adattatori per flaconcini e gli aghi per iniezione esclusivamente una sola volta.** Getti eventuali cappucci, flaconcini, adattatori per flaconcini, siringhe e aghi usati.
- Se la dose prescritta è superiore a 2 mL, dovrà eseguire più di una iniezione sottocutanea di Hemlibra; contatti l'operatore sanitario per ricevere istruzioni in merito all'iniezione.
- Deve iniettare Hemlibra esclusivamente sotto la pelle.

Conservazione dei flaconcini di Hemlibra:

- Conservi il flaconcino in frigorifero (a una temperatura compresa fra 2 °C e 8 °C). **Non** congelare.
- Conservi il flaconcino nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Una volta tolto dal frigorifero, il flaconcino chiuso può essere conservato a temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 30 °C) per un massimo di 7 giorni. Dopo la conservazione a temperatura ambiente, i flaconcini chiusi possono essere rimessi in frigorifero. Il tempo totale fuori dal frigorifero e a temperatura ambiente non deve superare i 7 giorni.
- Scarti i flaconcini che sono stati conservati a temperatura ambiente per più di 7 giorni o esposti a temperature superiori a 30 °C.
- Conservi i flaconcini fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Tolga il flaconcino dal frigorifero 15 minuti prima dell'uso e lasci che raggiunga la temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 30 °C) prima di preparare l'iniezione.
- **Non agiti** il flaconcino.

Conservazione degli adattatori per flaconcini, degli aghi e delle siringhe:

- Conservi l'adattatore per flaconcino, l'ago per iniezione e la siringa in un luogo asciutto.
- Conservi l'adattatore per flaconcino, l'ago per iniezione e la siringa fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Ispezione del medicinale e del materiale:

- Raccolga tutto il materiale indicato di seguito per preparare ed effettuare l'iniezione.
- **Verifichi** la data di scadenza riportata sulla scatola, sull'etichetta del flaconcino e sul materiale elencato di seguito. **Non** usi il medicinale e i dispositivi se la data di scadenza è stata superata.
- **Non usi** il flaconcino:
 - se il medicinale risulta torbido, non limpido o colorato.
 - se il medicinale contiene particelle.
 - in mancanza della ghiera che ricopre la chiusura.
- Ispezioni il materiale per escludere eventuali danni. **Non** usi il materiale se appare danneggiato o se è caduto.
- Appoggi il materiale su una superficie di lavoro piana, pulita e ben illuminata.

Inclusi nella confezione:

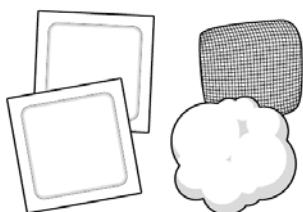


- **Flaconcino contenente il medicinale**



- **Istruzioni per l'uso di Hemlibra**

Non inclusi nella confezione:



- **Salviettine imbevute di alcol**

NB: qualora debba usare più di 1 flaconcino per iniettare la dose prescritta, utilizzzi una nuova salviettina imbevuta di alcol per ogni flaconcino.

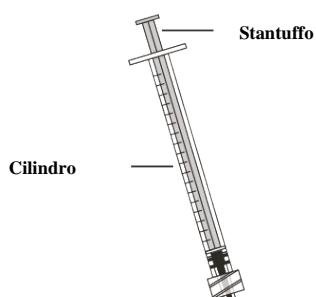
- **Garza**
- **Batuffolo di cotone**



- **Adattatore per flaconcino con filtro** (da aggiungere sulla parte superiore del flaconcino).

NB: Viene utilizzato per trasferire il medicinale dal flaconcino alla siringa. Qualora necessiti di più di 1 flaconcino per iniettare la dose prescritta, è necessario che utilizzi un nuovo adattatore per ogni flaconcino.

⚠ Non inserisca l'ago per iniezione nell'adattatore per flaconcino.



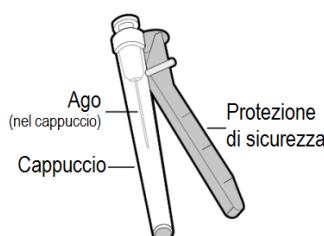
- **Siringa con stantuffo a ridotto spazio morto (LDS)**

Importante:

- Per l'iniezione di una dose fino a 1 mL, usi una **siringa LDS da 1 mL**.

- Per l'iniezione di una dose superiore a 1 mL, usi una **siringa LDS da 2 mL o 3 mL**.

NB: non usi siringhe LDS da 2 mL o 3 mL per dosi fino a 1 mL.



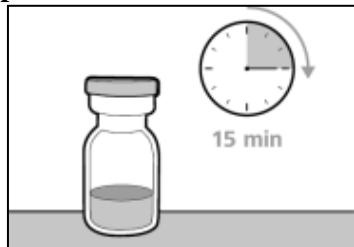
- Ago per iniezione con protezione di sicurezza (utilizzato per somministrare il medicinale).

- **Non** usi l'ago per iniezione nell'adattatore per flaconcino o **non** usi l'ago per iniezione per prelevare il medicinale dal flaconcino.

- **Contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti**

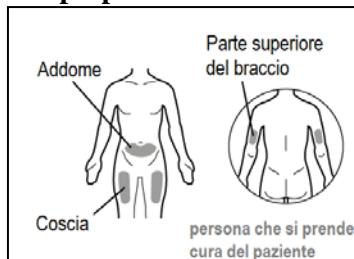


Preparazione:



- Prima dell'uso, appoggi il o i flaconcini su una superficie piana e pulita, al riparo dalla luce diretta del sole, per circa 15 minuti, lasciando che raggiunga/no la temperatura ambiente.
- **Non** tenti di riscaldare il flaconcino in altri modi.
- **Si lavi** accuratamente **le mani** con acqua e sapone.

Scelta e preparazione della sede di iniezione:



- Disinfetti l'area della sede di iniezione prescelta con una salviettina imbevuta di alcol.
- Lasci asciugare la pelle per circa 10 secondi.
- **Non** tocchi, sventoli né soffi sull'area disinfeccata prima dell'iniezione.

Per l'iniezione può utilizzare:

- La coscia (parte frontale centrale).
- L'area in corrispondenza dello stomaco (addome), fatta eccezione per i 5 cm attorno all'ombelico.
- La parte superiore esterna del braccio (solo se l'iniezione viene somministrata da una persona che si prende cura del paziente).
- Utilizzi una sede di iniezione diversa per ogni iniezione, ad almeno 2,5 cm di distanza dall'area usata per l'iniezione precedente.
- **Non** inietti il medicinale in zone che potrebbero essere soggette a irritazione per via di una cintura o di una fascia in vita.
- **Non** inietti il medicinale in corrispondenza di nei, cicatrici, lividi o aree in cui la pelle è dolorante, arrossata, indurita o lesionata.

Preparazione della siringa per l'iniezione:

- Una volta riempita la siringa con il medicinale, l'iniezione deve essere eseguita immediatamente.
- Dopo aver tolto il cappuccio dell'ago per iniezione, il medicinale nella siringa deve essere iniettato sotto la pelle entro 5 minuti.
- Dopo aver tolto il cappuccio, **non** tocchi gli aghi esposti e non li appoggi su alcuna superficie.
- **Non** usi la siringa qualora l'ago venga a contatto con una superficie.

Informazioni importanti dopo l'iniezione:

- **Se sono presenti gocce di sangue in corrispondenza della sede di iniezione, prema un batuffolo di cotone o una garza sterile sulla sede di iniezione per almeno 10 secondi fino ad arrestare il sanguinamento.**
- Se è presente un livido (una piccola area con perdita di sangue al di sotto della pelle), è possibile applicare una borsa del ghiaccio sulla sede premendo delicatamente. Se il sanguinamento non si arresta, contatti l'operatore sanitario.
- **Non** sfreghi la sede di iniezione dopo la somministrazione.

Smaltimento del medicinale e del materiale:

Importante: tenga sempre il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti fuori dalla portata dei bambini.

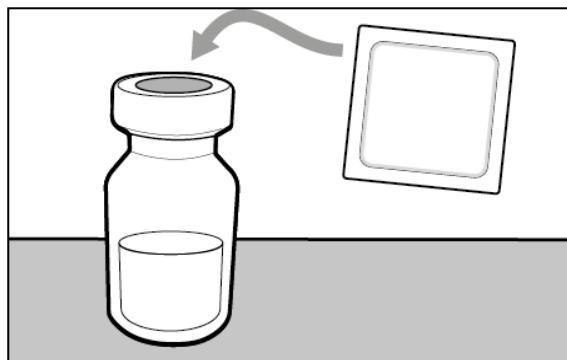
- **Getti tutti i cappucci, i flaconcini, gli adattatori per flaconcini, gli aghi e le siringhe usati in un contenitore per rifiuti taglienti o a prova di puntura.**
- Riponga gli adattatori per flaconcini, gli aghi e le siringhe usati in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti subito dopo l'utilizzo. **Non** getti cappucci, flaconcini, aghi e siringhe sfusi nei rifiuti domestici.
- Se non dispone di un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti, può usare un contenitore destinato alla raccolta di tipo domestico:
 - realizzato in plastica rinforzata.
 - richiudibile con un coperchio ermetico e a prova di puntura, che impedisca la fuoriuscita dei rifiuti taglienti.
 - che stia in posizione verticale e sia stabile durante l'uso.
 - anti-perdite.
 - adeguatamente etichettato con un'avvertenza indicante la presenza di rifiuti pericolosi all'interno del contenitore.
- Quando il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti sarà quasi pieno, dovrà seguire le normative locali per il corretto smaltimento del contenitore.
- **Non** getti il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti usato nei rifiuti domestici, eccetto qualora ciò sia ammesso dalle normative locali. **Non** ricicli il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

1. PREPARAZIONE

Fase 1. Togliere il cappuccio del flaconcino e detergere la parte superiore

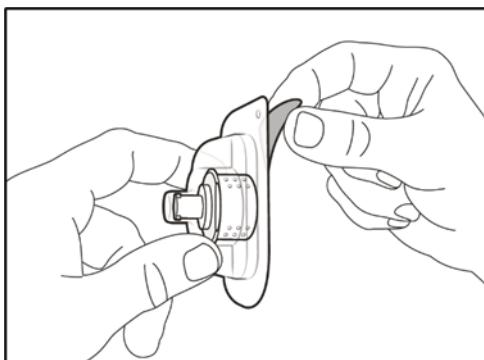


- Tolga il cappuccio del/i flaconcino/i.
- Getti il cappuccio del/i flaconcino/i nel contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

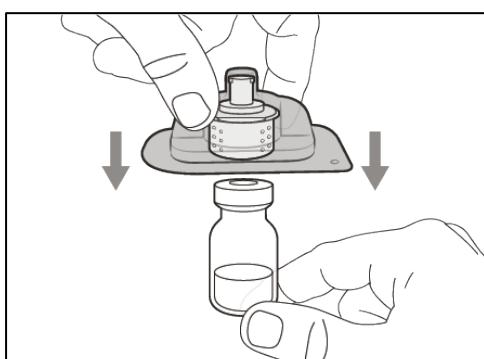


- Disinfetti la parte superiore della chiusura del/i flaconcino/i con una salviettina imbevuta di alcol.

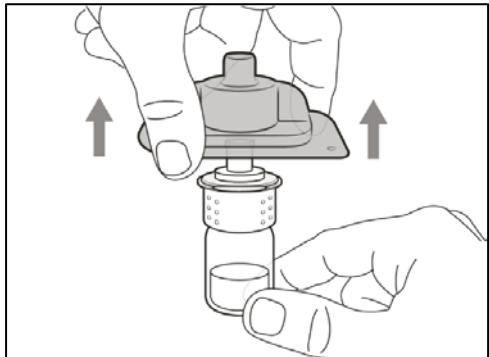
Fase 2. Inserire l'adattatore sul flaconcino



- Rimuova la pellicola posteriore per aprire la confezione blister.
- ⚠️** Non estragga l'adattatore per flaconcino dal blister di plastica trasparente.

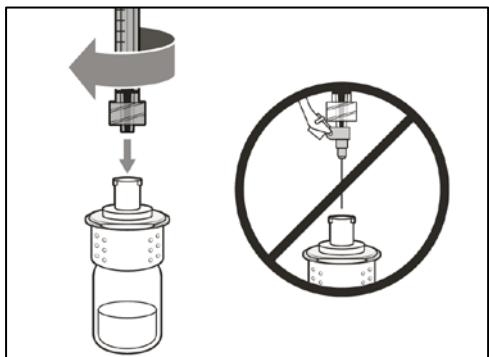


- Prema con decisione il blister di plastica con l'adattatore per flaconcino sul flaconcino, fino a udire un “clic”.



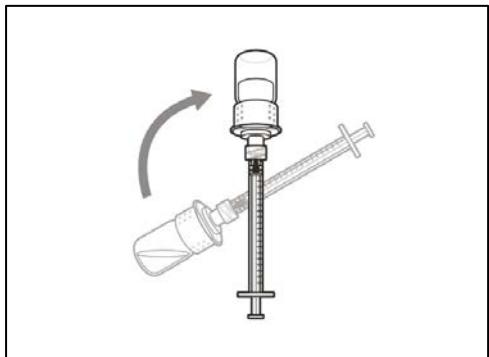
- Rimuova e getti il blister di plastica.
- **Non** tocchi la punta dell'adattatore per flaconcino.

Fase 3. Collegare la siringa all'adattatore per flaconcino

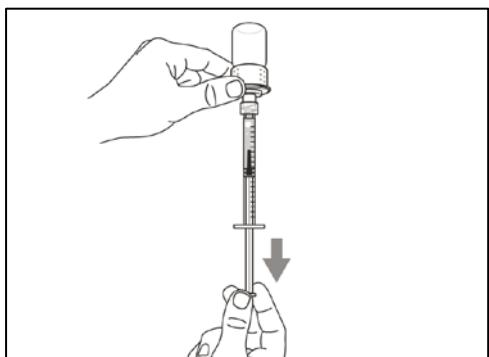


- **Rimuova il cappuccio della siringa** (se richiesto).
- **Springa e avviti in senso orario la siringa** sull'adattatore per flaconcino fino a quando non sia saldamente collegata.
- **Non** introduca l'ago per iniezione nell'adattatore per flaconcino.

Fase 4. Trasferire il medicinale alla siringa



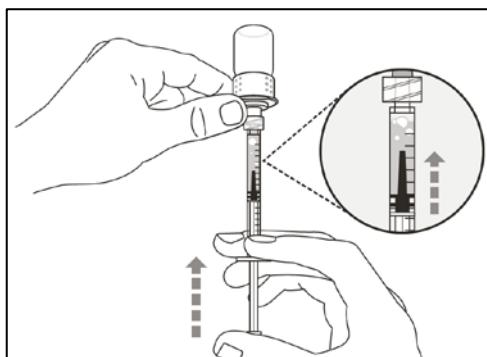
- Mantenga l'adattatore per flaconcino collegato alla siringa e capovolga il flaconcino.



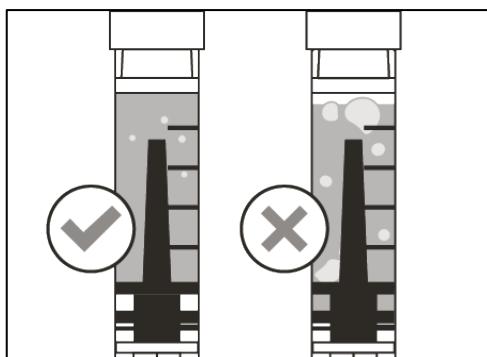
- Con la siringa rivolta verso l'alto, tiri indietro lentamente lo stantuffo **per riempire la siringa con una quantità di medicinale superiore a quella necessaria per la dose prescritta.**
- **Mantenga saldamente lo stantuffo** per evitare che torni indietro.
- Faccia attenzione a non estrarre lo stantuffo dalla siringa.

Importante: se la dose prescritta è superiore alla quantità di Hemlibra contenuta nel flaconcino, **prelevi tutto il medicinale** e passi al **paragrafo “Combinazione di flaconcini”**.

Fase 5. Rimuovere le bolle d'aria



- Tenga il flaconcino attaccato alla siringa e controlli la siringa per escludere la presenza di grosse bolle d'aria. Le bolle d'aria di grandi dimensioni possono comportare una riduzione della dose somministrata.

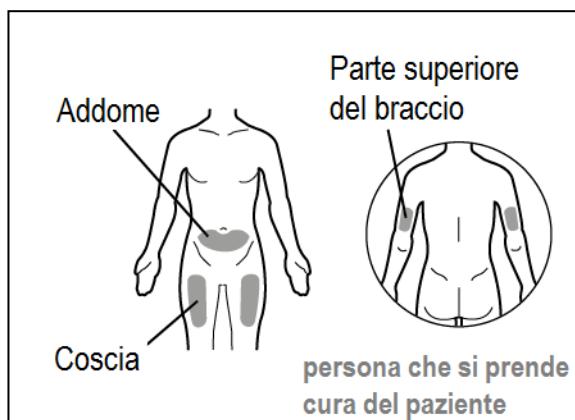


- **Elimini le bolle d'aria più grosse picchiettando** delicatamente con le dita sul cilindro della siringa, fino a far salire le bolle d'aria in cima alla siringa. **Prema delicatamente lo stantuffo** per espellere le bolle d'aria dalla siringa.
 - Se la quantità di medicinale presente nella siringa è pari o inferiore alla dose prescritta, tiri indietro lentamente lo stantuffo fino ad ottenere una quantità di medicinale **superiore** a quella necessaria per la **dose prescritta**.
 - Faccia attenzione a non estrarre completamente lo stantuffo dalla siringa.
 - Ripeta i passaggi precedenti fino a rimuovere le bolle d'aria più grosse.

NB: prima di passare alla fase successiva, si accerti che la quantità di medicinale presente nella siringa sia sufficiente a somministrare la dose completa.

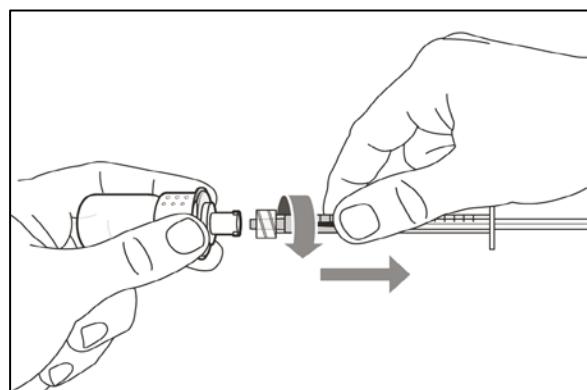
2. INIEZIONE

Fase 6. Disinfettare la sede di iniezione



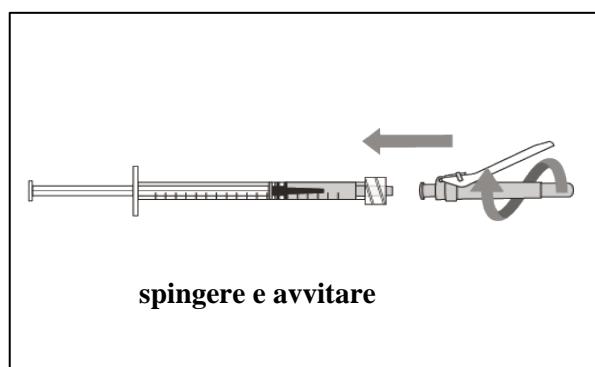
- Scelga la sede di iniezione e la **disinfetti** con una salviettina imbevuta di alcol.

Fase 7. Togliere la siringa dall'adattatore per flaconcino



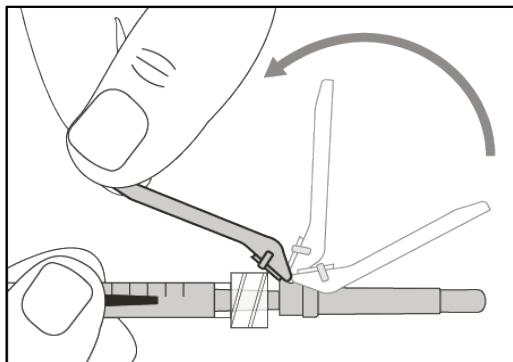
- Tolga la siringa dall'adattatore per flaconcino ruotandola in senso antiorario e tirando delicatamente.
- Getti il flaconcino/l'adattatore per flaconcino utilizzato in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

Fase 8. Attaccare l'ago per iniezione alla siringa



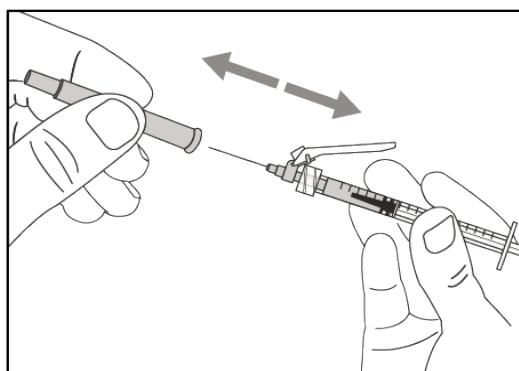
- Spinga l'ago per iniezione sulla siringa ruotandolo in senso orario, fino a quando non sia saldamente fissato.
- **Non** introduca l'ago per iniezione nell'adattatore per flaconcino e non utilizzi l'ago per iniezione per prelevare il medicinale dal flaconcino.

Fase 9. Spostare la protezione di sicurezza



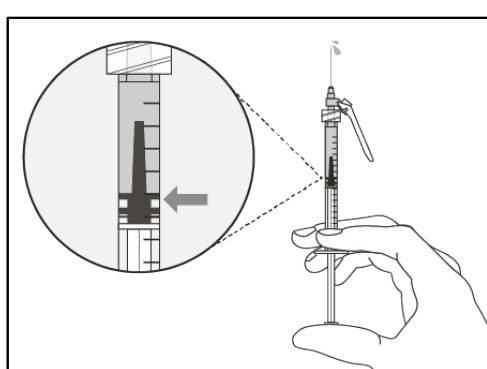
- Allontani la protezione di sicurezza dall'ago spostandola **verso** il corpo della siringa.

Fase 10. Togliere il cappuccio dall'ago di iniezione



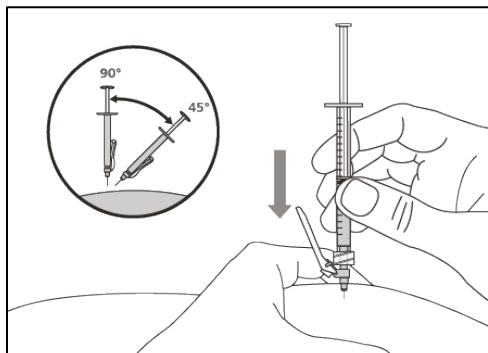
- **Con cautela e decisione**, sfilì dalla siringa il cappuccio dell'ago per iniezione.
- Getti il cappuccio in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.
- **Non** tocchi la punta dell'ago ed eviti che venga a contatto con qualsiasi superficie.
- Dopo aver tolto il cappuccio dell'ago per iniezione, il medicinale nella siringa deve essere iniettato entro 5 minuti.

Fase 11. Posizionare lo stantuffo a livello della dose prescritta



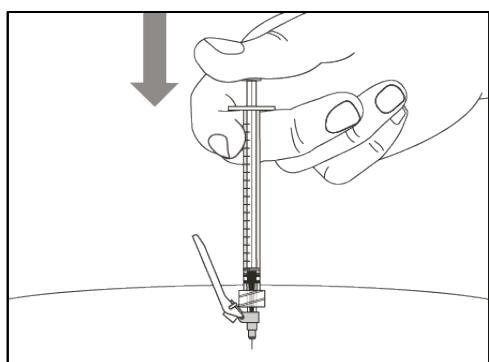
- Impugni la siringa tenendo l'ago rivolto verso l'alto e prema lentamente lo stantuffo fino a raggiungere la dose prescritta.
- **Verifichi la dose**, accertandosi che il bordo superiore dello stantuffo sia in linea con la tacca riportata sulla siringa corrispondente alla dose prescritta.

Fase 12. Iniezione sottocutanea (al di sotto della pelle)



- Pizzichi la sede di iniezione prescelta e inserisca interamente l'ago con un'angolazione **da 45° a 90°**, con un movimento rapido e deciso. **Non** impugni né prema lo stantuffo durante l'inserimento dell'ago.
- Mantenga la posizione della siringa e rilasci la sede di iniezione pizzicata.

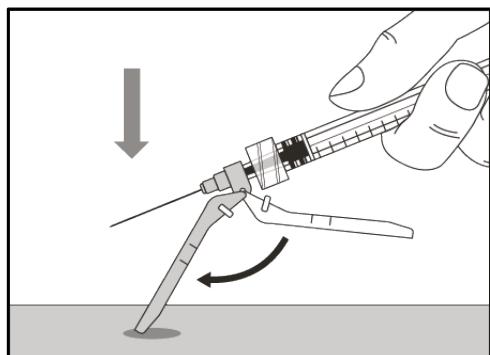
Fase 13. Iniezione del medicinale



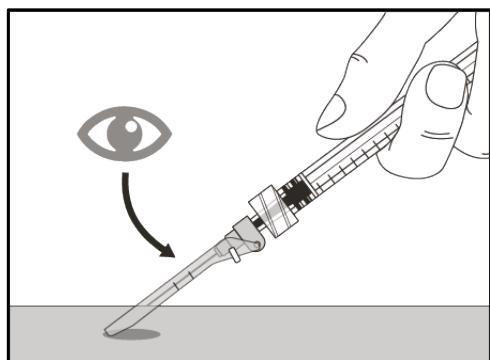
- Inietti lentamente l'intera quantità di medicinale premendo delicatamente lo stantuffo fino a fine corsa.
- Estragga l'ago e la siringa dalla sede di iniezione mantenendo la stessa angolazione usata durante l'inserimento.

3. SMALTIMENTO

Fase 14. Coprire l'ago con la protezione di sicurezza

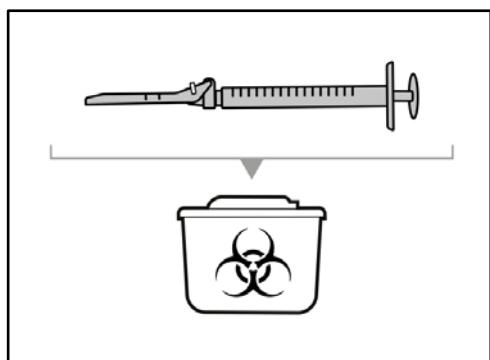


- Sposti in avanti la protezione di sicurezza di 90°, allontanandola dal corpo della siringa.
- **Impugnando la siringa con una mano, prema verso il basso la protezione di sicurezza** su una superficie piana, con un movimento rapido e deciso, fino a udire un “clic”.



- Se non sente alcun “clic”, verifichi che l’ago sia interamente coperto dalla protezione di sicurezza.
- Tenga sempre le dita dietro la protezione di sicurezza e lontano dall’ago.
- **Non** stacchi l’ago per iniezione.

Fase 15. Smaltire la siringa e l’ago

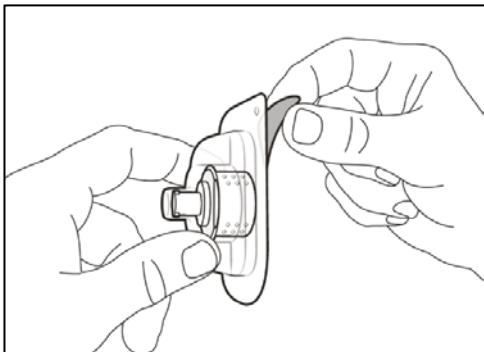


- Riponga gli aghi e le siringhe usati in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti subito dopo l’utilizzo. Per maggiori informazioni, consulti il paragrafo “Smaltimento del medicinale e del materiale”.
- **Non** tenti di rimuovere l’ago per iniezione utilizzato dalla siringa usata.
- **Non** rimetta il cappuccio sull’ago per l’iniezione.
- **Importante:** tenga sempre il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti fuori dalla portata dei bambini.
- Getti tutti i cappucci, i flaconcini, gli adattatori per flaconcini gli aghi e le siringhe usati in un contenitore per rifiuti taglienti o a prova di puntura.

Combinazione di flaconcini

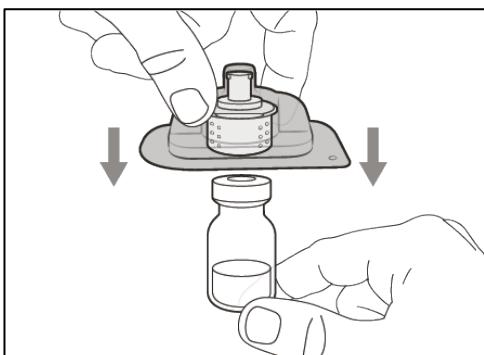
Se per raggiungere la dose prescritta deve usare più di 1 flaconcino, segua questi passaggi dopo aver prelevato il medicinale dal primo flaconcino come descritto nella Fase 4. Dovrà utilizzare un nuovo adattatore per flaconcino per ciascun flaconcino.

Fase A. Inserire un nuovo adattatore in un nuovo flaconcino

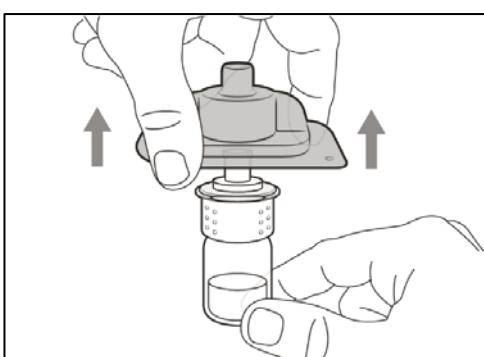


- Rimuova la pellicola posteriore per aprire la confezione blister.

⚠ Non estraiga l'adattatore per flaconcino dal blister di plastica trasparente.

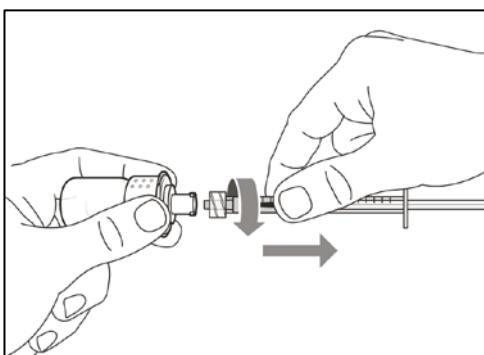


- Prema con decisione il blister di plastica con l'adattatore per flaconcino sul nuovo flaconcino, fino a udire un "clic".



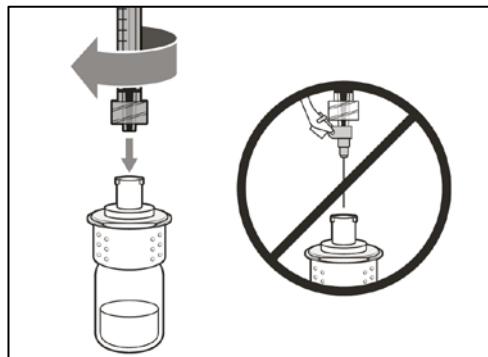
- Rimuova e getti il blister di plastica.
- Non tocchi la punta dell'adattatore per flaconcino.

Fase B. Togliere la siringa dall'adattatore per flaconcino usato



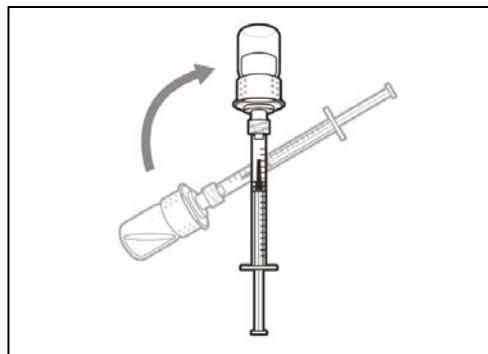
- Tolga la siringa dall'adattatore per flaconcino usato ruotandola in senso antiorario e tirando delicatamente.
- Getti il flaconcino/l'adattatore per flaconcino usato in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

Fase C. Collegare la siringa al nuovo adattatore per flaconcino

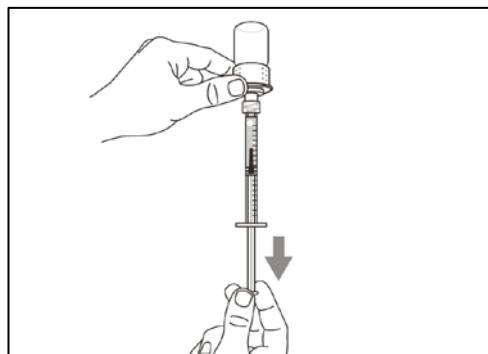


- **Spinga e avviti in senso orario la siringa** sul nuovo adattatore per flaconcino fino a quando non sia saldamente collegata.

Fase D. Trasferire il medicinale alla siringa



- Mantenga l'adattatore per flaconcino collegato alla siringa e capovolga il flaconcino.



- Con la siringa rivolta verso l'alto, tiri indietro lentamente lo stantuffo **per riempire la siringa con** una quantità **di medicinale** superiore a quella necessaria per la dose prescritta.
 - **Mantenga saldamente lo stantuffo** per evitare che torni indietro.
 - Faccia attenzione a non estrarre lo stantuffo dalla siringa.

NB: prima di passare alla fase successiva, si accerti che la quantità di medicinale presente nella siringa sia sufficiente a somministrare la dose completa.

Ripeta le fasi da A a D con ogni flaconcino supplementare, fino ad avere una quantità di medicinale superiore a quella necessaria per la dose prescritta. Una volta terminato, tenga l'adattatore per flaconcino sul flaconcino e torni alla Fase 5 “Rimuovere le bolle d'aria”. Proseguo con le fasi rimanenti.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore
Hemlibra 150 mg/mL soluzione iniettabile
emicizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Oltre a questo foglio, il medico le consegnerà una scheda per il paziente e una guida (per i pazienti e le persone che se ne prendono cura), che contengono informazioni importanti sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza. Porti la scheda per il paziente sempre con sé e la mostri al personale sanitario, al farmacista e agli operatori di laboratorio che incontra.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Hemlibra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Hemlibra
3. Come usare Hemlibra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Hemlibra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

1. Cos'è Hemlibra e a cosa serve

Cos'è Hemlibra

Hemlibra contiene il principio attivo “emicizumab”, che appartiene a un gruppo di medicinali denominati “anticorpi monoclonali”. Gli anticorpi monoclonali sono un tipo di proteina che riconosce e si lega a un bersaglio nell’organismo.

A cosa serve Hemlibra

Hemlibra è un medicinale utilizzato per il trattamento di pazienti di tutte le età affetti da emofilia A (deficit congenito del fattore VIII):

- che hanno sviluppato inibitori del fattore VIII
- che non hanno sviluppato inibitori del fattore VIII con:
 - malattia grave (livello di fattore VIII nel sangue inferiore all'1%)
 - malattia moderata (livello di fattore VIII nel sangue tra l'1% e il 5%) con fenotipo emorragico grave.

L'emofilia A è una malattia ereditaria causata dalla mancanza di fattore VIII, una sostanza essenziale per la coagulazione del sangue e l'interruzione di un eventuale sanguinamento.

Il medicinale previene i sanguinamenti o riduce il numero di sanguinamenti nelle persone affette da questa malattia.

Alcuni pazienti affetti da emofilia A possono sviluppare inibitori del fattore VIII (anticorpi diretti contro il fattore VIII) che impediscono l'azione del fattore VIII sostitutivo.

Come funziona Hemlibra

Hemlibra ripristina la funzionalità del fattore VIII attivato mancante che è necessaria per un'efficace coagulazione del sangue. Avendo una struttura diversa da quella del fattore VIII, Hemlibra non è influenzato dagli inibitori del fattore VIII.

2. Cosa deve sapere prima di usare Hemlibra

Non usi Hemlibra

- se è allergico a emicizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se ha dubbi, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di usare Hemlibra.

Avvertenze e precauzioni

Prima di iniziare a usare Hemlibra è molto importante che lei parli con il medico in merito all'utilizzo di "agenti bypassanti" (medicinali che favoriscono la coagulazione del sangue ma che agiscono in modo diverso dal fattore VIII). **Questo perché può essere necessario modificare il trattamento con agenti bypassanti durante il trattamento con Hemlibra.** Tra gli esempi di agenti bypassanti ci sono il complesso protrombinico concentrato attivato (aPCC) e il FVIIa ricombinante (rFVIIa). Possono verificarsi effetti indesiderati gravi e che potenzialmente mettono in pericolo di vita, quando aPCC è utilizzato in pazienti che sono anche in trattamento con Hemlibra.

Effetti indesiderati potenzialmente gravi associati all'uso di aPCC durante il trattamento con Hemlibra

- **Distruzione dei globuli rossi (microangiopatia trombotica)**
 - Si tratta di una condizione grave e potenzialmente letale.
 - Nelle persone con questa condizione, il rivestimento dei vasi sanguigni può danneggiarsi e potrebbero formarsi coaguli di sangue nei piccoli vasi. In alcuni casi, ciò può causare danno ai reni e ad altri organi.
 - Sia prudente se è ad alto rischio di sviluppare questa malattia (se ha avuto questa malattia in passato o se ne ha sofferto un suo familiare) o se sta assumendo medicinali che possono aumentare il rischio di sviluppare questa malattia, come ciclosporina, chinino o tacrolimus.
 - È importante conoscere i sintomi della microangiopatia trombotica qualora si sviluppi questa condizione (per un elenco dei sintomi, vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").

Interrompa l'uso di Hemlibra e di aPCC e si rivolga immediatamente a un medico se lei o la persona che si prende cura di lei notate qualsiasi sintomo di microangiopatia trombotica.

- **Formazione di coaguli di sangue (tromboembolismo)**
 - In rari casi, un coagulo di sangue può formarsi all'interno dei vasi sanguigni e ostruirli; ciò può mettere potenzialmente in pericolo di vita.
 - È importante conoscere i sintomi della formazione di tali coaguli di sangue interni qualora si sviluppino (per un elenco dei sintomi, vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").

Interrompa l'uso di Hemlibra e di aPCC e si rivolga subito a un medico se lei o la persona che si prende cura di lei notate qualsiasi sintomo della formazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni.

Altre informazioni importanti su Hemlibra

- **Formazione di anticorpi (immunogenicità)**
 - Potrebbe notare un mancato controllo dei sanguinamenti con la dose prescritta di questo medicinale. Questo potrebbe essere dovuto allo sviluppo di anticorpi diretti contro questo medicinale.

Si rivolga subito a un medico se lei o chi si prende cura di lei dovesse notare un aumento dei sanguinamenti. Qualora questo medicinale non abbia più effetto su di lei, il medico potrebbe decidere di modificare il trattamento.

Bambini di età inferiore a 1 anno

Nei bambini di età inferiore a un anno, il sistema sanguigno è ancora in fase di sviluppo. Se suo figlio ha meno di un anno, il medico può prescrivere Hemlibra solo dopo avere attentamente valutato i benefici e i rischi attesi dall'utilizzo di questo medicinale.

Altri medicinali e Hemlibra

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

- Utilizzo di un agente bypassante durante il trattamento con Hemlibra
 - **Prima di iniziare a usare Hemlibra, parli con il medico e segua attentamente le sue istruzioni su quando utilizzare l'agente bypassante, nonché sulla dose e sulla posologia da adottare.** Hemlibra incrementa la capacità di coagulazione del suo sangue. Per questo motivo, la dose necessaria dell'agente bypassante potrebbe essere inferiore a quella usata prima di iniziare il trattamento con Hemlibra.
 - Utilizzi aPCC solo se non possono essere utilizzati altri trattamenti. Se il ricorso all'aPCC è necessario, parli con il suo medico se lei ritiene di dover assumere una dose totale superiore a 50 unità/kg di aPCC. Per maggiori informazioni sull'uso di aPCC durante il trattamento con Hemlibra, vedere nel paragrafo 2 "Effetti indesiderati potenzialmente gravi associati all'uso di aPCC durante il trattamento con Hemlibra".
 - Nonostante l'esperienza limitata nella somministrazione concomitante di antifibrinolitici con aPCC o rFVIIa nei pazienti trattati con Hemlibra, deve sapere che esiste la possibilità che si manifestino eventi trombotici con l'uso di antifibrinolitici somministrati per via endovenosa in associazione ad aPCC o rFVIIa.

Esami di laboratorio

Informi il medico che lei sta assumendo Hemlibra prima di sottoporsi a esami di laboratorio per misurare la capacità di coagulazione del sangue. Questo perché Hemlibra nel sangue potrebbe interferire con alcuni esami, determinando risultati non accurati.

Gravidanza e allattamento

- Durante il trattamento con Hemlibra e per 6 mesi dopo l'ultima iniezione del medicinale, usi un metodo contraccettivo efficace.
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale. Il medico valuterà i benefici che le apporterebbe il trattamento con Hemlibra rispetto ai possibili rischi per il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che questo medicinale influisca sulla capacità di guidare e usare macchinari.

3. Come usare Hemlibra

Hemlibra è fornito in flaconcini monouso, come soluzione pronta all'uso che non necessita di diluizione.

Un medico qualificato nel trattamento dei pazienti affetti da emofilia la inizierà alla terapia con Hemlibra. Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulta l'operatore sanitario.

Tenga un registro

Ogni volta che usa Hemlibra, registri la denominazione e il numero di lotto del medicinale.

Quanto Hemlibra usare

La dose di Hemlibra dipende dal peso corporeo e il suo medico calcolerà la dose (in mg) e la corrispondente quantità di Hemlibra soluzione (in mL) da iniettare.

- Dose di carico: settimana dalla 1 alla 4: la dose corrisponde a 3 milligrammi per ogni chilogrammo del suo peso corporeo, iniettati una volta a settimana.
- Dose di mantenimento: a partire dalla Settimana 5: la dose è 1,5 milligrammi per ogni chilogrammo del suo peso corporeo, iniettati una volta a settimana, 3 milligrammi ogni chilogrammo del suo peso, iniettati ogni 2 settimane, oppure 6 milligrammi ogni chilogrammo del suo peso, iniettati ogni 4 settimane.

La decisione di usare la dose di mantenimento di 1,5 mg/kg una volta a settimana, 3 mg/kg ogni due settimane o 6 mg/kg ogni quattro settimane deve essere presa consultando il medico e l'eventuale persona che si prende cura di lei.

Non devono essere combinate diverse concentrazioni di Hemlibra (30 mg/mL e 150 mg/mL) in un'unica iniezione quando si costituisce il volume totale da iniettare.

La quantità di Hemlibra soluzione somministrata in ogni iniezione non deve superare i 2 mL.

Come viene somministrato Hemlibra

Se lei si inietta Hemlibra da solo o se la persona che si prende cura di lei esegue l'iniezione, lei o la persona che si prende cura di lei deve leggere attentamente e seguire le istruzioni riportate nel paragrafo 7 "Istruzioni per l'uso".

- Hemlibra viene somministrato mediante iniezione al di sotto della pelle (per via sottocutanea).
- Il medico o l'infermiere le mostrerà come iniettare Hemlibra.
- Dopo aver ricevuto l'opportuno addestramento, lei dovrebbe essere in grado di iniettarsi il medicinale a domicilio, autonomamente o con l'aiuto di una persona che si prende cura di lei.
- Per inserire correttamente l'ago al di sotto della pelle, con la mano libera sollevi un lembo di pelle molle, pizzicandola in corrispondenza della sede di iniezione precedentemente disinfeccata. Questa operazione è importante per garantire che l'iniezione venga praticata al di sotto della pelle (nel tessuto adiposo) ma non più in profondità (nel muscolo). L'iniezione nel muscolo potrebbe causare fastidio.
- Prepari e somministri l'iniezione in condizioni di pulizia e assenza di germi, avvalendosi di una tecnica asettica. Il medico o l'infermiere le fornirà maggiori informazioni in merito.

Dove iniettare Hemlibra

- Il medico le mostrerà le aree corporee più adatte per l'iniezione di Hemlibra.
- Le sedi raccomandate in cui praticare l'iniezione sono la parte frontale della vita (parte inferiore dell'addome), la parte superiore esterna delle braccia o la parte frontale delle cosce. Usi solo le sedi raccomandate per l'iniezione.
- Per ogni iniezione, occorre scegliere un'area del corpo diversa rispetto a quella usata l'ultima volta.

- Non pratichi le iniezioni in aree dove la pelle è arrossata, dolorante o indurita oppure dove sono presenti lividi, nei o cicatrici.
- Durante l'uso di Hemlibra, eventuali altri medicinali iniettati al di sotto della pelle devono essere somministrati in un'area diversa.

Uso di siringhe e aghi

- Per prelevare la soluzione di Hemlibra con la siringa dal flaconcino e iniettarla al di sotto della pelle vengono usati una siringa, un ago di trasferimento con filtro da 5 micrometri o un adattatore per flaconcino con filtro da 5 micrometri e un ago per iniezione.
- Siringhe, aghi di trasferimento con filtro o un adattatore per flaconcino con filtro, e aghi per iniezione non sono inclusi in questa confezione. Per maggiori informazioni, vedere paragrafo 6 “Cosa serve per la somministrazione di Hemlibra e non è contenuto in questa confezione”.
- Si accerti di usare un nuovo ago per iniezione a ogni iniezione e di eliminarlo dopo un singolo utilizzo.
- Per l'iniezione fino ad una dose massima di 1 mL di soluzione di Hemlibra deve essere usata una siringa da 1 mL.
- Per l'iniezione di dosi di soluzione di Hemlibra superiori a 1 mL e fino a 2 mL occorre utilizzare una siringa da 2 mL a 3 mL.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Hemlibra può essere usato negli adolescenti e nei bambini di ogni età.

- Un bambino può autoiniettarsi il medicinale a condizione che l'operatore sanitario e uno dei genitori o la persona che si prende cura del bambino siano d'accordo. L'autoiniezione è sconsigliata nei bambini di età inferiore a 7 anni.

Se usa più Hemlibra di quanto deve

Se lei usa più Hemlibra di quanto deve, informi immediatamente il suo medico. Questo perché lei potrebbe essere esposto al rischio di sviluppare effetti indesiderati come la formazione di coaguli di sangue. Usi Hemlibra seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se dimentica di usare Hemlibra

- Se dimentica l'iniezione programmata, inietti la dose dimenticata il prima possibile, prima del giorno della successiva dose programmata. In seguito, continua a iniettare il medicinale come da programma. Non inietti due dosi nello stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose.
- Se non è certo sul da farsi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se interrompe il trattamento con Hemlibra

Non interrompa il trattamento con Hemlibra senza averne prima parlato con il medico. Interrompendo il trattamento con Hemlibra potrebbe non essere più protetto da eventuali sanguinamenti.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi associati all'uso dell'aPCC durante il trattamento con Hemlibra

Interrompa l'uso di Hemlibra e dell'aPCC e si rivolga subito a un medico se lei o la persona che si prende cura di lei notate uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- **Distruzione dei globuli rossi (microangiopatia trombotica):**
 - stato confusionale, debolezza, gonfiore a carico di braccia e gambe, ingiallimento della pelle e degli occhi, vago dolore alla pancia (addominale) o mal di schiena, nausea, vomito o minzione ridotta; questi sintomi potrebbero essere segni di microangiopatia trombotica.
- **Formazione di coaguli di sangue (tromboembolismo):**
 - gonfiore, calore, dolore o arrossamento; questi sintomi potrebbero essere segni della formazione di un coagulo di sangue in una vena vicina alla superficie della pelle.
 - mal di testa, intorpidimento a carico del viso, dolore o gonfiore oculare oppure problemi alla vista; questi sintomi potrebbero essere segni della formazione di un coagulo di sangue in una vena nella parte posteriore dell'occhio.
 - annerimento della pelle; questo sintomo potrebbe essere un segno di grave danno al tessuto cutaneo.

Altri effetti indesiderati associati all'uso di Hemlibra

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- reazione in corrispondenza dell'area in cui viene praticata l'iniezione (arrossamento, prurito, dolore)
- mal di testa
- dolore alle articolazioni.

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- febbre
- dolori muscolari
- diarrea
- eruzione cutanea pruriginosa od orticaria
- eruzione cutanea.

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- distruzione dei globuli rossi (microangiopatia trombotica)
- formazione di un coagulo di sangue in una vena nella parte posteriore dell'occhio (trombosi del seno cavernoso)
- grave danno del tessuto cutaneo (necrosi della pelle)
- formazione di un coagulo di sangue in una vena vicina alla superficie della pelle (tromboflebite superficiale)
- gonfiore del viso, della lingua e/o della gola e/o difficoltà a deglutire, od orticaria, insieme a difficoltà di respirazione che sono indicative di un angioedema
- mancanza di effetto o riduzione della risposta al trattamento
- reazione allergica.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Hemlibra

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo la dicitura "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta tolta dal frigorifero, i flaconcini chiusi possono essere conservati a temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 30 °C) per un massimo di 7 giorni. Dopo la conservazione a temperatura ambiente, i flaconcini chiusi possono essere rimessi in frigorifero. Il tempo totale di conservazione del medicinale a temperatura ambiente non deve superare i 7 giorni.

Scarti i flaconcini che sono stati conservati a temperatura ambiente per più di 7 giorni o esposti a temperature superiori a 30 °C.

Una volta trasferito dal flaconcino alla siringa, usi Hemlibra immediatamente. Non refrigerare la soluzione nella siringa.

Prima di usare il medicinale, ispezioni la soluzione per escludere la presenza di particelle o alterazioni del colore. La soluzione deve essere da incolore a leggermente gialla. Non usi questo medicinale se risulta torbido, presenta alterazioni del colore o contiene particelle visibili.

Getti eventuale soluzione inutilizzata in modo adeguato. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Hemlibra

- Il principio attivo è emicizumab. Ogni flaconcino di Hemlibra contiene 60 mg (0,4 mL a una concentrazione di 150 mg/mL), 105 mg (0,7 mL a una concentrazione di 150 mg/mL), 150 mg (1 mL a una concentrazione di 150 mg/mL) o 300 mg (2 mL a una concentrazione di 150 mg/mL) di emicizumab.
- Gli altri componenti sono L-arginina, L-istidina, acido L-aspartico, polossamero 188 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Hemlibra e contenuto della confezione

Hemlibra è una soluzione iniettabile. È un liquido da incolore a leggermente giallo.

Ogni confezione di Hemlibra contiene 1 flaconcino in vetro.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Cosa serve per la somministrazione di Hemlibra non contenuto in questa confezione

Per prelevare la soluzione di Hemlibra dal flaconcino con una siringa e iniettarla al di sotto della pelle sono necessari una siringa, un ago di trasferimento con filtro o un adattatore per flaconcino con filtro, e un ago per iniezione (vedere paragrafo 7 "Istruzioni per l'uso").

Siringhe

- **Siringa da 1 mL:** siringa trasparente in polipropilene o policarbonato con punta Luer-lock, scala graduata da 0,01 mL, o

- **Siringa da 2 mL a 3 mL:** siringa trasparente in polipropilene o policarbonato con punta Luer-lock, scala graduata da 0,1 mL.
NB: se si utilizza l'adattatore per flaconcino con filtro, è necessario utilizzare siringhe con stantuffo a ridotto spazio morto (LDS).

Dispositivi di trasferimento e aghi

- **Ago di trasferimento con filtro:** in acciaio inossidabile con connessione Luer-lock, di calibro 18 G, lungo 35 mm, contenente un filtro da 5 micrometri e preferibilmente con punta semi-smussata, o
- **Adattatore per flaconcino con filtro:** in polipropilene con connessione Luer-lock e filtro da 5 micrometri integrato, compatibile con il collo del flaconcino di diametro esterno pari a 15 mm e
- **Ago per iniezione:** in acciaio inossidabile con connessione Luer-lock, di calibro 26 G (intervallo accettabile: 25-27 G), lungo preferibilmente 9 mm o al massimo 13 mm, preferibilmente dotato di dispositivo di sicurezza dell'ago.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 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

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

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>

7. Istruzioni per l'uso

Opzione
Ago di trasferimento con filtro
(per il trasferimento del medicinale dal flaconcino alla siringa)



Istruzioni per l'uso
Hemlibra
Iniezione
Flaconcino/i monodose

Prima di iniettare Hemlibra, deve leggere, comprendere e seguire le istruzioni per l'uso. L'operatore sanitario deve mostrarle come preparare, misurare e iniettare correttamente Hemlibra prima che lei lo utilizzi per la prima volta. In caso di domande, si rivolga all'operatore sanitario.

Informazioni importanti:

Non utilizzzi queste istruzioni quando usa un adattatore per flaconcino per prelevare Hemlibra dal flaconcino.
Queste istruzioni sono destinate esclusivamente all'uso dell'ago di trasferimento.

- **Non** si inietti né inietti ad altri il medicinale senza che l'operatore sanitario le abbia prima mostrato come farlo.
- Si assicuri che sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino vi sia la denominazione Hemlibra.
- Prima di aprire il flaconcino, ne legga l'etichetta per accertarsi di disporre della/e formulazione/i del medicinale corretta/e per somministrare la dose prescritta per lei. Potrebbe essere necessario usare più di 1 flaconcino per somministrarsi la dose corretta.
- Verifichi la data di scadenza riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino. **Non** usi il medicinale se la data di scadenza è stata superata.
- **Usi il flaconcino una sola volta.** Dopo aver iniettato la dose, getti la quantità residua inutilizzata di Hemlibra presente nel flaconcino. Non conservi il medicinale inutilizzato nel flaconcino per riutilizzarlo in futuro.
- **Usi soltanto le siringhe, gli aghi di trasferimento e gli aghi per iniezione prescritti dall'operatore sanitario.**
- **Usi le siringhe, gli aghi di trasferimento e gli aghi per iniezione esclusivamente una sola volta. Getti eventuali cappucci, flaconcini, siringhe e aghi usati.**
- Se la dose prescritta è superiore a 2 mL, dovrà eseguire più di una iniezione sottocutanea di Hemlibra; contatti l'operatore sanitario per ricevere istruzioni in merito all'iniezione.
- Deve iniettare Hemlibra esclusivamente sotto la pelle.

Conservazione dei flaconcini di Hemlibra:

- Conservi il flaconcino in frigorifero (a una temperatura compresa fra 2 °C e 8 °C). **Non** congelare.
- Conservi il flaconcino nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Una volta tolto dal frigorifero, il flaconcino chiuso può essere conservato a temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 30 °C) per un massimo di 7 giorni. Dopo la conservazione a temperatura ambiente, i flaconcini chiusi possono essere rimessi in frigorifero. Il tempo totale fuori dal frigorifero e a temperatura ambiente non deve superare i 7 giorni.
- Scarti i flaconcini che sono stati conservati a temperatura ambiente per più di 7 giorni o esposti a temperature superiori a 30 °C.
- Conservi i flaconcini fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Tolga il flaconcino dal frigorifero 15 minuti prima dell'uso e lasci che raggiunga la temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 30 °C) prima di preparare l'iniezione.
- **Non** agiti il flaconcino.

Conservazione degli aghi e delle siringhe:

- Conservi l'ago di trasferimento, l'ago per iniezione e la siringa in un luogo asciutto.
- Conservi l'ago di trasferimento, l'ago per iniezione e la siringa fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Ispezione del medicinale e del materiale:

- Raccolga tutto il materiale indicato di seguito per preparare ed effettuare l'iniezione.
- **Verifichi** la data di scadenza riportata sulla scatola, sull'etichetta del flaconcino e sul materiale elencato di seguito. **Non** usi il medicinale e i dispositivi se la data di scadenza è stata superata.
- **Non** usi il flaconcino:
 - se il medicinale risulta torbido, non limpido o colorato.
 - se il medicinale contiene particelle.
 - in mancanza della ghiera che ricopre la chiusura.
- Ispezioni il materiale per escludere eventuali danni. Non usi il materiale se appare danneggiato o se è caduto.
- Appoggi il materiale su una superficie di lavoro piana, pulita e ben illuminata.

Inclusi nella confezione:

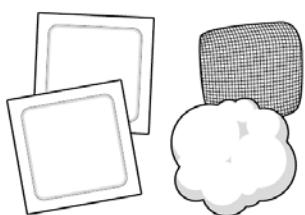


- **Flaconcino contenente il medicinale**



- **Istruzioni per l'uso di Hemlibra**

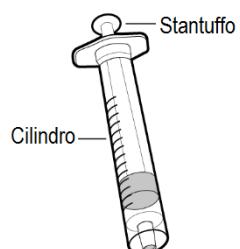
Non inclusi nella confezione:



- **Salviettine imbevute di alcol**

NB: qualora debba usare più di 1 flaconcino per iniettare la dose prescritta, utilizzzi una nuova salviettina imbevuta di alcol per ogni flaconcino.

- **Garza**
- **Batuffolo di cotone**



- **Siringa**

• Per l'iniezione di una dose fino a 1 mL, usi una **siringa da 1 mL**.

• Per l'iniezione di una dose compresa tra 1 mL e 2 mL, usi una **siringa da 2 mL o 3 mL**.

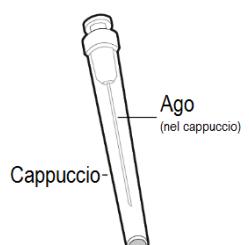
• **NB:** non utilizzi siringhe da 2 mL o 3 mL per dosi fino a 1 mL.

•

- **Ago di trasferimento da 18 G con filtro da 5 micrometri**

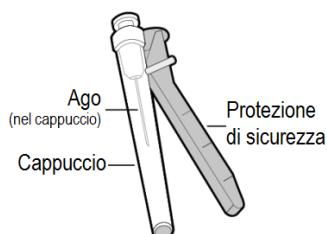
NB: qualora debba usare più di 1 flaconcino per iniettare la dose prescritta, utilizzzi un nuovo ago di trasferimento per ogni flaconcino.

• **Non** usi l'ago di trasferimento per iniettare il medicinale.



- Ago per iniezione con protezione di sicurezza (utilizzato per somministrare il medicinale).

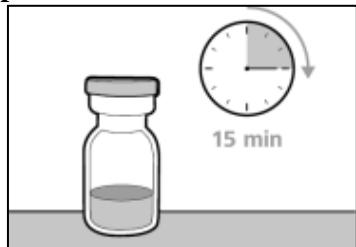
• **Non** usi l'ago per iniezione per prelevare il medicinale dal flaconcino.



- **Contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti**



Preparazione:



- Prima dell'uso, appoggi il o i flaconcini su una superficie piana e pulita, al riparo dalla luce diretta del sole, per circa 15 minuti, lasciando che raggiunga/no la temperatura ambiente.
- **Non** tenti di riscaldare il flaconcino in altri modi.
- **Si lavi** accuratamente **le mani** con acqua e sapone.

Scelta e preparazione della sede di iniezione:



- Disinfetti l'area della sede di iniezione prescelta con una salviettina imbevuta di alcol.
- Lasci asciugare la pelle per circa 10 secondi.
- **Non** tocchi, sventoli né soffi sull'area disinfeccata prima dell'iniezione.

Per l'iniezione può utilizzare:

- La coscia (parte frontale centrale).
- L'area in corrispondenza dello stomaco (addome), fatta eccezione per i 5 cm attorno all'ombelico.
- La parte superiore esterna del braccio (solo se l'iniezione viene somministrata da una persona che si prende cura del paziente).
- Utilizzi una sede di iniezione diversa per ogni iniezione, ad almeno 2,5 cm di distanza dall'area usata per l'iniezione precedente.
- **Non** inietti il medicinale in zone che potrebbero essere soggette a irritazione per via di una cintura o di una fascia in vita.
- **Non** inietti il medicinale in corrispondenza di nei, cicatrici, lividi o aree in cui la pelle è dolorante, arrossata, indurita o lesionata.

Preparazione della siringa per l'iniezione:

- Una volta riempita la siringa con il medicinale, l'iniezione deve essere eseguita immediatamente.
- Dopo aver tolto il cappuccio dell'ago per iniezione, il medicinale nella siringa deve essere iniettato sotto la pelle entro 5 minuti.
- Dopo aver tolto il cappuccio, **non** tocchi gli aghi esposti e non li appoggi su alcuna superficie
- **Non** usi la siringa qualora l'ago venga a contatto con una superficie.

Informazioni importanti dopo l'iniezione:

- **Se sono presenti gocce di sangue in corrispondenza della sede di iniezione, prema un batuffolo di cotone o una garza sterile sulla sede di iniezione per almeno 10 secondi fino ad arrestare il sanguinamento.**
- Se è presente un livido (una piccola area con perdita di sangue al di sotto della pelle), è possibile applicare una borsa del ghiaccio sulla sede premendo delicatamente. Se il sanguinamento non si arresta, contatti l'operatore sanitario.
-
- Non sfreghi la sede di iniezione dopo la somministrazione.

Smaltimento del medicinale e del materiale:

Importante: tenga sempre il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti fuori dalla portata dei bambini.

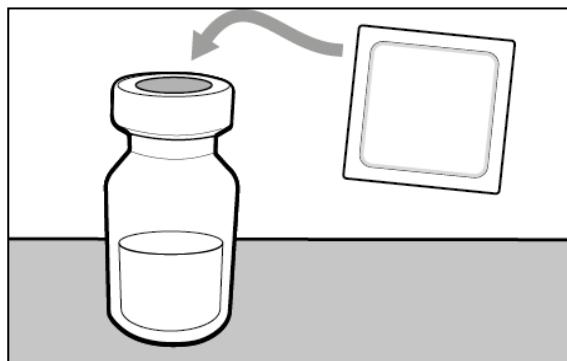
- **Getti tutti i cappucci, i flaconcini, gli aghi e le siringhe usati in un contenitore per rifiuti taglienti o a prova di puntura.**
- Riponga gli aghi e le siringhe usati in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti subito dopo l'utilizzo. **Non** getti cappucci, flaconcini, aghi e siringhe sfusi nei rifiuti domestici.
- Se non dispone di un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti, può usare un contenitore destinato alla raccolta di tipo domestico:
 - realizzato in plastica rinforzata.
 - richiudibile con un coperchio ermetico e a prova di puntura, che impedisca la fuoriuscita dei rifiuti taglienti.
 - che stia in posizione verticale e sia stabile durante l'uso.
 - anti-perdite.
 - adeguatamente etichettato con un'avvertenza indicante la presenza di rifiuti pericolosi all'interno del contenitore.
- Quando il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti sarà quasi pieno, dovrà seguire le normative locali per il corretto smaltimento del contenitore.
- **Non** getti il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti usato nei rifiuti domestici, eccetto qualora ciò sia ammesso dalle normative locali. **Non** ricicli il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

1. PREPARAZIONE

Fase 1. Togliere il cappuccio del flaconcino e detergere la parte superiore

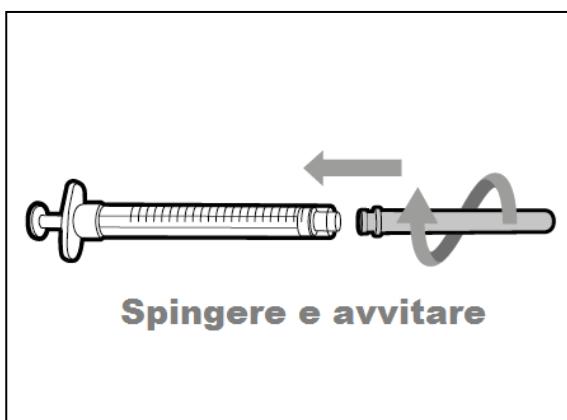


- Tolga il cappuccio del/i flaconcino/i.
- Getti il cappuccio del/i flaconcino/i nel contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

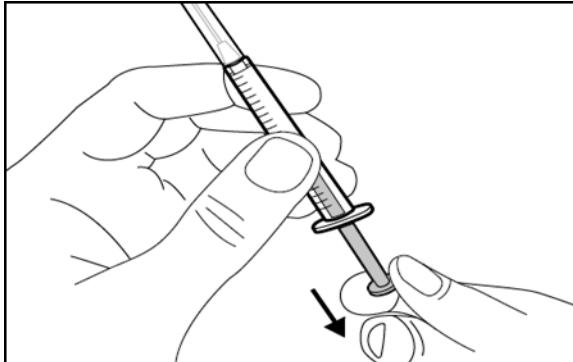


- Disinfetti la parte superiore della chiusura del/i flaconcino/i con una salviettina imbevuta di alcol.

Fase 2. Collegare l'ago di trasferimento con filtro alla siringa

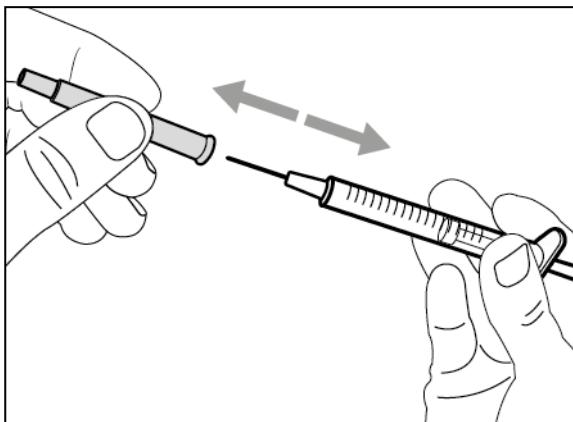


- **Spingere e avvitare** l'ago di trasferimento con filtro sulla siringa fino a quando non sia saldamente collegato.



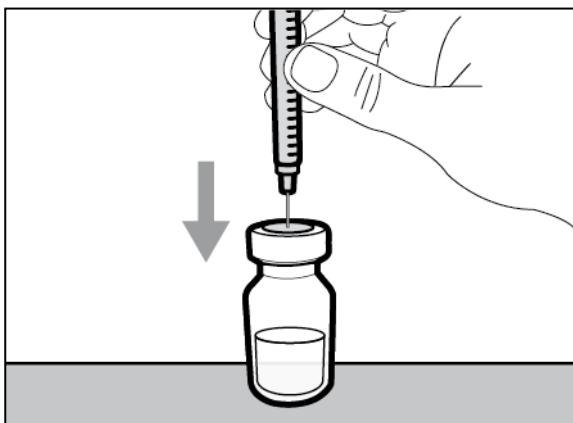
- Tiri lentamente indietro lo stantuffo e aspiri una quantità di aria nella siringa pari alla dose prescritta.

Fase 3. Togliere il cappuccio dell'ago di trasferimento

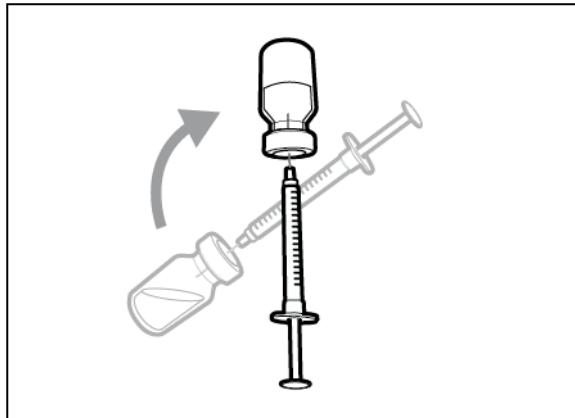


- Tenga la siringa per il cilindro, con l'ago di trasferimento rivolto verso l'alto.
- Sfilì con cautela il cappuccio dell'ago di trasferimento, tenendolo lontano dal corpo.
Non getti il cappuccio. Appoggi il cappuccio dell'ago di trasferimento su una superficie piana pulita. Dopo aver trasferito il medicinale, dovrà rimettere il cappuccio sull'ago di trasferimento.
- **Non** tocchi la punta dell'ago e non la appoggi su alcuna superficie dopo aver tolto il cappuccio dall'ago.

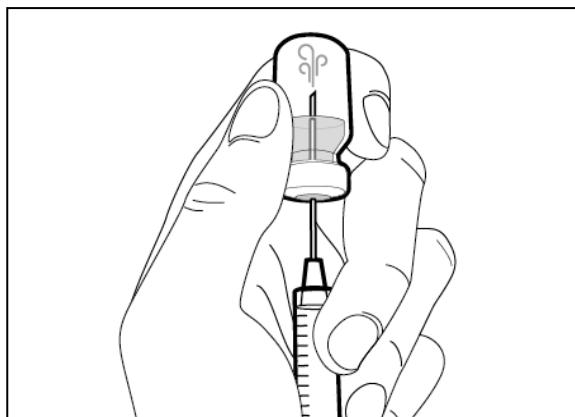
Fase 4. Iniettare aria nel flaconcino



- Tenga il flaconcino su una superficie di lavoro in piano e inserisca l'ago di trasferimento, collegato alla siringa, al centro del tappo del flaconcino.

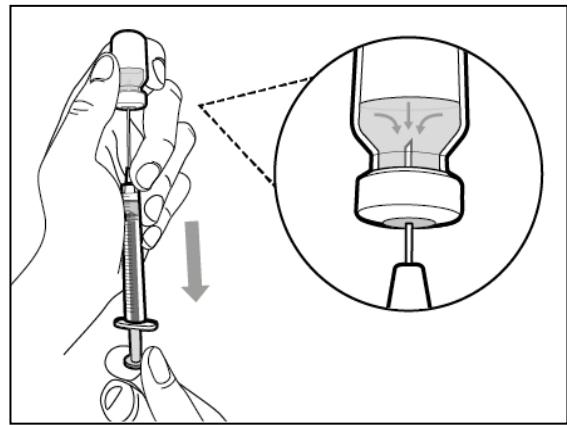


- Capovolga il flaconcino tenendo l'ago collegato alla siringa in posizione.



- Con l'ago rivolto verso l'alto, prema lo stantuffo per iniettare l'aria, precedentemente aspirata nella siringa, **al di sopra del medicinale**.
- Tenga il dito premuto sullo stantuffo della siringa.
- **Non** inietti aria nel medicinale, in quanto potrebbero formarsi delle bolle d'aria o della schiuma al suo interno.

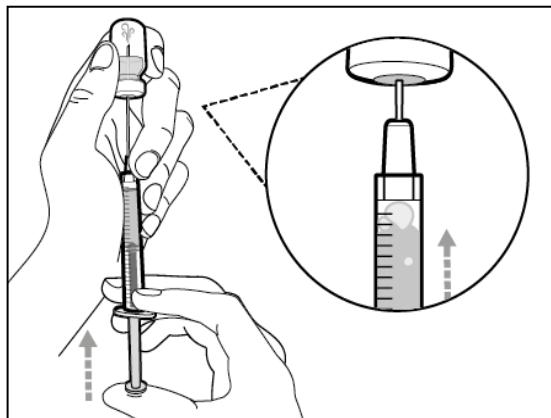
Fase 5. Trasferire il medicinale nella siringa



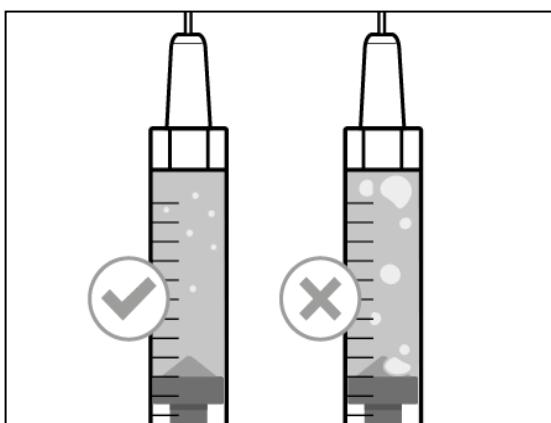
- Sposti la punta dell'ago verso il basso in modo che questa si trovi **al di sotto del livello del medicinale**.
- Con la siringa rivolta verso l'alto, tiri indietro lentamente lo stantuffo per riempire la siringa con una quantità di medicinale superiore a quella necessaria per la dose prescritta.
 - **Mantenga saldamente lo stantuffo** per evitare che torni indietro.
 -
 - Faccia attenzione a non estrarre lo stantuffo dalla siringa.

Importante: se la dose prescritta è superiore alla quantità di Hemlibra contenuta nel flaconcino, **prelevi tutto il medicinale** e passi al **paragrafo “Combinazione di flaconcini”**.

Fase 6. Rimuovere le bolle d'aria



- Tenga l'ago nel flaconcino e controlli la siringa per escludere la presenza di grosse bolle d'aria. Le bolle d'aria di grandi dimensioni possono comportare una riduzione della dose somministrata.



- Elimini le bolle d'aria più grosse picchiettando** delicatamente con le dita sul cilindro della siringa, fino a far salire le bolle d'aria in cima alla siringa. Sposti la punta dell'ago **al di sopra del medicinale** e prema delicatamente lo stantuffo per espellere le bolle d'aria dalla siringa.
 - Se la quantità di medicinale presente nella siringa è pari o inferiore alla dose prescritta, sposti la punta dell'ago **all'interno del medicinale** e tiri indietro lentamente lo stantuffo fino ad ottenere una quantità di medicinale **superiore** a quella necessaria per la **dose prescritta**.
 - Faccia attenzione a non estrarre completamente lo stantuffo dalla siringa.
 - Ripeta i passaggi precedenti fino a rimuovere le bolle d'aria più grosse.

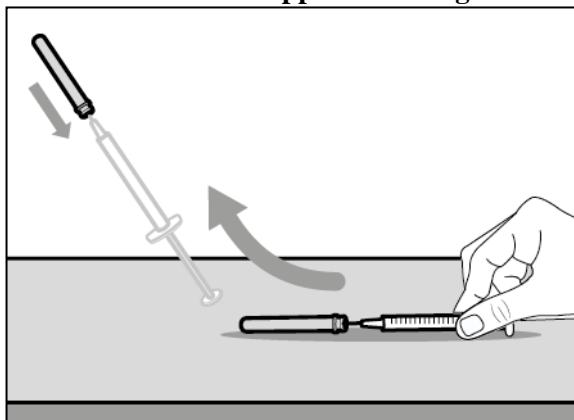
NB: prima di passare alla fase successiva, si accerti che la quantità di medicinale presente nella siringa sia sufficiente a somministrare la dose completa. Se non riesce a prelevare tutto il farmaco, rimetta il flaconcino in posizione verticale per raggiungere la quantità residua.



Non usi l'ago di trasferimento per iniettare il medicinale, in quanto questa operazione potrebbe comportare dolore e sanguinamento.

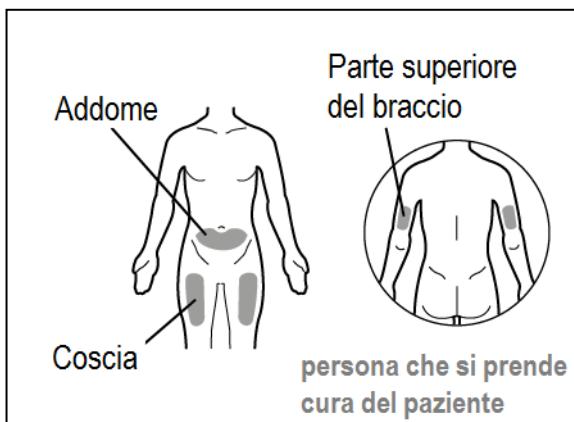
2. INIEZIONE

Fase 7. Rimettere il cappuccio sull'ago di trasferimento



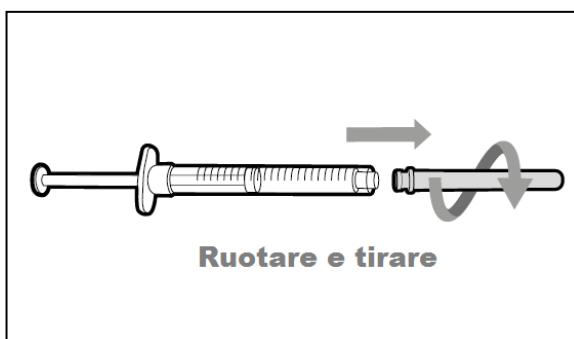
- Tolga dal flaconcino la siringa collegata all'ago di trasferimento.
- **Con una mano, infili l'ago di trasferimento nel cappuccio e lo sollevi per coprire l'ago.**
- Una volta coperto l'ago, spinga con **una mano** il cappuccio dell'ago di trasferimento sulla siringa per fissarlo saldamente, onde evitare di farsi male accidentalmente con l'ago.

Fase 8. Disinfettare la sede di iniezione



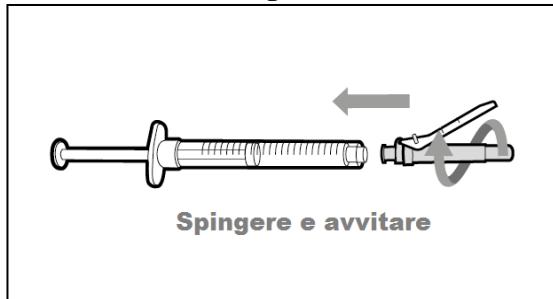
- Scelga la sede di iniezione e la **disinfetti** con una salviettina imbevuta di alcol.

Fase 9. Togliere l'ago di trasferimento utilizzato dalla siringa



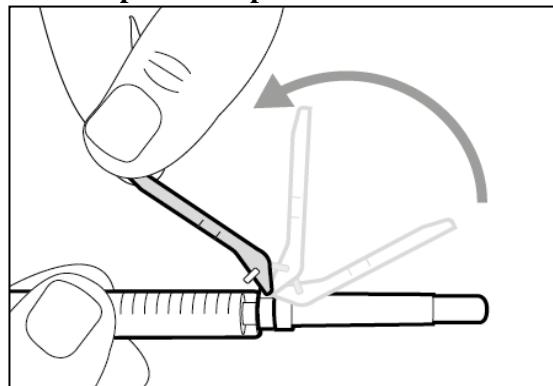
- Tolga l'ago di trasferimento utilizzato dalla siringa ruotandolo in senso antiorario e tirando delicatamente.
- Getti l'ago di trasferimento usato in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

Fase 10. Attaccare l'ago di iniezione alla siringa



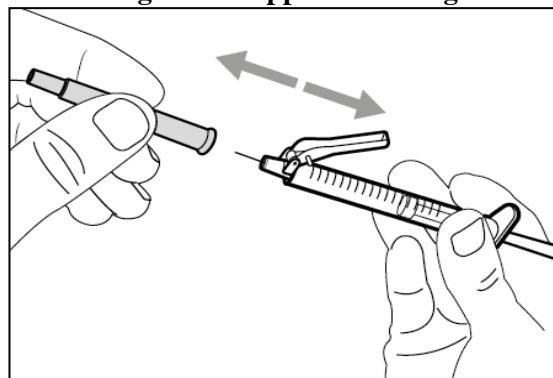
- Spinga l'ago per iniezione sulla siringa ruotandolo in senso orario, fino a quando non sia saldamente fissato.

Fase 11. Spostare la protezione di sicurezza



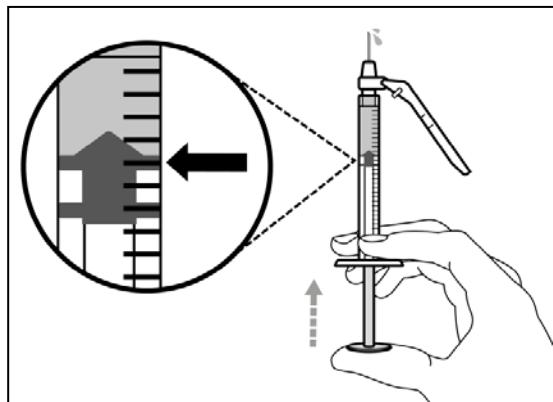
- Allontani la protezione di sicurezza dall'ago spostandola **verso** il corpo della siringa.

Fase 12. Togliere il cappuccio dall'ago di iniezione



- **Con cautela e decisione**, sfilo dalla siringa il cappuccio dell'ago per iniezione.
- Getti il cappuccio in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.
- Non tocchi la punta dell'ago ed eviti che venga a contatto con qualsiasi superficie.
- Dopo aver tolto il cappuccio dell'ago per iniezione, il medicinale nella siringa deve essere iniettato entro 5 minuti.

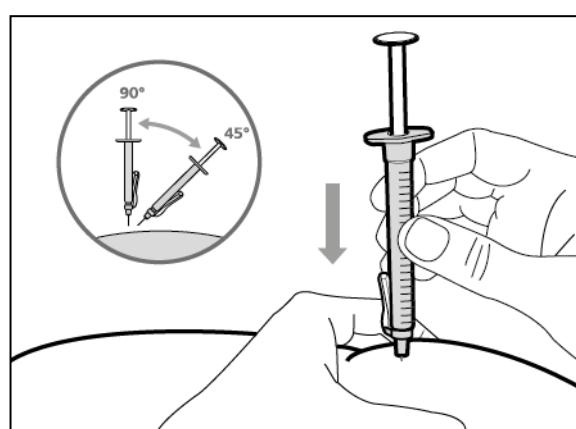
Fase 13. Posizionare lo stantuffo a livello della dose prescritta



- Impugni la siringa tenendo l'ago rivolto verso l'alto e prema lentamente lo stantuffo fino a raggiungere la dose prescritta.

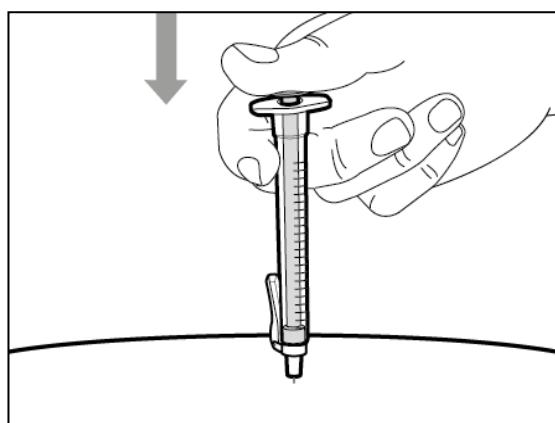
- **Verifichi la dose**, accertandosi che il bordo superiore dello stantuffo sia in linea con la tacca riportata sulla siringa corrispondente alla dose prescritta.

Fase 14. Iniezione sottocutanea (al di sotto della pelle)



- Pizzichi la sede di iniezione prescelta e inserisca interamente l'ago con un'angolazione **da 45° a 90°**, con un movimento rapido e deciso. **Non** impugni né prema lo stantuffo durante l'inserimento dell'ago.
- Mantenga la posizione della siringa e rilasci la sede di iniezione pizzicata.

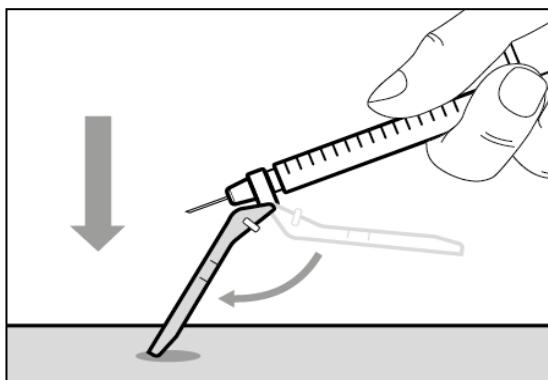
Fase 15. Iniezione del medicinale



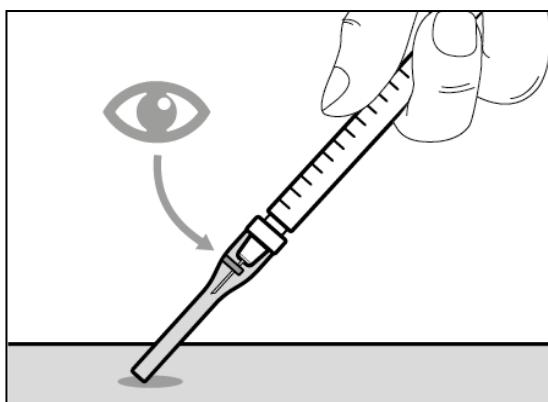
- Inietti lentamente l'intera quantità di medicinale premendo delicatamente lo stantuffo fino a fine corsa.
- Estragga l'ago e la siringa dalla sede di iniezione mantenendo la stessa angolazione usata durante l'inserimento.

3. SMALTIMENTO

Fase 16. Coprire l'ago con la protezione di sicurezza

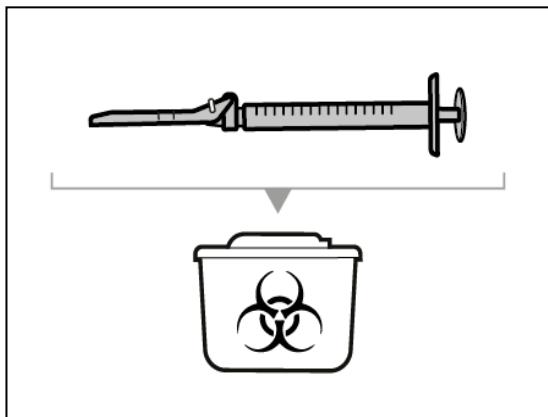


- Sposti in avanti la protezione di sicurezza di 90°, allontanandola dal corpo della siringa.
- **Impugnando la siringa con una mano, prema verso il basso la protezione di sicurezza** su una superficie piana, con un movimento rapido e deciso, fino a udire un “clic”.



- Se non sente alcun “clic”, verifichi che l’ago sia interamente coperto dalla protezione di sicurezza.
- Tenga sempre le dita dietro la protezione di sicurezza e lontano dall’ago.
- **Non** stacchi l’ago per iniezione.

Fase 17. Smaltire la siringa e l’ago

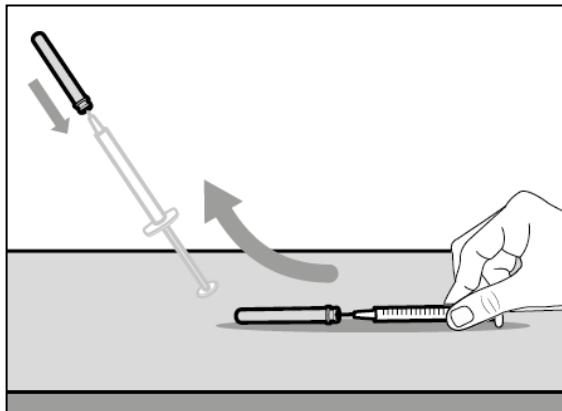


- Riponga gli aghi e le siringhe usati in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti subito dopo l’utilizzo. Per maggiori informazioni, consulti il paragrafo “Smaltimento del medicinale e del materiale”.
- **Non** tenti di rimuovere l’ago per iniezione utilizzato dalla siringa usata.
- **Non** rimetta il cappuccio sull’ago per l’iniezione.
- **Importante:** tenga sempre il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti fuori dalla portata dei bambini.
- Getti tutti i cappucci, i flaconcini, gli aghi e le siringhe usati in un contenitore per rifiuti taglienti o a prova di puntura.

Combinazione di flaconcini

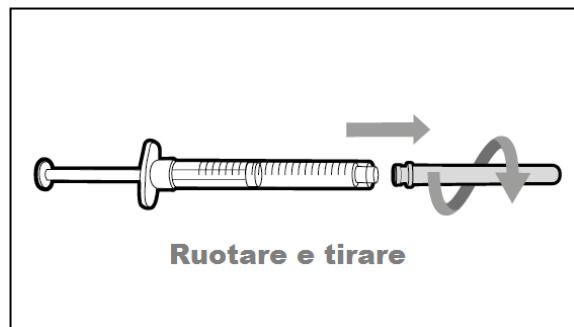
Se per raggiungere la dose prescritta deve usare più di 1 flaconcino, segua questi passaggi dopo aver prelevato il medicinale dal primo flaconcino come descritto nella Fase 5. Dovrà utilizzare un nuovo ago di trasferimento per ciascun flaconcino.

Fase A. Rimettere il cappuccio sull'ago di trasferimento



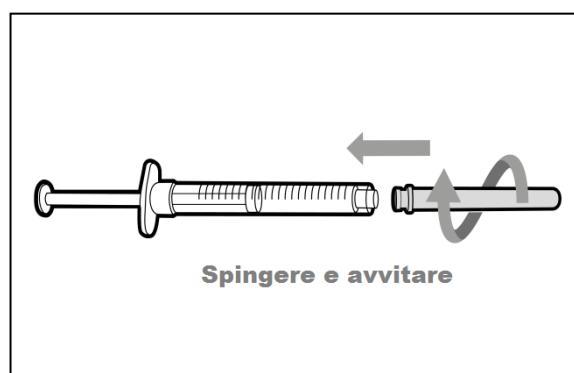
- Estragga la siringa e l'ago di trasferimento dal primo flaconcino.
- **Con una mano, infili** l'ago di trasferimento nel cappuccio e **sollevi** quest'ultimo in modo da coprire l'ago.
- Dopo aver coperto l'ago, prema con **una mano** il cappuccio dell'ago di trasferimento sulla siringa per fissarlo saldamente, in modo da evitare di farsi male accidentalmente con l'ago.

Fase B. Togliere l'ago di trasferimento utilizzato dalla siringa



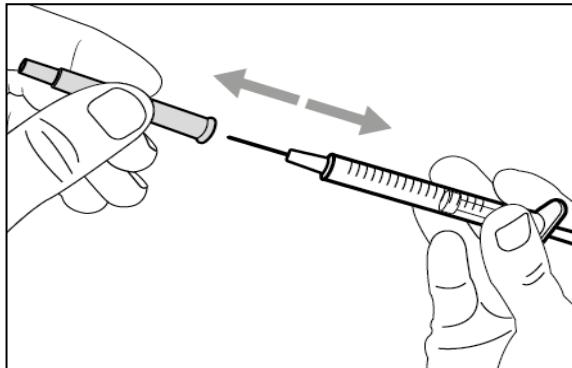
- Tolga l'ago di trasferimento utilizzato dalla siringa ruotandolo in senso antiorario e tirando delicatamente.
- Getti l'ago di trasferimento usato in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

Fase C. Applicare un nuovo ago di trasferimento con filtro sulla siringa



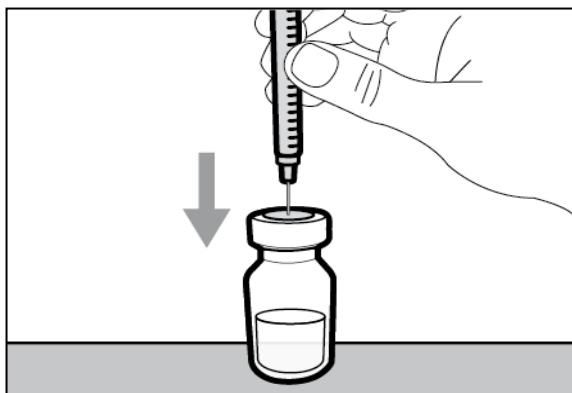
- Spinga un **nuovo** ago di trasferimento sulla stessa siringa ruotandolo in senso orario, fino a quando non sia saldamente fissato.
- Ritragga lentamente lo stantuffo e aspiri un po' d'aria nella siringa.

Fase D. Togliere il cappuccio dell'ago di trasferimento

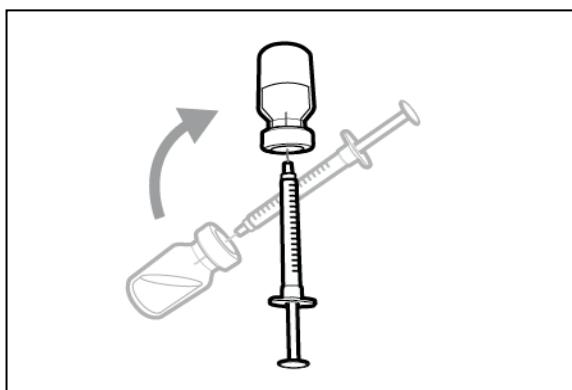


- Impugni il corpo della siringa tenendo il cappuccio dell'ago di trasferimento rivolto verso l'alto.
- Sfilo attentamente ma con decisione il cappuccio dell'ago di trasferimento, tenendolo lontano dal corpo. **Non getti il cappuccio.** Dopo aver trasferito il medicinale, dovrà rimettere il cappuccio sull'ago di trasferimento.
- **Non tocchi** la punta dell'ago.

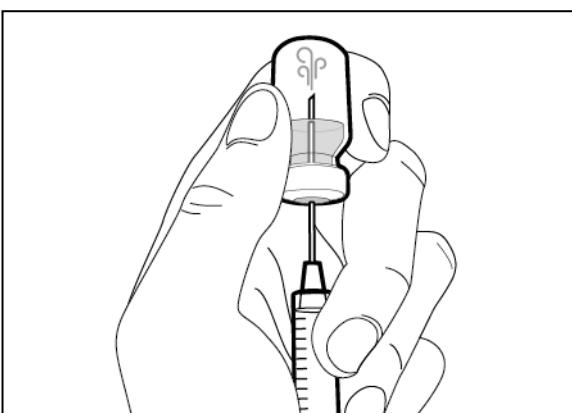
Fase E. Iniettare aria nel flaconcino



- Tenga il nuovo flaconcino su una superficie di lavoro in piano e inserisca il nuovo ago di trasferimento, collegato alla siringa, al centro del tappo del flaconcino.

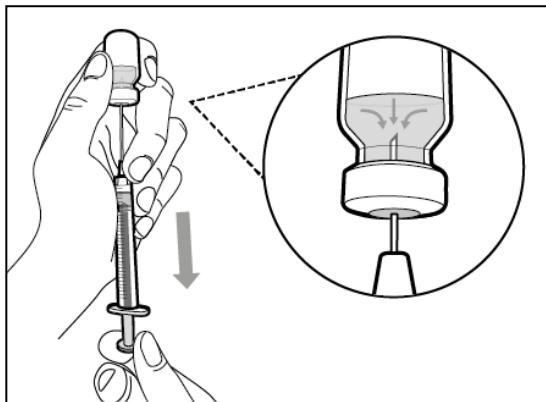


- Capovolga il flaconcino tenendo l'ago collegato alla siringa in posizione.



- Con l'ago rivolto verso l'alto, prema lo stantuffo per iniettare l'aria, precedentemente aspirata nella siringa, **al di sopra del medicinale.**
- Tenga il dito premuto sullo stantuffo della siringa.
- **Non** inietti aria nel medicinale, in quanto potrebbero formarsi delle bolle d'aria o della schiuma al suo interno.

Fase F. Trasferire il medicinale nella siringa



- Sposti la punta dell'ago verso il basso in modo che questa si trovi **al di sotto del livello del medicinale**.
 - Con la siringa rivolta verso l'alto, tiri indietro lentamente lo stantuffo **per riempire la siringa con una quantità di medicinale superiore a quella necessaria per la dose prescritta**.
 - **Mantenga saldamente lo stantuffo** per evitare che torni indietro.
 - Faccia attenzione a non estrarre lo stantuffo dalla siringa.

NB: prima di passare alla fase successiva, si accerti che la quantità di medicinale presente nella siringa sia sufficiente a somministrare la dose completa. Se non riesce a prelevare tutto il medicinale, rimetta il flaconcino in posizione verticale per raggiungere la quantità residua.



Non usi l'ago di trasferimento per iniettare il medicinale, in quanto questa operazione potrebbe comportare dolore e sanguinamento.

Ripeta i passaggi da A a F con ogni flaconcino supplementare, fino a quando non avrà una quantità di medicinale superiore a quella necessaria per la dose prescritta. Una volta terminato, mantenga l'ago di trasferimento all'interno del flaconcino e torni alla Fase 6. "Rimuovere le bolle d'aria". Proseguo con i passaggi rimanenti.

**Opzione
Adattatore per flaconcino con filtro
(per il trasferimento del medicinale dal flaconcino alla siringa)**



Istruzioni per l'uso

Hemlibra

Iniezione

Flaconcino/i monodose

Prima di iniettare Hemlibra, deve leggere, comprendere e seguire le istruzioni per l'uso. L'operatore sanitario deve mostrarle come preparare, misurare e iniettare correttamente Hemlibra prima che lei lo utilizzi per la prima volta. In caso di domande, si rivolga all'operatore sanitario.

Informazioni importanti:

Non utilizzi queste istruzioni quando usa un ago di trasferimento per prelevare Hemlibra dal flaconcino. Queste istruzioni sono destinate esclusivamente all'uso dell'adattatore per flaconcino.

- **Non** si inietti né inietti ad altri il medicinale senza che l'operatore sanitario le abbia prima mostrato come farlo.
- Si assicuri che sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino vi sia la denominazione Hemlibra.
- Prima di aprire il flaconcino, ne legga l'etichetta per accertarsi di disporre della/e formulazione/i del medicinale corretta/e per somministrare la dose prescritta per lei. Potrebbe essere necessario usare più di 1 flaconcino per somministrarsi la dose corretta.
- Verifichi la data di scadenza riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino. **Non** usi il medicinale se la data di scadenza è stata superata.
- **Usi il flaconcino una sola volta.** Dopo aver iniettato la dose, getti la quantità residua inutilizzata di Hemlibra presente nel flaconcino. **Non** conservi il medicinale inutilizzato nel flaconcino per riutilizzarlo in futuro.
- **Usi soltanto le siringhe, gli adattatori per flaconcini e gli aghi per iniezione prescritti dall'operatore sanitario.**
- **Usi le siringhe, gli adattatori per flaconcini e gli aghi per iniezione esclusivamente una sola volta.** Getti eventuali cappucci, flaconcini, adattatori per flaconcini, siringhe e aghi usati.
- Se la dose prescritta è superiore a 2 mL, dovrà eseguire più di una iniezione sottocutanea di Hemlibra; contatti l'operatore sanitario per ricevere istruzioni in merito all'iniezione.
- Deve iniettare Hemlibra esclusivamente sotto la pelle.

Conservazione dei flaconcini di Hemlibra:

- Conservi il flaconcino in frigorifero (a una temperatura compresa fra 2 °C e 8 °C). **Non** congelare.
- Conservi il flaconcino nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Una volta tolto dal frigorifero, il flaconcino chiuso può essere conservato a temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 30 °C) per un massimo di 7 giorni. Dopo la conservazione a temperatura ambiente, i flaconcini chiusi possono essere rimessi in frigorifero. Il tempo totale fuori dal frigorifero e a temperatura ambiente non deve superare i 7 giorni.
- Scarti i flaconcini che sono stati conservati a temperatura ambiente per più di 7 giorni o esposti a temperature superiori a 30 °C.
- Conservi i flaconcini fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Tolga il flaconcino dal frigorifero 15 minuti prima dell'uso e lasci che raggiunga la temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 30 °C) prima di preparare l'iniezione.
- **Non agiti** il flaconcino.

Conservazione degli adattatori per flaconcini, degli aghi e delle siringhe:

- Conservi l'adattatore per flaconcino, l'ago per iniezione e la siringa in un luogo asciutto.
- Conservi l'adattatore per flaconcino, l'ago per iniezione e la siringa fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Ispezione del medicinale e del materiale:

- Raccolga tutto il materiale indicato di seguito per preparare ed effettuare l'iniezione.
- **Verifichi** la data di scadenza riportata sulla scatola, sull'etichetta del flaconcino e sul materiale elencato di seguito. **Non** usi il medicinale e i dispositivi se la data di scadenza è stata superata.
- **Non usi** il flaconcino:
 - se il medicinale risulta torbido, non limpido o colorato.
 - se il medicinale contiene particelle.
 - in mancanza della ghiera che ricopre la chiusura.
- Ispezioni il materiale per escludere eventuali danni. **Non** usi il materiale se appare danneggiato o se è caduto.
- Appoggi il materiale su una superficie di lavoro piana, pulita e ben illuminata.

Inclusi nella confezione:

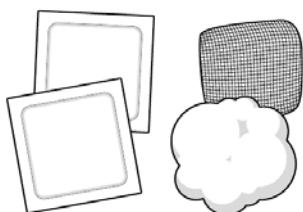


- **Flaconcino contenente il medicinale**



- **Istruzioni per l'uso di Hemlibra**

Non inclusi nella confezione:



- **Salviettine imbevute di alcol**

NB: qualora debba usare più di 1 flaconcino per iniettare la dose prescritta, utilizzzi una nuova salviettina imbevuta di alcol per ogni flaconcino.

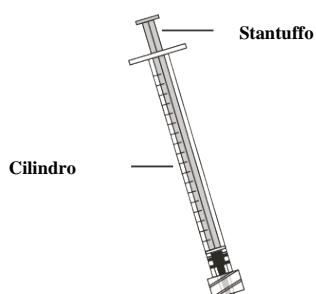
- **Garza**
- **Batuffolo di cotone**



- **Adattatore per flaconcino con filtro** (da aggiungere sulla parte superiore del flaconcino).

NB: Viene utilizzato per trasferire il medicinale dal flaconcino alla siringa. Qualora necessiti di più di 1 flaconcino per iniettare la dose prescritta, è necessario che utilizzi un nuovo adattatore per ogni flaconcino.

⚠ Non inserisca l'ago per iniezione nell'adattatore per flaconcino.



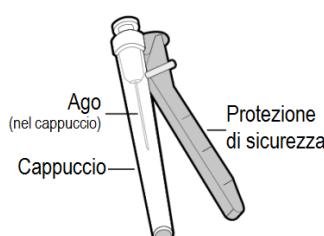
- **Siringa con stantuffo a ridotto spazio morto (LDS)**

Importante:

- Per l'iniezione di una dose fino a 1 mL, usi una **siringa LDS da 1 mL**.

- Per l'iniezione di una dose superiore a 1 mL, usi una **siringa LDS da 2 mL o 3 mL**.

NB: non usi siringhe LDS da 2 mL o 3 mL per dosi fino a 1 mL.



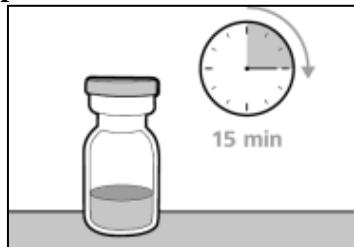
- Ago per iniezione con protezione di sicurezza (utilizzato per somministrare il medicinale).

- **Non** usi l'ago per iniezione nell'adattatore per flaconcino o **non** usi l'ago per iniezione per prelevare il medicinale dal flaconcino.

- **Contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti**

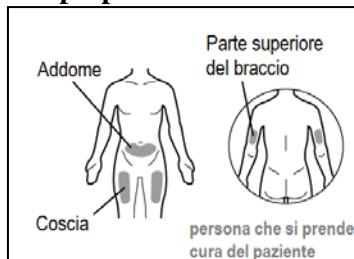


Preparazione:



- Prima dell'uso, appoggi il o i flaconcini su una superficie piana e pulita, al riparo dalla luce diretta del sole, per circa 15 minuti, lasciando che raggiunga/no la temperatura ambiente.
- **Non** tenti di riscaldare il flaconcino in altri modi.
- **Si lavi** accuratamente **le mani** con acqua e sapone.

Scelta e preparazione della sede di iniezione:



- Disinfetti l'area della sede di iniezione prescelta con una salviettina imbevuta di alcol.
- Lasci asciugare la pelle per circa 10 secondi.
- **Non** tocchi, sventoli né soffi sull'area disinfeccata prima dell'iniezione.

Per l'iniezione può utilizzare:

- La coscia (parte frontale centrale).
- L'area in corrispondenza dello stomaco (addome), fatta eccezione per i 5 cm attorno all'ombelico.
- La parte superiore esterna del braccio (solo se l'iniezione viene somministrata da una persona che si prende cura del paziente).
- Utilizzi una sede di iniezione diversa per ogni iniezione, ad almeno 2,5 cm di distanza dall'area usata per l'iniezione precedente.
- **Non** inietti il medicinale in zone che potrebbero essere soggette a irritazione per via di una cintura o di una fascia in vita.
- **Non** inietti il medicinale in corrispondenza di nei, cicatrici, lividi o aree in cui la pelle è dolorante, arrossata, indurita o lesionata.

Preparazione della siringa per l'iniezione:

- Una volta riempita la siringa con il medicinale, l'iniezione deve essere eseguita immediatamente.
- Dopo aver tolto il cappuccio dell'ago per iniezione, il medicinale nella siringa deve essere iniettato sotto la pelle entro 5 minuti.
- Dopo aver tolto il cappuccio, **non** tocchi gli aghi esposti e non li appoggi su alcuna superficie.
- **Non** usi la siringa qualora l'ago venga a contatto con una superficie.

Informazioni importanti dopo l'iniezione:

- **Se sono presenti gocce di sangue in corrispondenza della sede di iniezione, prema un batuffolo di cotone o una garza sterile sulla sede di iniezione per almeno 10 secondi fino ad arrestare il sanguinamento.**
- Se è presente un livido (una piccola area con perdita di sangue al di sotto della pelle), è possibile applicare una borsa del ghiaccio sulla sede premendo delicatamente. Se il sanguinamento non si arresta, contatti l'operatore sanitario.
- **Non** sfreghi la sede di iniezione dopo la somministrazione.

Smaltimento del medicinale e del materiale:

Importante: tenga sempre il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti fuori dalla portata dei bambini.

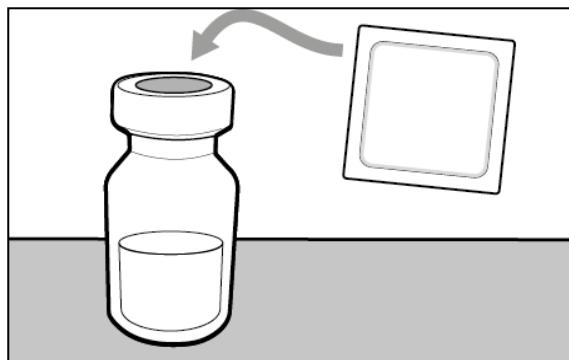
- **Getti tutti i cappucci, i flaconcini, gli adattatori per flaconcini, gli aghi e le siringhe usati in un contenitore per rifiuti taglienti o a prova di puntura.**
- Riponga gli adattatori per flaconcini, gli aghi e le siringhe usati in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti subito dopo l'utilizzo. **Non** getti cappucci, flaconcini, aghi e siringhe sfusi nei rifiuti domestici.
- Se non dispone di un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti, può usare un contenitore destinato alla raccolta di tipo domestico:
 - realizzato in plastica rinforzata.
 - richiudibile con un coperchio ermetico e a prova di puntura, che impedisca la fuoriuscita dei rifiuti taglienti.
 - che stia in posizione verticale e sia stabile durante l'uso.
 - anti-perdite.
 - adeguatamente etichettato con un'avvertenza indicante la presenza di rifiuti pericolosi all'interno del contenitore.
- Quando il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti sarà quasi pieno, dovrà seguire le normative locali per il corretto smaltimento del contenitore.
- **Non** getti il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti usato nei rifiuti domestici, eccetto qualora ciò sia ammesso dalle normative locali. **Non** ricicli il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

1. PREPARAZIONE

Fase 1. Togliere il cappuccio del flaconcino e detergere la parte superiore

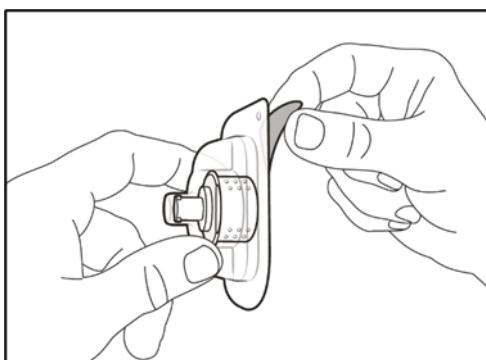


- Tolga il cappuccio del/i flaconcino/i.
- Getti il cappuccio del/i flaconcino/i nel contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

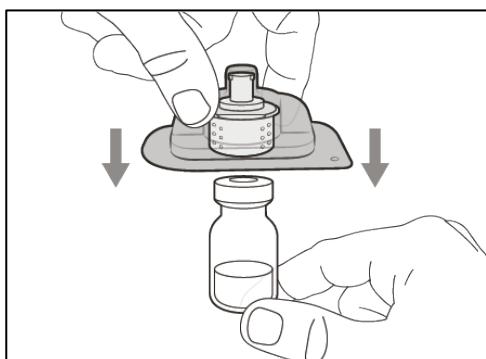


- Disinfetti la parte superiore della chiusura del/i flaconcino/i con una salviettina imbevuta di alcol.

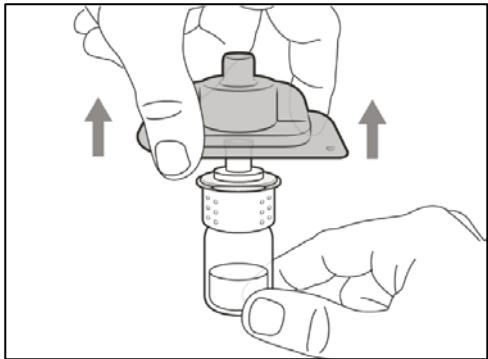
Fase 2. Inserire l'adattatore sul flaconcino



- Rimuova la pellicola posteriore per aprire la confezione blister.
- ⚠️** Non estragga l'adattatore per flaconcino dal blister di plastica trasparente.

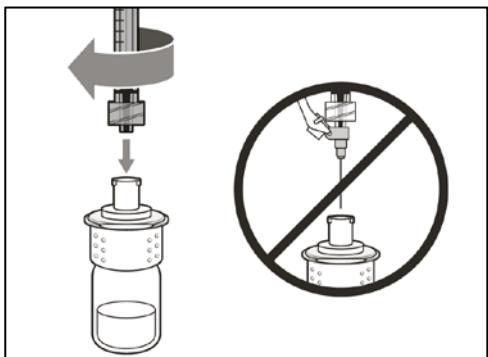


- Prema con decisione il blister di plastica con l'adattatore per flaconcino sul flaconcino, fino a udire un “clic”.



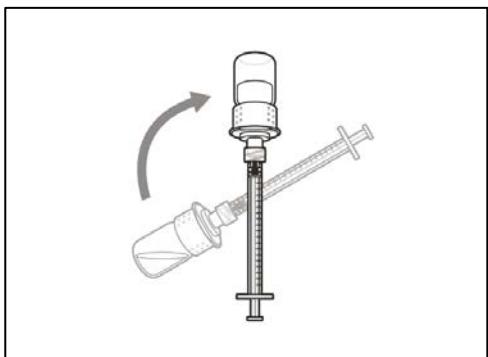
- Rimuova e getti il blister di plastica.
- **Non** tocchi la punta dell'adattatore per flaconcino.

Fase 3. Collegare la siringa all'adattatore per flaconcino

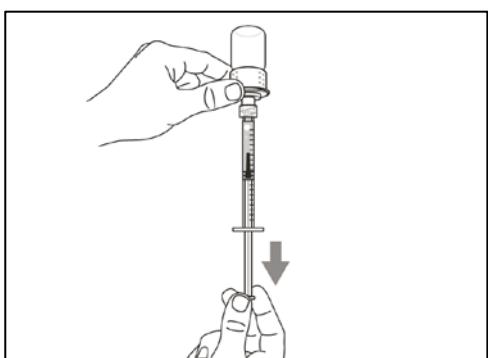


- **Rimuova il cappuccio della siringa** (se richiesto).
- **Springa e avviti in senso orario la siringa** sull'adattatore per flaconcino fino a quando non sia saldamente collegata.
- **Non** introduca l'ago per iniezione nell'adattatore per flaconcino.

Fase 4. Trasferire il medicinale alla siringa



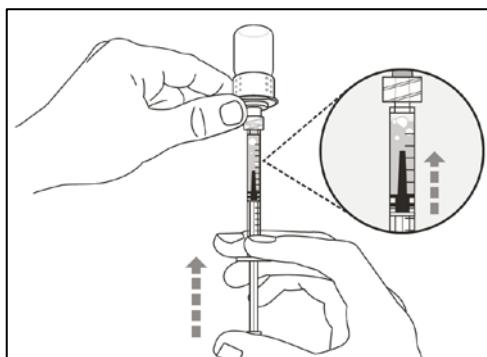
- Mantenga l'adattatore per flaconcino collegato alla siringa e capovolga il flaconcino.



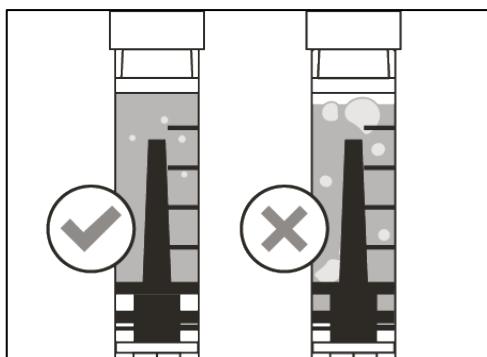
- Con la siringa rivolta verso l'alto, tiri indietro lentamente lo stantuffo **per riempire la siringa con una quantità di medicinale superiore a quella necessaria per la dose prescritta.**
- **Mantenga saldamente lo stantuffo** per evitare che torni indietro.
- Faccia attenzione a non estrarre lo stantuffo dalla siringa.

Importante: se la dose prescritta è superiore alla quantità di Hemlibra contenuta nel flaconcino, **prelevi tutto il medicinale** e passi al **paragrafo “Combinazione di flaconcini”**.

Fase 5. Rimuovere le bolle d'aria



- Tenga il flaconcino attaccato alla siringa e **controlli la siringa per escludere la presenza di grosse bolle d'aria**. Le bolle d'aria di grandi dimensioni possono comportare una riduzione della dose somministrata.

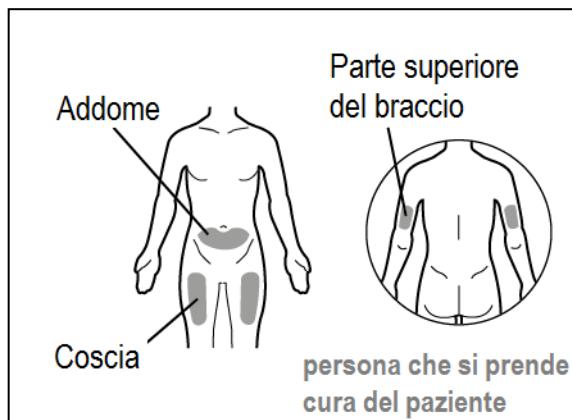


- **Elimini le bolle d'aria più grosse picchiettando** delicatamente con le dita sul cilindro della siringa, fino a far salire le bolle d'aria in cima alla siringa. **Prema delicatamente lo stantuffo** per espellere le bolle d'aria dalla siringa.
 - Se la quantità di medicinale presente nella siringa è pari o inferiore alla dose prescritta, tiri indietro lentamente lo stantuffo fino ad ottenere una quantità di medicinale **superiore** a quella necessaria per la **dose prescritta**.
 - Faccia attenzione a non estrarre completamente lo stantuffo dalla siringa.
 - Ripeta i passaggi precedenti fino a rimuovere le bolle d'aria più grosse.

NB: prima di passare alla fase successiva, si accerti che la quantità di medicinale presente nella siringa sia sufficiente a somministrare la dose completa.

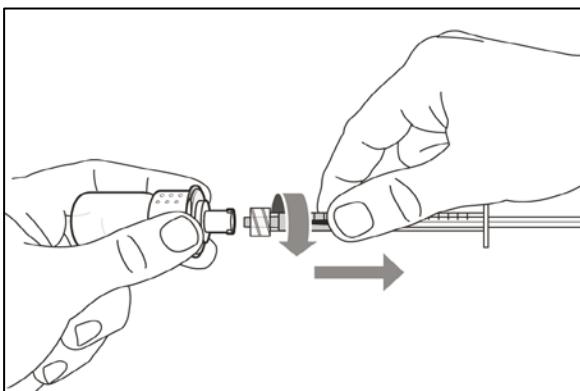
2. INIEZIONE

Fase 6. Disinfettare la sede di iniezione



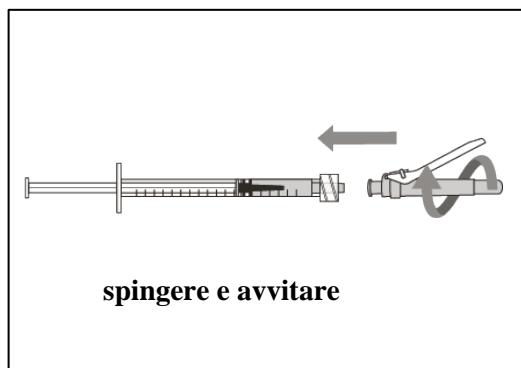
- Scelga la sede di iniezione e la **disinfetti** con una salviettina imbevuta di alcol.

Fase 7. Togliere la siringa dall'adattatore per flaconcino



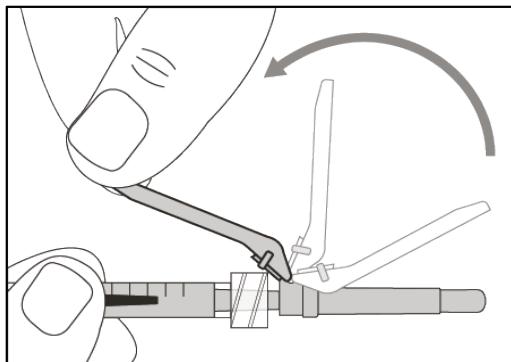
- Tolga la siringa dall'adattatore per flaconcino ruotandola in senso antiorario e tirando delicatamente.
- Getti il flaconcino/l'adattatore per flaconcino utilizzato in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

Fase 8. Attaccare l'ago per iniezione alla siringa



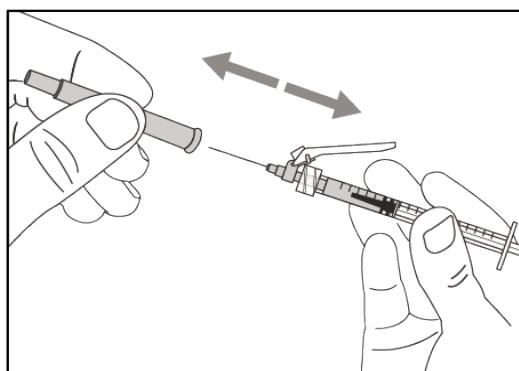
- Spinga l'ago per iniezione sulla siringa ruotandolo in senso orario, fino a quando non sia saldamente fissato.
- **Non** introduca l'ago per iniezione nell'adattatore per flaconcino e non utilizzi l'ago per iniezione per prelevare il medicinale dal flaconcino.

Fase 9. Spostare la protezione di sicurezza



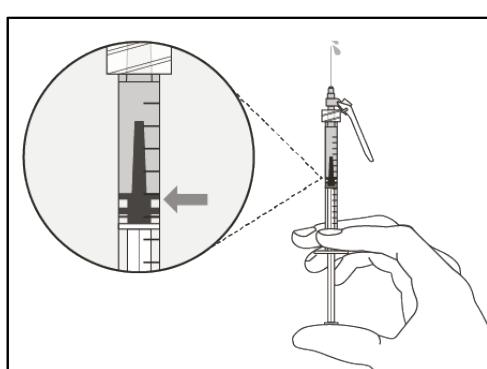
- Allontani la protezione di sicurezza dall'ago spostandola **verso** il corpo della siringa.

Fase 10. Togliere il cappuccio dall'ago di iniezione



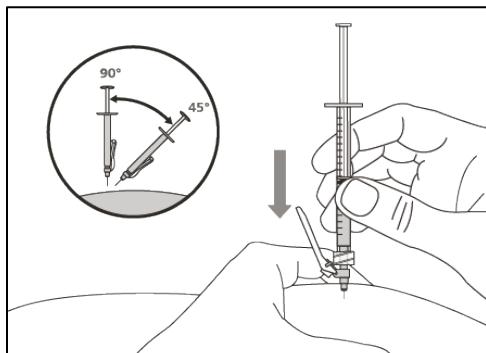
- **Con cautela e decisione**, sfili dalla siringa il cappuccio dell'ago per iniezione.
- Getti il cappuccio in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.
- **Non** tocchi la punta dell'ago ed eviti che venga a contatto con qualsiasi superficie.
- Dopo aver tolto il cappuccio dell'ago per iniezione, il medicinale nella siringa deve essere iniettato entro 5 minuti.

Fase 11. Posizionare lo stantuffo a livello della dose prescritta



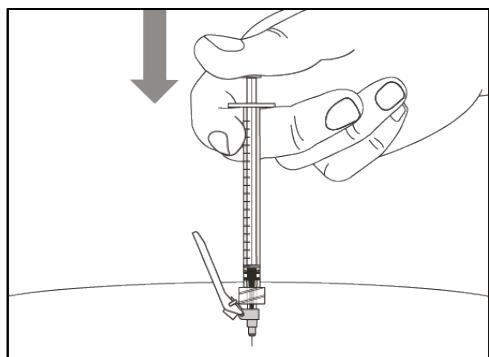
- Impugni la siringa tenendo l'ago rivolto verso l'alto e prema lentamente lo stantuffo fino a raggiungere la dose prescritta.
- **Verifichi la dose**, accertandosi che il bordo superiore dello stantuffo sia in linea con la tacca riportata sulla siringa corrispondente alla dose prescritta.

Fase 12. Iniezione sottocutanea (al di sotto della pelle)



- Pizzichi la sede di iniezione prescelta e inserisca interamente l'ago con un'angolazione **da 45° a 90°**, con un movimento rapido e deciso. **Non** impugni né prema lo stantuffo durante l'inserimento dell'ago.
- Mantenga la posizione della siringa e rilasci la sede di iniezione pizzicata.

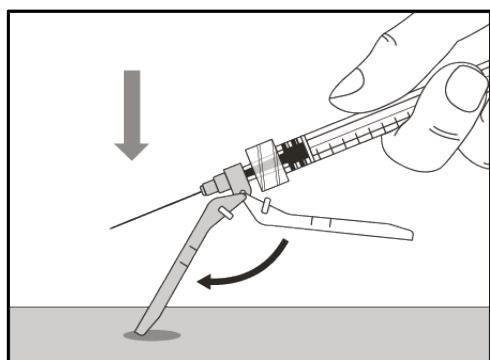
Fase 13. Iniezione del medicinale



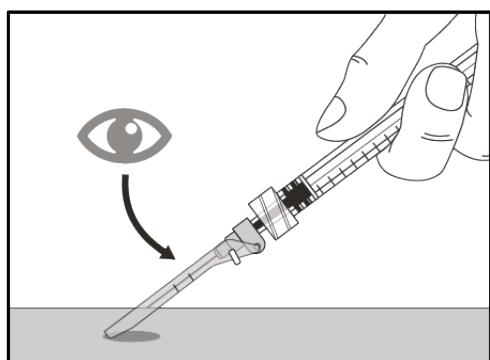
- Inietti lentamente l'intera quantità di medicinale premendo delicatamente lo stantuffo fino a fine corsa.
- Estragga l'ago e la siringa dalla sede di iniezione mantenendo la stessa angolazione usata durante l'inserimento.

3. SMALTIMENTO

Fase 14. Coprire l'ago con la protezione di sicurezza

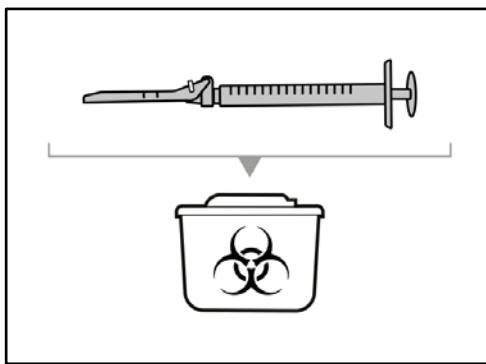


- Sposti in avanti la protezione di sicurezza di 90°, allontanandola dal corpo della siringa.
- **Impugnando la siringa con una mano, prema verso il basso la protezione di sicurezza** su una superficie piana, con un movimento rapido e deciso, fino a udire un "clic".



- Se non sente alcun "clic", verifichi che l'ago sia interamente coperto dalla protezione di sicurezza.
- Tenga sempre le dita dietro la protezione di sicurezza e lontano dall'ago.
- **Non** stacchi l'ago per iniezione.

Fase 15. Smaltire la siringa e l'ago

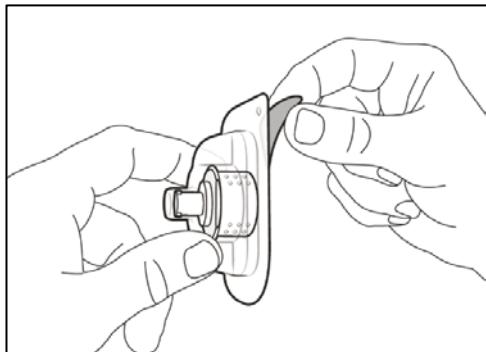


- Riponga gli aghi e le siringhe usati in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti subito dopo l'utilizzo. Per maggiori informazioni, consulti il paragrafo "Smaltimento del medicinale e del materiale".
- **Non** tenti di rimuovere l'ago per iniezione utilizzato dalla siringa usata.
- **Non** rimetta il cappuccio sull'ago per l'iniezione.
- **Importante:** tenga sempre il contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti fuori dalla portata dei bambini.
- Getti tutti i cappucci, i flaconcini, gli adattatori per flaconcini gli aghi e le siringhe usati in un contenitore per rifiuti taglienti o a prova di puntura.

Combinazione di flaconcini

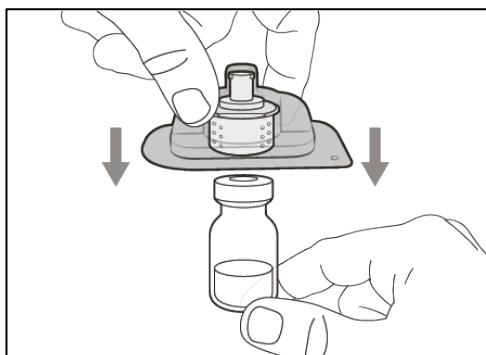
Se per raggiungere la dose prescritta deve usare più di 1 flaconcino, segua questi passaggi dopo aver prelevato il medicinale dal primo flaconcino come descritto nella Fase 4. Dovrà utilizzare un nuovo adattatore per flaconcino per ciascun flaconcino.

Fase A. Inserire un nuovo adattatore in un nuovo flaconcino

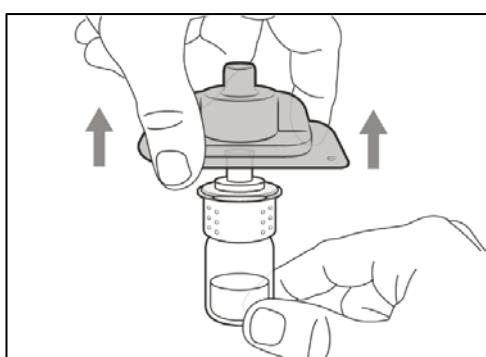


- Rimuova la pellicola posteriore per aprire la confezione blister.

! **Non** estraiga l'adattatore per flaconcino dal blister di plastica trasparente.

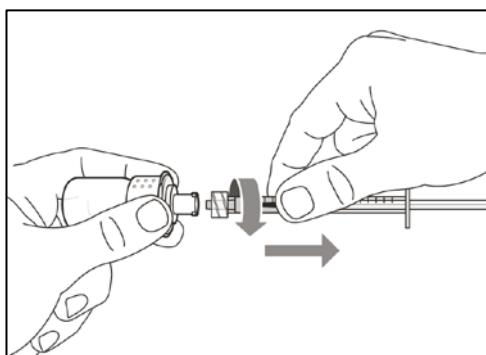


- Prema con decisione il blister di plastica con l'adattatore per flaconcino sul nuovo flaconcino, fino a udire un "clic".



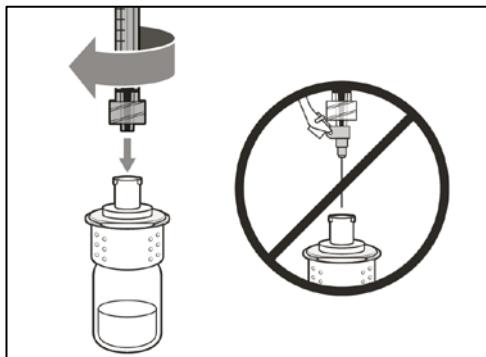
- Rimuova e getti il blister di plastica.
- Non** tocchi la punta dell'adattatore per flaconcino.

Fase B. Togliere la siringa dall'adattatore per flaconcino usato



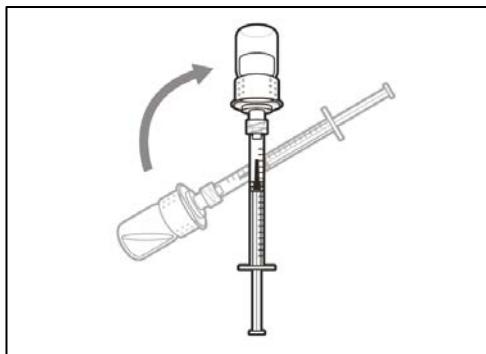
- Tolga la siringa dall'adattatore per flaconcino usato ruotandola in senso antiorario e tirando delicatamente.
- Getti il flaconcino/l'adattatore per flaconcino usato in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

Fase C. Collegare la siringa al nuovo adattatore per flaconcino

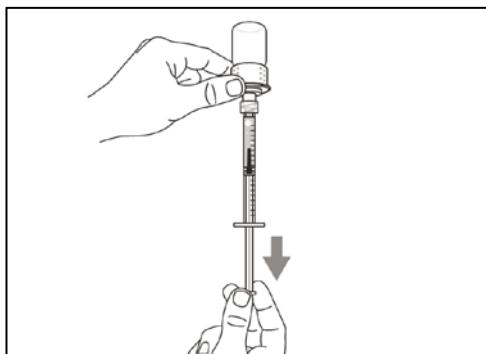


- **Spinga e avviti in senso orario la siringa** sul nuovo adattatore per flaconcino fino a quando non sia saldamente collegata.

Fase D. Trasferire il medicinale alla siringa



- Mantenga l'adattatore per flaconcino collegato alla siringa e capovolga il flaconcino.



- Con la siringa rivolta verso l'alto, tiri indietro lentamente lo stantuffo **per riempire la siringa con** una quantità **di medicinale** superiore a quella necessaria per la dose prescritta.
 - **Mantenga saldamente lo stantuffo** per evitare che torni indietro.
 - Faccia attenzione a non estrarre lo stantuffo dalla siringa.

NB: prima di passare alla fase successiva, si accerti che la quantità di medicinale presente nella siringa sia sufficiente a somministrare la dose completa.

Ripeta le fasi da A a D con ogni flaconcino supplementare, fino ad avere una quantità di medicinale superiore a quella necessaria per la dose prescritta. Una volta terminato, tenga l'adattatore per flaconcino sul flaconcino e torni alla Fase 5 “Rimuovere le bolle d'aria”. Proseguo con le fasi rimanenti.